



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Carla Sofia Vivas Pereira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Artificial Intelligence and Machine Learning in Pharmaceutical Sciences” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Leite e Silva, da Dra. Ana Plácido e da Professora Doutora Cláudia Cavadas apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Carla Sofia Vivas Pereira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Artificial Intelligence and Machine Learning in Pharmaceutical Sciences”, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Leite e Silva, da Dra. Ana Plácido e da Professora Doutora Cláudia Cavadas e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2019

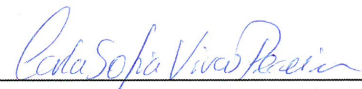


UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Eu, Carla Sofia Vivas Pereira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2014228082, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Artificial Intelligence and Machine Learning in Pharmaceutical Sciences” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 05 de setembro de 2019.

A handwritten signature in blue ink, reading "Carla Sofia Vivas Pereira", is written over a horizontal line.

(Carla Sofia Vivas Pereira)

“Most people in the world don’t really use their brains to think.
And people who don’t think are the ones who don’t listen to others.”

Haruki Murakami, *in* 1Q84

Agradecimentos

A Coimbra, a minha segunda casa durante estes cinco anos, que me viu crescer.

Aos meus pais e à minha irmã, pelo apoio e confiança que me deram, mesmo nos momentos mais difíceis, sendo pilares para mim.

Ao Jorge, por ser uma presença constante de apoio e descontração.

Ao Bruno e ao Encolhe, por me fazerem rir e alegrarem a minha vida. Pelo bom humor e por me moverem a fazer coisas impensáveis. Pelo nosso BBC.

Ao Sara, à Patrícia, à Grace e ao Snow, pela boa disposição e terem feito parte da minha vida. Pela amizade.

À Joana e ao Miguel, por toda a animação e amizade, que chegaram na melhor altura.

Ao Kevin, por para além de ser o melhor padrinho que podia pedir, é também das melhores pessoas.

Ao Amado, à Esteves, à Rita, à Chá-Chá e à Sofia, por todos os desafios, emoções e bons momentos passados.

Ao NEF/AAC, por ter feito parte da minha vida durante todo o meu percurso académico. Por ter sido uma segunda família.

À Professora Doutora Cláudia Cavadas, pela disponibilidade e orientação, durante esta importante e final fase.

Às equipas da Farmácia Coimbra e dos Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto, pela integração e disponibilidade, pelos bons momentos de que são feitos os estágios.

A todos os que estão na minha vida e aos que por mim passaram e me marcaram. A todas as experiências, boas e más, que me permitiram crescer e ser quem sou atualmente.

A vós. A nós. Um eterno obrigado.

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Resumo	9
Abstract	9
Acrónimos e Siglas.....	10
1. Introdução.....	11
2. Análise do Estágio.....	12
2.1. Forças	12
2.1.1. Aprendizagem Por Fases.....	12
2.1.2. Equipa Jovem	12
2.1.3. Fidelização	13
2.1.4. Formação Contínua	13
2.1.5. Grande Afluência	13
2.1.6. Localização e Funcionamento	13
2.1.7. Verificação de Receitas Manuais	14
2.1.8. Robot.....	14
2.2. Fraquezas	14
2.2.1. Falta de Critério em Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Venda Exclusiva em Farmácia	14
2.2.2. Preparação de Manipulados	15
2.2.3. Produtos de Uso Veterinário	15
2.2.4. Tipo de Utentes.....	15
2.3. Oportunidades	16
2.3.1. Dermofarmácia, Cosmética e Puericultura	16
2.3.2. Parafarmácias.....	16
2.3.3. Testes Rápidos	17
2.4. Ameaças.....	17
2.4.1. Parafarmácias.....	17
2.4.2. Informação do Preço nas Receitas Sem Papel	17
2.4.3. Recusa de Utentes a Serem Atendidos Por Estagiários	18

3. Caso Prático.....	18
4. Conclusão	19
Referências Bibliográficas	20
Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar	
Resumo	22
Abstract	22
Acrónimos e Siglas.....	23
1. Introdução.....	24
2. Análise do Estágio	25
2.1. Forças	25
2.1.1. Acompanhamento Contínuo e Faseado.....	25
2.1.2. Funcionamento dos Serviços Farmacêuticos	25
2.1.3. Organização	27
2.1.4. Preparações Não Estéreis	28
2.2. Fraquezas	28
2.2.1. Curta Duração do Estágio.....	28
2.2.2. Distribuição em Ambulatório.....	29
2.3. Oportunidades	29
2.3.1. Ensaios Clínicos	29
2.3.2. Preparações Parentéricas	29
2.3.3. Reconciliação Terapêutica.....	29
2.3.4. Reuniões Clínicas.....	30
2.4. Ameaças	30
2.4.1. Incumprimento de Horário Por Parte dos Serviços do Hospital.....	30
2.4.2. Sistema Informático	30
3. Conclusão	31
Referências Bibliográficas	32
Anexos	33

Parte III – Monografia Artificial Intelligence and Machine Learning in Pharmaceutical Sciences

Resumo	36
Abstract	36
Abbreviations and Acronyms.....	37
1. Introduction.....	38
2. Artificial Intelligence	39
2.1. Machine Learning.....	39
2.1.1. Supervised Learning	39
2.1.2. Unsupervised Learning.....	40
2.1.3. Reinforcement Learning.....	41
2.2. Deep Learning	42
3. Drug Development.....	43
3.1. Applications in drug discovery and development.....	44
3.1.1. Target identification and validation	44
3.1.2. Compound screening and lead discovery	47
3.1.3. Preclinical development	51
3.1.4. Clinical development	53
3.2. DREAM Challenges	54
3.3. TensorFlow.....	55
3.4. MELLODDY.....	55
4. Regulatory Agencies and Data Protection.....	56
4.1. AI4EU	57
4.2. Medical devices regulations	58
5. Ethical and Social Issues	58
5.1. Observatory on Society and Artificial Intelligence.....	59
6. The Limits of Artificial Intelligence.....	60
7. Concluding remarks.....	61
References.....	63

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Sob orientação da Dra. Ana Silva e Leite

Resumo

A Farmácia Comunitária é uma das áreas com maior número de farmacêuticos no ativo. Como parte da conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, os estudantes do último ano devem, no segundo semestre, frequentar o estágio curricular nesta área, durante um período obrigatório.

Por forma a cumprir esta parte fulcral do curso, foi realizado o estágio na Farmácia Coimbra, uma farmácia localizada no centro comercial Coimbra Shopping.

O presente documento pretende analisar a experiência vivida ao longo do estágio, através da análise SWOT, enaltecendo as forças, fraquezas, oportunidades e ameaças sentidos neste. Para além da análise, apresenta-se também no relatório um caso clínico tratado durante um atendimento no estágio.

Palavras-chave: Análise SWOT, Farmácia Comunitária.

Abstract

Community Pharmacy is one of the areas with the largest number of active pharmacists. As part of finishing the Master's Degree in Pharmaceutical Sciences, the senior students should, in the second semester, attend the curricular internship in Community Pharmacy, for a mandatory period.

In order to fulfill this core part of the course, the internship was held at Farmácia Coimbra, a pharmacy located in the Coimbra Shopping mall.

This document aims to analyze the experience lived during the internship, through SWOT analysis, highlighting the strengths, weaknesses, opportunities and threats felt. In addition to the analysis, this report also presents a clinical case treated during the internship.

Keywords: Community Pharmacy, SWOT analysis.

Acrónimos e Siglas

DCI – Denominação Comum Internacional

FC – Farmácia Coimbra

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

ISEC – Instituto Superior de Engenharia de Coimbra

MG – Medicamento Genérico

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MNSRM-EF – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de Venda Exclusiva em Farmácia

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

OTC – *Over The Counter*

RM – Receita Manual

RSP – Receitas Sem Papel

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

O farmacêutico é um profissional de saúde com conhecimentos e formação variados, o que permite que exerça a sua profissão em diversas áreas. Com o passar dos anos, verifica-se que em Portugal o número de farmacêuticos tem aumentado, aumentando também o número de serviços personalizados em que este atua¹. O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é vasto e contempla diversas áreas de atuação do farmacêutico. No segundo semestre do último ano, os alunos realizam o Estágio Curricular. Este, tem como componente obrigatória a de Farmácia Comunitária, que é a área de atuação com maior número de farmacêuticos no ativo¹, sendo importante experienciá-la.

A atividade do farmacêutico comunitário tem sido moldada e este tem-se adaptado continuamente. Cada vez mais são realizados serviços de apoio ao cidadão, tendo sempre em vista a personalização do atendimento de cada utente e prestação de cuidados de saúde ao mesmo².

O estágio em farmácia comunitária permite, então, a assimilação e melhoria de competências para interação e aconselhamento de utentes, assim como a promoção do uso racional do medicamento e da saúde. O estágio decorreu entre os meses de janeiro e abril, na Farmácia Coimbra, no Coimbra Shopping, sob orientação da Dra. Ana Leite, enquanto Diretora Técnica. A sua localização permite que a mesma seja frequentada por um grupo heterogéneo de pessoas, desde idosos a estudantes, uns fidelizados e outros não. Por se localizar num centro comercial no centro da cidade, possui um elevado número de pessoas, o que se tornaria uma vantagem a nível de experiência para o estágio, por forma a ser possível aplicar, à partida, um maior número de conhecimentos, para além de ter como fator a pressão do número de utentes a atender, assim como o volume de encomendas existente. Sendo assim, tornou-se aliciante experimentar um ritmo e ambiente de maior pressão e atividade.

O presente relatório diz respeito ao estágio realizado, onde foram executadas funções com base nos conhecimentos apreendidos durante o MICF, por forma a aplicá-los na realidade profissional.

2. Análise do Estágio

O presente relatório de estágio encontra-se sob a forma de análise SWOT. Esta análise está dividida em quatro vertentes, sendo estas as Forças (*Strenghts*) e Fraquezas (*Weaknesses*), ambas mais direcionadas para o que se está a analisar e as suas características inerentes, e as Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*), vertentes estas focadas numa análise em relação ao meio onde estão inseridas.

2.1. Forças

2.1.1. Aprendizagem Por Fases

Em Farmácia Comunitária, o trabalho de um farmacêutico não é apenas o atendimento ao público. É sim um trabalho complexo, nas mais variadas áreas. De forma a ser possível aprender e passar por todas as áreas, o estágio foi segmentado, de forma a que se fosse ganhando bases para poder realizar as atividades seguintes.

Como tal, no início do estágio, foi realizado trabalho de *back-office*, onde ocorriam os procedimentos de entrada de mercadorias (desde a sua chegada até à arrumação), disposição da farmácia e dos seus produtos, arrumação e modo de funcionamento do sistema utilizado, o SIFARMA 2000®, e da própria gestão e funcionamento da farmácia. Desta forma, foi possível conhecer a farmácia e o *modus operandi* da mesma.

Numa segunda fase, foi introduzida a parte de atendimento ao público. Como já se possuía conhecimento sobre o espaço e o funcionamento, houve uma maior facilidade na realização das tarefas.

Este método de aprendizagem demonstrou ser eficiente e bastante útil, uma vez que permite uma melhor aquisição de conhecimentos e uma maior organização, de forma a possibilitar uma boa experiência em Farmácia Comunitária.

2.1.2. Equipa Jovem

A equipa que constitui a Farmácia Coimbra é bastante jovem, estando mais recetiva e compreensiva as dificuldades iniciais de um estagiário, havendo mais sensibilidade na hora de ajudar o estagiário, tirar dúvidas e explicar as falhas cometidas. Além disso, muitos dos farmacêuticos da farmácia realizaram a sua formação na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), tendo noção do seu plano de estudos a nível do MICEF, sabendo, assim, como apoiar os estudantes de forma a complementar o mesmo.

2.1.3. Fidelização

Apesar da localização da farmácia, num centro comercial, há um elevado número de utentes fidelizados. Para tal fidelização, faz-se uso das fichas de cliente do SIFARMA 2000[®], com acréscimo do uso do YClient[®], de forma a ocorrer acumulação de pontos nas fichas dos utentes. Dessa forma, aumenta-se o interesse na criação da ficha, permitindo aos farmacêuticos fazer um acompanhamento local dos utentes, com a manutenção do seu histórico de medicação, essencial em especial nos clientes mais idosos, que não se recordam facilmente dos medicamentos. Esta é uma prática regular na farmácia, sendo essencial para a qualidade prestada no atendimento dos utentes.

2.1.4. Formação Contínua

Ao longo do estágio, foi de notar a frequente presença de Delegados de Informação Médica (DIM) na Farmácia, quer por forma a expor e explicar os produtos das suas marcas, quer para dar formação os profissionais. Estes momentos formativos devem ser vistos como uma mais-valia, pois permitem uma constante atualização dos profissionais e estagiários, de forma a que o atendimento dos mesmos seja mais completo, consciente e personalizado, sempre que necessário, em especial no caso de estagiários, pois permite conhecer produtos, complementando a formação teórica. As áreas abrangidas pelas formações foram diversas, desde a Dermofarmácia e Cosmética (em marcas como VICHY[®], RENÉ FURTERER[®] e ISDIN[®], por exemplo), a suplementos alimentares (como das marcas DEPURALINA[®] e BIOACTIVO[®]), a produtos para as alergias, congestão nasal, tosse, obstipação e doenças crónicas.

2.1.5. Grande Afluência

Tendo em conta a localização da Farmácia Coimbra, no Coimbra Shopping, observou-se uma grande afluência de utentes ao longo do estágio, algo diferenciador em relação a uma maioria de outros locais de estágio disponíveis. Apesar do grande número de trabalhadores na farmácia, devido a esta característica, foi possível experimentar as mais diversas tarefas relacionadas com o trabalho em farmácia comunitária, incluindo o atendimento.

2.1.6. Localização e Funcionamento

A Farmácia Coimbra insere-se numa zona comercial de Coimbra, nomeadamente no Coimbra Shopping, tendo também em volta o Instituto Superior de Engenharia de Coimbra (ISEC), zonas de residência, escolas e centro de saúde. Tal permite que haja uma panóplia de diferentes pessoas a dirigirem-se à mesma, garantindo assim uma experiência heterogénea no que toca a atendimento de utentes. Para além disso, e aliado à localização, está o horário de funcionamento alargado que a farmácia possui.

2.1.7. Verificação de Receitas Manuais

Sendo a Farmácia Coimbra localizada numa zona com Centro de Saúde e de passagem para muitos médicos, a quantidade de receitas manuais (RM) com que se contactava diariamente era elevada. Tendo em conta as possibilidades de erro associadas a uma receita manual, a equipa da farmácia criou um sistema de verificação das receitas, com realização de um pequeno relatório, de forma a evitar erros futuros. Esta era executada por duas farmacêuticas, garantindo-se que não passava nenhuma falha. Para além disso, durante os atendimentos, a confirmação das mesmas ocorria com as respetivas farmacêuticas, sempre que surgisse casos dúbios. Desta forma, para além de se evitar que houvesse erros na interpretação da prescrição médica, limitava-se a possibilidade da RM se tornar inválida, por incumprimento das especificidades da receita manual, que envolvem rasuras, diferentes caligrafias, entre outras³.

2.1.8. Robot

Na Farmácia há um *robot* que permite armazenar a maioria dos medicamentos existentes (em especial os MSRMs). A introdução do *robot* na farmácia permite que ocorram menos erros de origem humana na identificação dos medicamentos, visto que a ferramenta está associada ao SIFARMA 2000®, sendo parte integrante no processo de atendimento do utente. O uso deste utensílio tecnológico permite uma maior segurança e comodidade do atendimento, sendo que o tempo despendido na procura dos medicamentos pode ser relocado para um aconselhamento mais aprofundado ao doente.

