



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Inês Delgado Fernandes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Artificial intelligence in anti-aging drug development and aging biomarkers” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Diana Leal, da Dra. Joaquina Sanganha e da Professora Doutora Alexandrina Mendes apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2022



# UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**Inês Delgado Fernandes**

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Artificial intelligence in anti-aging drug development and aging biomarkers” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Diana Leal, da Dra. Joaquina Sanganha e da Professora Doutora Alexandrina Mendes apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

**Julho 2022**

Eu, Inês Delgado Fernandes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017257182, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Artificial intelligence in anti-aging drug development and aging biomarkers” 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, 15 de julho de 2022.

Inês Delgado Fernandes

(Inês Delgado Fernandes)

## **Agradecimentos**

---

Aos meus pais por me darem sempre o melhor e por me aconselharem em todos os passos.

À minha irmã por me mostrar que a vida deve ser vivida com leveza.

À minha família que me apoia sempre e que estando longe está sempre perto.

Ao Rogério por acreditar sempre em mim, mesmo quando nem eu própria o fazia. Por me incentivar a seguir os meus sonhos! Por estar sempre ao meu lado!

À Alcina e ao Mateus por fazerem este caminho comigo e o tornarem tão especial.

À Professora Doutora Alexandrina Mendes por toda a disponibilidade e orientação.

A toda a equipa da Farmácia Oliveira, por me guiar, pela amizade e conhecimentos que transmitiu.

A toda a equipa do Serviço Farmacêutico do Centro Hospitalar de Leiria pela disponibilidade, por me fazer crescer enquanto profissional e por tudo o que pude aprender com eles.

A Coimbra, por me ter acolhido e por me ter dado tantas amizades e momentos que vou recordar sempre!

A todos um eterno obrigado.

## Índice

---

### Parte I: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Resumo .....	7
Abstract .....	8
Lista de Abreviaturas .....	9
Introdução .....	10
1. Pontos Fortes .....	11
1.1 Equipa multidisciplinar .....	11
1.2 Gestão farmacêutica .....	11
1.3 Intervenção farmacêutica .....	12
1.4 Aconselhamento farmacêutico .....	12
1.5 Formação e constante atualização do conhecimento .....	13
1.6. Facilidade de comunicação .....	14
2. Pontos Fracos .....	14
2.1 Dificuldade de aconselhamento .....	14
2.2 Medicamentos manipulados pouco frequentes .....	14
2.3 Stocks errados .....	15
3. Oportunidades .....	15
3.1. Consultas de revisão da terapêutica .....	15
3.2. Implementação de sistema de qualidade .....	15
3.3. Aproveitamento do espaço .....	16
4. Ameaças .....	16
4.1 Localização .....	16
4.2 Falta de resposta dos cuidados primários .....	16
Casos Clínicos .....	18
Caso 1 – Grávida com azia .....	18
Caso 2 – Bebé com dermatite da fralda associado a possível proliferação fúngica .....	18
Caso 3 – Jovem com diarreia associada a antibióticos .....	18
Caso 4 – Ineficácia do descongestionante habitual .....	19
Caso 5 – Antibiótico sem Receita .....	19
Conclusão .....	21
Anexo I .....	22
Referências .....	23

### Parte II: Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Resumo .....	26
Abstract .....	27
Lista de Abreviaturas .....	28
Introdução .....	29
1. Pontos Fortes .....	31
1.1. Contactos com medicamentos inovadores .....	31
1.2. Contacto com quimioterapia .....	31
1.3. Dispensa em Ambulatório .....	32
1.4. Pequenos trabalhos atribuídos para familiarização com os medicamentos .....	33

1.5. Gestão de Medicamentos e Produtos de Saúde.....	33
1.6. Validação das Prescrições Médicas e Acesso ao SClínico Hospitalar .....	34
2. Pontos Fracos.....	35
2.1. Estágio maioritariamente observacional .....	35
2.2. Adequação do plano curricular à realidade hospitalar .....	35
2.3. Pouco Contacto com o Doente e com Outros Profissionais .....	35
2.4. Ensaio Clínicos .....	36
3. Oportunidades .....	36
3.1. Ida aos serviços e acompanhar visitas clínicas.....	36
3.2. Reconciliação terapêutica.....	36
3.3. Monitorização terapêutica de fármacos.....	37
4. Ameaças .....	37
4.1. Falta de recursos no SF .....	37
4.2. Falta de comunicação e coordenação interfere com trabalho em cadeia.....	38
4.3. Dificuldade em entrar na carreira hospitalar .....	38
Conclusão.....	39
Anexo I.....	40
Referências .....	41

