



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Eduarda Coutinho Ribeiro

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O uso da inteligência artificial no processo de investigação e desenvolvimento em oncologia”, sob orientação do Dr. Ricardo Jorge Alves da Silva Manso e do Dr. António Augusto de Miranda Lemos Romão Donato apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2021



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Eduarda Coutinho Ribeiro

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O uso da inteligência artificial no processo de investigação e desenvolvimento em oncologia”, sob orientação do Dr. Ricardo Jorge Alves da Silva Manso e do Dr. António Augusto XY Miranda Lemos Romão 8cbUrc apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2021

Eu, Eduarda Coutinho Ribeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2016239400, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O uso da inteligência artificial na investigação e desenvolvimento em oncologia” 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, 12 de julho de 2021.

Eduarda Coutinho Ribeiro

(Eduarda Coutinho Ribeiro)

Agradecimentos

À minha mãe, que apesar de não estar presente fisicamente, me guia e protege sempre.

Ao meu pai que é um dos meus pilares, que me faz querer lutar sempre pelos meus objetivos e me apoia incondicionalmente.

Ao meu irmão, por todo o apoio e todos os conselhos. Porque apesar de todas as discussões, estamos sempre lá um para o outro.

Às minhas Joanas, que tornaram estes 5 anos únicos e estiveram lá para mim, do primeiro ao último dia.

Aos amigos que Coimbra me deu, que todos os bons momentos sejam eternos.

Às colegas de casa que levo comigo para a vida toda.

Aos amigos de Viana, que me fizeram sempre querer voltar a casa e fazem tudo para me ver feliz.

A toda a equipa da farmácia S. Vicente, pela forma como me acolheu e ensinou, por todos os conhecimentos que me transmitiram e por todos os excelentes profissionais que fizeram parte do meu percurso.

Ao Dr. António Donato por toda a disponibilidade e dedicação ao longo da realização da monografia.

A ti, Coimbra, por seres uma das surpresas mais positivas, por todos os momentos vividos ao longo de 5 anos e pela saudade que fica para sempre.

Obrigada!

In the end, it's not the years in your life that count.

It's the life in your years.

Abraham Lincoln

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas.....	9
1 Introdução	10
2 Análise SWOT	11
2.1 Pontos Fortes	11
2.1.1 Equipa técnica.....	11
2.1.2 SIFARMA®	11
2.1.3 Plano de estágio.....	12
2.1.4 Localização da farmácia e Diversidade de utentes.....	13
2.2 Pontos Fracos.....	13
2.2.1 Não preparar medicamentos manipulados.....	13
2.2.2 Diversidade de nomes de marca dos medicamentos.....	14
2.2.3 Aconselhamento farmacêutico e adequação do plano de estudos à realidade de um farmacêutico comunitário	14
2.3 Oportunidades	15
2.3.1 Prestação de serviços de saúde	15
2.3.2 Contacto com o utente	15
2.3.3 Autotestes SARS-CoV-2.....	16
2.4 Ameaças.....	16
2.4.1 Receitas manuais.....	16
2.4.2 Formações.....	17
3 Casos Clínicos	17
3.1 Caso Clínico 1	17
3.2 Caso Clínico 2.....	18
3.3 Caso Clínico 3.....	18
4 Considerações Finais.....	19
5 Referências Bibliográficas	20
Lista de Abreviaturas.....	22

Parte II – O uso da inteligência artificial no processo de investigação e desenvolvimento em oncologia

Resumo.....	23
Abstract.....	24
1 Introdução	25
2 Oncologia.....	26
2.1 Tratamentos mais frequentes	28
2.1.1 Cancro da mama	28
2.1.2 Cancro do pulmão	30
2.1.3 Cancro colorretal.....	32
2.2 Resistência aos fármacos.....	32
3 ID convencional.....	34

3.1	Investigação e descoberta.....	35
3.2	Desenvolvimento pré-clínico.....	36
3.3	Desenvolvimento Clínico.....	36
3.4	Problemas do processo de ID convencional.....	37
3.4.1	Problemas com o ID em oncologia.....	37
3.4.1.1	Modelos da fase pré-clínica.....	37
3.4.1.2	Ensaio de fase I.....	38
3.4.1.3	Eficiência do processo.....	38
4	Inteligência artificial.....	39
4.1	Definição e princípios básicos.....	39
4.2	<i>Machine Learning</i> e <i>Deep Learning</i>	39
4.3	Aplicações da Inteligência artificial na área da saúde.....	40
4.3.1	Métodos utilizados na área da saúde.....	42
4.3.1.1	<i>Natural language processing (NLP)</i>	42
4.3.1.2	Métodos de <i>Machine Learning</i> Supervisionados.....	42
4.3.1.3	<i>Deep learning</i>	43
4.4	Problemas na implementação da inteligência artificial.....	43
4.4.1	Legislação.....	44
5	Exemplos da aplicação da IA no desenvolvimento de medicamentos.....	44
5.1	Em oncologia.....	46
5.1.1	<i>Exscientia</i>	46
5.1.2	<i>Turbine™</i>	47
6	O uso da IA em oncologia – IBM Watson.....	47
7	Conclusão e perspectivas futuras.....	49
8	Referências Bibliográficas.....	50

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia S. Vicente

Lista de Abreviaturas

ANF – Associação Nacional das Farmácias

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

SWOT – *Strengts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I Introdução

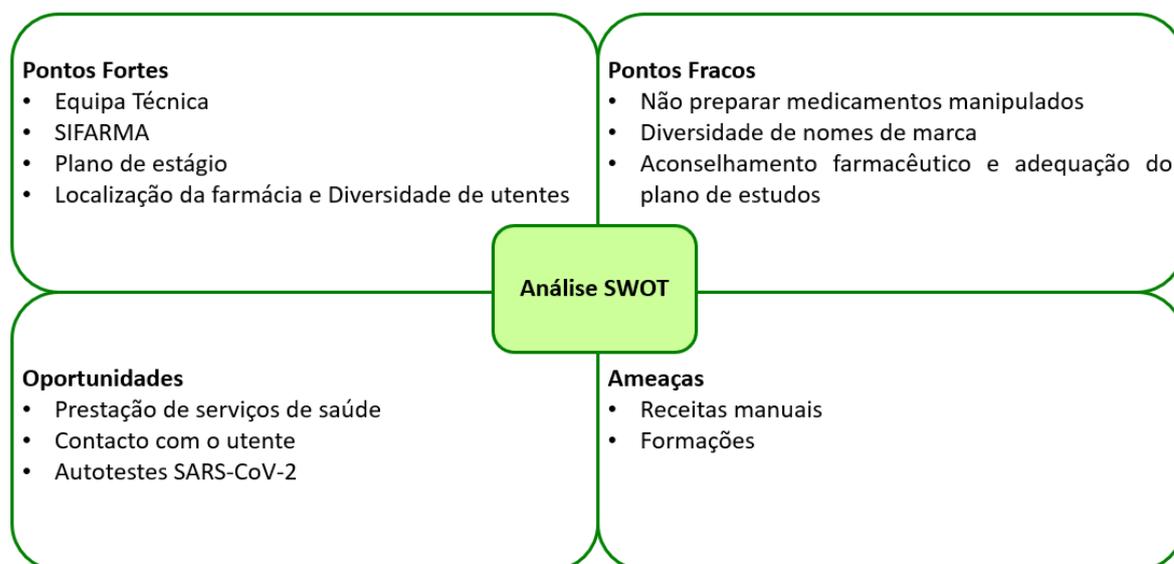
O farmacêutico, para além de profissional de saúde, é um agente de saúde pública presente em várias áreas, sendo que a área que representa o maior número de farmacêuticos é a farmácia comunitária.

O farmacêutico comunitário é, na grande maioria das vezes, o primeiro elo de ligação com o doente. É à farmácia comunitária que os doentes recorrem primeiro em questões de saúde, sendo uma profissão de grande responsabilidade, que deve transmitir confiança, proximidade e segurança ao utente, visando a saúde e bem-estar da população e promovendo também a literacia em saúde dos cidadãos. (*Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos*, [s.d.]

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) culmina com o estágio curricular no segundo semestre do quinto ano, sendo esta uma unidade crucial para interligar o ensino teórico de todo o curso, com a realidade profissional de um farmacêutico.

Embora o meu objetivo inicial fosse realizar estágio em farmácia comunitária e em farmácia hospitalar, devido à pandemia Covid-19 foi complicado numa fase inicial conseguir encontrar um hospital com abertura para estágios nessa altura, pelo que optei por realizar o estágio curricular apenas em farmácia comunitária, mais especificamente na Farmácia S. Vicente em Viana do Castelo. O meu estágio começou dia 11 de janeiro e terminou a 11 de junho, sendo orientado pelo Dr. Ricardo Manso e co-orientado por toda a equipa da farmácia.

O presente relatório compreende uma análise SWOT, onde analiso os pontos fortes e fracos, bem como as ameaças e oportunidades do meu estágio curricular.



2 Análise SWOT

2.1 Pontos Fortes

2.1.1 Equipa técnica

A Farmácia S. Vicente é constituída por uma vasta equipa de farmacêuticos, técnicos de farmácia e técnicos auxiliares de farmácia que desde o primeiro dia foram cruciais para o sucesso do meu estágio. Integraram-me na equipa, ensinaram-me e acompanharam-me ao longo de todo o percurso.

Uma equipa de bons profissionais, sempre disponíveis para ajudar, ensinar e tirar todas as dúvidas que vão surgindo ao longo dos meses de estágio, foi um dos pontos fundamentais para me preparar da melhor forma para o futuro como farmacêutica. Para além disso, foi depositada em mim a confiança e liberdade necessária para ganhar à vontade com o funcionamento da farmácia e para aprender a lidar com o utente da melhor forma.

2.1.2 SIFARMA®

A farmácia S. Vicente faz parte das farmácias portuguesas da Associação Nacional das Farmácias (ANF) e usa o *software* Sifarma®, desenvolvido pela *Glintt*. Este sistema já existe há vários anos, e sofreu recentemente uma alteração do Sifarma2000® para o novo módulo de atendimento, sendo usado por cerca de 90% das farmácias portuguesas. (*Sifarma - Glintt*, [s.d.]

O Sifarma[®] permite fazer a gestão de todos os produtos, desde a sua entrada na farmácia até à saída no momento da venda. Como o novo módulo do Sifarma[®] foi implementado há poucos meses na farmácia, ainda não é utilizado a 100% no dia-a-dia da farmácia. Assim, para toda a parte de *backoffice* como a realização, gestão e receção de encomendas, a faturação, gestão de *stocks* e validades é usado o Sifarma2000[®], no que toca ao atendimento e todo o trabalho a nível do balcão da farmácia, é usado o novo módulo de atendimento do Sifarma[®]. Este permite, para além de realizar o atendimento com segurança havendo sempre uma dupla verificação dos produtos, ter acesso a qualquer momento à ficha do utente que nos permite verificar os seus dados e também a medicação que habitualmente toma, o que facilita muito o atendimento, mas também ter acesso aos dados dos produtos não só em termos de logística - como os *stocks*, compras e vendas, preços - mas também a nível científico.

Desde o primeiro dia que me fui familiarizando com o programa, primeiro com o Sifarma2000[®] pois nos primeiros tempos de estágio estive mais ligada ao *backoffice*. Mais tarde com o novo módulo de atendimento do Sifarma[®] que usei diariamente não só para o processo de atendimento propriamente dito, mas também para a realização de encomendas instantâneas de produtos que faltavam no momento do atendimento e ainda para a verificação de informações sobre um determinado medicamento, como os seus efeitos adversos, a posologia recomendada e ainda as precauções necessárias na sua utilização.

2.1.3 Plano de estágio

Ao longo dos vários meses de estágio tive oportunidade de observar e realizar as mais variadas tarefas necessárias ao bom funcionamento de uma farmácia comunitária.