2.2. Fraquezas

2.2.1. Falta de Critério em Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Venda Exclusiva em Farmácia

Em certos casos e situações que chegam ao farmacêutico, este tem à sua disposição medicamentos exclusivos da farmácia, de venda sem receita médica, mas que exigem análise da situação do doente, os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Venda Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF). Durante o estágio, houve ocasiões em que se recorria aos farmacêuticos durante o atendimento, para esclarecer e saber se a análise da situação do doente correspondia com a possibilidade de dispensa de um MNSRM-EF. No entanto, dependendo do farmacêutico, havia diferentes decisões, sendo ambas aceitáveis. Contudo, para um estagiário, tornava-se complicado a criação de um critério de análise e tomada de decisão, havendo sempre dúvida e receio nestas situações⁴.

2.2.2. Preparação de Manipulados

A prática da preparação de manipulados é algo comum e deveras importante na Farmácia Comunitária. No entanto, a Farmácia Coimbra (FC), como parte integrante de um grupo de farmácias distribuídas pelo país, não possuía um laboratório de manipulados com muita atividade, pois os pedidos para tais preparações eram enviados para a Farmácia Porto. Assim, a única preparação realizada na Farmácia era a de soluções orais de antibiótico, sendo o resto enviado para o Porto. Como tal, não foi possível obter uma experiência e prática essencial a um nível mais avançado. Contudo, nos manipulados realizados ao longo do estágio, estes foram explicados pelos farmacêuticos, tendo também sido possível realizar o procedimento de forma independente.

2.2.3. Produtos de Uso Veterinário

Apesar da Farmácia Coimbra possuir uma vasta variedade de medicamentos, assim como de produtos OTC, a nível de produtos de veterinária encontra-se aquém. Foi de notar em situações em que utentes vinham da loja ZU, dentro do Coimbra Shopping, onde obtinham prescrição veterinária, e não era possível responder à necessidade dos mesmos, tendo que se encaminhar para outras farmácias mais especializadas (quando urgente para o utente), ou fazer encomenda de produtos que não existiam na farmácia. Para além disso, esta falta de variedade em produtos de venda livre e em medicamentos veterinários levava a um maior desconhecimento por parte do farmacêutico, o que dificultava o seu trabalho na hora de ajudar a esclarecer as dúvidas do doente.

2.2.4. Tipo de Utentes

Estando a Farmácia Coimbra inserida num centro comercial, o tipo de utentes que a frequenta é deveras heterogéneo. Como tal, foi possível obter um leque de experiência mais abrangente. Apesar de alguns utentes serem fidelizados e virem regularmente à farmácia, muitos dos utentes que por lá passam querem ser atendidos o mais rapidamente possível, vendo a Farmácia Coimbra como uma farmácia de passagem. Este tipo de pessoas permitia o rápido escoamento do elevado volume de utentes da farmácia, no entanto não se realizava o atendimento pretendido, com cuidado e acompanhamento da terapêutica do doente, algo fulcral no estágio curricular. Muitas foram as situações em que se dirigiram ao atendimento pessoas a utilizar o telemóvel, com elevada pressa e sem abertura para as questões envolventes o acompanhamento terapêutico e a explicação da medicação.

Por vezes, os utentes que se apresentam na farmácia desejam obter MSRM sem terem presente a receita, reagindo negativamente quando lhes é negada a dispensa dos mesmos,

alegando que noutras farmácias o conseguiriam. Este tipo de reações era algo comum no ambiente da farmácia, sendo por vezes difíceis de lidar, principalmente para uma pessoa inexperiente, a realizar estágio, uma vez que em certas ocasiões os utentes agiam de forma mais agressiva e impaciente.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Dermofarmácia, Cosmética e Puericultura

Sendo a Farmácia Coimbra uma farmácia com um espaço grande e com uma enorme variedade de produtos, é de salientar estas três áreas: Dermofarmácia, Cosmética e Puericultura.

Focando em conjunto nas áreas de Dermofarmácia e Cosmética, estas foram um grande complemento ao aprendido no MICF, uma vez que a FC possui uma vasta gama de produtos, estando os farmacêuticos muito informados sobre os mesmos, mantendo-se sempre atualizados. Para além disso, foram disponibilizados manuais de informação das gamas que a farmácia comercializava, de forma a que fosse possível perceber para que servia cada produto, de forma a garantir um maior conhecimento no momento do aconselhamento. A complementar estes manuais, havia apoio constante por parte dos farmacêuticos e técnicos, de forma a garantir que não existiam dúvidas, e também as formações que ocorriam na farmácia, aquando da visita dos DIM, para além das realizadas fora da farmácia.

Quanto à Puericultura, pode-se afirmar que a Farmácia Coimbra possuía um variado leque de opções, o que a tornava muito requisitada por famílias em busca de produtos específicos, não só a nível de produtos para a pele do bebé e para o seu dia-a-dia, como também a nível da alimentação, com uma panóplia de papas e farinhas láteas, não só para uma alimentação normal, como também papas específicas para bebés com problemas digestivos ou restrições alimentares, para um intervalo de várias idades e fases da criança. Esta aposta da FC na área permitiu que houvesse um conhecimento mais aprofundado de puericultura, a acrescentar ao aprendido no MICF, cuja aprendizagem foi acompanhada pelos membros da farmácia, que prestaram apoio de forma a que fosse possível realizar um aconselhamento correto e consciente na hora do atendimento.

2.3.2. Parafarmácias

As parafarmácias, como local de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica, são uma alternativa às farmácias no que toca à dispensa de medicamentos de venda livre e produtos OTC. Apesar da competição gerada entre farmácias e parafarmácias, do ponto de

vista positivo tem-se o facto de que, quem se dirigia à Farmácia Coimbra vinha com o intuito de um atendimento mais personalizado e consciente, para além de possuírem um aconselhamento terapêutico, característico das farmácias.

2.3.3. Testes Rápidos

A farmácia, como local de prestação de serviços, realiza testes rápidos, como é o caso da medição da glicémia, colesterol total e também tensão arterial. Muitos utentes dirigiam-se regularmente à farmácia para realizarem estes testes de controlo da sua saúde, o que se mostrou uma mais valia para o estágio, do ponto de vista de experiência obtida a nível de aconselhamento na área, assim como para melhorar o acompanhamento terapêutico do utente que, para além dos testes, optava por se fidelizar à farmácia e aviar a medicação na mesma.

2.4. Ameaças

2.4.1. Parafarmácias

Focando novamente nas parafarmácias como locais de venda de MNSRM e outros produtos não exclusivos de farmácia, é inevitável vê-las como uma ameaça, tendo em conta os preços competitivos que apresentam, assim como a sua localização. Apesar de virem utentes à Farmácia Coimbra por forma a obter um atendimento mais personalizado e completo quanto aos produtos e medicamentos, muitos deles, após serviços prestados, dirigiam-se à parafarmácia do Coimbra Shopping, de forma a pagar menos pelos produtos. Isto torna-se uma ameaça para as vendas assim como para os farmacêuticos, técnicos e estagiários da FC, uma vez que prestavam cuidadosamente os serviços para depois não concluírem os mesmos.

2.4.2. Informação do Preço nas Receitas Sem Papel

As prescrições por DCI nas Receitas Sem Papel (RSP), permitem que o utente consiga escolher o seu medicamento de preferência, sendo este medicamento genérico (MG) ou de referência. No entanto, a cada linha de prescrição, vem indicação relativa ao preço máximo que o utente deverá pagar pelo medicamento genérico mais barato no mercado. Contudo, esta informação na prescrição está muitas vezes desatualizada, podendo o valor do encargo financeiro real não corresponder ao referido na prescrição. Em certas situações durante o atendimento, era ainda acrescida a confusão do porquê do medicamento que o utente levava normalmente não ser o do preço indicado na prescrição, gerando por vezes atrito.

2.4.3. Recusa de Utentes a Serem Atendidos Por Estagiários

Durante o estágio, foi possível encontrar circunstâncias que se tornaram uma ameaça para a aprendizagem. Isto deveu-se ao facto de certos utentes preferirem ser atendidos por pessoas específicas da farmácia, mas também por verem que eram estagiários a fazer o atendimento, desvalorizando os conhecimentos e capacidades dos mesmos. Por vezes, já durante o atendimento, ocorria a perceção de que estavam a lidar com estagiários, tentando procurar a opinião de um farmacêutico. O mesmo, no entanto, não se verificava na altura dos testes rápidos, o que permitia ao estagiário explicar e agir como promotor de saúde e, quando o mesmo utente aparecia para ser atendido não só para os testes, ficava mais predisposto a ser atendido por estagiários. De certo modo, apesar de ser uma ameaça para o desenvolvimento de conhecimentos e ganho de experiência na maioria das vezes, quando era possível mudar a opinião dos utentes quanto a serem atendidos por estagiários, tornava-se uma mais-valia a situação.

3. Caso Prático

Jovem na casa dos 25-30 anos aparece na farmácia, queixando-se de pele seca na zona do cotovelo e na planta do pé. Para além da pele seca, sente prurido em ambos os locais do corpo. Ao analisar as áreas afetadas, notou-se que existiam manchas vermelhas, com descamação e cujo contorno era bem definido na planta do pé. Com base na análise, concluiu-se que poderia ser uma micose⁵. No cotovelo existia apenas prurido e eritema. Como tal, por forma a iniciar o tratamento da micose, foi aconselhado o uso de Micolysin^{®6} um creme com antifúngico (clotrimazol), aplicando-o duas a três vezes ao dia, com uma duração de três a quatro semanas. Quanto à situação no cotovelo, foi aconselhado usar Bepanthene^{®7} Eczema⁷, pois diminui o prurido e eritema, melhorando também a situação de pele seca, e regenerando a mesma. No final, foi aconselhado se, ao fim de 3 semanas a situação persistisse, o utente se dirigisse ao médico.

4. Conclusão

Findo o período de estágio, percebeu-se a importância que o estágio curricular em Farmácia Comunitária tem no final do curso. Foi possível colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos de curso, aliando-os a novos que só com o estágio seria possível obter.

É fácil entender o porquê do termo farmácia de oficina ter evoluído para farmácia comunitária ao longo dos anos. O farmacêutico comunitário tem de estar em constante atualização e melhoria, aumentando sempre a sua formação, a fim de prestar o melhor cuidado à população, pois a sua profissão não é apenas dispensar a medicação aos utentes; é ser uma ponte entre a saúde e a comunidade, sendo a área mais próxima dos utentes, podendo prestar cuidados de saúde e promover a saúde e bem estar de todos. O papel do farmacêutico deve, então, ser cada vez mais reconhecido não só pela comunidade, como pelas restantes áreas de saúde, pois este é um importante agente de Saúde Pública.

A experiência obtida na Farmácia Coimbra contribuiu para uma importante parte na formação profissional, pois foi necessário estar em constante atualização e melhoria dos conhecimentos até então obtidos, tendo de os intercalar com novas informações adquiridas durante o estágio.

Para lá de uma obrigação, no estágio em Farmácia Comunitária foi possível melhorar a nível profissional e pessoal, com valências que certamente ajudarão no futuro.

Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Farmacêuticos em Números** [Consult. 27 jun. 2019]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/numeros/>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária** [Consult. 20 jun. 2019]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
3. INFARMED, I.P. - **Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde**, atual. 2018. [Consult. 10 jun. 2019]. Disponível em http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescriçao/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872
4. INFARMED IP - **Lista de DCI identificadas pelo Infarmed como MNSRM-EF e respetivos protocolos de dispensa** [Consult. 15 jul. 2019]. Disponível em http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci
5. HOSPITAL CUF - **Micose** [Consult. 15 jul. 2019]. Disponível em <https://www.saudecuf.pt/mais-saude/doencas-a-z/micose>
6. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - MICOLYSIN®**, atual. 2009. [Consult. 15 jul. 2019]. Disponível em <http://app7.infarmed.pt/infomed/>
7. BAYER, LDA. - **Bepanthen® Eczema** [Consult. 15 jul. 2019]. Disponível em http://www.bepanthen.pt/static/media/PDF/folheto_bepantheneczema.pdf

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Sob orientação da Dra. Ana Plácido

Resumo

A última parte do percurso de um estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas reside na realização do Estágio Curricular. Como tal, para além da obrigatória Farmácia Comunitária, foi realizado o estágio na área de Farmácia Hospitalar.

O estágio realizou-se no Hospital CUF Porto, com o objetivo de realizar tarefas de farmacêutico hospitalar, nas diversas áreas abrangidas por esta categoria.

No documento é apresentada uma análise SWOT referente à experiência obtida.

Neste estágio foi possível obter experiências enriquecedoras, não só a nível profissional, como também a nível pessoal, tornando-se uma mais-valia para o futuro.

Palavras-chave: Análise SWOT, Farmácia Hospitalar, Serviços Farmacêuticos.

Abstract

The last part of the course of a student of the Master's Degree in Pharmaceutical Sciences lies in the fulfillment of the internship. Therefore, besides the mandatory one in Community Pharmacy, an internship in Hospital Pharmacy was undertaken.

This internship took place at the Hospital CUF Porto, with the purpose of performing tasks of the hospital pharmacist, in the many areas covered by this category.

In this document it is presented the SWOT analysis about this experience.

During this internship it was possible to obtain enriching experiences, both professionally and personally, becoming an asset for the future.

Keywords: Hospital Pharmacy, Pharmaceutical Services, SWOT Analysis.

Acrónimos e Siglas

HCP – Hospital CUF Porto

HPV – Vírus do Papiloma Humano

LASA – *Look Alike, Sound Alike*

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SF – Serviços Farmacêuticos

I. Introdução

No plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) está incluído no 2º semestre do 5º ano um estágio cujo intuito é familiarizar o estudante com o mundo profissional que o aguarda. Para além da obrigatoriedade de Farmácia Comunitária, o estudante pode optar por outra área à sua escolha, podendo esta se debruçar em Farmácia Hospitalar, Assuntos Regulamentares, Indústria, entre outras.

A cada cem farmacêuticos no ativo, nove encontram-se a trabalhar na área de Farmácia Hospitalar, sendo esta a segunda área com mais farmacêuticos, perdendo apenas para a Farmácia Comunitária¹.

Com base no facto da Farmácia Hospitalar possuir uma vertente clínica e prática que não é possível experienciar ao longo do curso, apesar da Unidade Curricular de farmácia hospitalar, o estágio nesta área revelou-se de especial interesse.

O estágio descrito no presente relatório realizou-se no Hospital CUF Porto (HCP), no Porto. Decorreu de maio a julho de 2019, variando o horário consoante o serviço a que estava dirigido o trabalho.

Os Serviços Farmacêuticos (SF) do HCP asseguram o acesso à terapêutica medicamentosa dos doentes (no internamento, ambulatório e hospital de dia), garantindo também, que aos medicamentos estão sempre associadas a segurança e, no caso dos manipulados, a qualidade dos mesmos².

Apesar do plano de estágio referir a passagem pelas áreas de Distribuição, Ambulatório e Oncologia, foram executados trabalhos no âmbito de outras áreas, por forma a expandir e desenvolver o máximo de conhecimento possível. Como tal, realizou-se um trabalho que envolveu um estudo comparativo entre três soluções cardioplégicas, de forma a perceber qual a solução melhor para uso no HCP, com justificação científica válida (ver Anexo 1), de forma a dar apoio à decisão da Comissão de Farmácia e Terapêutica do Hospital. Para além disso, foi realizada uma pesquisa e apresentação sobre o tema “Insuficiência Cardíaca”, tendo-se abordado de forma a explicar a doença, causas, as terapêuticas atuais e os seus planos, assim como a evolução da terapêutica nas últimas décadas e o futuro da mesma (ver Anexo 2).

2. Análise do Estágio

O presente relatório de estágio encontra-se sob a forma de análise SWOT. Esta análise está dividida em quatro vertentes, sendo estas as Forças (*Strenghts*) e Fraquezas (*Weaknesses*), ambas mais direcionadas para o que se está a analisar e as suas características inerentes, e as Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*), vertentes estas focadas numa análise em relação ao meio onde estão inseridas.