**Parte III: Monografia " Artificial intelligence in anti-aging drug development and aging biomarkers"**

Resumo .....	43
Abstract .....	44
Lista de Abreviaturas .....	45
1. Introdução.....	46
2. Inteligência Artificial.....	48
2.1 Machine Learning .....	48
2.1.1. <i>Supervised Learning</i> .....	48
2.1.2. <i>Unsupervised Learning</i> .....	48
2.1.3. <i>Reinforcement Learning</i> .....	48
2.2. <i>Deep Learning</i> .....	49
3. Uso da IA na área da Saúde .....	49
4. Aplicações da Inteligência artificial no âmbito do envelhecimento .....	50
4.1. Biomarcadores.....	51
4.1.1. Biomarcadores associados ao padrão de metilação do ADN .....	51
4.1.2. Transcriptoma .....	54
4.1.3. Proteoma.....	54
4.1.4. Metaboloma .....	55
4.1.5. Metagenoma.....	56
4.2. Descoberta e Desenvolvimento de Fármacos .....	57
4.2.1. Desenvolvimento de fármacos anti-envelhecimento .....	59
4.3. Reposicionamento de fármacos.....	59
Conclusão.....	61
Referências .....	62

# Parte I

## **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

---

Farmácia Oliveira, Sucessores, Lda.



Orientada pela Dra. Diana Maria de Fernandes Leal

## Resumo

---

A farmácia comunitária é uma das áreas de intervenção farmacêutica onde existe uma maior proximidade com o doente. É também uma das áreas que absorve mais profissionais após o término do curso. Assim, como parte da formação obrigatória realizei um estágio na Farmácia Oliveira Sucessores.

De seguida analiso toda a experiência decorrida durante os meses de estágio através de uma análise SWOT. Analisarei os pontos fortes e fracos, bem como as oportunidades e ameaças do mesmo. Apresento ainda a descrição de cinco casos clínicos que tiveram a minha intervenção.

**Palavras-Chave:** Análise SWOT, Farmácia Comunitária, doente, proximidade.



## **Abstract**

---

The community pharmacy is one of the areas of pharmaceutical intervention where there is greater proximity to the patient. It is also one of the areas that absorbs more professionals after the end of the course. Therefore, as part of the mandatory training, I did an internship at Farmácia Oliveira Sucessores.

Then I analyze the entire experience during the months of the internship through a SWOT analysis. I analyze the strengths and weaknesses as well as the opportunities and threats of the same. I also present the description of five clinical cases in which I participated.

**Keywords:** SWOT analysis, Community Pharmacy, Patient, Proximity.

## **Lista de Abreviaturas**

---

IVA	Imposto sobre Valor Acrescentado
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
OTC	<i>Over the Counter</i>
PVP	Preço de Venda ao Público
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SWOT	<i>Strengths Weaknesses Opportunities Threats</i>

## Introdução

---

A farmácia comunitária em Portugal é um dos primeiros contactos do utente com o Sistema Nacional de Saúde. É uma instituição enraizada na sociedade, da qual fazem parte farmacêuticos e utentes e que tem como objetivo promover a saúde e prevenir a doença, através de uma ação próxima e garantir o uso seguro e eficaz dos medicamentos (*Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos*, 2021). Caracteriza-se pela prestação de serviços de elevada diferenciação técnico-científica e que se destaca dos demais espaços de saúde existentes (Santos, 2009).

A ação farmacêutica junto da comunidade reflete-se em ganhos de qualidade de vida para o utente e traduz-se em poupanças significativas para os sistemas de saúde (Félix *et al.*, 2015).

A farmácia comunitária é o setor de ação farmacêutica que absorve mais profissionais e torna-se imprescindível que o estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas tenha contacto com esta realidade num contexto profissional de aprendizagem (Instituto Nacional de Estatísticas, 2021).