Comecei por observar a receção das encomendas, tanto diárias como instantâneas, que chegam duas vezes por dia à farmácia, bem como a realização de devoluções e sua regularização. Para além disso ajudava na arrumação de todos os medicamentos e produtos de saúde nas gavetas e lineares, e o excedente no armazém superior da farmácia. Isto foi muito importante porque me permitiu familiarizar não só com os diferentes medicamentos, embalagens e laboratórios, mas também associá-los ao respetivo local o que facilitou muito o posterior processo de atendimento. Os produtos são arrumados nas gavetas e lineares tendo em conta a regra do *first expired first out*, estando os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) nas gavetas, ordenados alfabeticamente. Nas gavetas, os medicamentos estão separados entre marca e genéricos, estando separadamente arrumados as soluções orais, granulados e ampolas. Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes são arrumados

separadamente em gavetas específicas, devido ao maior controlo requerido sobre estes medicamentos.

Ainda em *backoffice* realizei a receção de encomendas e a regularização de devoluções, a gestão de *stocks* e validades todos os meses, e ainda participei no processo de faturação.

Numa segunda fase observei os atendimentos dos vários elementos da equipa, nos quais fui começando a participar, tornando-me mais tarde autónoma no processo de atendimento, sempre com a liberdade e segurança de que podia recorrer a qualquer um dos colegas caso surgisse alguma dúvida. Esta foi a fase mais desafiante do estágio porque cada atendimento e cada utente são casos únicos o que me permitiu aprender constantemente e consolidar todos os conhecimentos teóricos obtidos durante o plano de estudos do MICEF.

2.1.4 Localização da farmácia e Diversidade de utentes

A farmácia localiza-se numa zona muito movimentada de Viana do Castelo, não só a nível residencial, mas também com muitos serviços próximos, entre eles o Hospital Particular de Viana do Castelo. Assim, para além dos utentes habituais da farmácia que utilizam medicação crónica, existem muitos utentes de passagem vindos, por exemplo, do hospital, o que faz com que haja uma diversidade muito grande de utentes e de casos com que lidamos diariamente, levando a uma maior aprendizagem e enriquecimento do estágio.

2.2 Pontos Fracos

2.2.1 Não preparar medicamentos manipulados

Segundo o Infarmed, um “medicamento manipulado pode ser um preparado oficial ou uma fórmula magistral, preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” (*Medicamentos manipulados - INFARMED, I.P., [s.d.]*) que, embora não seja usado tão frequentemente quanto os restantes medicamentos, é muito importante quando é necessário ajustar uma terapêutica a um caso específico, por exemplo, para uso pediátrico.

Durante o meu estágio não tive a oportunidade de observar ou preparar medicamentos manipulados pois a sua prescrição tem caído em desuso, então não se justifica a sua preparação na farmácia S. Vicente. Assim, cada vez que recebemos algum pedido de um medicamento manipulado, ele é reencaminhado para outra farmácia a fim de ser preparado da forma mais célere possível. Tive apenas a oportunidade de fazer a reconstituição de preparações extemporâneas e ainda a preparação de solução desinfetante.

Tendo em conta a importância da aprendizagem da preparação destes medicamentos para um farmacêutico, considero que foi um ponto fraco do estágio.

2.2.2 Diversidade de nomes de marca dos medicamentos

Os medicamentos existentes no mercado hoje em dia são inúmeros, não só os medicamentos originais como os genéricos dos diversos laboratórios. Ao longo do plano de estudos do MIFC aprendemos a relacionar os diferentes princípios ativos com as respetivas ações terapêuticas, mas a sua associação aos nomes de marca dos medicamentos originais não é tão trabalhada. Isto traz uma dificuldade acrescida durante o estágio no conhecimento dos nomes de marca dos medicamentos originais e a sua associação com a ação terapêutica, dificultando por vezes no momento do atendimento. Uma grande ajuda a esta dificuldade é o uso do Sifarma[®], pois é possível ver os diferentes laboratórios disponíveis de um determinado medicamento, bem como os respetivos nomes de marca, o que facilita o processo de atendimento.

2.2.3 Aconselhamento farmacêutico e adequação do plano de estudos à realidade de um farmacêutico comunitário

A nível de farmácia comunitária somos confrontados com todo um mundo de produtos de saúde e medicamentos não sujeitos a receita médica, para as mais diversas áreas. Uma das principais áreas trabalhadas na farmácia que, na maior parte das situações, requer aconselhamento é a área da dermocosmética. Apesar de, durante o plano de estudos, termos uma unidade curricular de Dermofarmácia e Cosmética, sinto que o conhecimento não é tão direcionado para as necessidades que temos durante o aconselhamento na farmácia devido à grande variedade de produtos e de marcas existentes na farmácia. Assim, embora durante o estágio tenha aprendido mais diretamente sobre algumas marcas e o aconselhamento dos seus produtos, sinto que esta é uma área onde tive mais dificuldade.

Relativamente à área de veterinária, embora estes produtos não sejam muito solicitados na farmácia S. Vicente, tive a oportunidade de dispensar alguns dos mais solicitados como os antiparasitários internos e externos. Na maior parte das vezes eram medicamentos já conhecidos dos utentes, pelo que não era solicitado qualquer tipo de aconselhamento, portanto considero que não consegui trabalhar muito nesta área. Ainda assim, quando comecei o estágio não me sentia preparada para aconselhar este tipo de medicamentos mesmo com os conteúdos programáticos lecionados na unidade curricular de Preparações de Uso Veterinário. Mais uma vez, tal como no caso referido anteriormente, penso que o conteúdo

programático poderá estar desajustado relativamente à realidade de um farmacêutico comunitário.

Outra área em que senti grande dificuldade a nível de aconselhamento é a área de produtos ortopédicos. Estes produtos são regularmente procurados na farmácia para vários efeitos, como entorses e outras lesões existindo uma grande variedade de produtos que podem ser aconselhados, e ainda é necessário conhecer bem o seu funcionamento para explicar ao utente como o deve utilizar da forma mais correta. Senti muita dificuldade nesta área, não estando familiarizada com os produtos existentes e penso que seria uma excelente área a abordar durante o plano de estudos.

No que concerne aos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), há uma grande variedade de produtos no mercado e alguns são muito semelhantes para o tratamento de determinadas afeções menores, o que torna mais difícil a escolha de um determinado produto aquando do aconselhamento farmacêutico.

2.3 Oportunidades

2.3.1 Prestação de serviços de saúde

Cada vez se torna mais visível o papel crucial que a farmácia comunitária desempenha perante a comunidade, não só na dispensa de medicamentos e aconselhamento farmacêutico, mas também na prestação de diversos serviços de saúde que contribuem para o bem-estar e melhoria da saúde da população. Neste sentido, a farmácia S. Vicente presta alguns serviços de saúde como a medição da tensão arterial, da glicémia e do colesterol e ainda a administração de injetáveis. Tive a oportunidade de realizar estes serviços com alguns utentes, principalmente a medição da tensão arterial pois, devido à pandemia Covid-19, os serviços de medição de glicemia e colesterol estiveram suspensos durante algum tempo do meu estágio para que a equipa estivesse mais protegida. Para além disso, e ainda em contexto de pandemia, tive a oportunidade de observar a realização de testes serológicos à Covid-19.

2.3.2 Contacto com o utente

O estágio em farmácia comunitária é a primeira oportunidade, enquanto futuros farmacêuticos, que temos de contacto com o utente. Este aspeto não é focado ao longo do plano de estudos, mas é crucial para um realizar um bom atendimento. O facto de a farmácia S. Vicente receber utentes muito diversos, de várias idades, com personalidades muito

distintas, permitiu-me desde o início criar formas de me adaptar a cada utente e a cada atendimento, sem nunca descurar o profissionalismo que este momento exige.

2.3.3 Autotestes SARS-CoV-2

Para um maior controlo da pandemia em Portugal, começaram a ser comercializados em farmácias e locais de venda de MNSRM autotestes para o SARS-CoV-2. Embora estes testes sejam muito úteis para a identificação precoce de casos positivos, ajudando a minimizar e interromper as cadeias de transmissão, é muito importante haver um bom aconselhamento aquando da sua dispensa ao utente.

Estes testes podem ser adquiridos por qualquer pessoa maior de 18 anos e não podem ser realizados no estabelecimento nem pelo profissional que o dispensa. Assim, devem ser dadas o máximo de informações possíveis ao utente, de forma que o teste seja realizado corretamente e dê um resultado conclusivo.

Durante os últimos meses do meu estágio tive a oportunidade de fazer a dispensa destes autotestes aos utentes, alertando sempre para o seu uso correto bem como para o facto de que um resultado negativo não significa que não possa estar infetado, pois podem existir resultados falsos negativos. Um resultado positivo deve ser sempre reportado e seguido de um teste confirmatório PCR. (*Circular Informativa - Testes covid-19*, [s.d.])

Quando dispensados e realizados de forma correta, considero estes testes uma mais-valia para a situação pandémica atual, contribuindo mais uma vez o farmacêutico para o bem-estar da população.

2.4 Ameaças

2.4.1 Receitas manuais

As receitas manuais são cada vez mais escassas na farmácia, e tendem a desaparecer, mas ainda são permitidas por lei em quatro situações excecionais, que tem que ser assinalada pelo médico no momento da prescrição:

- a) Falência informática;
- b) Inadaptação fundamentada do prescriptor;
- c) Prescrição no domicílio;
- d) Até 40 receitas por mês.

(Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde - INFARMED, [s.d.]

Não foram muitos os atendimentos que fiz com este tipo de receitas mas em todos eles senti uma dificuldade acrescida na percepção da prescrição principalmente pela ilegibilidade da letra que pode dar aso a erros graves como a troca de dosagens de medicamentos. Para além disso é necessária atenção redobrada para verificar que a receita se encontra realmente válida, para que o atendimento seja feito com a maior segurança e para haver a certeza que a comparticipação será aceite.

2.4.2 Formações

A área da saúde está em constante evolução, pelo que é muito importante a contínua aprendizagem e formação dos profissionais e futuros profissionais de saúde. Assim, considero muito importante a participação em formações nas mais variadas áreas para conhecer novos produtos e marcas, aprender acerca do seu aconselhamento aos utentes e melhorar sempre a nossa prestação enquanto profissionais de saúde. Durante o meu estágio não tive oportunidade de participar em formações também devido à pandemia que tornou estes eventos mais escassos. Tive a oportunidade de ouvir alguns delegados na farmácia a fazer uma pequena apresentação sobre alguns novos produtos, o que foi uma mais-valia para o seu posterior aconselhamento ao utente.

3 Casos Clínicos

3.1 Caso Clínico I

Uma senhora com cerca de 50 anos dirigiu-se à farmácia devido a uma queimadura na mão. A queimadura localizava-se num dedo e tinha uma extensão de cerca de 3cm^2 e já tinha mais ou menos 2 dias. A utente referiu que quando se queimou não colocou qualquer tipo de produto e a queimadura formou uma bolha de água que, entretanto, rebentou. Quando foi à farmácia já tinha formado crosta e apresentava sinais de início de infeção com a zona vermelha e a presença de pus. Solicitou algo para ajudar a cicatrizar a zona. Assim, sugeri o uso de Bacitracina Zimaia[®], uma pomada que, contendo bacitracina, tem ação antibacteriana para ajudar a tratar a infeção e retinol para ajudar a cicatrização da pele. Referi ainda que se não apresentasse melhorias em dois - três dias e que se a infeção parecesse piorar, deveria dirigir-se ao médico pois poderia ser necessário o uso de um antibiótico por via oral.

3.2 Caso Clínico 2

Uma recém mãe dirigiu-se à farmácia porque o seu filho de 9 meses desenvolveu uma assadura na zona da fralda e precisava de alguma pomada que fizesse acalmar a irritação. A senhora referiu que a assadura tinha surgido há três dias e que não tinha resolvido com a pomada que costumava usar durante a muda da fralda apresentando, para além da vermelhidão, algumas vesículas.

A assadura da fralda, também designada por dermatite da fralda, é uma irritação da pele que surge na zona em contacto com a fralda por diversos motivos, entre eles o contacto prolongado com a humidade da fralda, que torna a pele mais sensível e pode provocar lesões.