2.1. Forças

2.1.1. Acompanhamento Contínuo e Faseado

Aquando da chegada aos Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto, foi explicada e exposta a organização do plano de estágio. Os estagiários são divididos pelas áreas dos SF, de forma a rentabilizar e poder oferecer o melhor acompanhamento por parte dos farmacêuticos, nas diversas vertentes disponíveis. Para tal, o estágio teve início na área da Distribuição e os farmacêuticos responsáveis mostraram o acompanhamento cuidado e disponível. Desta forma, foi possível fazer rotação de um mês na Distribuição, podendo retirar o maior número de mais-valias possível. A mesma rotação foi aplicada na área de Oncologia.

Este tipo de acompanhamento permite ao estagiário sentir-se à vontade e seguro durante a sua passagem pelos Serviços Farmacêuticos, o que melhora também a qualidade do trabalho desempenhado, sendo não só uma mais-valia para uma experiência em Farmácia Hospitalar, como também para os SF, por possuírem mais uma pessoa capaz de auxiliar no trabalho do dia-a-dia do hospital.

2.1.2. Funcionamento dos Serviços Farmacêuticos

Apesar da divisão mais geral em Distribuição e Oncologia, é de salientar que todos os Serviços Farmacêuticos trabalham em sintonia, sendo que os farmacêuticos de cada uma das áreas têm conhecimentos em ambas e podem intercalar-se, de forma a garantir o pleno funcionamento da farmácia, sem a sua atividade ficar em causa.

Para além disso, o trabalho realizado ao longo do estágio também não se dividiu na totalidade nas duas áreas, uma vez que tal também não ocorre no dia-a-dia nos SF, no entanto, realizava-se uma delas em maior foco, dependendo da fase do estágio em que se estava enquadrado.

2.1.2.1. Distribuição

Na área da Distribuição, é de referir a Distribuição de Ambulatório, Distribuição em Unidose, Distribuição de Estupefacientes e Distribuição de Hemoderivados.

Apesar da Farmácia de Ambulatório não estar muito explorada (servir apenas para situações de protocolo), a sua organização permitiu que fosse possível aprender facilmente como executar o atendimento. Apesar de haver independência cedida aos estagiários no atendimento, era imperativa a verificação pelos farmacêuticos dos medicamentos cedidos em ambulatório, de forma a garantir a segurança e que todas as informações seriam passadas corretamente ao doente.

No início da tarde, diariamente, era realizada a preparação da Dose Unitária, para as 24 horas seguintes. Para uma maior organização, rentabilidade e diminuição de possíveis erros, não existem duas pessoas a tratar simultaneamente da unidose do mesmo serviço do hospital. Para além disso, na bancada principal e central, estão localizados os medicamentos com maior rotação na unidose, de forma a que seja mais fácil e rápido encontrar. Depois dessa zona, os medicamentos restantes estão também organizados por rotatividade e uso, para além de outras subcategorias envolventes, como a via de administração, forma farmacêutica e respeitando sempre a questão dos medicamentos *LASA* (*Look Alike, Sound Alike*). Após a preparação de todas as gavetas de medicação dos doentes, é feita a verificação e validação por parte do farmacêutico, de forma a garantir que está tudo correto e, assim, podendo ser entregue aos serviços correspondentes².

No entanto, e de forma a garantir que o doente recebe o tratamento mais atualizado face às suas necessidades, a Distribuição realiza também uma segunda e terceira entregas das alterações à dose unitária, uma no início do dia e outra no final.

No início do dia, faz-se a reposição dos Estupefacientes e Hemoderivados dos serviços do HCP, sendo estes medicamentos sujeitos a legislação prescrita. Para tal, existem guias de como realizar o preenchimento e reposição dos mesmos, de forma a que não haja equívoco nem ocorram falhas. Novamente, foi possível obter e trabalhar de forma independente, todavia, havendo sempre a confirmação por parte de um farmacêutico responsável, uma vez que nestas duas categorias (Estupefacientes e Hemoderivados) é necessário um cuidado redobrado².

2.1.2.2. Oncologia

A segunda parte do estágio debruçou-se na área de Oncologia dos Serviços Farmacêuticos. Inicialmente, foi realizada uma apresentação e explicação da organização do local e do plano de estágio. O espaço desta parte dos SF, assim como todas, está organizado de forma a rentabilizar o mesmo o melhor possível. Uma das divisões de notar é que, na zona

de preparação exterior, os medicamentos de pré-medicação encontram-se numa gaveta de rápido acesso. Na retaguarda da bancada de preparação, existem prateleiras organizadas verticalmente como “Pré-Medicação”, “Medicação Oral” e “Injetáveis”, estando cada uma delas organizadas alfabeticamente, com respeito à questão dos medicamentos *LASA*.

Numa primeira fase, o estágio realiza-se na zona de armazenamento da medicação oral, pré-medicação e da medicação que irá ser manipulada posteriormente em câmara asséptica. Aí, com o acompanhamento do farmacêutico (o qual verifica a pré-medicação, a preparação dos tabuleiros, os passos da manipulação por parte do farmacêutico técnico e as preparações finais), é possível perceber e realizar com segurança as tarefas do farmacêutico, experienciando o trabalho que possui na área de Oncologia, como a verificação dos dados bioquímicos dos doentes, análise das doses dos tratamentos (devido à possibilidade da mudança de peso ou de superfície corporal levar a uma alteração de doses ou impossibilitar o próprio uso do citotóxico).

Já numa segunda fase, foi possível, respeitando os procedimentos de higiene e segurança estabelecidos, entrar nas salas limpas e locais de preparação dos tratamentos de forma a acompanhar o processo e técnicas realizadas pelo farmacêutico (tanto no isolador de manipulação de Oncologia como no de preparações parentéricas). Durante esta fase, foi explicada também a mais-valia do isolador existente. Este, devido a ser um sistema fechado, é mais seguro para o operador, assim como acresce na qualidade do manipulado realizado.

Complementarmente, foi realizada uma simulação de preparação de tratamento, utilizando apenas solventes, de forma a que o estagiário pudesse contactar com as técnicas utilizadas no processo de preparação de estéreis.

2.1.3. Organização

Para o bom funcionamento dos Serviços Farmacêuticos, é necessário que a Farmácia se encontre o melhor organizada possível. Neste caso, a arrumação dos medicamentos, produtos farmacêuticos (como desinfetantes e nutrições) e dispositivos médicos é crucial para tal. Toda a área está devidamente identificada, de forma a que não ocorram lapsos na arrumação².

É de extrema importância que haja uma boa gestão de *stocks* nos SF, por forma a garantir que os doentes têm acesso aos medicamentos prescritos, permitindo que os seus tratamentos não sejam colocados em causa². Esta gestão é assegurada, também, pelo uso de *Kanban*. Os cartões *Kanban* dos SF estão divididos por cores, para que seja possível distinguir a área e o tipo de encomenda que será, para além de neles vir escrito qual o ponto de encomenda (a quantidade existente na qual se torna necessário fazer nova encomenda,

garantindo que não há rutura de *stock*), a quantidade a encomendar e o código interno do produto, para que não ocorra nenhum erro de pedido.

Os Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto estão responsáveis pelo controle dos prazos de validade dos medicamentos, seguindo a sua arrumação o princípio de “*First Expired, First Out*”. Para tal, são revistos periodicamente os carros de emergência médica de cada serviço, para além dos armários de medicação dos mesmos. Sempre que é constatada uma validade inferior a seis meses, o medicamento é rotulado com uma etiqueta identificativa, para que este seja utilizado o mais atempadamente possível (ou que seja inutilizado em breve)².

2.1.4. Preparações Não Estéreis

Uma das componentes também muito abordadas nos Serviços Farmacêuticos do HCP é a de preparações não estéreis. Entre as várias existentes, as mais comuns de preparar e que foi possível experienciar a sua manufatura são álcool a 50 % (utilizado como antiséptico), ácido tricloroacético a 70 % (atua como queratolítico ao nível de verrugas, condiloses e hiperpigmentações), ácido acético a 3 % (a aplicar no colo do útero, para coloração no exames de HPV) e bochechos de nistatina (para tratamento de mucosites associadas à quimioterapia e radioterapia).

Como existem muitos tratamentos de oncologia no HCP, os bochechos de nistatina estão muitas vezes associados como medicação complementar, sendo das preparações não estéreis mais executadas nos SF.

Para além das preparações executadas para o próprio HCP (que é uma unidade centralizada de preparação), realizam-se também para os Hospitais CUF Viseu e CUF Coimbra, havendo, então, um elevado número de preparações a serem manipuladas semanalmente.

De forma a garantir que todos os processos são executados corretamente, é exigida sempre a assinatura do farmacêutico operador em cada passo do protocolo e, conseqüentemente, todo o protocolo é também validado e assinado pelo farmacêutico, que verifica a conformidade e do produto final.

2.2. Fraquezas

2.2.1. Curta Duração do Estágio

De forma a poder cumprir-se o tempo estipulado para a duração do Estágio Curricular, na parte correspondente a Farmácia Hospitalar esta possui aproximadamente dois meses duração. Isto faz com que, apesar de se aprender as bases e se obter experiência da área, não

é possível garantir um aprofundamento do conhecimento, da atividade e das áreas do saber dos Serviços Farmacêuticos.

2.2.2. Distribuição em Ambulatório

Apesar da organização e preparação da zona da Farmácia de Ambulatório, esta área encontra-se pouco desenvolvida a nível do atendimento e da diversidade de medicamentos, uma vez que só se atendem doentes vindos das consultas de Acidentes de Trabalho. Como tal, a Farmácia de Ambulatório acaba por despende de muito tempo.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Ensaio Clínicos

Os Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto têm, acrescido às já várias funções e atividades, a de segurança e controlo dos medicamentos para ensaios clínicos. Há um farmacêutico nos SF responsável pela receção dos medicamentos, verificação das condições dos mesmos e registo de lote e validade. Deve, também, garantir que estão armazenados em local cujo acesso não seja confundido com os outros medicamentos. Desta forma, o farmacêutico é essencial para a validação da segurança e controlo das condições de armazenamento dos medicamentos, para que estes possam ser utilizados nos ensaios³.

2.3.2. Preparações Parentéricas

As preparações parentéricas são realizadas na farmácia do HCP às segundas, quartas e sextas-feiras. Para tal, é usado um isolador para preparações estéreis, que é simétrico ao da preparação dos tratamentos de Oncologia, variando apenas as pressões existentes nas salas e dentro dos isoladores.

Desta forma, é possível, atualmente, ter simultaneamente as duas câmaras em funcionamento, não havendo atrasos em nenhuma das atividades. Futuramente, há intenção de treinar mais farmacêuticos dos SF de forma a garantir que todos os presentes têm a capacidade e independência de realizar as preparações, agilizando, assim, os tratamentos.

2.3.3. Reconciliação Terapêutica

No plano dos Serviços Farmacêuticos do HCP existe Reconciliação Terapêutica, que consiste na comparação da medicação que o doente traz de casa com a que é prescrita no hospital, permitindo assegurar a sua compatibilidade e evitar erros como duplicação e a omissão da terapêutica, interações e reações adversas. Idealmente, esta reconciliação seria aplicada. No entanto, por de momento não existir na farmácia um número suficiente de

farmacêuticos, ainda não está a ser executado de forma regular. Contudo, os SF já têm um modelo implementado para ser possível executar esta tarefa³.

2.3.4. Reuniões Clínicas

Todos os dias são realizadas reuniões clínicas, que contam com a presença do farmacêutico responsável, médicos e enfermeiros. Para que seja possível ir o melhor preparado, é estudada a história clínica dos doentes da unidade e respetivas evoluções clínicas. Para além disso, o farmacêutico analisa se existem interações graves e, em reunião, propõem-se alterações possíveis. Este tipo de reunião torna-se uma mais-valia para o doente, assim como demonstra a necessidade e a importância de uma equipa multidisciplinar para seguir os doentes.

2.4. Ameaças

2.4.1. Incumprimento de Horário Por Parte dos Serviços do Hospital

Sendo o horário de funcionamento da Unidade de Produção de Citotóxicos das nove às dezassete horas e o Hospital de Dia funcionar até mais tarde, por vezes há situações de requisições de medicação e de tratamentos perto das dezassete horas, fazendo com que a diferença entre o horário e o verdadeiro encerramento ultrapasse mais de uma hora. Como o doente é sempre o mais importante, os tratamentos e são na mesma realizados, apesar de fora de horas, no entanto, torna-se uma ameaça para o bom funcionamento dos Serviços Farmacêuticos.

2.4.2. Sistema Informático

Durante o estágio nos Serviços Farmacêuticos do HCP, foi possível constatar alguns problemas informáticos que implicavam erros na interface dos programas usados, nomeadamente no serviço dos Cuidados Intensivos. Isto obrigava a que, ao passar as informações entre programas e estas sendo perdidas, os farmacêuticos tinham de realizar e confirmar manualmente cada um dos doentes, não só a quantidade como também a dose de cada fármaco, após já terem executado a validação anteriormente. Isto deve-se, também, ao facto de os médicos e enfermeiros trabalharem num programa informático diferente dos farmacêuticos. Este tipo de situação demonstrava-se incómoda e de difícil correção por parte dos serviços informáticos, tendo-se arrastado e, durante esse tempo, a distribuição e entrega da Dose Unitária em horário era por vezes dificultada.

3. Conclusão

A formação de um farmacêutico permite-o ser um profissional que abrange um elevado número de áreas de atuação. O farmacêutico hospitalar está em constante evolução, não só para se adaptar a novas terapias e novos conhecimentos clínicos, como também quanto ao seu papel no meio hospitalar. A sua presença nas comissões hospitalares e nas reuniões com os serviços é uma valorização da profissão, que deve continuar a aumentar, pois quanto mais multidisciplinar for uma equipa de saúde, melhor será o tratamento e acompanhamento do doente, sendo um benefício para o mesmo.

Durante os dois meses de estágio curricular no Hospital CUF Porto foi possível seguir de perto o trabalho de um farmacêutico hospitalar, executando algumas das tarefas associadas ao mesmo. Foi possível, também, aplicar e associar conhecimentos de diversas unidades curriculares existentes no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, devido à multidisciplinidade exigida para um bom trabalho executado pelos Serviços Farmacêuticos. Foram adquiridas novas competências técnicas e científicas, que são mais-valias quer no mundo do trabalho quer a nível pessoal.

Sendo a área de Farmácia Hospitalar de elevado interesse, a experiência vivenciada durante o estágio foi deveras positiva, não só pelo trabalho exigido e realizado ao longo do mesmo, como também pela equipa que constituía os Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto, pela sua integração e disponibilidade de ensinar e esclarecer o estagiário durante a sua passagem por eles.