Como forma de consolidar conhecimento e desenvolver *soft skills* que apenas na prática se conseguem desenvolver, tive a oportunidade de fazer o meu estágio curricular na Farmácia Oliveira e Sucessores Lda., situada na cidade de Leiria. Ao longo dos quatro meses em que decorreu o meu estágio tive um apoio excelente por parte da equipa e um crescimento no meu conhecimento e confiança a aconselhar o utente que me abordava, desenvolvendo o espírito crítico e promovendo o correto uso do medicamento.

No seguimento da conclusão do mesmo, passo agora a descrevê-lo sobre forma de análise SWOT.

## **I. Pontos Fortes**

---

### **I.1. Equipa multidisciplinar**

A equipa da farmácia Oliveira é constituída por 8 pessoas entre farmacêuticos e técnicos auxiliares de farmácia. Cada um destes intervenientes tem um papel fundamental na farmácia tendo conhecimentos mais aprofundados em certas áreas, seja por interesse do próprio ou por força do percurso profissional. Isto demonstrou ser um ponto forte, uma vez que me foi transmitido conhecimento variado, que estando numa equipa pequena não aconteceria. Como na farmácia há uma política de rotatividade de horários, pude acompanhar todos no atendimento e pude esclarecer as minhas dúvidas com qualquer um.

### **I.2. Gestão farmacêutica**

Nas primeiras três semanas acompanhei mais o trabalho de *back-office*. Considero que este trabalho foi de extrema importância, uma vez que estando numa farmácia a atender ao público é necessário conhecer os sítios do que queremos mostrar ao utente e para tal estas primeiras semanas permitiram-me conhecer onde estavam arrumados os diferentes produtos, permitiram contactar com nomes comerciais de medicamentos e produtos OTC e quais as suas indicações, no caso destes últimos. Foi-me ensinado a criar e a dar entrada de encomendas, uma tarefa que considero bastante importante, uma vez que só após ser realizado o serviço, pode ser transmitido ao balcão se estamos na posse do produto que o cliente quer ou não e que a qualquer momento o farmacêutico pode ser chamado a fazer.

Também foi me ensinado como é que são feitas as encomendas e qual o critério para escolher determinado produto. Estas encomendas podem ser feitas diretamente aos delegados das marcas, que visitavam a farmácia, traduzindo-se em encomendas maiores, que são feitas com base nas vendas dos produtos no último ano, na época em que se vai entrar. Por exemplo em fevereiro foram feitas grandes encomendas de protetores solares, já a pensar na época balnear e de maior exposição solar. As encomendas diárias baseiam-se em *stocks* máximos e mínimos estabelecidos previamente consoante a procura de determinado produto. Ainda pode ser feita uma encomenda diretamente no balcão, que também fiz, com o intuito de responder à necessidade de um cliente em específico. Aconteceu durante o meu estágio ver que um cliente fazia determinada medicação e tinha de a encomendar sempre, exigindo a sua deslocação à farmácia duas vezes e alertar uma das farmacêuticas que alterou o *stock* do produto, trazendo uma maior satisfação ao cliente.

Neste campo, também tive a oportunidade de saber como são calculados os PVPs dos produtos de venda livre, diferindo na margem aplicada consoante fosse um produto de IVA a

6% ou a 23% ou se eram aplicados os PVPs recomendados, sempre tendo em vista apresentar preços competitivos com outros espaços de saúde.

Outra tarefa que me foi destinada como parte da gestão dos medicamentos da farmácia, foi identificar consoante as vendas do último ano, os medicamentos genéricos que não tinham vendas e marcá-los para o resto da equipa saber que eram medicamentos com pouca rotação, evitando assim que fossem depois devolvidos por validades.

### **1.3. Intervenção farmacêutica**

Um dos serviços que a farmácia Oliveira dispõe é a avaliação dos parâmetros bioquímicos dos utentes. É possível fazer medição da tensão arterial, da glicémia e do colesterol total. Serviços muito procurados e que, durante o meu estágio tive a oportunidade de fazer aos utentes.

Saliento este serviço como ponto forte, pois aquando da medição abria-se um espaço de conversa com o utente, onde me era permitido perguntar a razão de terem procurado este serviço, se tinha acontecido algum evento diferente na vida da pessoa, se fazia medicação para controlar a glicémia, o colesterol ou a pressão arterial. Através desta pequena conversa conseguia perceber se o utente estava a fazer a medicação corretamente, se tinha alguma dúvida que não tinha sido esclarecida acerca desta, se sabia trabalhar com os seus dispositivos em casa e em caso de necessidade indicar ser visto pelo médico.