Aconselhei o uso da pomada Nutraisdin reparadora AF, que contém miconazol e óxido de zinco. O miconazol é um antifúngico que ajuda a prevenir e tratar as lesões mais agressivas da dermatite, e o óxido de zinco forma uma barreira na pele, protegendo-a. Alertei a utente que deveria usar a pomada SOS até 7 dias e caso não houvesse uma melhoria significativa da dermatite deveria consultar o pediatra. Para além disso, referi a importância dos cuidados com a muda da fralda regular para evitar a humidade no local. Quando a assadura estiver resolvida, deve usar a pomada Nutraisdin regeneradora para a melhor proteção da pele do bebe a cada muda da fralda.

3.3 Caso Clínico 3

Um utente do sexo masculino com cerca de 50 anos dirigiu-se a farmácia à procura de algo que o ajudasse a dormir e a sentir-se mais calmo porque perdeu o seu emprego recentemente devido à pandemia e isso tem-no deixado ansioso, dificultando a sua disposição durante o dia e tornando as suas noites difíceis. Refere ainda que preferia algo natural e que não causasse habituação, pois acredita ser um problema passageiro.

Sugeri-lhe a toma de Stilnoite Tripla Ação, que é um suplemento alimentar que facilita e repara o sono, e diminui os despertares noturnos. Contém melatonina que ajuda na indução do sono, e extrato de Papoila da Califórnia, Melissa e Passiflora que contribuem para uma melhor noite de sono sem causar habituação.

Deve tomar 1 comprimido cerca de 30 minutos a 1 hora antes de se deitar, e pode também complementar com medidas não farmacológicas como a meditação para controlar a ansiedade.

4 Considerações Finais

Terminada esta etapa, a última do meu percurso enquanto estudante de MICE, considero os meses de estágio de extrema importância na medida em que nos permitem interligar os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do plano de estudos, com a realidade da profissão farmacêutica.

O farmacêutico comunitário tem um papel preponderante perante a população, e isso cada vez é mais notório até para os próprios utentes que veem no farmacêutico, além de um profissional de saúde e agente de saúde pública, um amigo e confidente com quem se sentem seguros.

Este estágio foi crucial para a minha evolução enquanto futura farmacêutica, mas também para a minha evolução enquanto pessoa pois tive a oportunidade de aprender diariamente e de lidar com os mais variados utentes, sempre rodeada de uma equipa excepcional que me ajudou a crescer.

Assim, faço um balanço muito positivo de toda esta experiência, com a consciência que o futuro como farmacêutica está prestes a começar e que este estágio será apenas o início de uma vida de aprendizagem e esforço diários para prestar sempre da melhor forma a função de um farmacêutico, contribuir para a saúde e bem-estar da população.

5 Referências Bibliográficas

Circular Informativa – Testes Covid-19: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Considerations-for-the-use-of-self-tests-for-COVID-19-in-the-EU-EEA_0.pdf

Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos - [Consult. 13 abr. 2021]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>

Medicamentos manipulados - INFARMED, I.P. - [Consult. 20 mai. 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>

Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde - INFARMED - [Consult. 18 mai. 2021]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdfe790

Sifarma - Glintt - [Consult. 15 mai. 2021]. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>

Parte II

Monografia

“O uso da inteligência artificial no processo de investigação e desenvolvimento em oncologia”

Lista de Abreviaturas

ADME – Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção

ANN – Artificial Neural Network (ANN)

DL – Deep Learning

EMA – Agência Europeia do Medicamento

ER – Estrogénio

FDA – Food and Drug Administration

GMLP – Good Machine Learning Practice

HER2 – Human epidermal growth factor receptor type 2

HTS – High Throughput Screening

IA – Inteligência Artificial

ID – Investigação e desenvolvimento de medicamentos

ML – Machine Learning

PARP – Poly Adenosine Diphosphate-Ribose Polymerase

PgR – Progesterona

SaMD – *Software as a Medical Device*

VEGF – Vascular endotelial growth factor

Resumo

A doença oncológica é das mais prevalentes e mortais e ocorre devido a alterações genéticas e outros fatores que levam a uma desregulação do mecanismo de proliferação celular, havendo a formação de uma massa celular a partir da proliferação descontrolada das células. As células tumorais têm capacidades distintas das células normais, conseguindo atravessar barreiras e invadir tecidos, formando metástases. Esta é uma das principais causas para a mortalidade da doença e para a resistência às terapêuticas.

É urgente desenvolver novas terapêuticas para a doença oncológica e o processo de investigação e desenvolvimento convencional não consegue dar resposta a este problema. Um novo fármaco demora em média entre 10 a 15 anos para ser desenvolvido, o que é incomportável com uma necessidade terapêutica tão urgente quanto a oncologia.

Embora o uso da inteligência artificial ainda não esteja implementado de forma robusta no desenvolvimento de medicamentos, pode ser uma alternativa muito promissora. Para além de diminuir o tempo de desenvolvimento de forma substancial, consegue, a longo prazo, diminuir os custos necessários ao desenvolvimento de um medicamento.

Assim, têm sido implementados esforços da comunidade científica no sentido de melhorar os algoritmos de *machine learning* e *deep learning*, para que seja possível utilizar estas ferramentas para desenvolver medicamentos eficazes na doença oncológica.

Palavras-chave: Oncologia, resistência aos fármacos, processo de investigação e desenvolvimento de medicamentos, inteligência artificial, *machine learning*, *deep learning*.

Abstract

Oncological diseases are one of the most prevalent and deadly in a global scale, and they occur due to genetic alterations and other factors that lead to a dysregulation of the cell proliferation mechanism, with an uncontrolled proliferation of the cells leading to the formation of a cellular mass. Tumour cells have capabilities that differ from those of the normal cells, being able to cross barriers and invade tissues, creating metastasis. This is one of the leading causes for the diseases' deadliness e for its resistance to therapeutics that has been ever more recurring.

It is urgent to develop novel therapeutics for oncological diseases, as the conventional research and development procedure cannot answer this problem. This process takes, on average, between 10 and 15 years, which is unendurable to answer the therapeutical needs as evident as oncology.

Although the use of artificial intelligence is, as of yet, not implemented robustly enough for the development of medication, it is a very promising alternative because, beyond diminishing the time of development in a substantial manner, it can, in long-term, reduce the necessary costs to develop medication.

Thus, there have been efforts in the scientific community to improve the machine learning and deep learning algorithms, in order to make the use of these tools to develop effective treatment for oncological diseases possible.

Keywords: Oncology, drug resistance, medication research and development process, artificial intelligence, machine learning, deep learning.

I Introdução

A doença oncológica é das mais prevalentes e mortais, e a sua incidência tem aumentado ao longo dos anos. Esta doença envolve vários tipos de cancro, recebendo normalmente o nome consoante o órgão de origem do tumor.

Uma das principais características das células tumorais é a sua capacidade de ultrapassar barreiras e tecidos, invadindo outros locais e formando metástases. Esta característica é uma das responsáveis pela grande mortalidade bem como pela resistência ao tratamento.

É uma área onde existem elevadas lacunas terapêuticas e para a qual não se conhece uma cura. Assim, é urgente desenvolver novos medicamentos e estratégias terapêuticas capazes de prolongar o tempo de vida dos doentes e melhorar a sua qualidade de vida.

O processo de investigação e desenvolvimento de medicamentos é complexo, caro e moroso, e ineficiente, limitando o acesso a novas e melhoradas terapêuticas.

Torna-se crucial a implementação de novas estratégias como a utilização da inteligência artificial, para otimizar o processo e melhorar o *outcome* dos tratamentos.

Neste sentido, o objetivo principal desta monografia é avaliar o potencial da inteligência artificial e *machine learning* no aumento da eficiência do processo de investigação e desenvolvimento e as estratégias que podem ser utilizadas para maximizar o pipeline disponível para o tratamento oncológico.

2 Oncologia

Oncologia é uma área da medicina que envolve o cancro e tumores. A doença oncológica é uma doença cada vez mais prevalente e com elevada mortalidade, tendo sido responsável por cerca de 10 milhões de mortes no mundo em 2020. (*WHO - Cancer*, [s.d.])

É uma doença cuja incidência tem vindo a aumentar muito nos últimos anos e também uma área com elevadas lacunas terapêuticas, pelo que a investigação e desenvolvimento se torna crucial para melhorar o diagnóstico e o prognóstico da doença, bem como a qualidade e tempo de vida dos doentes. (*WHO - Cancer*, [s.d.])

Anatomicamente, ocorre uma proliferação anormal de células que pode levar à formação de uma massa, um tumor. Esta alteração anatómica ocorre normalmente após uma alteração genética que leva à desregulação dos mecanismos de controlo da proliferação celular, havendo proliferação descontrolada das células que alteram as suas propriedades, perdendo a sua função e ganham poder de invasão de tecidos e de metastização (Curtius, Wright e Graham, 2017). Os tumores podem ser benignos ou malignos, sendo que apenas os malignos comportam as características referidas anteriormente. Os tumores malignos são conhecidos como cancro, podendo ser sólidos ou líquidos - neoplasias hematopoiéticas. (*O que é o Cancro? : Liga Portuguesa Contra o Cancro*, [s.d.])

Existem vários tipos de cancro, normalmente identificados pelo nome do órgão onde têm origem, sendo que as células cancerígenas têm a capacidade de ultrapassar as barreiras dos tecidos e migrar para outros locais do organismo formando metástases. Este processo aumenta muito o risco de mortalidade.

Segundo a organização mundial de saúde, em 2020 os tipos de cancro mais prevalentes foram o cancro da mama, do pulmão e o cancro colorretal, como podemos ver na Figura 1.

Número estimado de novos casos de cancro em 2020, a nível mundial

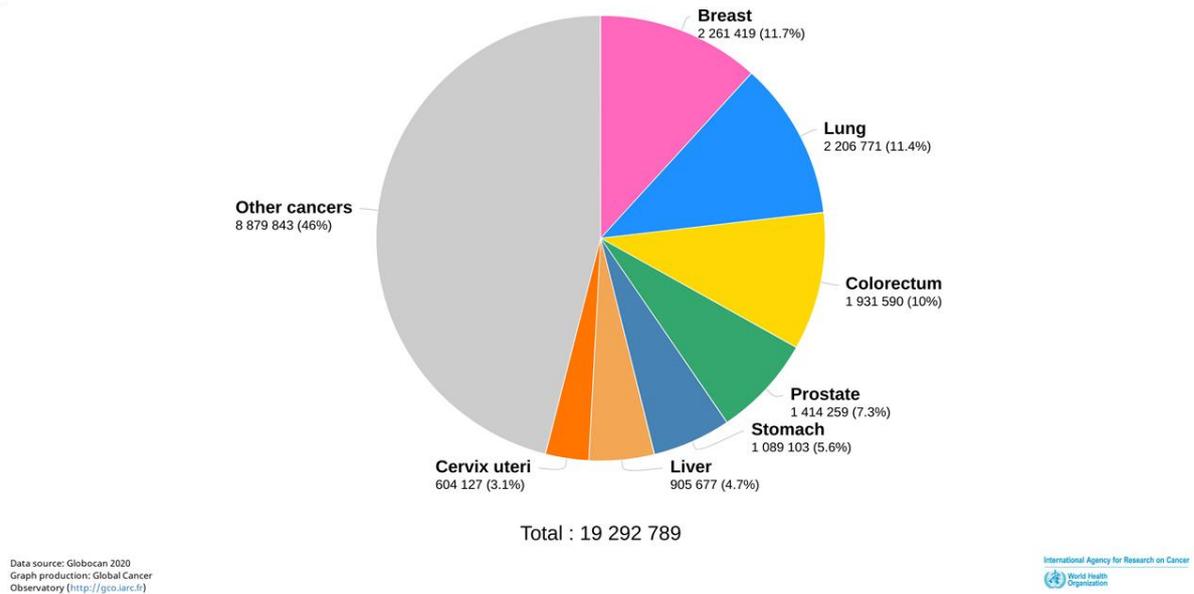


Figura 1 Número estimado de novos casos de cancro no ano de 2020, a nível mundial, sem distinção de sexo nem idades. (Adaptado de WHO)

Sendo que os responsáveis por maior número de mortes são o cancro do pulmão e o colorretal, representado na Figura 2.