Referências Bibliográficas

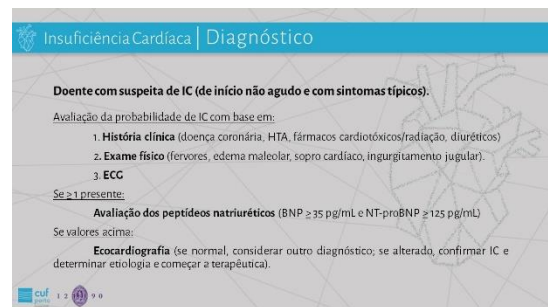
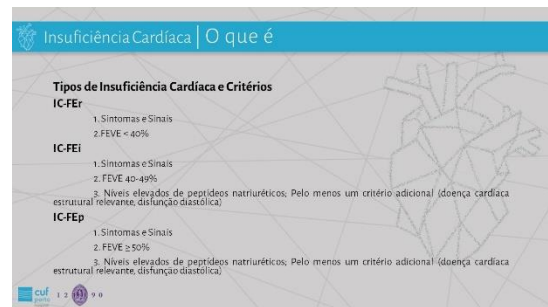
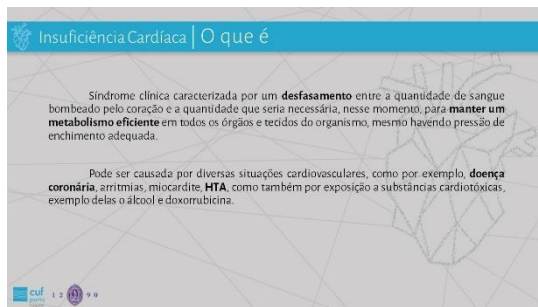
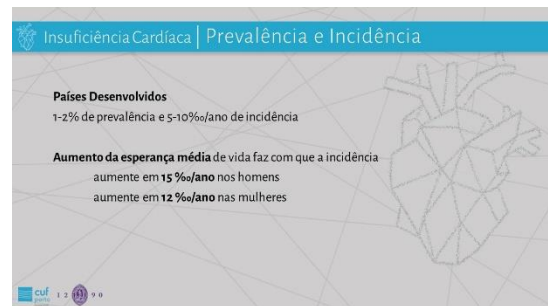
1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Farmacêuticos em Números** [Consult. 27 jun. 2019]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/numeros/>
2. HOSPITAL CUF - **Gestão de Medicamentos | Serviços Farmacêuticos** [Consult. 27 jun. 2019]. Disponível em <https://www.saudecuf.pt/unidades/porto-hospital/centros/servicos-farmaceuticos/atividades-farmaceuticas/gestao-de-medicamentos>
3. HOSPITAL CUF - **Cuidados Farmacêuticos | Serviços Farmacêuticos** [Consult. 27 jun. 2019]. Disponível em <https://www.saudecuf.pt/unidades/porto-hospital/centros/servicos-farmaceuticos/atividades-farmaceuticas/cuidados-farmaceuticos>

Anexos

1) Comparação entre três soluções cardioplégicas.

	Solução Cardioplégica Hipertônica Glucosada		Solução Cardioplégica Polieletrólítica Hipertônica		CUSTODIOL	
Composição		Valores		Valores		Valores
	Cloreto de Cálcio Di-Hidratado Glucose mono-hidratada Cálcio Cloro Osmolalidade	2,646 g/L 224,38 g/L 36 mEq/L 36 mEq/L 1186 mOsm/l	Cloreto de Sódio Cloreto de Potássio Cloreto de Magnésio Hexa-Hidratado Bicarbonato de sódio Manitol Sódio Potássio Magnésio Cloro Bicarbonato Osmolalidade	6,3 g/L 0,94 g/L 0,315 g/L 3,39 g/L 13,125 g/L 148,2 mEq/L 12,6 mEq/L 3,1 mEq/L 123,5 mEq/L 40,4 mEq/L 398,2 mOsm/L	Cloreto de Sódio Cloreto de Potássio Potássio Hidrogénio 2- cetoglutarato Cloreto de Magnésio Histidina HCL-hidratada Histidina Triptofano Manitol Cloreto de Cálcio Osmolalidade	15,0 mmol/L (0,6710 g) 9 mmol/L (0,1842 g) 1,0 mmol/L (0,1832 g) 4,0 mmol/L (3,773 g) 18,0 mmol/L (27,929 g) 180,0 mmol/L (0,4085 g) 2,0 mmol/L (5,4651 g) 30,0 mmol/L - 300 mOsm/L
Observações	A solução é hipertônica glucosada devido à presença de Glucose mono-hidratada. De notar que a osmolalidade é deveras elevada, poderia gerar complicações a nível dos vasos		Como possui vários eletrólitos, torna-se hipertônica devido às concentrações dos mesmos. Osmolalidade mais baixa que a glucosada, sendo hipertônica na mesma.		É na mesma uma solução hipertônica. Possui elementos como a histidina (aminoácido essencial, que funciona como inibidor de metaloproteinases e permite a impermeabilidade celular), triptofano (aminoácido, atua na manutenção da integridade da membrana celular) e o potássio hidrogeno-alfacetoglutarato (melhora a pressão máxima gerada). Este sistema HTK é um agente cardioplégico, que por não possuir cálcio evita o influxo de cálcio, inativando os miofilamentos.	

2) Trabalho de pesquisa sobre “Insuficiência Cardíaca”.



Insuficiência Cardíaca | Mapa Terapêutico para IC-FE^r

Terapêutica com IECA e beta-bloqueante
Ainda sintomático e FEVE $\leq 35\%$?

Adicionar antagonista dos receptores dos mineralocorticoides
Ainda sintomático e FEVE $\leq 35\%$?

1. **Capaz de tolerar IECA ou ARA?** INRA para substituir o IECA.
2. **Ritmo sinusal, duração do QRS ≥ 130 ms?** Avaliar a necessidade de TRC.
3. **Ritmo sinusal, FC ≥ 70 bpm?** Ivabradina (classe IIa)
Podem-se combinar tratamentos, se indicado.

Sintomas resistentes?
Considerar digoxina, H-DNI, DAVE ou transplante cardíaco.

Diuréticos para aliviar os sintomas e sintomas de congestão
Se FEVE $\leq 35\%$ apesar da TRC, implantar um ICD

Insuficiência Cardíaca | Recomendações para IC-FEⁱ e IC-FE^p

Nos doentes com IC-FE^p ou IC-FEⁱ está recomendado o **rastreio de comorbilidades cardiovasculares e não cardiovasculares** que devem ser tratadas se presentes, desde que haja intervenções seguras e eficazes para melhorar os sintomas, bem estar e/ou prognóstico.

Nos doentes congestivos com IC-FE^p ou IC-FEⁱ, os **diuréticos estão recomendados** para aliviar os sintomas e sinais.

Insuficiência Cardíaca | Diagnóstico IC Aguda

Doente com suspeita de ICA
Fase urgente após primeiro contacto médico

1. **Choque cardiogénico?** Se sim, suporte circulatório (farmacológico e mecânico)
2. **Insuficiência respiratória?** Se sim, suporte ventilatório (oxigénio, ventilação não invasiva, ventilação mecânica)
Se nenhuma das anteriores,

Fase imediata (inicial 60-120 min) – com estabilização imediata e transferência para UCI/UCC

Identificação da etiologia aguda: Síndrome Coronária Aguda; Hipertensão urgente; Arritmia; Causa Mecânica Aguda; Embolia Pulmonar

Se sim, **iniciar imediatamente tratamento** específico.

Avaliação diagnóstica para confirmar ICA
Avaliação clínica para selecionar o tratamento otimizado

Insuficiência Cardíaca | Tratamento IC Aguda

Doente "Congestivo" (95% dos casos)
Perfusão periférica adequada?

Se **sim**, é **congestivo e quente** (tensão arterial sistólica elevada ou normal)
Se for do **Tipo Vascular**, predomina a **hipertensão** – Vasodilatador; Diurético
Se for do **Tipo Cardíaco**, predomina a **congestão** – Diurético; Vasodilatador; Ultrafiltração (caso resistência aos diuréticos)

Se **não**, é **congestivo e frio**. Se tensão sistólica < 90 mmHg
Uso de suporte inotrópico. Considerar vasopressores; Diuréticos; Suporte circulatório mecânico caso não haja resposta aos fármacos.
Se > 90 mmHg – vasodilatadores; Diuréticos; Suporte inotrópico em casos refratários.

Insuficiência Cardíaca | Tratamento IC Aguda

Doente "Seco" (5% dos casos)
Perfusão periférica adequada?

Se **sim**, é **seco e quente** (perfusão adequada – compensação)
Ajustar terapêutica oral.

Se **não**, é **seco e frio**. Ocorre hipoperfusão e hipovolémia.
Considerar a reposição de fluidos.
Considerar o suporte inotrópico se mantiver hipoperfusão.

Insuficiência Cardíaca | Evolução da Terapêutica

Anos 70
Coração como **bomba muscular** e IC como síndrome hemodinâmica.
Fármacos utilizados: inotrópicos positivos (digitálicos) e diuréticos.
Mais tarde, com o estabelecimento da relação entre **SRAA e estados hipertensivos**, antagonismo é considerado benéfico.
Desenvolvimento dos IECA. O primeiro a ser utilizado foi o captopril (1977).

Anos 80
Relaxamento cardíaco consome energia. Na IC, há alteração do metabolismo, havendo **acumulação de cálcio**, dificultando o relaxamento.
Beta-bloqueantes como tratamento experimental, devido a **inotropismo e cronotropismo negativos** que os limitavam.
Começam a ser estudados os **BCC**, para diminuir o cálcio. No entanto, até a nifedipina (vasodilatadora), demonstrou efeitos prejudiciais na IC.

Insuficiência Cardíaca | Evolução da Terapêutica

Anos 90
IC com taxas de sobrevivência **baixas**.
Possibilidade de prevenção farmacológica da progressão após EAM, sendo os **IECA eficazes**.
Surge um **SRAA** cardíaco em que a formação de **angiotensina-II não é bloqueada por IECA**.
Desenvolvimento dos ARA, sendo o primeiro o **losartan**.
Prova-se a eficácia dos **beta-bloqueadores** na IC.

Últimos Anos
Beta-bloqueantes e ARA eficazes na redução da **mortalidade e morbidade**.
Amlodipina avaliada, não demonstrando impacto na mortalidade. A sua utilização é **recomendada apenas** em doentes com IC já sujeitos a terapia **standard** e que se mantêm hipertensos ou com angina.

Insuficiência Cardíaca | Futuro da Terapêutica

Terapêutica Génica
Vias de administração **eficazes**: via intracoronária e via intracardíaca
Vetores melhor sucedidos: **AAV (adeno-associated viral vectors)**.
Vários genes estudados (genes do VEGF).
Limitação de EC associados: morosos e número reduzido de doentes.

Farmacogenética e Farmacogenómica
Certas formas de IC estão associadas a causas genéticas. Relação com **alteração da resposta** terapêutica.
A farmacogenética e farmacogenómica poderão permitir a **personalização das terapêuticas**.
Terapêutica Celular
Miocárdio poderá não se regenerar devido à **morte de células progenitoras cardíacas** (CPC).
"Rejuvenescimento" do miocárdio por **transplantação** de células estaminais.
Complexa, com vários fatores determinantes.

Insuficiência Cardíaca | Referências Bibliográficas

PONIKOWSKI, Piotr *et al.* - 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. ISSN 0195-668X. 37:27 (2016) 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.

DAYA, Shyam; BERNIS, Kenneth I. - Gene therapy using adeno-associated virus vectors. *Clinical microbiology reviews*. ISSN 1098-6618. 21:4 (2008) 583–93. doi: 10.1128/CMR.00008-08.

GRACA, Nuno A. G.; SOARES, Maria Augusta - TERAPÊUTICA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA REVISITADA – PASSADO, PRESENTE E FUTURO. 2012) 263–275.

KEULENAER, Gilles De; LEITE-MOREIRA, Adelino - *Cardiologia*. 32:5 (2013).

Parte III

Monografia

Artificial Intelligence and Machine Learning in Pharmaceutical Sciences

Sob orientação da Professora Doutora Cláudia Cavadas

Resumo

A inteligência artificial é um ramo em crescente desenvolvimento. Divide-se em várias categorias e estará cada vez mais presente nas diversas áreas existentes, como é o caso da tecnologia, investigação e saúde.

Com o desenvolvimento de medicamentos a atingir um nível de eficácia reduzido, com grandes custos de tempo e recursos, com métodos envolvendo tentativa-erro, a abordagem com inteligência artificial abre um novo leque de possibilidades.

Para o desenvolvimento seguro e consciente da inteligência artificial é necessário que sejam implementadas regulamentações para o bom uso da informação e que sejam analisadas as questões éticas relacionadas, especialmente no que toca às informações sobre a saúde dos cidadãos.

Palavras-chave: Inteligência artificial, *Machine learning*, *Deep learning*, Ciências Farmacêuticas, Desenvolvimento de medicamentos, Ética.

Abstract

Artificial intelligence is a growing sector. It is divided into several categories and will be increasingly present in various areas, such as technology, research and health.

With drug development achieving reduced effectiveness, being time and cost-consuming, using mainly trial-and-error methods, an artificial intelligence approach might open a new range of possibilities.

For the safe and conscious development of artificial intelligence, it is necessary to implement regulations for the good use of information and analyze the ethical issues, especially regarding to the citizen's health.

Keywords: Artificial intelligence, Deep learning, Drug development, Ethics, Machine learning, Pharmaceutical Sciences.

Abbreviations and Acronyms

ADME – Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion

AI – Artificial Intelligence

AMPs – Antimicrobial Peptides

AS – Alternative Splicing

ANN – Artificial Neural Network

BATTLE – Biomarker-integrated Approaches of Targeted Therapy for Lung cancer Elimination

CNN – Convolutional Neural Network

DL – Deep Learning

DNN – Deep Neural Network

EU – European Union

FDA – Foods and Drug Administration

FFNN – Feed-forward Neural Network

GDPR – General Data Protection Regulation

HD – Huntington's Disease

M-CNN – Multi-layer Convolutional Neural Network

MDR – Medical Devices Regulation

MELLODDY – Machine Learning Ledger Orchestration for Drug Discovery

ML – Machine Learning

MLP – Multi-layer Perceptron

OSAI – Observatory on Society and Artificial Intelligence

PPI – Protein-Protein Interaction

QSAR – Quantitative Structure Activity Relationship

RF – Random Forest

RL – Reinforcement Learning

RNN – Recurrent Neural Network

SMILES – Simplified Molecular-Input Line-Entry System

SRIA – Strategic Research and Innovation Agenda

SVM – Support Vector Machine

TF – Target Fishing

TTP – Technology Transfer Program

VS – Virtual Screening

I. Introduction

Artificial intelligence has been around since long ago. However, even after many decades, there is no universal definition. This field is dynamic and has been evolving at a large pace in the last few years¹. Still, what Hofstadter said, in 1979, can still be applied to today's meaning of artificial intelligence, since it "is whatever hasn't been done yet"². This is the kind of hype that still exists around the area.

Understanding this field when it comes to its activity in research and innovation is important, since with each innovation and new ambition, researchers, companies and other involved in artificial intelligence (like politics), are asked to mind human safety and privacy. Being able to answer these questions is necessary to overcome the potential problems raised in community¹.

Through the last decade many breakthroughs and policies appeared. Europe has, since 2006, launched Research and Innovation programs (in 2006 was FP7, in 2014 was Horizon 2020). With Europe, the United States and China have done the same when it comes to scientific development. Showing support for innovation makes possible to create new things, as seen by the booming of development that has happened since then¹. It might not have been in the Health area, but in technology in general. Health is a more sensitive field, where the public has more trust issues to when it comes to autonomous machines. However, each development and discovery in this area makes us a step closer to achieve high quality personalized medicine³. Nonetheless, scientific research in drug development has shown advancements in the last five years, with new approaches and discoveries, not only for new drugs, but also in a way that can turn the process a simpler, cost and time-effective one.

All these innovations can become powerful tools to change how certain products and services are made and displayed, and also questioning what will happen to employment, people and data.

In this review, it will be made a general exposition about artificial intelligence, machine learning and other subfields covered by it. Then, we will overview some aspects about how machine learning can change specific subjects in the drug development pipeline. We will also discuss the new data regulation, how it works and what is being done, the ethical challenges and the limitations artificial intelligence faces nowadays.

2. Artificial Intelligence

Although there is no global definition of artificial intelligence (AI), it is possible to say AI simulates human intelligence, through analytical and technological processes, without human intervention^{4,5}. With the optimization of computers within recent years, it was possible to evolve AI, especially in the healthcare industry⁴. With the use of algorithms to process data, AI machines can mimic human cognitive functions, allowing them to perform tasks associated with the environments they are inserted, analyzing and identifying patterns. Hence, it can be said that artificial intelligence is the capability a computer or machine have in performing tasks normally done by humans, using data-based programs⁶.

Artificial intelligence is a large group of programs and algorithms with a main field called machine learning (ML), which is divided in many areas and that also has a main subfield, that intertwines with its areas, the deep learning (DL) (Figure 1). Below, it shall be explained each of these categories.