Considero que o MICF me preparou muito bem para realizar esta intervenção e permitia destacar-me como farmacêutica relativamente aos restantes profissionais de saúde. O ênfase dado a estas doenças altamente prevalentes, silenciosas e crónicas, alertou-me para a necessidade de uma correta vigilância e para as consequências a longo prazo do descontrolo da doença. Quando via que a pessoa não estava muito cooperante em fazer corretamente a terapêutica, falava-lhe destas consequências e conseguia uma mudança de atitude.

### **1.4. Aconselhamento farmacêutico**

Para além dos medicamentos sujeitos a receita médica, a farmácia Oliveira dispõe de uma grande diversidade de produtos dermocosméticos, grande oferta de MNSRM e produtos ortopédicos colaborando com uma loja especializada em artigos ortopédicos.

Devido à disciplina de Dermofarmácia e Cosmética ser no 4º ano e ter no seu plano aulas ministradas por convidados das marcas, também pela universidade oferecer pequenas formações aos seus alunos e por interesse próprio na área, senti-me bastante confortável para aconselhar este tipo de produtos. Este conhecimento revelou-se muito importante pois o

aconselhamento destes produtos era muito frequente, quer para efeitos estéticos, quer para efeitos pós-intervenções.

Na área dos MNRSM e MNSRM-EF a minha confiança no aconselhamento foi crescendo. Muito dos produtos já conhecia das aulas de Indicação Farmacêutica, mas os meus conhecimentos eram muito superficiais, considerando benéfico que esta disciplina fosse dada em duas cadeiras. Muitas vezes devido à fácil acessibilidade deste tipo de medicamentos por parte da população, leva a uma automedicação por parte do utente que pode resultar num agravar do problema ou na criação de uma dependência. Assim, considero que a intervenção farmacêutica na dispensa farmacêutica deste tipo de medicamentos traz maior segurança ao doente, trazendo uma importância acrescida à ação do farmacêutico na sociedade. Na sua dispensa, tinha sempre o cuidado de fazer uma anamnese ao doente, levando a que houvesse uma distinção entre a farmácia e outros espaços de saúde e seguir os protocolos de dispensa associados aos MNSRM-EF, de forma a fazer uma dispensa correta e segura (Quintal C, Sarmiento M and Raposo V, 2015).

A área dos produtos ortopédicos apenas foi explorada na disciplina de Gestão de Informação em Saúde, de carácter opcional, no entanto verificou-se ser de extrema importância, pois quando me era solicitado já sabia como havia de proceder. Apesar das primeiras vezes ter tido ajuda a tirar as medidas aos utentes, já conhecia a forma de calçar, a diferença entre os graus de compressão das diferentes meias e as suas indicações, facilitando no atendimento do utente que procurava este tipo de produto.

### **1.5. Formação e constante atualização do conhecimento**

Durante o estágio, a farmácia Oliveira passou a ser uma unidade de apoio ao hipertenso, neste sentido, permitiram-me assistir à formação dada aos farmacêuticos, conhecer os diferentes dispositivos médicos que passaram a integrar nos serviços da farmácia e melhorar o aconselhamento junto do hipertenso. Pude assistir a outras formações dadas no espaço da farmácia por parte de alguns laboratórios. Para além destes momentos de formação, recebíamos visitas regulares dos delegados das marcas que nos iam atualizando sobre os novos produtos lançados pelas marcas que representavam, mas também era aberto um espaço de dúvidas em relação a outros produtos da marca.

Estas formações permitiram-me ter mais confiança na hora de aconselhar os produtos que conhecia e conhecer novos que poderiam vir a encaixar-se nas necessidades de um utente que me abordasse.

## **1.6. Facilidade de comunicação**

O facto de passadas três semanas estar ao balcão da farmácia, permitiu-me estar bastante tempo em contacto com o público. Este tempo foi bastante importante, uma vez que me permitiu aprender a adaptar o discurso consoante a pessoa que se apresentasse à minha frente. Uma das minhas preocupações era que o utente entendesse todas as informações que lhe queria passar e que todas as suas dúvidas fossem esclarecidas, garantindo um uso seguro do medicamento.