Número estimado de mortes por cancro em 2020, a nível mundial

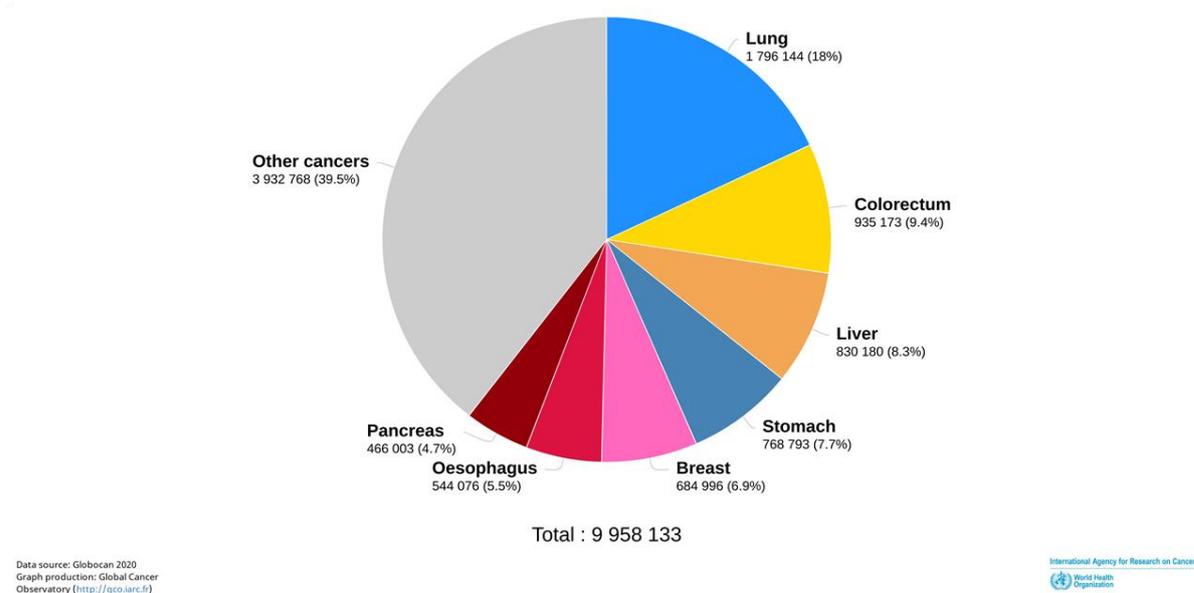


Figura 2 Número estimado de mortes devido a cancro no ano de 2020, a nível mundial, sem distinção de sexo nem idades. (Adaptado de WHO)

Existem lacunas terapêuticas e espaço para melhoria no que diz respeito a diagnóstico e tratamento destes cancros.

2.1 Tratamentos mais frequentes

Existem vários tipos de tratamento para os diferentes tipos de cancro mas, no geral, podemos dividir os tratamentos nas seguintes áreas:

- Cirurgia
- Quimioterapia
- Radioterapia
- Imunoterapia
- Terapia hormonal

Devem ser tidos em conta vários fatores para a escolha do melhor tratamento em cada caso, sendo que um dos mais importantes é o estadio da doença. É importante perceber que os tratamentos podem ser locais ou sistémicos, o que vai ter um elevado impacto nos efeitos secundários dos tratamentos e na qualidade de vida do doente. (Curtius, Wright e Graham, 2017)

Focando nos tipos de cancro mais prevalentes e responsáveis pelo maior número de mortes a nível mundial, o cancro da mama, do pulmão e o cancro colorretal, vamos perceber as abordagens mais utilizadas para o tratamento destas doenças, bem como as lacunas existentes e aquilo que pode ser melhorado com a ajuda da inteligência artificial.

2.1.1 Cancro da mama

Existem vários tipos de cancro da mama, podendo inicialmente ser divididos em invasivo e não invasivo. É considerado não invasivo quando as células tumorais estão restritas aos ductos ou lóbulos mamários, e invasivo quando as células tumorais passam estas fronteiras e se alojam noutros tecidos próximos.

Para além disso são classificados em 4 subtipos tendo em conta os recetores hormonais e a expressão do *human epidermal growth factor receptor type 2* (HER2). Alguns tumores têm recetores para o estrogénio (ER) e/ou para a progesterona (PgR), ou seja, o seu crescimento é estimulado por estas hormonas. Logo é importante perceber os níveis de recetores para estas hormonas nos tumores pois, quando são altos, o tumor pode ser tratado através da supressão das mesmas. Existe ainda outro recetor envolvido no crescimento tumoral, o HER2. Este recetor é uma proteína localizada na membrana das células epiteliais

que, numa situação normal, tem um papel importante no crescimento celular, mas em situações tumorais pode levar a um agravamento do tumor. (Loibl *et al.*, 2021)

Assim, podemos ter tumores:

- Hormona positivo (ER e PgR), HER2 negativos → luminal A
- Hormona positivo (ER e/ou PgR), HER2 positivos → luminal B
- Hormona (ER e PgR) negativos, HER2 positivos → sobre expressão HER2
- ER, PgR e HER2 negativos → triplo negativo

Tendo em conta a expressão destes recetores, e outros fatores como o estadió do cancro e outro historial clínico, é seleccionado o tratamento mais adequado a cada caso.

Tabela 1 Tabela resumo dos subtipos de cancro da mamã tendo em conta a expressão dos recetores hormonais e HER2, e a incidência de cada subtipo no número total de casos. A expressão do recetor é representada pelo sinal positivo (+) e a não expressão do recetor é representada pelo sinal negativo (-).

Recetor	Expressão do recetor (+/-)	Subtipo de Cancro	% correspondente
Hormonal (ER e PgR)	+	Luminal A	73%
HER2	-		
Hormonal (ER e PgR)	+	Luminal B	10%
HER2	+		
Hormonal (ER e PgR)	-	Sobre expressão HER2	5%
HER2	+		
Hormonal (ER e PgR)	-	Triplo Negativo	12%
HER2	-		

O tratamento para o cancro pode ser local como a cirurgia, ou sistémico que inclui a quimioterapia, terapêutica hormonal e terapêuticas dirigidas. Os diferentes tratamentos são normalmente conjugados para um melhor *outcome* da doença.

No caso do cancro da mama hormona positivo e HER2 negativo, é importante perceber se estamos perante uma doente pré ou pós-menopausa. No caso de uma doente pré menopausa, os níveis de estrogénios são muito mais elevados pois são produzidos nos ovários, o que vai contribuir muito para a progressão do tumor. Assim, o tratamento de primeira linha será o uso de tamoxifeno, um antagonista dos recetores de estrogénio que será administrado durante 5 a 10 anos. Em casos de pacientes de elevado risco poderá ainda ser usado um inibidor da aromatase. Para além disso, poderá ser necessária a ablação dos ovários

para diminuir a produção de estrogénios (GlobalData, 2020). A terapêutica hormonal bloqueia os recetores hormonais, impedindo que as células cancerígenas tenham acesso às hormonas que necessitam para se desenvolverem. (Waks e Winer, 2019)

Relativamente a uma doente pós-menopausa, é utilizado também o tamoxifeno para bloquear os recetores de estrogénio e ainda um inibidor da aromatase como o anastrozole, que leva a uma inibição da síntese de estrogénio a partir do androgénio (Loibl *et al.*, 2021). Estes fármacos são usados em vários regimes terapêuticos, podendo ser utilizados isoladamente durante 5 a 10 anos, ou combinados. O tratamento combinado consiste em 2 a 3 anos de tratamento com inibidor da aromatase seguido de 5 anos de tamoxifeno, ou vice-versa, tendo em conta o doente e o estadio da doença. (GlobalData, 2020)

Recentemente foram introduzidos inibidores CDK4/6, como o ribociclibe, para o tratamento do cancro da mama hormona positivo, combinados com a terapêutica hormonal já utilizada. Este regime tem vindo a ser aplicado em vários países como primeira linha de tratamento para uma doença mais avançada e na presença de metástases. (GlobalData, 2020)

No caso do cancro da mama hormona negativo, não tem recetores para as hormonas logo os seus níveis não vão influenciar o crescimento do tumor. Assim, o tratamento baseia-se na quimioterapia com diferentes combinações de citostáticos que impedem a divisão celular e induzem a apoptose.

No caso de haver uma sobre expressão do HER2 o tratamento é direcionado através de anticorpos monoclonais como o trastuzumab, que se liga ao recetor HER2 e, em combinação com quimioterapia com taxanos, induzem a apoptose das células tumorais. (Loibl *et al.*, 2021)

Para os cancros da mama considerados triplo negativo, o tratamento consiste numa combinação entre cirurgia e quimioterapia com taxanos como o paclitaxel e docetaxel, e antraciclinas (Loibl *et al.*, 2021)(Manjunath e Choudhary, 2021) (Waks e Winer, 2019). Recentemente têm sido utilizados fármacos inibidores da PARP (*poly ADP-ribose polymerase*) em doentes que apresentem mutações nos genes BRCA. A introdução desta terapêutica dirigida para o cancro da mama triplo negativo tem alterado o paradigma do tratamento e melhorado o seu *outcome*. (GlobalData, 2020)

2.1.2 Cancro do pulmão

O cancro do pulmão é outro dos mais prevalentes e com maior taxa de mortalidade, e é classificado segundo o tipo de células que constituem o tumor:

- Cancro do pulmão de células não pequenas, que representa cerca de 80% dos casos diagnosticados, pode ser dividido em:
 - Carcinoma epidermoide
 - Adenocarcinoma
 - Cancro de grandes células
- Cancro do pulmão de células pequenas

O tipo de cancro vai influenciar não só a sua gravidade e progressão, mas também o tratamento mais adequado.

Mais uma vez, podem ser realizados diversos tipos de tratamento que podem ser locais ou sistémicos. No caso do cancro do pulmão de células não pequenas o tratamento de primeira linha consiste em quimioterapia com fármacos derivados da platina como a cisplatina, e a segunda linha com fármacos derivados dos taxanos como o paclitaxel. Existem também fármacos dirigidos a recetores específicos com grande influência neste tipo de cancro. Esses fármacos são, por exemplo, os inibidores da tirosina cinase que, ao bloquear vias que o tumor necessita para se desenvolver, leva à apoptose celular e à regressão tumoral. (Duma, Santana-Davila e Molina, 2019)

Relativamente ao cancro do pulmão de células pequenas, é importante ter em conta que é um tipo de cancro que forma metástases muito rapidamente, portanto, no momento do diagnóstico estas já costumam existir. As metástases nos nódulos linfáticos e no sistema circulatório são uma das principais causas para a elevada mortalidade neste tipo de cancro do pulmão. No momento do diagnóstico é determinado o estadio da doença sendo dividido, neste caso, em estado limitado ou extensivo da doença. No primeiro caso não se justifica um tratamento tão agressivo, já no estado extensivo da doença justifica-se uma combinação de regimes de tratamento com quimioterapia e radioterapia. (Global Data, 2019)

Assim, a este tipo de cancro adequa-se um tratamento sistémico como a quimioterapia também com fármacos derivados da platina e dos taxanos (O. Farmacêuticos, 2018). Apesar de esse ser o tratamento mais utilizado nos últimos anos, recentemente foram aprovados três fármacos pela FDA para o tratamento deste cancro. Os anticorpos monoclonais aprovados são o *nivolumab* – tratamento de cancro do pulmão de células pequenas com metástases não responsivo à quimioterapia, *atezolizumab* – primeira linha de tratamento de cancro do pulmão de células pequenas no estado extensivo, e *pembrolizumab* – terceira linha de tratamento de

cancro do pulmão de células pequenas, sendo considerados uma terapia promissora para estes doentes. Estes anticorpos monoclonais são direcionados para a PD-1 (*death protein 1*) também conhecida como proteína de morte celular programada. A PD-1 limita a resposta das células T contra as células tumorais. Uma vez bloqueada através dos anticorpos monoclonais, a atividade das células T contra o tumor é potenciada. (Global Data, 2019)

2.1.3 Cancro colorretal

O cancro colorretal desenvolve-se no cólon e reto e é um dos cancros mais prevalentes e com maior incidência nos homens, sendo o terceiro mais prevalente no mundo. (Bazhin *et al.*, 2020)

O tratamento deste tipo de cancro depende muito do seu estadio, mas vai desde a remoção cirúrgica do tumor, até à remoção dos vários tecidos afetados pelo mesmo – num estadio mais avançado da doença – bem como à quimioterapia com análogos das pirimidinas que interferem com as vias metabólicas necessárias à replicação do DNA, como o 5-fluorouracilo, e derivados da platina. A quimioterapia pode também ser feita de forma neoadjuvante, para diminuir o tamanho do tumor e torná-lo operável. (Society for Medical Oncology, [s.d.]