2.1. Machine Learning

When AI uses algorithms and methods that allow the programs to learn and improve without being specifically programmed for it, it enters the subcategory of machine learning. Here, ML is divided in many different areas, such as supervised learning, unsupervised learning, semisupervised learning, active learning, reinforcement learning, transfer learning and multitask learning⁷. In health sciences, the main three used are: the supervised learning, unsupervised learning and reinforcement learning⁴.

2.1.1. Supervised Learning

Supervised learning uses methods that involve input and output data. Here, with the input data and its responses (output data), it is required, by the algorithm, to predict and develop information from these two data. In order to simplify the understanding, it is possible to see this supervised learning as a formula $y = f(x)$, making “y” the output data, “x” the input data and “f(x)” the predictive model⁷. Another way to understand this model is by dividing it in classification and regression methods, where the prediction is based in data from input and output sources⁴. As an example of this predictive model, Gunčar *et al.* used a Random Forest (RF) method to study possible haematological diagnosis and its capability to surpass the performance of haematological and internal medicine specialists. Therefore, the study used two predictive models (both with RF method), changing only the blood test results (and with different numbers of parameters, one with 181 and the other with 61), that were considered input data. To test the predictive models, the output data was 8 233 cases and 20 extra cases,

randomly selected. Upon testing them, the results were compared with the analysis of specialists (six haematology specialists and eight non-haematology internal medicine specialists), and they were presented with 20 cases. Comparing the models versus the specialists, the first ones achieved an accuracy of 0.60 (for the model with 181 parameters, the one with 61 obtained 0.55) while the haematology specialists performed a score of 0.62, whereas the non-haematology specialists only obtained an accurate diagnosis of 0.26. However, when the five most likely diseases are the only ones used in the prediction, the accuracy of the random forest methods increases to 0.90 in the RF with 181 parameters and 0.85 to the RF with 61, standing both above the score of the haematology specialists and the non-haematology specialists (the scores were 0.77 for the first ones, and the later ones only predicted correctly one case). This example allowed a way to understand how the supervised learning works and how one of the most common and useful methods is capable of great accuracy, especially when having small amounts of data, in some cases even surpassing the human intelligence (the specialists) ⁸.

2.1.2. Unsupervised Learning

Another main area of machine learning is the unsupervised learning. These algorithms are used when the only data available is the input one, without corresponding to any output. It can be said that unsupervised learning works with unlabeled data^{7,9}. It uses clustering and feature-finding methods, so it can group and interpret the input data, making it possible to find common and different data points that, besides making it easier to organize data, it can be used as a preprocessor of supervised learning and discovering new patterns that might not have been considered before^{4,7}. As an example of the unsupervised learning method, the study of Le *et al.* is quite understandable. In the study, the team tried to understand if it was possible to learn face detection using only unlabeled images, randomly selected. Clustering the data of 10 million YouTube videos, without duplicates, in multiple layers and sublayers to filter and pool the information, the unsupervised algorithm was able to achieve an accuracy of 81.7 % detecting faces. This study shows how big of an improvement unsupervised learning is, since it can learn to detect faces even with scale variations and different perspectives, using only unlabeled data⁹. Transporting those algorithms to other cases makes it possible to understand new patterns and possibilities that are lost in unlabeled data, that is a big amount of information that is not treated yet but with this method it can be used for greater meanings and studies.

2.1.3. Reinforcement Learning

The last main area of machine learning is the reinforcement learning (RL). It's a method that works under a reward-driven learning. In a simple explanation, is learning what to do to obtain the maximal reward possible. This accomplishment is made combining environment analysis, taking actions to alter that environment and obtaining the outcome of those actions. Although reinforcement learning does not rely on organized data/correct examples, just like unsupervised learning, the two are very different, since reinforcement learning is trying to maximize a signal that exists already rather than finding hidden information or patterns. Another difference from the other two algorithms is that RL has a temporal dimension, which mean that whatever decision is made on the current input, it will affect and determine the next input^{7:10}. One application of the reinforcement learning is shown in the study of Olivecrona *et al.*, where RL is used to test molecular *de-novo* design (*de-novo* design is used in drug discovery, to find a molecule that overcomes the many existent criteria, being a fastidious process). The RL algorithm used was inverse Quantitative Structure Activity Relationship (inverse QSAR), that looks for the most promising region of possible activity to the corresponding molecular structures. Upon testing the model, by making it generate sulphur free molecules, against the traditional methods, it was possible to see improvements, making this method a possible way to overcome the problems of *de-novo* design and experimental design¹¹.

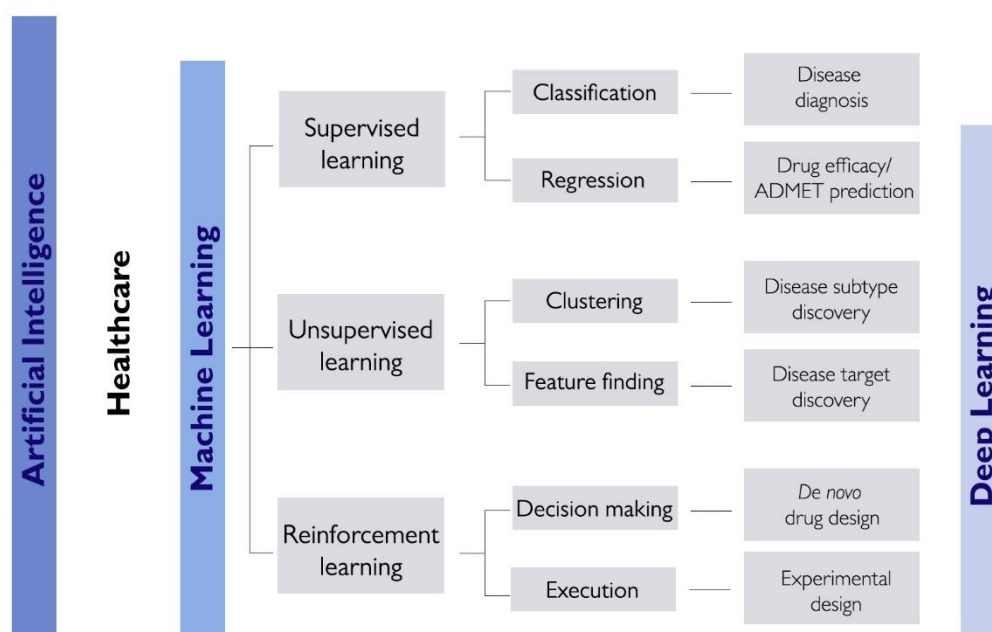


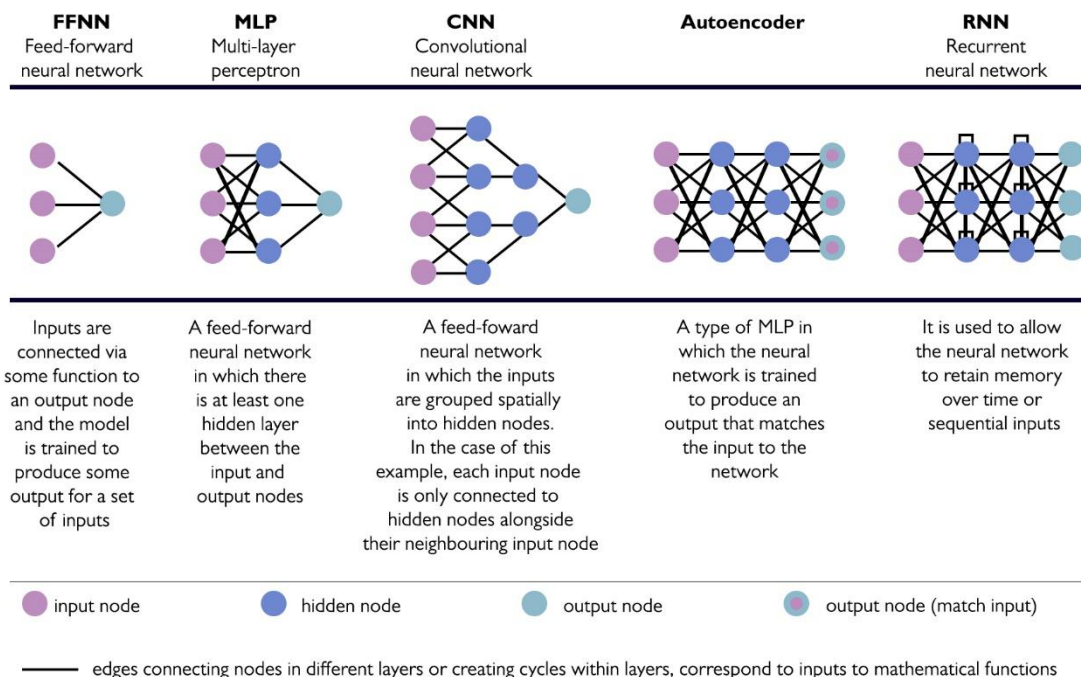
Figure 1. Applications of artificial intelligence and its categories. Adapted from Mak *et al.* (2018) ⁴.

2.2. Deep Learning

Even though machine learning has many areas, there is a subfield that has emerged much alike an evolution of ML – deep learning. As computer power and digital data increase, so does the use of DL¹².

Deep learning uses representation learning (a set of methods that give the computer raw that that allows it to automatically discover representations needed for detection or classification) methods that convey multiple levels of representation¹³. In this machine learning subgroup, the algorithms use artificial neural networks (ANNs), with several layers of nonlinear processing units to learn data representations. Modern ANNs in DL use as inspiration to its base structure the human brain and can also be called deep neural networks (DNNs), since the later has more hidden layers than ANNs. This structure has three basic layers: the input layer, the hidden layer and the output layer. Since computers now have big capacity, it can be used a large number of hidden layers, to optimize the algorithm. There are many types of DNNs (Table I), and depending on that, the neurons (or nodes) in the neighboring layers can be completely connected or only partially. In this process, the input data (or variables) is taken by input neurons, these variables are transformed in the hidden neurons and then when they become output values, these values are calculated by the output neurons¹².

Table I. The different types of neural networks. Adapted from Ching *et al.* (2018)¹⁴.



As an example of the application of deep learning, in particularly with deep convolutional neural networks (CNNs), Esteva *et al.* studied its potential to classify types of skin lesions, in order to detect skin cancer, one of the most common human malignancies. For that, this deep learning algorithm was tested against a board of 21 certified dermatologists. Since deep learning allows a large set of data, in this test it was used 129 450 clinical images (1 942 of them were biopsy-labelled as test images), consisting of 2 032 different diseases. By using only one CNN that was trained on general skin lesion classification, the group was able to perform at the same level as 21 dermatologists, across three diagnostic problems: keratinocyte carcinoma, melanoma and melanoma diagnosis under dermoscopy. Since the study showed accuracy on specialist level, the group considered that as an evolution towards the access to low-cost diagnostic care, whereas a simple algorithm could be used on mobile devices to help dermatologists outside clinics and hospitals¹⁵.

3. Drug Development

In the last few decades, drug discovery and development has showed low rate of success. Even though the probability of success is critical for investors to make decisions about research, the data available (or lack of it) makes it difficult to understand if it is worth taking risks or not, when it comes to certain study areas. This can cause a loss not only for the investors and industries, since they lose a possible compound for new treatments, but also for the patients, that cannot receive a brand-new treatment. After a recent study, that analyzed 406 038 entries of trials, involving 21 143 compounds, from January 1st of 2000 to October 31st of 2015, the group reported that 13.8 % of all the drug programs eventually lead to approval. Howsoever, it doesn't mean that it is every year with that percentage of approval, since from 2005 to 2013 the results were lower, but with the evolution and approval of new oncology treatments in recent years (such as Nivolumab), these numbers have increased. Albeit, it might be possible to say that with the new ways to work data in this last decade may have been a way to facilitate some of these processes¹⁶.

With the evolution of computer hardware, artificial intelligence and machine learning have gained ground to grow, since now there are powerful tools available to process more data, looking for deeper information and, since drug development is time consuming, in a faster way. In recent years, the many stages of the drug discovery pipeline have had successful applications of machine learning techniques¹⁷.

3.1. Applications in drug discovery and development

As stated before, machine learning uses its capability to adapt and improve the algorithms applied, always trying to augment the performance. Notwithstanding, there are many characteristics necessary to know so it's feasible to apply successfully ML. As appertained in 2.1., there are many techniques within ML, with several methods, for different data treatments. It's important to choose wisely and correctly which algorithm shall be used, to suit the data available and it's crucial to assure the success of the studies.

Since the growth in machine learning and its algorithms, several applications have been accounted throughout the drug development pipeline.

3.1.1. Target identification and validation

Drug discovery's main objective is to develop drugs (such as small molecules, antibodies, peptides and so on) that can change a disease condition, when it modulates its target. To start developing a neu drug, it is needed a target with a possible therapeutic hypothesis – changing the target can change the disease state. To choose a target, researchers use evidence available, following the hypothesis. This type of choosing is called target identification and prioritization. Although the target has been decided, it is necessary to validate it. This validation means to understand how the target will act in modulating the disease. In these two initial steps of the pipeline, machine learning has had successful applications, acting in three important topics: target identification and prioritization based on gene-disease associations, target druggability predictions, and identification of alternative targets (as splice variants) ¹⁷.

Target identification and prioritization based on gene-disease associations

This topic is relevant to drug discovery, not only since it might prevent development failure due to efficacy reasons (poor association between target and disease), but also because it's a possible way to reduce the initial research time spent. This means it can decrease the space in the first step of the pipeline. As Ferrero *et al.* study shows, using machine learning methods can reduce both costs and time in development. The study tested the hypothesis of ML techniques, using a data platform, being enough to predict therapeutic targets (in this case, the targets were already in the market or being pursued by industries). With that purpose, four different classes of machine learning algorithms were used (random forest, support vector machine, deep neural network and a gradient boosting machine) on partially labelled data, testing their performance. Using a semi-supervised learning (a mix of supervised and unsupervised learning, where less expensive but more abundant unlabeled data is used to train

the algorithm⁷), the deep neural network classifier obtained a precision over 71 %, when predicting therapeutic targets, based on gene-disease association data. An important characteristic of this study is how the predictions are for individual targets, which means it predicts potential targets, not regarding its intended indication. This proves that targets can be predicted merely using disease association data, showing the possibility of “establishing unambiguous causative links between putative targets and diseases of paramount importance to maximize the chances of success of drug discovery programs”¹⁸.

Another example of successful involves Huntington’s disease (HD). HD is a fatal neurodegenerative disease, where transcriptional regulatory changes occur. These changes can be detected early and they might be related directly to functions of huntingtin protein. With that in mind, and using machine learning, Ament *et al.* reconstructed a model to target transcription factors gene interactions in mouse striatum (where they are more prominent), by integrating data about the binding sites of transcription factors with information from gene co-expression in the striatum. This study showed thirteen transcription factors that could become possible target genes, since they were the most enriched among the differently expressed genes. That means there are new possible experiments that could become validated targets with new functions, that might help understanding more of HD, and attain new approaches to retard this disease’s progression¹⁹.

Target druggability predictions

The prediction of druggable genes (genes that code proteins that can trigger phenotypic effects on a disease) is a time consuming and fastidious process, making it impossible to have fast information about causal gene-diseases relationships and the druggability of the target. Therefore, with machine learning approaches, it should be possible to predict the target’s druggability and the causal relationships between genes and diseases, in a shorter period, with accuracy. For that, Costa *et al.* trained a ML decision tree-based metaclassifier with datasets learning attributes containing network topological features, tissue expression profile and subcellular localization data, not only for each druggable gene, but also for morbid genes (mutated genes that cause hereditary human diseases), on a genome-wide scale. The metaclassifier was able to correctly recover 78 % of known druggable genes, having a precision of 75 % and for morbid genes, the values were 65 % and 66 %, respectively. After testing it for known genes, it was then used for unknown genes (druggable and morbid) to score druggability and morbidity scores and had a good match between those scores and data from literature. To assess what cellular rules for druggability and morbidity were crucial, another

two decision trees were generated. After analyzing, it was possible for the team to evaluate and conclude which rules were more important for druggability and morbidity, those being plasma membrane localization and number of regulating transcription factors, respectively. Through the years, many different predictive methods regarding druggable genes have been developed, however, only a few used a genome-wide scale (the majority used smaller scales). The methodology with support vector machine by Sugaya and Ikeda was used to select correctly a protein-protein interactions (PPIs) drug target, by assessing the druggability of those interactions. They used data from PPIs' structure (drug and chemical) and functions and used them as parameters for the support vector machine (SVM) – SVM is a supervised learning classifier method¹⁷. After testing the method, with thirty PPIs known as druggable used as positive samples and 1 295 human PPIs as testing, the SVM model was able to obtain an accuracy of 81 %. Both methods Costa et al. and Sugaya and Ikeda) used wide scale testing, but even though there was a grand amount of data available, it is still necessary to treat and organize it, since it is still quite heterogenous^{20;21}.