## **2. Pontos Fracos**

---

### **2.1. Dificuldade de aconselhamento**

Durante o meu estágio apercebi-me de algumas lacunas na minha formação que me impediam de responder ao que me era pedido, nomeadamente no aconselhamento de produtos de puericultura. A farmácia Oliveira tem uma grande oferta nesta área e quando era abordada sentia necessidade de pedir ajuda a um dos outros profissionais, o que nem sempre era possível pois podiam estar ocupados. Questionada sobre diferenças entre chupetas, biberons ou leites não conseguia responder sozinha.

Outra das barreiras que tive foi explicar o funcionamento dos dispositivos médicos associados quer à diabetes, como os mecanismos das diferentes lancetas, ou dos dispositivos usados em doenças respiratórias uma vez que nos foram apresentados muito inicialmente e rapidamente no curso.

Ainda no âmbito do aconselhamento farmacêutico, questões acerca do uso e funcionamento das preparações intestinais para realização de colonoscopias era muito frequente. Defrontada com a questão não consegui responder mais do que os papeis dados pelas clínicas aos utentes e as informações nas caixas, o que por vezes se mostrava pouco para o utente que procurava saber informações extra.

### **2.2. Medicamentos manipulados pouco frequentes**

Os medicamentos manipulados são prescritos quando não existe no mercado nenhuma forma farmacêutica adequada ao problema que o doente apresenta, ou que tenha uma dose adaptada para este (Ordem dos Farmacêuticos, 2018). A farmácia Oliveira possui um laboratório de preparação de manipulados, no entanto durante o meu estágio apenas foram necessários preparar dois medicamentos manipulados. Estes medicamentos foram preparados por uma das técnicas, onde apenas observei a sua execução.

Foi-me explicado como se calculavam os preços destes, mostradas fichas técnicas de manipulados anteriores, no entanto nunca tive oportunidade de fazer um, apesar do curso nos preparar para a realização dos mesmos.

### **2.3. Stocks errados**

Outro acontecimento que se verificava com frequência era no sistema aparecerem *stocks* diferentes daqueles que efetivamente existiam. A equipa da farmácia já estava previamente avisada, mas eu, não sabendo da situação ia à procura do medicamento, acabava por demorar mais tempo no atendimento e deixava o cliente insatisfeito. O facto de existirem situações de medicamentos guardados, mas não pagos também se refletia numa informação errada do *stock*, que me fazia demorar mais tempo a encontrar o medicamento e por vezes não poder cedê-lo.

## **3. Oportunidades**

---

### **3.1. Consultas de revisão da terapêutica**

Uma vez que grande parte dos utentes que visitam a farmácia são doentes polimedicados, parece-me que criar uma consulta de revisão da medicação era muito proveitoso e salientava a importância do farmacêutico comunitário na sociedade.

Uma consulta onde os utentes eram convidados a trazer a sua medicação e onde, numa conversa inicial se registavam alguns sintomas que pudesse estar a sentir, alguma diferença na alimentação, entre outros dados de relevância para o farmacêutico. Numa consulta seguinte, era apresentado um relatório com os resultados registados. A intervenção poderia ser feita em conjunto com os cuidados de saúde primários do local e os resultados comunicados diretamente ao médico.

### **3.2. Implementação de sistema de qualidade**

Uma vez que a farmácia Oliveira tem uma equipa grande e que entra a diferentes horários, parece-me uma boa oportunidade a criação e implementação de um manual da qualidade, por onde todos se seguissem, uniformizando assim os critérios aplicados na farmácia e minimizando atritos entre o profissional de saúde e o utente e entre profissionais de saúde.

A criação de um manual de qualidade e sua implementação padroniza a intervenção da farmácia, garantindo ao doente que, independentemente do farmacêutico que o atenda pode esperar um resultado igual. A dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde com segurança e qualidade, distingue a farmácia de outros espaços que vendem produtos de saúde.



### **3.3. Aproveitamento do espaço**

A farmácia Oliveira possui um outro espaço físico adjacente ao principal onde são feitas consultas de nutrição semanalmente e consultas de podologia mensalmente. Parece-me que este espaço pode ser otimizado de forma a serem feitas palestras para um determinado grupo da população, como por exemplo grávidas, aproveitando para depois publicitarem os serviços de que dispõem como o aluguer das bombas de aleitamento. Ainda pegando neste exemplo, os farmacêuticos podem associar-se a outros profissionais de saúde como enfermeiros ou fisioterapeutas para promover formações pré-parto ou como intervir nos primeiros dias de vida.