Relativamente a terapia dirigida, o anticorpo monoclonal *bevacizumab*, de nome comercial *Avastin*, e o *aflibercept* são fármacos anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*), dos mais utilizados no cancro colorretal. (GlobalData, 2017)

2.2 Resistência aos fármacos

A resistência aos fármacos é um dos principais fatores que limita a possibilidade de cura no cancro e dos mais comuns para o insucesso da terapêutica. (Dlamini *et al.*, 2020)

A resistência aos fármacos leva a uma diminuição da sua eficácia com a mesma dose. Há casos em que ocorre sem exposição prévia ao fármaco, mas na maior parte das vezes, o fármaco tem eficácia inicialmente que vai sendo perdida. Conduz a uma menor resposta por parte do organismo do doente, dificultando o tratamento e podendo originar mais efeitos secundários, visto que será necessário aumentar a dose para obter a mesma resposta. Mesmo que inicialmente a terapêutica mostre resultados num determinado doente, pode haver desenvolvimento de resistências e o tratamento deixa de exercer o seu efeito. (Nagarajan *et al.*, 2019)

A resposta a um agente farmacológico depende não só das suas propriedades, mas também dos fatores intrínsecos e extrínsecos que afetam o tumor, originando uma variedade imensa de respostas farmacológicas ao mesmo agente terapêutico. (Vasan, Baselga e Hyman, 2019)

A resistência a fármacos pode surgir devido a uma modulação genética intrínseca ou adquirida, podendo ocorrer em vários pontos importantes para o mecanismo de ação do fármaco. Pode haver uma alteração do recetor, uma modificação na passagem do fármaco através das membranas, alteração da própria ligação fármaco – recetor levando a uma menor afinidade dos mesmos e a uma menor eficácia do fármaco. Os recetores nucleares e transportadores de membrana são muitas vezes responsáveis pelas resistências porque conseguem regular a concentração de fármaco no local de ação diminuindo-a através do aumento do efluxo de fármaco, diminuição do influxo e inibição da sua acumulação. (Nagarajan *et al.*, 2019)

Há também a influência de outros fatores como o tamanho e crescimento do tumor, visto que a cinética do crescimento pode variar, variando também a ação do fármaco; a heterogeneidade do tumor, que para além de ter um ambiente tumoral muito próprio, acontecem mutações constantemente que podem alterar a sua capacidade de resposta ao fármaco; e ainda a existência de barreiras físicas que podem minimizar o aporte sanguíneo ao tumor, minimizando a chegada do fármaco ao mesmo, não havendo concentração terapêutica no local de ação. Isto acontece com mais frequência em locais específicos como tumores no sistema nervoso central, pela dificuldade de passagem da barreira hematoencefálica. (Vasan, Baselga e Hyman, 2019)

Este é um desafio de há muitos anos que começou a ser resolvido pela combinação de diferentes agentes citostáticos, com mecanismos diferentes, que melhoravam a resposta à terapêutica. Mas a conjugação de fármacos e de diferentes tipos de terapêuticas, não são suficientes para combater a resistência e permitir que a terapêutica oncológica tenha o sucesso desejado.

Assim, é urgente criar soluções para ultrapassar esta resistência aos fármacos, melhorando o *outcome* da terapêutica oncológica. É fundamental a deteção precoce da doença e o diagnóstico detalhado, seguidos da seleção do tratamento personalizado. Este deve ser iniciado o mais cedo possível, para aumentar a probabilidade de resposta ao tratamento, aumentando a qualidade e tempo de vida do doente (Vasan, Baselga e Hyman, 2019). A

resistência pode ser contornada, descobrindo novos genes e as cascatas moleculares que induzem resistência aos fármacos. (Dlamini *et al.*, 2020)

3 ID convencional

O processo de investigação e desenvolvimento de medicamentos (ID) é um processo moroso e com custos muito elevados, que vai desde a seleção de um alvo terapêutico até à fase após a colocação do novo medicamento no mercado. Existem várias etapas, ao longo das quais o número de moléculas em estudo vai diminuindo, até se conseguir obter um medicamento.

É tradicionalmente dividido em quatro fases: fase I, fase II, fase III e fase IV, precedidas pela fase de investigação e desenvolvimento pré-clínico, como está retratado na Figura 3.

- Investigação e descoberta
- Desenvolvimento pré-clínico
- Desenvolvimento clínico
 - Fase I
 - Fase II
 - Fase III
- Aprovação do medicamento e entrada no mercado
- Fase IV

Todo este processo é muito regulado e longo, demorando em média entre 10 e 15 anos desde o início da investigação até ao momento em que o medicamento chega ao mercado. Para além disso é um processo muito caro, que pode chegar aos 2 000 milhões de dólares, e com um rendimento muito baixo visto que das milhares de moléculas que começam a ser investigadas, apenas uma chega ao final do processo e vai para o mercado. O custo do processo vai aumentando à medida que se avança no mesmo, pelo que quanto mais cedo se descartarem as moléculas menos promissoras, menor será o investimento. (Deore *et al.*, 2019)

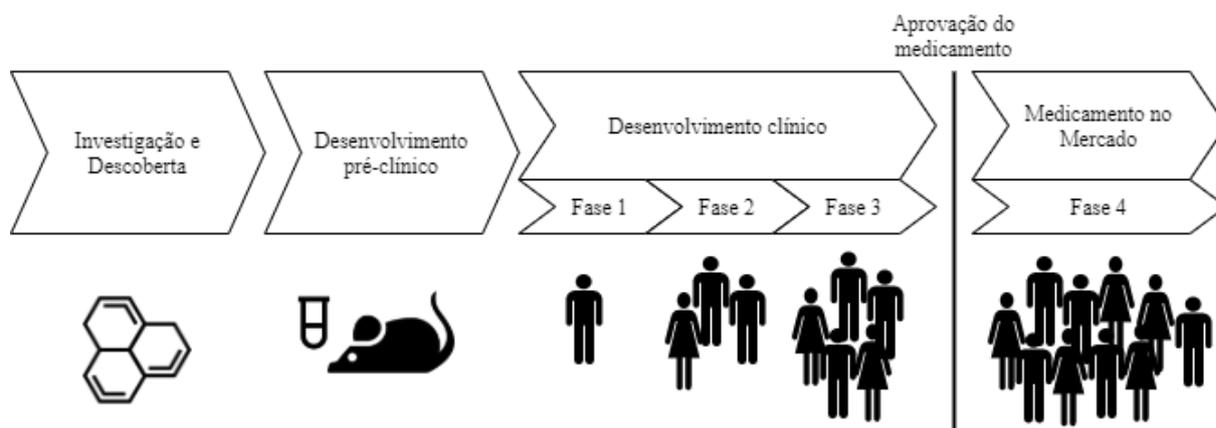


Figura 3 Esquema do processo de investigação e desenvolvimento de medicamentos, desde a fase de investigação e descoberta até aos estudos de fase 4, após a entrada do medicamento no mercado.

3.1 Investigação e descoberta

O processo de investigação e descoberta é iniciado pela existência de uma necessidade terapêutica. Quando esta necessidade é identificada, são investigados os mecanismos relacionados com a doença para tentar descobrir os alvos mais interessantes para uma ação farmacológica. A fase de identificação de alvos pode ser das mais demoradas do processo, com uma duração média de 2 a 6 anos. Após a identificação do alvo, este tem que ser validado. (Deore *et al.*, 2019)

Os compostos provenientes de bibliotecas de compostos de síntese ou de produtos naturais, são avaliados em vários testes bioquímicos tendo em conta os alvos e são determinados compostos *hit*, que são aqueles que revelaram apresentar afinidade com o alvo, têm atividade reprodutível, estrutura confirmada e elevada pureza.

Estes compostos têm que ser validados, comprovando a sua atividade *in vivo*, não apresentando toxicidade humana e a partir daí é possível desenvolver compostos *lead*. Um composto *lead* é uma molécula estável, com seletividade e afinidade para o recetor alvo e com atividade comprovada. O composto *lead* tem então que ser otimizado, melhorando não só a sua afinidade para o alvo como também as suas características físico-químicas. Após a otimização do composto *lead*, que pode demorar até 3 anos, temos um candidato pré-clínico com estudos toxicológicos que preenchem os requisitos para a administração em seres humanos, e avança-se no processo para a fase seguinte de estudos pré-clínicos. (Linton-Reid, 2020)

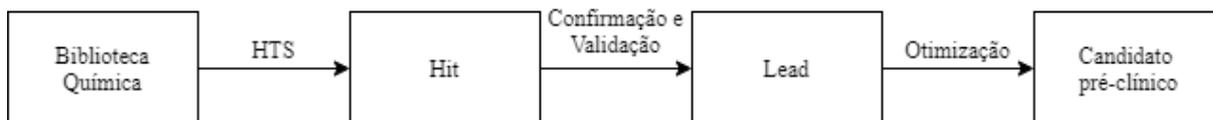


Figura (Representação esquemática da fase de investigação e descoberta, desde o screening de uma biblioteca de compostos químicos, até chegar a um composto candidato pré-clínico.

3.2 Desenvolvimento pré-clínico

O principal objetivo do desenvolvimento pré-clínico é determinar a segurança e eficácia dos compostos. É também aqui que se determinam os parâmetros farmacocinéticos do mesmo, ou seja, a ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção). A determinação destes parâmetros, ajuda a perceber as concentrações necessárias de fármaco para este exercer efeito farmacológico, a via de administração de eleição bem como as doses necessárias para o efeito farmacológico. É muito importante também avaliar a toxicidade do composto, em modelos que sejam representativos da doença nos humanos, uma vez que a fase seguinte de desenvolvimento clínico é a primeira fase de estudos no Homem. (Linton-Reid, 2020)

3.3 Desenvolvimento Clínico

Relativamente ao desenvolvimento clínico, ele é dividido em várias fases nas quais são realizados estudos com cada vez mais participantes e mais próximos da realidade da utilização do medicamento.

Fase I - É a primeira vez que os medicamentos são testados em humanos, mas ainda num grupo muito restrito de voluntários saudáveis. O objetivo desta fase é verificar a segurança do medicamento em humanos, bem como determinar parâmetros farmacocinéticos e a dosagem correta, sendo feita a avaliação da toxicidade crescente com a dose.

Fase II - Nesta fase os estudos são realizados em várias centenas de pessoas com a doença, e o objetivo é determinar a eficácia do fármaco e também mais questões a nível de segurança e ajuste de doses.

Fase III - Esta é a última fase de estudos antes do medicamento seguir para o mercado. É aqui que o medicamento tem que demonstrar benefício relativamente a outros já existentes, para além de se reforçarem os dados de eficácia e segurança. Como é a fase com mais participantes até então é possível verificar reações adversas e efeitos secundários mais raros que não foram detetados noutras fases. (*The Drug Development Process* | FDA, [s.d.]