Identification of alternative targets (splice variants)

The great majority of genes with multiple exons suffers an alternative splicing. This mechanism plays an important role in gene regulation. A few numbers of genes are estimated to synthesize 250 000 to 1 million proteins, thanks to different splices variants. Besides the diversity of proteins this generates, it also means that different variants generate different proteins and, while they can have positive roles in our system, some can do the opposite effect. Aberrant splice can generate multiple human diseases²².

As technology advances, so does the motivation to explore alternative splicing (AS). With machine learning and its methods, computational research about AS has emerged. This method involves splicing codes, which have a role in regulatory mechanisms, also predicting the outcome directly from the genomic sequence. Jha *et al.* studied two questions related to AS: if it was possible to improve previous models for the outcome of alternative splicing prediction and if there was a possibility to integrate more sources of data to improve the predictions for AS factors. For these two challenges, it was used two different machine learning approaches, both being supervised learning techniques, but one a regression analysis method and the other a classifier one (deep neural networks and Bayesian classifier, respectively). With these two techniques, the group was able to develop a new target function for prediction of alternative splicing in exon skipping events, showing an improvement in accuracy. Accessing multiple datasets with information on key splice factors in mouse brain, muscle and heart, they

were able to demonstrate the improvements in prediction models. With these techniques and developments, targeting splice variants might be a way to discover new therapeutic alternatives. While computational power increases, so does the accuracy of these techniques. Many studies compare Bayesian classifier and deep neural networks methods, and even though both have great accuracy, DNNs have surpassed Bayesian, since its characteristics allows the deep neural networks algorithms to exploit more possibilities with less datasets^{23;24}.

Required data characteristics

For these artificial intelligence applications to succeed on the first phase of the drug discovery pipeline, it is necessary that a few requirements are met. As it was mentioned along the text, even though it was possible to apply different methods of artificial intelligence, the data currently available is very heterogeneous, and that means it is needed standardized high-dimensional target-disease-drug association information. Besides the need to compensate the heterogeneous data, it is also important to obtain information of comprehensive omics, to have a deeper knowledge about disease and normal states. Although there are databases with information from literature about gene-disease associations, those need to have a high-confidence level so they can be used. Last but not least, to be sure the algorithms can be properly trained, information from positive and negative examples is needed i.e. metadata from clinical trials with positive and negative outcomes¹⁷.

3.1.2. Compound screening and lead discovery

After finding targets and validate them, it's still necessary to refine and modify the drug candidates for them to become more specific and selective, always taking into account the pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological properties associated¹⁷. High-throughput screening aims to find suitable drug candidates, and it has been evolving, but even with its advancements, there are still problems related to its expensiveness, how it is time-consuming and, with all these in consideration, how it still has a high level of failure rates. Nonetheless, in recent years, a new computational field, called virtual screening (VS) has emerged in order to help in drug discovery, with its capability of estimating unknown biological interactions between compounds and targets. This is already a predictive model, however, machine learning techniques have been applied to it, so its accuracy and predictive power increase²⁵.

Compound design with desirable properties

Compound design is a crucial phase in drug discovery. Sometimes, design hypotheses are often biased (for preferred chemistry or interpretations), which makes computational and automated approaches attractive options, since it is possible to design compounds with desired properties. A way of improving de novo drug design is with machine learning methods. While trying to develop and implement a novel computational strategy for de novo design with desired properties, Popova *et al.* created ReLeaSe (Reinforcement Learning for Structural Evolution), that integrates two deep neural networks, generative and predictive, trained separately but with the aim to generate together novel targeted chemical libraries. For this to be possible, ReLeaSe used a system for simple molecule representation, SMILES (simplified molecular-input line-entry system). To assure a good training of each technique, initially, the predictive and generative DNNs were trained separately with supervised learning algorithm. The generative networks are trained with “a stack-augmented memory network to produce chemically feasible SMILES strings”, while the predictive methods are derived so they can foresee the wanted properties of the de novo generated compounds. On a second approach, the two deep neural networks are trained together using reinforcement learning (Figure 2), so it can purposely bias the generation of new structures, with the desired characteristics. With this new method, ReLeaSe, it is possible to have designing compounds libraries with the desired properties, while using machine learning²⁶.

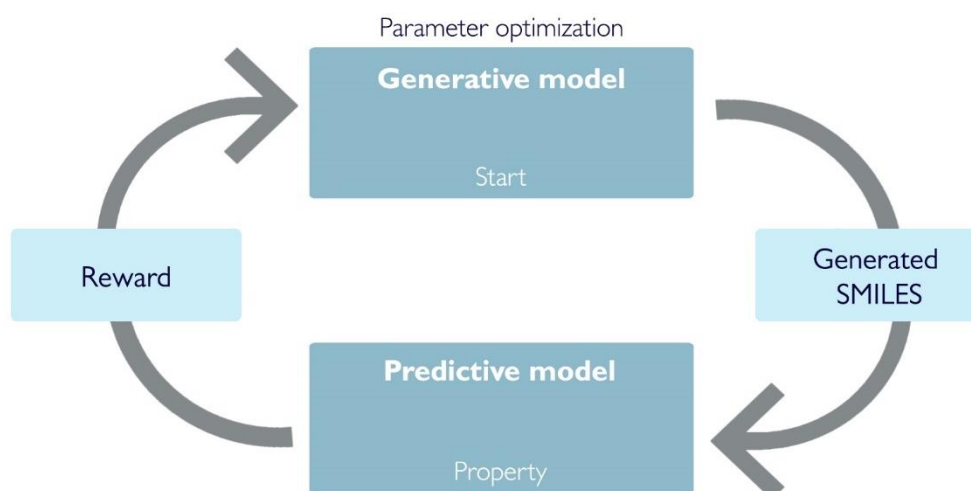


Figure 2. General pipeline of reinforcement learning system for novel compound generation. Adapted from Popova *et al.* (2018)²⁶.

Compound synthesis reaction plans

Many machine learning techniques can now be used to plan efficient routes of compound synthesis. To make it possible to plan the synthesis of a target molecule, it's necessary to decompose the compound, using retrosynthesis. Researchers can do this reverse and forward reactions in a laboratory, making it of simple execution to synthesize a target¹⁷. In a way to understand if it is possible to have a faster way to search and plan retrosynthesis routes, Segler *et al.* tested a method combining Monte Carlo tree search with deep neural networks. Monte Carlo tree search is a “general search technique for sequential decision problems with large branching factors”. Together with three different neural networks the group tested this possibility, extracting transformation rules from 12.4 million single-step reactions and around 301 thousand expansion rules from a chemistry database (Reaxys). After testing this new method, the results showed how it can be used effectively to generate compound synthesis reaction plans, and in a faster way (it only needs a few days, without the necessity of an expert encoding that can be tedious and biased), since it outperformed the established search methods. To test what professionals would prefer, the group did double-blind AB tests, where the professionals considered the quality of retrosynthetic routes generated by ML to be as good as the one's literature-based²⁷.

Ligand-based compound screening

Besides the already spoken virtual screening, machine learning methods have been used in screening and classification of drugs and predicting their toxicity²⁸. A ligand-based approach trains on chemical features without modelling target features (as protein structures). An example of how it's possible to find ligand-based compound screening is the research done by Pande *et al.*, where machine learning methods together with Markov state models (models random systems) the group traced the pathway of opiates in binding to the orthosteric site, meaning they were able to find an unknown mechanism involving the binding of the μ -opioid receptor, which lead to the revelation of an allosteric site, involved in its activation^{17;29}. While machine learning methods were being included in predicting ligand-based targets, target fishing (TF) emerged. This new approach is a prediction method (predicts targets, mechanisms of action and side effects, as examples) that combines machine learning algorithms and cheminformatics, allowing to obtain deeper information about structures of complex compounds, facilitating the design and screening of more complex drug candidates that can face the also complex diseases. In general, these TF methods are based on screening procedures, intertwined with machine learning algorithms, reference ligands, determining if

the targets are appropriated. This use of AI and target fishing might be a way to facilitate one of the fastidious, time-consuming and highly-cost parts of drug development²⁸.

Computer-guided antibiotic design

As computer-guided drug design evolves and the world faces a rise on multidrug-resistant organisms, artificial intelligence appears as a new and inventive strategy. Using computational approaches, it may be possible to create new and sturdier antibiotics. Recently, using AI, around 32 new antimicrobial agents have been reported, where 16 of those showed antibacterial activity, with higher activity than some commercial drugs (as fosfomicin, ciprofloxacin), with its bactericidal effect affecting bacterial cell membrane and DNA gyrase. Being machine learning a broad field for research, that can be used with other methods, many see it as a possibility to generate new antimicrobial peptides (AMPs) that can disrupt bacterial membranes. While combining ML algorithms with genetic and *in vitro* evaluation, some studies showed improvements in AMPs efficacy, being able to make them much more active than the wild types³⁰. Support vector machine can also be used to design new AMPs, as Lee *et al.* tested while investigating the activity of α -helical AMPs with activity on the bacteria's membrane³¹.

Deep learning methods are seen as one of the most promising techniques for drug design and development. Using DL to generate new AMPs design, it's possible to predict its activity. However, there are not many studies using deep leaning on antibacterial drugs development³⁰. Nonetheless, Veltry *et al.* used deep learning to understand if it was possible to recognize antimicrobial activity and with how much accuracy. With deep neural networks, it is possible to obtain a high level of accuracy in AMP recognition, surpassing the state-of-the-art methods currently being used³².

With the current need for new antibiotics, these methods bring new possibilities allied with cost and time-effective advantages³⁰.

Required data characteristics

As it was mentioned in the previous pipeline topic, to have a successful application of machine learning methods in drug discovery, it's mandatory to fulfill data requirements. Therefore, the requirements for compound screening and lead discovery involve having good models for compound reaction and space rules, and also a numerous amount of protein structures available. Moreover, since dealing with AI involves data, it is crucial to have a large number of training data, so the algorithms are able to perform with major accuracy. Furthermore, the available data should also include a gold standard quality for information on

ADME (absorption, distribution, metabolism and excretion), assuring the developed drug, besides having the desired properties, can act without ADME changing them¹⁷.

3.1.3. Preclinical development

In drug discovery, it's critical to be able to develop responsive drug biomarkers, using the available preclinical data, since that is what dictates the type of patients who will undergo the clinical trials³³.

Predictive models might be a way to reduce the time and money spent on clinical trials, since using machine learning to discover biomarkers has demonstrated to be effective in helping improve clinical success rates, and also in understanding how the drug's mechanism of action works. It is important to know "the right drug for the right patients", since a clinical trial might fail for this reason¹⁷.

Biomarker identification and prediction of biomarkers

Using machine learning, it's possible to predict biomarkers on preclinical phases, making it possible to obtain easier patients' stratification, to understand and suggest the mechanisms of action of the drug, and to identify potential drug indications (Figure 3)¹⁷.

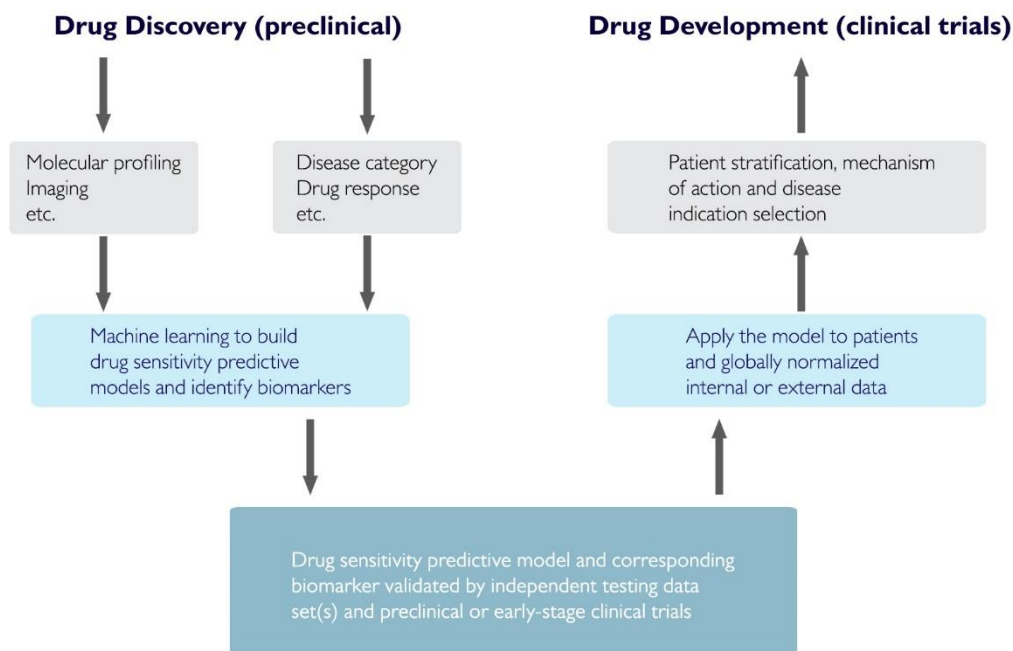


Figure 3. The use of predictive biomarkers to support drug discovery and development. Adapted from Vamathevan *et al.* (2019)¹⁷.

Biomarker identification and prediction can lead to better outcomes for patients. With that in mind and thinking of personalized medicine, Kim et al. developed the novel II Biomarker-integrated Approaches of Targeted Therapy for Lung cancer Elimination (BATTLE) program, since this type of cancer is one of the cancers that has major mortality rates, with a majority of clinical trials failing in improving the clinical outcomes of patients. The study was developed with an initial equal randomization time and then, with machine learning algorithms (Bayesian classifier) used together with BATTLE, the method adaptively randomized the patients for the different treatments (erlotinib, vandetanib, erlotinib with bexarotene, or sorafenib), with the data gathered from molecular biomarkers of the non-small-cell lung cancer pathogenesis, collected from biopsy. This adaptative method allowed more patients to be assigned for a more effective treatment, since of the 255 patients assign for the respective treatments, 244 were eligible for the disease control rate (the primary end point), after 8 weeks. Besides this major improvement in patients stratification, the group showed how important personalized trials can be, since in this case of the non-small-cell lung cancer, the previous established predictive biomarker is epidermal growth factor receptor mutations, but only 10 % to 15 % of the lung cancer population has this type of mutation, making the majority of population not being treated with a correct biomarker³⁴.

Classification of cancer drug-response signatures

When dealing with cancer biomarkers, these have specific DNA/RNA/protein characteristics that can be associated with prognostic (if there is a risk of cancer progression), or with understanding if the patient is responding to therapy (prediction). With the advancement in technology, the identification of cancer biomarkers has been evolving, changing disease classification and therapies. Recently a major advancement has been made, when the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved the use of pembrolizumab for cancer treatment based not on histology but on a biomarker. As Gulley *et al.* stated, pembrolizumab was the first anticancer drug to receive tissue-agnostic approval (from FDA). A major reason why that happened has to do with the way the trials were conducted – during that time, tissue collection was a priority, acquiring a high amount of data, allowing the investigators to retrospectively test the hypothesis. This states how biomarker- based disease classification is important for the future, since it can create different treatment options, and how precision medicine can help to get a better treatment, being more specialized and individualized³⁵.