## **4. Ameaças**

---

### **4.1. Localização**

A farmácia Oliveira localiza-se no centro da cidade de Leiria. Embora seja um sítio de elevada passagem, tem como grande problema a não existência de um parque de estacionamento para os utentes da farmácia. Este problema leva a que não existam muitos utentes novos a dirigir-se à farmácia. Os utentes de passagem estão sempre com pressa, não têm tempo para ouvir as recomendações do farmacêutico, muitas vezes estando junto à porta a vigiar o carro e não junto do balcão de atendimento. Este facto dificulta uma correta intervenção farmacêutica, sendo um obstáculo para uma posterior fidelização. Durante o meu estágio não só utentes, como os profissionais de saúde se queixaram deste problema e consideram que a farmácia teria mais movimento e seria possível outra intervenção se houvesse pelo menos um lugar de estacionamento exclusivo para utentes da farmácia.

A maioria das pessoas moram ou trabalham nas redondezas, conseguindo deslocar-se a pé, sendo clientes já fidelizados pela proximidade geográfica. Este facto, limita a área de ação farmacêutica, uma vez que apenas chega a um número reduzido de pessoas.

### **4.2. Falta de resposta dos cuidados primários**

Devido à sobrecarga nos centros de saúde e à falta de médicos de família, muitos doentes dirigiam-se à farmácia de forma a levantar MSRM, mas não apresentando a receita. Um flagelo muito frequente, sendo muitas vezes solicitadas benzodiazepinas, ansiolíticos e antibióticos.

Na zona onde a farmácia se situa existe um elevado número de imigrantes que ainda não estão inseridos no SNS ou que ainda não têm atribuído médico de família. Esta situação fazia com que os doentes se vissem sem medicação e se dirigissem à farmácia tentando

comprá-la. Alguns apresentavam receitas do país de origem, assim após análise do farmacêutico e verificando-se a existência de medicação equivalente, esta era cedida. Outros não tinham forma de provar que realmente faziam a medicação, ou por vezes a medicação não tinha equivalente em Portugal, o que dificultava a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica.

Não tendo acompanhamento médico sobre o estado atual da doença e se a dose receitada ainda é a mais adequada para aquela pessoa, é difícil para o farmacêutico atuar, não querendo que a pessoa interrompa o tratamento, mas também não podendo garantir que o medicamento vai ter um uso seguro e eficaz.

## Casos Clínicos

---

### **Caso 1 – Grávida com azia**

Durante o meu estágio dirigiu-se à farmácia uma gestante que procurava um medicamento para a azia. Queixava-se de sensação de queimação após comer e que se agravava durante a noite, muitas vezes perturbando-lhe o sono.

Primeiramente falei-lhe de algumas medidas não farmacológicas que podia seguir de forma a aliviar os sintomas tais como fazer refeições pequenas e frequentes, evitar comer muito antes de dormir, não usar roupas apertadas e se possível elevar a cabeceira da cama, de forma a evitar o agravamento noturno dos sintomas.

Como terapêutica farmacológica foi recomendado o Rennie<sup>®</sup>. Constituído por carbonato de cálcio e carbonato de magnésio, atua de forma não sistémica, não passando para a corrente sanguínea, sendo seguro na gravidez. Foi ainda alertada para o facto do seu uso ser apenas sintomático e que a toma não deve ultrapassar as duas semanas (Infarmed, 2014).

### **Caso 2 – Bebé com dermatite da fralda associado a possível proliferação fúngica**

Desloca-se à farmácia uma mãe com foto de região da pubis da filha. Relata que inicialmente apareceram umas pequenas borbulhas, mas que rapidamente se alastraram. Na imagem via-se a região ruborizada e umas borbulhas pequenas. Juntamente com a farmacêutica chegou-se à conclusão de que provavelmente seria uma dermatite da fralda num estado avançado com a possível presença de um fungo.

Aconselhou-se a utilização de um creme com óxido de zinco e miconazol, de forma a evitar o alastrar da situação. No decorrer da conversa a mãe contou que mudou recentemente de toalhetes e que após a troca é que apareceu o eritema que foi agravando. Aconselhei a não usar toalhetes durante o tempo em que a criança não recuperar, mudar a fralda com frequência, fazendo a higiene diária do bebé apenas com água secando bem a região. Após desaparecimento da situação deixar de usar o creme com miconazol mas continuar a usar um creme com óxido de zinco para prevenir dermatites futuras e a praticar estas medidas não farmacológicas (*Baby Naturals Pomada reparadora para a muda da fralda | ISDIN, [s.d.]*).