Fase IV - Esta fase decorre após a introdução do medicamento no mercado, e são considerados estudos a longo termo. Os estudos de farmacovigilância são constantes, havendo monitorização dos parâmetros não só de eficácia, mas principalmente de segurança durante o uso do medicamento. (Deore *et al.*, 2019)

3.4 Problemas do processo de ID convencional

O rendimento deste processo é muito baixo, sendo que nos estudos de fase I a maior parte dos compostos falham devido a problemas de segurança e toxicidade, e nos estudos de fase II devido a problemas a nível da eficácia do medicamento. Comparativamente com outros medicamentos, a terapêutica oncológica tem uma taxa de insucesso ainda maior. Apenas 5% dos medicamentos anti tumorais que chegam a estudos de fase I, são efetivamente aprovados. O que implica que haja muitos doentes resistentes aos tratamentos já existentes, sem opções terapêuticas viáveis para a sua condição. (Nagarajan *et al.*, 2019)

Para além de ter um rendimento muito baixo, a eficiência deste processo está em declínio há muitos anos. Isto leva a que não só se diminua o desenvolvimento de novos medicamentos, mas também que o seu custo aumente. (Elm, 2018)

Embora os custos sejam muito elevados na fase pré-clínica em termos de descoberta de alvos e compostos *lead*, bem como a sua validação e otimização, a maioria das moléculas falham na fase de ensaios clínicos. Isto pode acontecer devido a vários aspetos, entre eles a inadequação dos modelos utilizados em fase pré-clínica, ou a incorreta seleção de pacientes para a fase clínica.

3.4.1 Problemas com o ID em oncologia

3.4.1.1 Modelos da fase pré-clínica

Na maioria dos ensaios pré-clínicos são utilizadas linhas celulares obtidas através de células cancerígenas visto que estas têm a capacidade de proliferar rapidamente, são maioritariamente homogéneas, são consideradas imortais e tem uma boa relação custo-efetividade. Mas, como todos os modelos celulares, as linhas celulares também têm as suas limitações. As células tumorais são geneticamente instáveis, o que pode levar a diferenças entre as células do tumor propriamente dito e as da linha celular, para além disso elas podem ser alteradas consoante as condições em que se encontram. Acrescentando ao facto de que a matriz onde se encontra a linha celular é muito diferente do ambiente tumoral, o que pode explicar o insucesso da investigação pré-clínica.

Ainda em fase pré-clínica, para além dos modelos *in vitro* referidos anteriormente, são utilizados modelos *in vivo*, ou seja, são realizados ensaios em modelos animais como ratinho e murganho. Estes modelos são geneticamente alterados para desenvolver a doença, sendo por isso modelos mais fidedignos e que melhor representam a doença, conseguindo representar também o microambiente tumoral. Ainda assim, nunca é possível recriar a doença humana a 100% em qualquer dos modelos, levando a uma falha dos mesmos. (Kunnumakkara *et al.*, 2019)

3.4.1.2 Ensaios de fase I

Contrariamente aos ensaios de fase I da maioria dos medicamentos, no caso da oncologia, estes são maioritariamente realizados em doentes e não em voluntários saudáveis. Isto acontece devido ao tipo de medicamentos que estão a ser testados bem como aos efeitos adversos graves que normalmente acarretam. Assim, acontece muitas vezes que os doentes recrutados para esta fase sejam aqueles que já não respondem a nenhum tratamento existente para o tumor que têm, pelo que já não há qualquer esperança de reversão da doença. Como consequência, estes estudos englobam menos participantes e são feitos de forma mais progressiva, podendo atrasar o processo.

Embora, nos últimos anos, muitas moléculas tenham passado de estudos pré-clínicos para estudos de fase I, apenas uma fração muito pequena, até 10%, obteve uma resposta positiva. Isto porque, mesmo demonstrando eficácia nesta fase, a maior parte das moléculas e associações testadas, são eliminadas do processo por motivos de segurança, devido aos seus efeitos adversos muito graves. (Kunnumakkara *et al.*, 2019)

3.4.1.3 Eficiência do processo

Como já vimos, o tempo que demora o processo de investigação e desenvolvimento de medicamentos é muito longo e, quando falamos em doenças como o cancro em que as opções terapêuticas são limitadas e a resistência aos fármacos elevada, esse tempo pode limitar muito o acesso à terapêutica, levando à morte por falta de tratamento eficaz. Assim, Stewart *et al.* demonstrou que, se o tempo necessário para o desenvolvimento e aprovação dos fármacos reduzisse para cinco anos, poderiam ser salvos até 523.890 anos de vida em doentes a nível mundial. Concluindo que, a eficiência do processo de ID é crucial para o melhor tratamento de doentes oncológicos. (Stewart *et al.*, 2018)

Os problemas acima mencionados, bem como a resistência aos fármacos, devem ser otimizados para que seja possível aumentar a eficiência do processo, bem como o *outcome* da terapêutica e a melhoria da vida dos doentes oncológicos. Para isso, entre outras estratégias

que têm vindo a ser implementadas, o uso da inteligência artificial para otimizar o processo de investigação e desenvolvimento deve ser tido em consideração por todas as suas potencialidades.

4 Inteligência artificial

4.1 Definição e princípios básicos

Apesar de estar em constante crescimento e ser muito falado nos dias de hoje, o termo inteligência artificial (IA) foi proposto em 1956 por John McCarthy, um professor da universidade de Dartmouth, para se referir a máquinas com a capacidade de inteligência como a conhecemos a nível humano, ou seja, máquinas capazes de analisar dados e tomar decisões com base nesses mesmos dados. Para a época todo o conceito era demasiado avançado e não havia capacidade de processamento para que a ideia passasse de um conceito teórico à prática. Mas, uns anos mais tarde, com o surgimento da internet e o aumento exponencial da capacidade dos computadores, foi possível armazenar e processar dados suficientes para que a inteligência artificial evoluísse de forma global e se tornasse uma ferramenta indispensável na atualidade. (All00, [s.d.]

A inteligência artificial tem tido grande impacto em muitas áreas ao longo dos anos e tem vindo a crescer ultimamente. Está presente no nosso quotidiano nas mais variadas formas, e muitas vezes nem damos por isso. O uso de telemóveis, sistemas de reconhecimento facial, carros com piloto automático e muitas outras coisas com que lidamos na nossa rotina são um pequeno exemplo da sua aplicação.

4.2 Machine Learning e Deep Learning

É impossível falar em inteligência artificial sem falar em *machine learning* (ML) e *deep learning* (DL). ML pode ser considerada uma parte da inteligência artificial, que se refere à capacidade de uma máquina estudar algoritmos e encontrar padrões específicos que levam a respostas e à tomada de decisões baseadas nestes padrões. A partir de grande quantidade de dados, a máquina consegue analisá-los e executar uma tarefa dando uma resposta (Jones *et al.*, 2018). Os algoritmos de ML têm que ser otimizados de forma que o modelo consiga aprender com a maior quantidade de informação possível para ser capaz de chegar a respostas cada vez mais acertadas. É muito importante ter em conta os dados utilizados como *input* para a otimização dos modelos, pois é através dessas características que o algoritmo vai aprender e gerar respostas. (Allmer, 2014)

Machine learning usa maioritariamente dois métodos para analisar dados. O método supervisionado (*supervised method*) em que o sistema está treinado para identificar padrões específicos já conhecidos, ou seja, para além dos dados de *input*, o sistema tem acesso às respostas requeridas, o que facilita no processo de classificação e agrupamento (Nichols, Chan e Baker, 2018). Por outro lado, o método não supervisionado (*unsupervised method*) que identifica sequências não conhecidas previamente, agrupando-as por si próprio. (Dlamini et al., 2020)

Outro termo muito utilizado na área da inteligência artificial é *deep learning* e, embora sejam termos parecidos e muitas vezes confundidos, ML e DL são termos diferentes. Podemos olhar para DL como uma evolução de ML (Jones et al., 2018). Ou seja, enquanto que ML se baseia em algoritmos para encontrar padrões e chegar a respostas, DL é mais complexo, é um conjunto de algoritmos que pretendem mimetizar o cérebro humano. Este consiste numa evolução de um algoritmo muito estudado ao longo dos anos, *Artificial Neural Network* (ANN), constituído por várias camadas de neurónios que comunicam entre si desde a camada de *input* até à de *output*, originando um resultado. Ao contrário de ANN que apenas contem duas *hidden layers*, DL contém várias destas camadas, aumentando não só a sua complexidade, mas também a sua capacidade de resposta. O sinal faz a sua travessia de neurónio para neurónio, ativando ou não o seguinte, levando a respostas diferentes consoante os dados. (Gawehn, Hiss e Schneider, 2016)

4.3 Aplicações da Inteligência artificial na área da saúde

A área da saúde está em constante evolução e a acompanhar a evolução do mundo, pelo que, é uma das áreas de grande aposta da IA e ML. Assim, nesta área pode ser aplicada de várias formas nomeadamente para a análise de *big data* proveniente por exemplo da investigação de medicamentos, mas também para a melhoria de diagnósticos e tratamentos, tornando-os mais precoces e eficazes. (Jones et al., 2018)

Há determinadas doenças como o cancro, doenças cardiovasculares e do sistema nervoso central, que têm sido mais trabalhadas no sentido da utilização de métodos de inteligência artificial no seu diagnóstico e tratamento. Conseguimos perceber que estas doenças lideram as causas de morte no mundo, pelo que, o seu diagnóstico e tratamento precoces são cruciais para melhorar a qualidade e tempo de vida dos doentes. (Jiang et al., 2017)

A área da saúde é um mundo que engloba não só as doenças e seus diagnósticos, os pacientes e os tratamentos, mas também toda a investigação necessária para a introdução de novos medicamentos no mercado e o seu controlo. Assim, todos estes parâmetros são determinantes e são passíveis de aplicação de métodos de IA. Embora ainda não seja consensual em toda indústria farmacêutica, um estudo da *Global Data* em 2018 demonstra um crescente interesse por parte das empresas e mostra que 58% dos profissionais da área acreditam que a IA é uma boa aposta e o futuro da indústria farmacêutica. (Global Data, 2020)

A IA pode ser aplicada em várias etapas da investigação e desenvolvimento de medicamentos, entre elas a previsão das propriedades farmacocinéticas dos compostos e a sua toxicidade, bem como o planeamento da síntese.

As propriedades farmacocinéticas como a absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) são cruciais para prever o comportamento de um fármaco no organismo, para saber as concentrações necessárias para obter uma resposta farmacológica bem como as doses que devem ser administradas para uma utilização segura e eficaz do fármaco. Assim, podem ser usados métodos de ML e DL para prever estas propriedades, mas é muito importante ter acesso a grandes bases de dados para que estes métodos possam ser implementados. Estas bases de dados podem ser, por exemplo, as bibliotecas químicas, os dados obtidos durante o processo de ID com os compostos *lead* e as suas propriedades. Existem vários algoritmos produzidos e plataformas criadas, entre elas uma ferramenta online de previsão de propriedades farmacocinéticas, o *ADMETlab*. Esta ferramenta permite a análise de conjuntos de compostos prevendo algumas das suas propriedades mais importantes para prosseguirem no processo de desenvolvimento de um medicamento. Assim é possível descartar à partida moléculas que demonstrem que não possuem as propriedades requeridas, o que conduz a uma poupança de tempo e custos no processo. (Dong *et al.*, 2018)

A toxicidade dos compostos é um dos principais motivos para a falha dos mesmos na cadeia de desenvolvimento de um medicamento, pelo que é muito importante a sua determinação precoce para evitar problemas de segurança. Com métodos de DL é possível verificar a presença de características moleculares que estão associadas à toxicidade. Mas ainda não é suficiente para ser aplicado no processo de ID sem a intervenção humana a nível da toxicologia. (Hessler e Baringhaus, 2018)

A síntese química é um dos pontos cruciais para o desenvolvimento de novos medicamentos e é também dos mais complicados, pelo que o planeamento da síntese é muito importante e pode rentabilizar o processo. É importante reter que mesmo que um composto

tenha as propriedades ideais e não possua toxicidade, só pode ser utilizado se for possível sintetizá-lo de forma rentável. Deste modo, podem ser utilizados modelos de ML de previsão de reações que, através do *input* conseguem prever como a reação vai acontecer e os seus produtos. (Hessler e Baringhaus, 2018)

4.3.1 Métodos utilizados na área da saúde

4.3.1.1 *Natural language processing* (NLP)

Natural language processing (NLP) é uma ferramenta que permite o uso de dados que não estariam aptos para serem usados em ML. Esta ferramenta recolhe informação não estruturada, por exemplo dados de uma análise clínica, e converte-os em dados que possam ser analisados por ML. Os dados obtidos por exemplo, de relatórios clínicos constituídos por texto que não consegue ser processado pelos métodos existentes, é transformado através de NLP, em informação passível de ser analisada tanto por ML como DL, tornando-se assim uma ferramenta crucial neste meio.