Required data characteristics

As stated before, in 3.1.1. and 3.1.2., for every phase of drug development using artificial intelligence, there are data requirements. When dealing with biomarkers, it means gene expression data is required. But only having gene expression data would not suffice since it is necessary that this information can be used to create models that are possible to reproduce, or it would not be an important set for preclinical trials and patient care. However, not only gene expression is an important dataset. Omics data are also needed, with a demand for a high number of proteomic and transcriptomic data, accompanied with their high quality. Nevertheless, another major characteristic is necessary to consider: to be able to identify a biomarker for a specific cell-type, the data available shall be reduced to single-cell data, which means, it cannot be a pool of mixed information on different cells, it has to be dimensionally reduced. Having the required data characteristics on this phase allows a major assurance on the possibility to diminish the failure rates of clinical trials, guaranteeing the development of critical data associated with machine learning techniques and stepping towards a future where patients have personalized treatments¹⁷.

3.1.4. Clinical development

When in the last phase of the drug development pipeline, it is mandatory to look at pathologies, since from a pathology it is possible to obtain a large amount of information. Even though a pathologist's analysis is important and provides data, machine learning techniques allow high-throughput generation of features involving a vast number of cells and its special relationships, something that is too hard and time-consuming for pathologists. Now, many tasks of computational pathology are done by machine learning methods, especially in image-recognition¹⁷, where deep learning appears in segmentation (as seen in tubule nuclei quantification, where it's correlated with risk categories that appear on pathologic images associated with breast cancer³⁶), detection (per example, detection of mitotic activity in breast cancers, using a deep learning classifier³⁷) and classification (as example, the use of convolutional neural networks for gastric carcinoma³⁸).

Phenotyping of cellular images

Godinez *et al.* studied the possibility of a multi-scale convolutional neural network (M-CNN) be used for phenotyping cellular images. When using a conventional image analysis, there are several limitations such as the several steps involved, with the need to have customization of almost every parameter, requiring a priori knowledge. However, using deep learning, it is possible to obtain a better performance with fewer hindrances. For this study,

the group used M-CNN in order to classify raw images into phenotypes, turning it into one unbiased and automatic step. With this method, it is possible to identify different patterns of phenotypes, at different scales and spatial levels and, as a major difference from conventional techniques, without requiring a priori knowledge about the expected imaging phenotypes³⁹.

Required data characteristics

As it is recurrent in all the phases of drug development using artificial intelligence applications, the data and samples available shall be of high number, to allow a better performance. Nonetheless, so that the methods used are not biased, it is crucial that the standard data is improved to guarantee the interpretability and transparency of the models. As said initially, understanding of pathologies is important so it is possible to have as much information as needed. With expert annotations, well screened and curated, they can be used for many different cases, broadening the image-recognition spectrum using deep learning¹⁷.

3.2. DREAM Challenges

DREAM Challenges is an open platform, where science is shared openly, as a non-profit community. Many researchers and pharmaceutical companies contribute to DREAM Challenges, and since its beginning, it has only increased. Since one of the main problems involving artificial intelligence is how to filter the ever-increasing data available, and how complex it can be, DREAM tries to create a community that can solve these questions, improving computational models⁴⁰.

DREAM Challenges has partnered up with Sage Bionetworks, which is also a non-profit research organization, created from a subsidiary of a big pharma company, Merck & Co, Inc⁴¹. Using Sage's Synapse platform, it is possible to support large scale research, analyzing it openly, and having access to reproducible data, since the answers for the challenges can be viewed by any user, so are the algorithms and methods⁴⁰.

As an example of how this platform works, from July to October of 2017, a challenge was organized, having the name of "Parkinson's Disease Digital Biomarker DREAM Challenge". Since it is an open community, for this challenge, DREAM was able to have a top journal partner, Nature Biotechnology, meaning the results from it would be published on the journal. With the advancements in mobile health and in computational power, it might now be possible to measure and control diseases through the life of the patients, in an easier and quicker way than clinical exams. The problem that arises involves the conversion of the mobile sensor data to digital biomarkers, and this is where the challenge appears. Imposing a set of rules and giving to all participants the same initial data, the challengers asked for benchmark methods for

processing sensor data, using standard machine learning algorithms. The Parkinson's Disease Digital Biomarker Challenge was divided in two parts (sub-challenge 1 and sub-challenge 2). In the first one, data participants could use was from accelerometers, gyroscopes and magnetometers, while in the second part of the challenge involved gathering different data from the disease's symptoms. Each sub-challenge has a scoreboard and a winner, and at the end of the challenge, many of the participants (including the winners) will work together on a next phase, that will be published later (after testing algorithms and methods in a more practical way)^{42;43}.

3.3. TensorFlow

With the increase in popularity and use of machine learning in the world, a platform where beginners and professionals have an easier way to develop ML models emerged⁴⁴. Through the use of several tutorials (even introducing neural networks models) and different algorithms (depending on the experience level of the user), anyone can use it⁴⁵. TensorFlow also created a lighter version, for mobile devices, where it's still possible to apply machine learning⁴⁴.

With this kind of platform, it might be easier for beginners to experiment theories and try new strategies using machine learning and deep learning, without the need of a vast amount of time and costs. Besides, it shows how artificial intelligence may become part of our daily lives, being of easy access to everyone.

3.4. MELLODDY

On the 1st of June, the Machine Learning Ledger Orchestration for Drug Discovery (MELLODDY) was launched. Ten companies from the European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), like Bayer, Janssen, Merck and Novartis, participate in this project, that aims to create a machine learning platform that would allow learning from different datasets (of different companies), but without the fear of losing confidential information. This platform project aims to demonstrate the practicability of using a large amount of competitive preclinical data (over a billion drug-development relevant data and hundreds of terabytes of image data that has information about biological effects of more than ten million compounds) and, since this ML is not disease-specific, it should be able to be used in any pharmacological area. During these three years, MELLODDY hopes to create a solution that will make drug development a faster process, with less costs (the cost of the project is approximately 19 million euros, representing less than the price of developing two new drugs,

which is around 24 million euros), where it is possible to identify which small molecules are the most promising ones^{46;47}.

4. Regulatory Agencies and Data Protection

Artificial intelligence relies on data to create all of these new approaches. However, some of the information could be called “sensitive personal data”, as it might contain personal information about the ethnic origin, the genes or health of the patients (data from clinical trials, per example). This brings to the surface questions about data protection⁴⁸. To answer these questions, the European Union (EU) updated its General Data Protection Regulation (GDPR) in 2016, making it officially implemented by all Member States on May 25th of 2018 (article 51 of GDPR). The new regulation has stricter obligations for data protection and more requirements, with higher fines for infringements, having sanctions with fines up to 20 million euros or 4 % of the full annual turnover (whichever is higher), for the most serious cases (article 83 of GDPR)⁴⁹.

As Torne and Binns pointed, there are some important changes within the updated GDPR, as: improved consent obligations; greater territorial scope; enhanced data subject notification obligations; right to be forgotten; privacy by design and default; contractual relationships between data processors and data collectors; registers of data processing activities; and the requirement for an appointed data protection officer if the core activities of the data controller involve regular and systematic monitoring of the data subject on a “large scale”⁴⁸. Some particular changes are stated below.

Improved consent obligations

As stated in sections 32 and 42, consent for data use can only be called so when there is a clear positive act, showing free will, being specific, informed and unambiguous, by the owner of the data. This act can be done with physical or verbal proofs. The consent shall comprehend all the activities that the data will be used for, specifying each one of them, not being a general consent⁴⁹.

Greater territorial scope

To ensure all personal data, if the responsible for the data treatment is within the EU, it shall abide by the regulation, even if the treatment doesn't happen in the European Union. The regulation also covers the possibility of the responsible not being from the EU, but if the data involves any citizen from any member-state, the regulation will apply to it (article 3 of GDPR)⁴⁹. This makes it possible for companies headquartered inside and outside the EU to be accounted responsible for the use of data, allowing the tracking of the use of data.

Right to be forgotten

Under the regulation, the data subject has the right to ask to have their data deleted (as in, for the subject to be forgotten), if certain circumstances apply, as per example, if the data subject withdraws their consent to data treatment and there are no lawfully interests to justify that processing (article 17). However, when it comes to public interest, scientific and historical investigation and statistical means, there are assurances and derogations in the GDPR. If the data controllers can guarantee that no data subject can be identified because of relevant data, then it is possible to proceed with its processing⁴⁹, since the GDPR cannot go against scientific innovation (article 89 of the GDPR).

Privacy by design and default

To assure data protection, the data controllers have to guarantee it through the whole process (and before and after it), demonstrating they have proper technical and organizational measures, like pseudonymization and minimization (to ensure only the data needed will be used for the processing). By default, data should be secured, and personal data cannot be available without human intervention (article 25 of GDPR)⁴⁹.

4.1. AI4EU

Although the EU updated GDPR in 2016 (and to be fully applied in 2018), on January 2019, the EU launched its Artificial Intelligence project, AI4EU. With over 80 partners, from 21 countries, comes to facilitate AI research in Europe. This project has two main goals to achieve during the next three years: to mobilize the European AI community to make artificial intelligence plans come out of the paper; and create a leading community platform for AI in the UE, to promote economic and scientific growth. Since AI4EU is still in the middle of its first year, not much can be said about its evolution, though the EU launched a timeline for the ambitions of the project (Figure 4)⁵⁰.

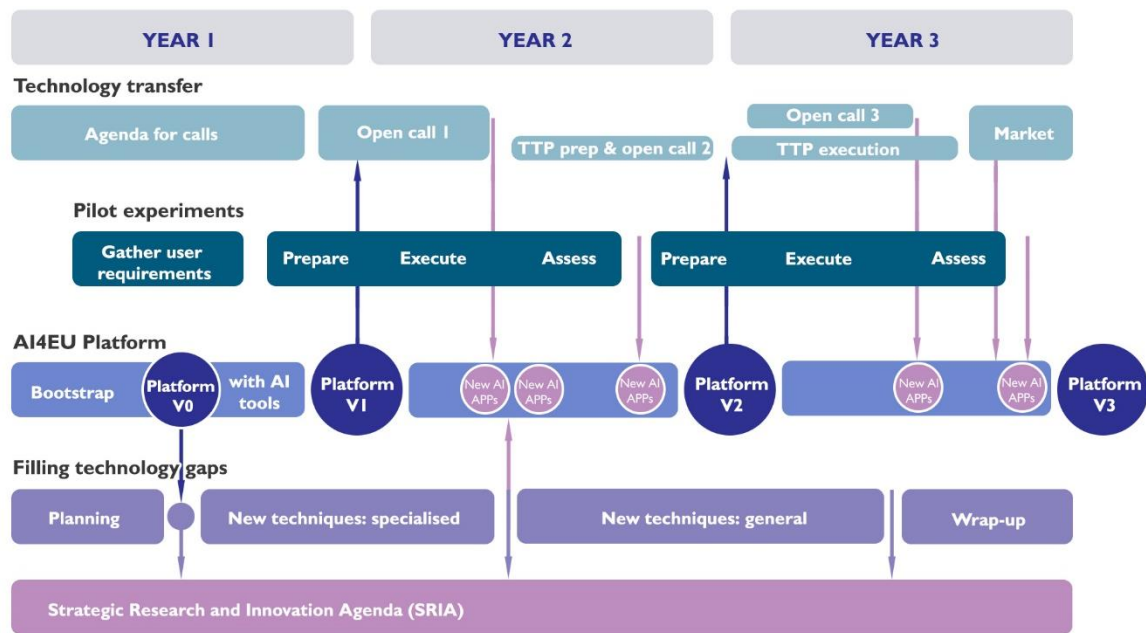


Figure 4. Timeline for the ambitions of the AI4EU project. Adapted from AI4EU (2019)⁵⁰. TTP, as Technology Transfer Program.

4.2. Medical devices regulations

With the advance of AI use in digital solutions and devices in health, there was also needed to create a new regulation for medical devices (MDR). Community pharmacists could aid in monitoring a patient’s health through this kind of devices. However, even though this is an important development, it is necessary to have regulations, so it is possible to understand what can be considered a medical device (to help a patient) or not⁴⁸. The new MDR will be fully effective on 26th May of 2020, assuring to regulate the digital therapeutic solutions and devices, to ensure that they have identification, the general safety and performance requirements, conformity assessment procedures and many other regulatory and clinical aspects⁵¹.

5. Ethical and Social Issues

In terms of ethics, artificial intelligence is a very controversial topic. Even though this is controversial, Tran *et al.* study showed that only 204 papers (0.7 %) on their dataset were related to ethics, demonstrating how little debated this theme is⁵².

There is an ethical paradigm around the Turing Test about “thinking machines”. If during a conversation between computer, humans and examiner, the latter isn’t able to understand without doubt if is talking with a computer or a human, the machine passes the test. On a positive remark, it means the machine is sophisticated; on the other side, some

argue it could mean the AI has a consciousness. For that to happen, it would mean what is considered to be human (the thinking and consciousness, ethical and values), might not be only created by the brain. However, for that to happen, it would be needed an AI that was able to act in multiple areas, which doesn't happen right now, since each algorithm focus on a particular area/question⁵³.

Artificial intelligence consciousness may still be far, but human consciousness can be reflected in AI algorithms. Even though machine learning methods can reduce human bias and errors, it can also be a way to enhance those, since it depends on the data it's fed on. This means that, unconsciously, a team of researchers could use biased data for certain populations (per example, training the computer about a type of cancer with data mostly from Europe, and then reflecting as a general information for the world – a disease in a part of a world cannot represent a global information about it). While programming an algorithm, the AI developer can embed their beliefs and prejudices in it, consciously or not. In a way to decrease this possibility, some ask that development teams of AI algorithms should be more diverse⁵⁴.

Even though AI can promise better health, it does not mean it will be well-distributed. Countries and populations in which data is less abundant may have difficulties to collect health information⁵⁴. Another example could be if an algorithm is trained with data mostly from older Caucasian women – it would have poor predictions on young African men⁵⁵.

Other fears and disbeliefs could be referred about the use of artificial intelligence and machine learning, such as jobs losses, malicious use of AI, undetectable fatal errors, possible loss of human contact, loss of privacy, and so on⁵⁶. With proper population education, studying and improving ethical and regulatory issues, some of these problems and concerns might be solved⁵⁴.

5.1. Observatory on Society and Artificial Intelligence

As part of the AI4EU project (see 4.1.), the Observatory on Society and Artificial Intelligence (OSAI) was created to “act as a clearinghouse for information and research on the Ethical, Legal, Social-Economic and Cultural issues” involving the development and research of AI in Europe. OSAI's mission is to educate the EU citizens on AI and its benefits and effects on society and also reflect and discuss the values and questions associated with AI development and research in Europe. The observatory is the part of AI4EU that will deal with Ethics and Legal questions concerning the European society⁵⁷.

6. The Limits of Artificial Intelligence

Artificial intelligence has many areas of interest and application. Within each area, there's a more appropriate algorithm to use and to fully benefit the study. However, no algorithm is free of challenges and limitations.

The three main categories in machine learning are supervised learning, unsupervised learning and reinforcement learning (deep learning has also one of these in it). In supervised learning, some limitations involve the necessity of labeled data for training, and how this method tends to overfit (failing to generalize accordingly in cases the algorithm wasn't trained¹⁰). When it comes to unsupervised learning, this technique may not be able to generally specify output space. Last, but not least, the reinforcement learning. RL uses reward function, which is sometimes difficult to create (a good reward). Besides that, there can be sample inefficiency, interfering with the process and results⁷.