O uso de NLP engloba dois passos principais: o processamento do texto propriamente dito e a sua classificação. O processamento do texto ocorre através da identificação de palavras-chave relacionadas com o assunto em causa que se encontram previamente em bases de dados. Essas palavras-chave são classificadas tendo em conta o histórico da base de dados por exemplo, em resultado positivo ou negativo para o diagnóstico de uma doença, ajudando posteriormente na decisão clínica. (Jiang *et al.*, 2017)

4.3.1.2 Métodos de *Machine Learning* Supervisionados

Como já pudemos ver, os métodos de ML podem ser de dois tipos: supervisionados e não supervisionados. Na área da saúde, por norma, os métodos não supervisionados são utilizados numa fase inicial para reduzir as dimensões dos dados e criar subgrupos, para tornar mais fácil o posterior processamento da informação nos métodos supervisionados.

São necessários vários dados para iniciar o processo de ML, utilizados como *input*. São usados dados gerais importantes acerca do doente como a sua idade, género e históricos de doenças, bem como os dados da doença e do diagnóstico, como por exemplo no caso da doença oncológica, o tamanho do tumor.

Os métodos supervisionados mais utilizados são *Neural Networks* e *Support Vector Machine* (SVM).

O **método SVM** analisa dados reconhecendo padrões e divide-os em 2 grupos consoante as suas características, por exemplo, no caso da área da saúde, ter ou não a doença. Tendo em conta as bases de dados e os algoritmos usados, sempre que há entrada de novos dados, estes são divididos nas duas categorias.

O **método Neural Networks** pretende mimetizar o cérebro humano, sendo composto por várias camadas de “neurónios”, começando na camada de *input* e terminando na de *output* com várias *hidden layers* no interior. Os dados são inseridos e sofrem processamento, chegando à última camada e dão origem a um *outcome* (resultado). (Jiang et al., 2017)

4.3.1.3 Deep learning

DL é considerado uma evolução de *neural networks*, baseando-se no mesmo método de funcionamento mas contendo muitas mais *hidden layers*, o que lhe permite analisar informação mais complexa com padrões não lineares, e num volume muito maior de dados. Sendo que, na maior parte das vezes, é utilizada para análise de imagens dado a sua complexidade e volume de informação. (Jiang et al., 2017)

4.4 Problemas na implementação da inteligência artificial

Um dos fatores que mais influencia a implementação da IA são os dados, não só a sua quantidade, mas também a sua qualidade. É necessário garantir que há volume de dados suficiente para otimizar os algoritmos, mas também é preciso garantir a qualidade desses dados para que os resultados obtidos sejam fidedignos e seguros. (Esaki et al., 2018)

Uma das principais preocupações com o crescimento do mundo digital e implementação da IA na área da indústria farmacêutica é a segurança dos dados e a privacidade. Tendo em conta todos os dados gerados durante o processo de ID e a existência de patentes fortes sobre os mesmos, a segurança desses dados é das maiores preocupações por parte das indústrias. (Global Data, 2020)

A crescente implementação da IA tem vindo a levantar questões acerca da necessidade de regular a sua utilização e qual o melhor método para o fazer. Mesmo sendo um sistema muito bem montado, não significa que não possa haver erros. Pelo contrário, se existirem erros nos algoritmos utilizados, esses mesmos erros podem ser amplificados ao longo do processo.

eticamente é uma questão muito complexa. A implementação da IA nas mais diversas áreas não só diminui muito a necessidade de empregar novas pessoas como pode mesmo retirar as que eram anteriormente necessárias. Para além disso, na área da investigação farmacêutica praticamente todos os dados são confidenciais e protegidos por patentes e não são só dados científicos, mas também informações de pessoas que estão protegidos pela Lei da Proteção de Dados, o seu estado de saúde e informações acerca de tratamentos que não podem correr o risco de serem tornadas públicas.

A segurança e transparência são aspetos muito importantes neste sentido, pelo que é crucial o tratamento seguro dos dados e a implementação de legislação na área. (Gerke, Minssen e Cohen, 2020)

4.4.1 Legislação

De forma a tentar simplificar a regulação do uso da inteligência artificial na área da saúde, a *Food and Drug Administration* (FDA) considerou este *software* como um dispositivo médico - *Software as a Medical Device - SaMD*. (Ganapathy, 2021)

Em conjunto com a indústria, a FDA percebeu a necessidade de criar um conjunto de práticas que melhorassem e uniformizassem a utilização de IA e ML na área da saúde, pelo que propôs a criação das *Good Machine Learning Practice* (GMLP), ou Boas Práticas para a utilização de ML, de forma a garantir a qualidade dos algoritmos utilizados bem como das bases de dados e de todos os processos inerentes ao uso da ML. (*Software as a Medical Device (SaMD) Action Plan*, 2021)

Tratando-se de uma aplicação relativamente recente e em constante evolução, a legislação a este nível está ainda pouco completa. Ainda assim, tanto a FDA como a Agência Europeia do Medicamento (EMA) já referiram a importância do aumento da legislação neste sentido, de forma a tornar o uso de uma ferramenta tão poderosa, mais segura. (Cath, 2018)

5 Exemplos da aplicação da IA no desenvolvimento de medicamentos

Até à data, a principal aplicação da inteligência artificial na doença oncológica foca-se no diagnóstico e tratamento de imagem. Mas também é aplicada no que concerne à previsão de resposta à terapêutica bem como na ajuda à decisão clínica. Já existem mecanismos baseados em ML, que conseguem prever o tipo de tumor tendo em conta o perfil genético do mesmo, ajudando na personalização da terapêutica, melhorando assim o *outcome* do doente. (Chua *et al.*, 2021)

Para além da doença oncológica, o uso da IA tem aumentado substancialmente ao longo dos últimos anos para a descoberta de medicamentos para várias doenças prevalentes no século XXI como as doenças cardiovasculares e neurodegenerativas. Embora sejam recentes no mundo da descoberta de medicamentos, já existe um amplo leque de empresas focadas nesta questão.

A *Genome Biologics* é uma empresa fundada em 2016 que faz parte da *Johnson&Johnson* e está focada no desenvolvimento de fármacos para doenças do foro cardiovascular. Utiliza a IA para a identificação de alvos terapêuticos e novas moléculas com elevado potencial para o tratamento destas doenças. Um dos exemplos em que se focam é na insuficiência cardíaca, tendo neste momento um composto em ensaios clínicos. O composto *Gen-387* atua por modulação mitocondrial, minimizando o desgaste dos cardiomiócitos. Até à data, encontra-se ainda em fase de investigação pré-clínica. (*Genome Biologics*, [s.d.])

Insitro é uma empresa recente, fundada em 2018, cujo objetivo é potenciar o processo de ID através do uso de IA. Para isso, estão a construir bases de dados que permitam armazenar e tratar a maior quantidade de informação com a melhor qualidade possível, a partir da qual, com os algoritmos certos, conseguem identificar alvos farmacológicos e biomarcadores de determinadas doenças. Têm também o objetivo de criar modelos fidedignos da doença humana, para que seja possível perceber os seus mecanismos e prever a atividade de compostos nesses mesmos modelos de doença. Já em 2021, em associação com outra empresa biofarmacêutica, *Bristol Myers Squibb*, estão a trabalhar na descoberta de novos fármacos para a esclerose lateral amiotrófica. (*Insitro - Home*, [s.d.])

Outra empresa que tem demonstrado elevado potencial na aplicação da IA para o desenvolvimento de medicamentos é a *Benevolent*^{AI}. Tem um vasto pipeline para várias doenças, associando-se a grandes empresas farmacêuticas ao longo do percurso. Até ao momento, o composto mais avançado na cadeia do medicamento é o *BEN-2293*, um inibidor do recetor da tirosina cinase, para o tratamento da pele atópica (*Atopic Dermatitis | BenevolentAI Drug Pipeline*, [s.d.]). Encontra-se neste momento na fase I de um ensaio clínico randomizado em adultos entre os 18 e os 65 anos que sofrem de dermatite atópica. (*A First-in-Human PoC Study With BEN2293 in Patients With Mild to Moderate Atopic Dermatitis - Full Text View - ClinicalTrials.gov*, [s.d.])

Recentemente associou-se com a *AstraZeneca* com o objetivo de desenvolver um novo fármaco para a doença renal crónica. Esta é uma doença normalmente detetada numa fase tardia e com opções terapêuticas limitadas, não sendo ainda conhecida uma cura para a mesma.

Esta colaboração permite a junção do conhecimento da doença por parte da farmacêutica AstraZeneca, com os métodos de *machine learning* da BenevolentAI, tendo já permitido a seleção de um novo alvo terapêutico promissor para o tratamento da doença renal crónica. (AstraZeneca Collaboration on Chronic Kidney Disease | BenevolentAI, [s.d.]

5.1 Em oncologia

5.1.1 Exscientia

Embora seja uma área relativamente recente e em grande evolução, já existem moléculas formuladas através da IA que são promissoras para a doença oncológica. Uma dessas moléculas foi produzida pela Exscientia e está neste momento em ensaios de fase I.

A Exscientia é uma empresa inovadora que centra o seu trabalho no desenvolvimento de medicamentos através da IA. Esta empresa foi fundada em 2012 e considera-se a primeira empresa a desenhar pequenas moléculas com recurso a IA e tem o principal objetivo de melhorar o desenvolvimento de medicamentos, tornando-o mais eficiente e rápido, de forma a desenvolver os melhores medicamentos e proporcionar o melhor tratamento ao doente, a uma velocidade que não seria possível com o processo de ID convencional. (Exscientia - Our Mission, [s.d.]

Esta empresa foca o seu *pipeline* em áreas como a oncologia, doenças psiquiátricas como alzheimer e também inflamação e imunidade. Já com várias moléculas em fase de investigação e descoberta, a Exscientia é a primeira empresa de desenvolvimento de medicamentos derivada da IA com três moléculas em ensaios de fase I, sendo que uma delas é na área da doença oncológica. (Exscientia - Pipeline, [s.d.]

A molécula EXS-21546 é a primeira molécula desenhada através de IA direcionada para a área imuno-oncológica, a entrar em ensaios clínicos em humanos. Esta molécula foi descoberta em apenas 8 meses, o que é muito pouco tempo comparativamente com os anos necessários no processo convencional. (Savage, 2021)

As células tumorais têm a capacidade de produzir grandes quantidades de adenosina, escapando ao sistema imunitário. A adenosina liga-se ao recetor A2a das células T, diminuindo a sua capacidade de erradicar as células tumorais. A molécula EXS-21546 é um antagonista do recetor A2a da adenosina cujo objetivo é aumentar a resposta imune contra as células tumorais. Assim, utilizando este antagonista, as células T ficam disponíveis para potenciar a sua

atividade contra as células tumorais. (*Exscientia to start world-first trials of AI-designed immunoncology drug*, [s.d.]

O ensaio clínico de fase I encontra-se a decorrer desde janeiro de 2021, com o objetivo de prever a segurança, tolerabilidade e propriedades farmacocinéticas do composto. É um ensaio randomizado realizado em homens entre os 18 e os 55 anos de idade, que prevê ter mais resultados em setembro de 2021. (*3-part Study to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of EXS21546 - Full Text View - ClinicalTrials.gov*, [s.d.]