Since artificial intelligence is a data-mining process, the quality and quantity of data available affects the outcome performance. Even if there is a vast amount of data, sometimes it's not qualified for use (some data in public databases don't meet the necessary requirements to be used). If the data is not organized in the through the same methods/characteristics, they cannot be compared through algorithms, besides the fact that, when using public databases, there isn't a filter to detect what is good data or bad data. For last, there is deep learning. An immediate question arises when thinking about DL: is it possible to know what happens during the processing? The answer is no. A big problem (limitation) is that even the developer of the DL algorithm may not understand what is being inspected and processed during the intermediate phases of deep learning and how and why does the computed gets a specific conclusion⁶.

Many of these limitations can and will probably be solved during the next years, along with the evolution of artificial intelligence.

7. Concluding remarks

Artificial intelligence is around since a few decades ago, rapidly growing in the last years. AI can be a key to change the health world, be it in drug development, diagnosis, treatments and follow-ups.

For this to happen, it is necessary good quality data, in a good amount. But data alone is not enough. It is important to have good research teams, qualified in the traditional drug discovery but allied with professionals that are able to use machine learning algorithms. It is also important to have diversity in these teams, so that the algorithms and data chosen are not biased. Data can also be collected from different professionals. In community pharmacies and health centers, it could be possible to gather information about certain disease's in the local community using machine learning techniques. That way, it might be possible to overcome the problems associated with not having enough data about certain minorities in society.

Artificial intelligence can play an important role in pharmaceutical sciences and therefore, in drug development. Before the introduction of AI in healthcare, drug discovery pharmacists had no other option besides the trial-and-error methods to develop new drugs. However, the many new ways to apply machine learning in the drug discovery pipeline could allow a more fluid process.

The innovation on medical devices could allow new ways of monitoring a patient's health. Community pharmacists can have a major role in helping patients with these new devices.

Although inside the scientific community AI is a strong growing world of possibilities, for the general public it is more as an unknown world, that books and movies depict as evil and that would overtake humans. With this in mind, educating the population and letting them understand the benefits, the pros and cons of artificial intelligence is a way to advance society. Discussion of ethics and values is vital.

The European Union is ensuring the digital safety of its citizens by updating their GDPR, but still assuring that scientific progress prevails. Despite this kind of measures, EU created a project with 21 countries that would allow data to flow inside the community and, with data, find new plans for AI development, not forgetting about ethical and social issues.

To think in the future of AI is important. Currently, even though artificial intelligence is booming, it's still far from the whole range of possibilities. With the evolution of machine learning, it's mandatory to create policies about the issue. To create AIs more intelligent than humans is a delicate process, since it must assure no harm is caused to humans, morally

relevant being, and that this advanced technology will be used for good and not with ill intentions⁵².

References

1. ELSEVIER - **Artificial Intelligence: How knowledge is created, transferred, and used**. Amsterdam, The Netherlands : [s.n.]
2. HOFSTADTER, D. R. - **An Eternal Golden Braid**. New York : [s.n.]. ISBN 0465026567.
3. FRÖHLICH, H., BALLING, R., BEERENWINKEL, N., KOHLBACHER, O., KUMAR, S., LENGAUER, T. - **From hype to reality : data science enabling personalized medicine**. BMC Medicine. (2018) 1–15.
4. MAK, K., PICHKA, M. R. - **Artificial intelligence in drug development : present status and future prospects**. Drug Discovery Today. 00:00 (2018) 1–8.
5. DIEBOLT, V., AZANCOT, I., ADENOT, I., BALAGUE, C., BARTHÉLÉMY, P., BOUBENNA, N., COULONJOU, H., FERNANDEZ, X., LONGIN, J., METZINGER, A., MERLIÈRE, Y., PHAM, E., PHILIP, P., MARCHAL, T. - “ **Artificial intelligence ”: Which services, which applications, which results and which development today in clinical research? Which impact on the quality of care? Which recommendations?**. Elsevier. (2019).
6. CHAN, H. C. S., SHAN, H., DAHOUN, T., VOGEL, H., YUAN, S. - **Advancing Drug Discovery via Artificial Intelligence**. CellPress Reviews. (2019) 1–13.
7. YANG, X., WANG, Y., BYRNE, R., SCHNEIDER, G., YANG, S. - **Concepts of Artificial Intelligence for Computer-Assisted Drug Discovery**. Chemical Reviews. (2018).
8. GUNČAR, G., KUKAR, M., NOTAR, M., BRVAR, M., ČERNELČ, P., NOTAR, M., NOTAR, M. - **An application of machine learning to haematological diagnosis**. Scientific Reports. 8:1 (2018) 1–12.
9. LE, Q. V., MONGA, R., DEVIN, M., CORRADO, G. S., CHEN, K., RANZATO, M. A. A., DEAN, J., NG, A. Y. - **Building high-level features using large scale unsupervised learning Dataset constructions**. arXiv preprint arXiv:1112.6209. (2011) 1–10.
10. BACH, F. - **Reinforcement Learning: An Introduction**. Second Edition. Massachusetts : MIT Press, 2008. ISBN 9780262039246.
11. OLIVECRONA, M., BLASCHKE, T., ENGVIST, O., CHEN, H. - **Molecular de-novo design through deep reinforcement learning**. Journal of Cheminformatics. 9:1 (2017) 1–14.

12. CHEN, H., ENKVIST, O., WANG, Y., OLIVECRONA, M., BLASCHKE, T. - **The rise of deep learning in drug discovery**. *Drug Discovery Today*. 23:6 (2018) 1241–1250.
13. LECUN, Y., BENGIO, Y., HINTON, G. - **Deep learning**. *Nature*. 521:7553 (2015) 436–444.
14. CHING, T., HIMMELSTEIN, D. S., BEAULIEU-JONES, B. K., KALININ, A. A., DO, B. T., WAY, G. P., FERRERO, E., AGAPOW, P. M., ZIETZ, M., HOFFMAN, M. M., XIE, W., ROSEN, G. L., LINGERICH, B. J., ... GREENE, C. S. - **Opportunities and obstacles for deep learning in biology and medicine**. ISBN 000000305396.
15. ESTEVA, A., KUPREL, B., NOVOA, R. A., KO, J., SWETTER, S. M., BLAU, H. M., THRUN, S. - **Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks**. *Nature*. 542:7639 (2017) 115–118.
16. WONG, C. H., SIAH, K. W., LO, Andrew W. - **Estimation of clinical trial success rates and related parameters**. *Biostatistics*. 20:2 (2019) 273–286.
17. VAMATHEVAN, J., CLARK, D., CZODROWSKI, P., DUNHAM, I., FERRAN, E., LEE, G., LI, B., MADABHUSHI, A., SHAH, P., SPITZER, M., ZHAO, S. - **Applications of machine learning in drug discovery and development**. *Nature Reviews Drug Discovery*. 18:6 (2019) 463–477.
18. FERRERO, E., DUNHAM, I., SANSEAU, P. - **In silico prediction of novel therapeutic targets using gene-disease association data**. *Journal of Translational Medicine*. 15:1 (2017) 1–16.
19. AMENT, S. A., PEARL, J. R., CANTLE, J. P.; BRAGG, R. M., SKENE, P. J., COFFEY, S. R., BERGEY, D. E., WHEELER, V. C., MACDONALD, M. E., BALIGA, N. S., ROSINSKI, J., HOOD, L. E., CARROLL, J. B., PRICE, N. D. - **Transcriptional regulatory networks underlying gene expression changes in Huntington's disease**. *Molecular Systems Biology*. 14:3 (2018) 1–16.
20. COSTA, P. R., ACENCIO, M. L., LEMKE, N. - **A machine learning approach for genome-wide prediction of morbid and druggable human genes based on systems-level data**. *BMC Genomics*. 11:SUPPL. 5 (2010) S9.

21. SUGAYA, N., IKEDA, K. - **Assessing the druggability of protein-protein interactions by a supervised machine-learning method.** BMC Bioinformatics. 10:(2009) 263.
22. PANWAR, B., MENON, R., EKSI, R., LI, H. D., OMENN, G. S., GUAN, Y. - **Genome-wide functional annotation of human protein-coding splice variants using multiple instance learning.** Journal of Proteome Research. 15:6 (2016) 1747–1753.
23. JHA, A., GAZZARA, M. R., BARASH, Y. - **Integrative deep models for alternative splicing.** Bioinformatics. 33:14 (2017) i274–i282.
24. LEUNG, M. K. K., XIONG, H. Y., LEE, L. J., FREY, B. J. - **Deep learning of the tissue-regulated splicing code.** Bioinformatics. 30:12 (2014) 121–129.
25. RIFAIOGLU, A. S., ATAS, H. MARTIN, M. J., CETIN-ATALAY, R., ATALAY, V., DOĞAN, T. - **Recent applications of deep learning and machine intelligence on in silico drug discovery: methods, tools and databases.** Briefings in Bioinformatics. May (2018) 1–36.
26. POPOVA, M., ISAYEV, O., TROPSHA, A. - **Deep reinforcement learning for de novo drug design.** Science Advances. 4:7 (2018) 1–15.
27. SEGLER, M. H. S., PREUSS, M., WALLER, M. P. - **Planning chemical syntheses with deep neural networks and symbolic AI.** Nature. 555:7698 (2018) 604–610.
28. HASSANZADEH, P., ATYABI, F., DINARVAND, R. - **The significance of artificial intelligence in drug delivery system design.** Advanced Drug Delivery Reviews. (2019).
29. BARATI FARIMANI, A., FEINBERG, E., PANDE, V. - **Binding Pathway of Opiates to μ -Opioid Receptors Revealed by Machine Learning.** Biophysical Journal. 114:3 (2018) 62a-63a.
30. TORRES, M. D. T., LA FUENTE-NUNEZ, C. - **Toward computer-made artificial antibiotics.** Current Opinion in Microbiology. 51:(2019) 30–38.
31. LEE, E. Y., FULAN, B. M., WONG, G. C. L., FERGUSON, A. L. - **Mapping membrane activity in undiscovered peptide sequence space using machine learning.** Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 113:48 (2016) 13588–13593.

32. VELTRI, D., KAMATH, U., SHEHU, A. - **Deep learning improves antimicrobial peptide recognition.** *Bioinformatics.* 34:16 (2018) 2740–2747.
33. LI, B., SHIN, H., GULBEKYAN, G., PUSTOVALOVA, O., NIKOLSKY, Y., HOPE, A., BESSARABOVA, M., SCHU, M., KOLPAKOVA-HART, E., MERBERG, D., DORNER, A., TREPICCHIO, W. L. - **Development of a drug-response modeling framework to identify cell line derived translational biomarkers that can predict treatment outcome to Erlotinib or Sorafenib.** *PLoS ONE.* 10:6 (2015) 1–20.
34. MA, Q.-L., TETER, B., UBEDA, O. J., MORIHARA, T., DHOOT, D., NYBY, M. D., TUCK, M. L., FRAUTSCHY, S. A., COLE, G. M., KIM, E. S., HERBST, R. S., WISTUBA, I. I., LEE, J., ... HONG, W. K. - **The BATTLE trial: Personalizing Therapy for Lung Cancer.** *Cancer Discovery.* 27:52 (2011) 14299–14307.
35. BOYIADZIS, M. M., KIRKWOOD, J. M., MARSHALL, J. L., PRITCHARD, C. C., AZAD, N. S., GULLEY, J. L. - **Significance and implications of FDA approval of pembrolizumab for biomarker-defined disease.** *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* 6:1 (2018) 1–7.
36. ROMO-BUCHELI, D., JANOWCZYK, A., GILMORE, H., ROMERO, E., MADABHUSHI, A. - **Automated Tubule Nuclei Quantification and Correlation with Oncotype DX risk categories in ER+ Breast Cancer Whole Slide Images.** *Scientific Reports.* 6:April (2016) 1–9.
37. ROMO-BUCHELI, D., JANOWCZYK, A., GILMORE, H., ROMERO, E., MADABHUSHI, A. - **A deep learning based strategy for identifying and associating mitotic activity with gene expression derived risk categories in estrogen receptor positive breast cancers.** *Cytometry Part A.* 91:6 (2017) 566–573.
38. SHARMA, H., ZERBE, N., KLEMPERT, I., HELLWICH, O., HUFNAGL, P. - **Deep convolutional neural networks for automatic classification of gastric carcinoma using whole slide images in digital histopathology.** *Computerized Medical Imaging and Graphics.* 61:(2017) 2–13.
39. GODINEZ, W. J., HOSSAIN, I., LAZIC, S. E., DAVIES, J. W., ZHANG, X. - **A multi-scale convolutional neural network for phenotyping high-content cellular images.** *Bioinformatics.* 33:13 (2017) 2010–2019.
40. DREAM CHALLENGES - **About DREAM** [Consult. 28 ago. 2019]. Disponível na

Internet: <http://dreamchallenges.org/about-dream/>

41. DREAM CHALLENGES - **Sage/Synapse** [Consult. 28 ago. 2019]. Disponível na Internet: <http://dreamchallenges.org/sagesynapse/>

42. DREAM CHALLENGES - **Parkinson's Disease Digital Biomarker DREAM Challenge** [Consult. 28 ago. 2019]. Disponível na Internet: <https://www.synapse.org/#!/Synapse:syn8717496/wiki/422884>

43. WIRE, B. - **Sage Bionetworks in Collaboration with The Michael J. Fox Foundation Announce Winners in the DREAM Parkinson's Disease Digital Biomarker Challenge**, atual. 2018. [Consult. 28 ago. 2019]. Disponível na Internet: <https://www.businesswire.com/news/home/20180117006187/en>

44. TENSORFLOW - **Introduction to TensorFlow** [Consult. 29 ago. 2019]. Disponível na Internet: <https://www.tensorflow.org/learn>

45. TENSORFLOW - **TensorFlow Core** [Consult. 29 ago. 2019]. Disponível na Internet: <https://www.tensorflow.org/overview/>

46. BURKI, T. - **Pharma blockchains AI for drug development**. Lancet (London, England). 393:10189 (2019) 2382.

47. INNOVATIVE MEDICINES INITIATIVE - **MELLODDY**, atual. 2019. [Consult. 28 ago. 2019]. Disponível na Internet: <https://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/melloddy>

48. TORNE, L., BINNS, R. - **Drug development and therapeutic solutions in the digital age**. Drug Discovery Today. 23:12 (2018) 1922–1924.

49. EUROPEAN PARLIAMENT - **EU Directive 2016/679 - General Data Protection Regulation (GDPR)**. Official Journal of the European Union. May 2016 (2016) 6,8,32,33,43,44,65,82-85.

50. AI4EU - **About AI4EU**, atual. 2019. [Consult. 29 ago. 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ai4eu.eu/#about>

51. EUROPEAN PARLIAMENT - **Regulation (EU) 2017/746 – of the European Parliament and of the Council on in vitro diagnostic medical devices and repealing**

Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU. Official Journal of the European Union. L177:(2017) 1,2.

52. TRAN, B., VU, G., HA, G., VUONG, Q.-H., HO, M.-T., VUONG, T.-T., LA, V.-P., HO, M.-T., NGHIEM, K.-C.; NGUYEN, H., LATKIN, C., TAM, W., CHEUNG, N.-M., ... HO, R. - **Global Evolution of Research in Artificial Intelligence in Health and Medicine: A Bibliometric Study.** Journal of Clinical Medicine. 8:3 (2019) 360.

53. KESKINBORA, K. H. - **Medical ethics considerations on artificial intelligence.** Journal of Clinical Neuroscience. 64: (2019) 277–282.

54. NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS - **Artificial intelligence (AI) in healthcare and research.** Bioethics Briefing Note. (2018) 1–8.

55. VAYENA, E., BLASIMME, A., COHEN, I. G. - **Machine learning in medicine: Addressing ethical challenges.** PLoS Medicine. 15:11 (2018) 4–7.

56. BECKER, A. - **Artificial intelligence in medicine: What is it doing for us today?.** Health Policy and Technology. 8:2 (2019) 198–205.

57. EUROPEAN CENTRE FOR LIVING TECHNOLOGY - **OSAI**, atual. 2019. [Consult. 29 ago. 2019]. Disponível na Internet: <https://www.unive.it/pag/36811/>