5.1.2 Turbine™

A Turbine™ é uma empresa de biotecnologia sediada em Budapeste, fundada em 2015, cujo objetivo é melhorar o processo de ID em oncologia. Esta empresa criou um modelo chamado *Simulated Cell™* que pretende mimetizar as células tumorais, para que seja possível a mais profunda perceção de todo o mecanismo celular desta doença, bem como a identificação de novos alvos terapêuticos. Através de diferentes algoritmos e padrões utilizados na preparação do modelo celular, é possível mimetizar não só as células tumorais, mas também a heterogeneidade do microambiente tumoral, permitindo a perceção daquilo que aconteceria no tumor. Assim é possível fazer centenas de simulações num curto período, permitindo acelerar muito o processo de ID, descobrindo novos alvos terapêuticos e novas moléculas que podem entrar depois em ensaios clínicos.

Esta empresa já tem algumas moléculas em ensaios clínicos, entre elas inibidores da PARP (*poly adenosine diphosphate-ribose polymerase*). Esta enzima está envolvida em processos de reparação do ADN, mantendo a viabilidade das células. Em tumores com mutações nos genes BRCA, como é o caso de alguns subtipos de cancro da mama, esta seria a única via de reparação de ADN. Assim, utilizando fármacos inibidores da PARP neste tipo de tumores, a célula deixa de ser capaz de reparar os danos no ADN, havendo morte das células tumorais. (*Turbine AI*, [s.d.]

6 O uso da IA em oncologia – IBM Watson

Embora seja de extrema importância o investimento na investigação de novos medicamentos para a oncologia, visto que existem elevadas lacunas terapêuticas e é uma doença que não apresenta cura, o investimento na melhoria do diagnóstico e tratamento precoce tem igual ou maior importância.

Neste sentido, a empresa IBM (*International Business Machines Corporation*) desenvolveu ao longo dos anos, a plataforma *Watson for Oncology* no sentido de desenvolver sistemas de aplicação da IA na área tão complexa que é a doença oncológica. Esta plataforma foi projetada com o objetivo de auxiliar os médicos oncologistas na tomada de decisões, não só a nível do diagnóstico como também na seleção da terapêutica mais adequada. O sistema baseia-se em métodos de ML e NLP de forma a analisar os dados provenientes da clínica e de todo o processo do medicamento, e conseguir ser um bom sistema de suporte para a equipa médica. (Tupasela, Ezio e Nucci, 2020) (Cancer Research and Treatment | IBM, [s.d.]

7 Conclusão e perspectivas futuras

Apesar de todo o avanço tecnológico e científico das últimas décadas, este ainda não foi suficiente para incrementar o processo de ID e melhorar a terapêutica oncológica de forma exponencial.

A IA tem sido cada vez mais explorada em todas as áreas do desenvolvimento humano e mostra-se uma ferramenta promissora na área da saúde. Embora a sua maior aplicação em oncologia, até ao momento, seja a nível do diagnóstico e imagem médica, já existem avanços no desenvolvimento de medicamentos tendo por base esta tecnologia.

As moléculas desenvolvidas desta forma demonstram que é possível aumentar a eficiência do processo, tornando-o mais rápido o que vai permitir, no futuro, um aumento da variedade de terapêutica oncológica, chegando ao principal objetivo de melhorar a vida dos doentes.

Embora seja uma ferramenta com elevado potencial, para a inteligência artificial poder realmente ser implementada, tem que demonstrar vantagem relativamente à intervenção humana. São também necessários bioinformáticos com elevado conhecimento na área para haver a correta interpretação dos dados obtidos, visto que os dados só são úteis e relevantes se forem corretamente interpretados.

É também um grande desafio a questão ética do uso da inteligência artificial na área da saúde, portanto tem que ser desenvolvida legislação adequada de forma a proteger a informação e os doentes, mas também para tirar o maior partido desta tecnologia.

Ao longo de toda a humanidade o conhecimento humano mostrou-se imprescindível para a sua evolução, mas pode não ser o suficiente para travar a doença oncológica, pelo que aliar a IA ao conhecimento humano tem elevado potencial para tratar uma doença tão complexa.

8 Referências Bibliográficas

3-part Study to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of EXS21546 - Full Text View - ClinicalTrials.gov - [Consult. 18 jun. 2021]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04727138?term=EXS-21546&draw=2&rank=1>

A First-in-Human PoC Study With BEN2293 in Patients With Mild to Moderate Atopic Dermatitis - Full Text View - ClinicalTrials.gov - [Consult. 10 jul. 2021]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04737304?term=BEN-2293&draw=2&rank=1>

AI100 - [Consult. 22 mai. 2021]. Disponível em: https://ai100.stanford.edu/sites/g/files/sbiybj9861/f/ai100report10032016fnl_singles.pdf

ALLMER, Jens - *miRNomics: MicroRNA Biology and Computational Analysis*. 1107:2014) 333.

AstraZeneca Collaboration on Chronic Kidney Disease | BenevolentAI - [Consult. 10 jul. 2021]. Disponível em: <https://www.benevolent.com/chronic-kidney-disease-ckd>

Atopic Dermatitis | BenevolentAI Drug Pipeline - [Consult. 10 jul. 2021]. Disponível em : <https://www.benevolent.com/atopic-dermatitis>

BAZHIN, Alexandr *et al.* - *Colorectal Cancer Immunotherapy: Options and Strategies*. (2020).

Cancer Research and Treatment | IBM - [Consult. 10 jul. 2021]. Disponível em: <https://www.ibm.com/watson-health/solutions/cancer-research-treatment>

CATH, Corinne - *Governing artificial intelligence: ethical, legal and technical opportunities and challenges*. (2018).

CHUA, Isaac S. *et al.* - *R E V I E W Artificial intelligence in oncology: Path to implementation*. **4138 | Cancer Medicine**. (2021).

CURTIUS, Kit; WRIGHT, Nicholas A.; GRAHAM, Trevor A. - *An evolutionary perspective on field cancerization*. **Nature Reviews Cancer**. . ISSN 14741768. 18:1 (2017) 19–32.

DEORE, Amol B. *et al.* - *The Stages of Drug Discovery and Development Process*. **Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development**. 7:6 (2019) 62–67.

DLAMINI, Zodwa *et al.* - *Artificial intelligence (AI) and big data in cancer and precision oncology*. **Computational and Structural Biotechnology Journal**. . ISSN 20010370. 18:2020) 2300–2311.

DONG, Jie *et al.* - ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database. **Journal of Cheminformatics**. . ISSN 1758-2946. 10:1 (2018) 29.

DUMA, Narjust; SANTANA-DAVILA, Rafael; MOLINA, Julian R. - Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. **Mayo Clinic Proceedings**. . ISSN 19425546. 94:8 (2019) 1623–1640.

ELM, William C. - How Artificial Intelligence Can Help. **Nuclear Engineering International**. . ISSN 00295507. 33:406 (2018) 36–40.

ESAKI, Tsuyoshi *et al.* - Data Curation can Improve the Prediction Accuracy of Metabolic Intrinsic Clearance. (2018).

Exscientia - Our Mission - [Consult. 18 jun. 2021]. Disponível em: <https://www.exscientia.ai/our-mission>

Exscientia - Pipeline - [Consult. 18 jun. 2021]. Disponível em: <https://www.exscientia.ai/pipeline>

Exscientia to start world-first trials of AI-designed immuno-oncology drug - [Consult. 18 jun. 2021]. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/exscientia-to-start-world-first-clinical-trials-of-ai-designed-immuno-oncology-drug/>

FARMACÊUTICOS, Ordem Dos - **CANCRO DO PULMÃO: NOVAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS**

GANAPATHY, Krishnan - Artificial Intelligence and Healthcare Regulatory and Legal Concerns. **Telehealth and Medicine Today**. 6:2 (2021).

GAWEHN, Erik; HISS, Jan A.; SCHNEIDER, Gisbert - Deep Learning in Drug Discovery. **Molecular Informatics**. . ISSN 18681751. 35:1 (2016) 3–14.

Genome Biologics - [Consult. 9 jul. 2021]. Disponível em: <https://genomebiologics.com/therapies>

GERKE, Sara; MINNSEN, Timo; COHEN, Glenn - Ethical and legal challenges of artificial intelligence-driven healthcare. Em **Artificial Intelligence in Healthcare**. [S.l.] : Elsevier, 2020 [Consult. 29 jun. 2021]. Disponível em: </pmc/articles/PMC7332220/>>. p. 295–336.

GLOBAL DATA - Small Cell Lung Cancer : Diverse First-in-Class Pipeline Shows Promise of Targeted Therapies to Treat Aggressive Disease. September (2019).

GLOBAL DATA - Digital Transformation and Emerging Technology in the Healthcare Industry - 2020 Edition. (2020).

GLOBALDATA - Colorectal Cancer – Global Drug Forecast and Market Analysis To 2025. **Global Data**. January (2017) 1–149.

GLOBALDATA - Her2-Negative Breast Cancer – Global Drug Forecast and Market Analysis To 2023. February (2020) 1–160.

HESSLER, Gerhard; BARINGHAUS, Karl Heinz - Artificial intelligence in drug design. **Molecules**. . ISSN 14203049. 23:10 (2018).

Insitro - Home - [Consult. 9 jul. 2021]. Disponível em: <https://insitro.com/>

JIANG, Fei *et al.* - Artificial intelligence in healthcare: Past, present and future. **Stroke and Vascular Neurology**. . ISSN 20598696. 2:4 (2017) 230–243.

JONES, L. D. *et al.* - Artificial intelligence, machine learning and the evolution of healthcare: A bright future or cause for concern? **Bone and Joint Research**. . ISSN 20463758. 7:3 (2018) 223–225.

KUNNUMAKKARA, Ajaikumar B. *et al.* - Cancer drug development: The missing links. **Experimental Biology and Medicine**. 244:2019) 663–689.

LINTON-REID, Kristofer - Introduction: An Overview of AI in Oncology Drug Discovery and Development. Em **Artificial Intelligence in Oncology Drug Discovery and Development**. [S.l.] : IntechOpen, 2020

LOIBL, Sibylle *et al.* - Breast cancer. **The Lancet**. . ISSN 1474547X. 397:10286 (2021) 1750–1769.

MANJUNATH, Meghana; CHOUDHARY, Bibha - Triple-negative breast cancer: A run-through of features, classification and current therapies. (2021).

NAGARAJAN, Nagasundaram *et al.* - Application of Computational Biology and Artificial Intelligence Technologies in Cancer Precision Drug Discovery. (2019).

NICHOLS, James A.; CHAN, Hsien W. Herbert; BAKER, Matthew A. B. - Machine learning: applications of artificial intelligence to imaging and diagnosis. (2018).

O que é o Cancro?: Liga Portuguesa Contra o Cancro - [Consult. 15 mar. 2021]. Disponível em : <https://www.ligacontracancro.pt/o-que-e-o-cancro/>

SAVAGE, Neil - Tapping into the drug discovery potential of AI. **Biopharma Dealmakers**. . ISSN 2730-6275. (2021).

SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY, European - **Cancro Colorretal Um Guia para o Doente** [Consult. 23 jun. 2021]. Disponível em : www.anticancerfund.orgwww.esmo.org

Software as a Medical Device (SaMD) Action Plan - [Consult. 29 jun. 2021]. Disponível em: www.fda.gov.

STEWART, David J. *et al.* - The importance of greater speed in drug development for advanced malignancies. 2018).

The Drug Development Process | FDA - [Consult. 13 mai. 2021]. Disponível em: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>

TUPASELA, Aaro; EZIO, ; NUCCI, Di - Concordance as evidence in the Watson for Oncology decision-support system. **AI & SOCIETY**. 35:2020) 811–818.

Turbine AI - [Consult. 9 jul. 2021]. Disponível em: <https://turbine.ai/>

VASAN, Neil; BASELGA, José; HYMAN, David M. - A view on drug resistance in cancer. **Nature**. 575:2019).

WAKS, Adrienne G.; WINER, Eric P. - Breast Cancer Treatment: A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**. . ISSN 15383598. 321:3 (2019) 288–300.

WHO - Cancer - [Consult. 12 abr. 2021]. Disponível em:<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>