### **Caso 3 – Jovem com diarreia associada a antibióticos**

Dirige-se à farmácia uma jovem que pede algum medicamento que possa parar a diarreia. Perante este cenário pergunto-lhe se viajou recentemente, ou se comeu algo fora do habitual, ao que me responde negativamente às duas perguntas. Pergunto então se fez recentemente algum antibiótico, ao que me indica que sim, receitado pelo médico, no

seguimento de uma infeção no dente. Assim, tudo indicava uma diarreia consequente do uso de antibioterapia. Sendo a maioria dos casos autolimitada aconselhei-lhe a levar o UL-250<sup>®</sup>, composto por *Saccharomyces boulardii*, com o intuito de repor a flora intestinal e o Dioralyte<sup>®</sup> para re-hidratação, não dispensando uma correta hidratação por parte da utente (INFARMED, 2004, 2018).

#### **Caso 4 – Ineficácia do descongestionante habitual**

Desloca-se à farmácia um senhor que se queixa de corrimento nasal muito frequente, associado a alergias que costuma ter no início da primavera. Conta que costuma usar o Rinerge<sup>®</sup> várias vezes ao dia, mas que apenas sentiu alívio no primeiro dia. Vem então à procura de uma alternativa para a congestão nasal (INFARMED, 2022).

O princípio ativo do medicamento é cloridrato de oximetazolina. A oximetazolina atua diretamente sobre os recetores  $\alpha$  adrenérgicos, preferencialmente, nos  $\alpha$ - 2, levando à vasoconstrição, resultando na redução do fluxo nasal e da congestão. No entanto, se for usado indevidamente pode ocorrer o chamado “efeito *rebound*”, resultando num agravar da congestão e hiper- reatividade da mucosa nasal (Mortuaire *et al.*, 2013).

Medicamentos com este princípio ativo causam habituação quando usados incorretamente. Assim o farmacêutico ao ceder este tipo de medicamento deve sempre alertar o utente para este efeito caso o use inadequadamente. Assim, expliquei ao senhor este fenómeno associado à medicação que fazia e indiquei-lhe uma solução de lavagem nasal hipertónica à base de água do mar, como Nasomar Descongestionante<sup>®</sup> (Mortuaire *et al.*, 2013)(*Nasomar - NasoMar*, [s.d.]).

#### **Caso 5 – Antibiótico sem Receita**

Desloca-se uma senhora à farmácia com queixas de urgência em urinar, mais frequentemente do que o habitual e muito ardor quando o faz. Lembra-se que há uns tempos a vizinha também se queixou do mesmo e o médico receitou-lhe um “medicamento fantástico” que lhe resolveu o problema, mostrando um pedaço da caixa da Fosfomicina Monuril<sup>®</sup> (INFARMED, 2020). Deseja então levar o mesmo medicamento para si.

Explico que o medicamento que pretende é um antibiótico e que não é possível fazer a dispensa deste sem receita médica. O uso incorreto dos antibióticos leva ao desenvolvimento de bactérias multirresistentes e mais tarde, se necessário tratamento com um antibacteriano, este pode já não ser capaz de combater a bactéria causadora. Explico ainda que o tratamento da vizinha pode não vir a ser o mesmo que o seu e que não é correto auto medicar-se com base em sintomas semelhantes.

No entanto, enquanto não consegue consulta no médico, aconselhei um suplemento à base de arando vermelho, para impedir que as bactérias se fixem tão facilmente nas mucosas da bexiga, sendo que pode ser um suplemento a tomar futuramente no sentido de prevenir futuras infecções (Xia *et al.*, 2021) e ainda indiquei a ingestão de muita água diariamente, que leva a um maior número de micções diminuindo a incidência das infecções urinárias.

## Conclusão

---

A atividade farmacêutica é uma atividade secular e que ao longo da História se tem revelado de extrema importância na sociedade. No entanto considero que esta precisa de sofrer uma renovação se quiser continuar a sobreviver aos avanços tecnológicos e de outros potenciais concorrentes.

O farmacêutico não se pode limitar a ser mais um vendedor de medicamentos, tem de se destacar pela qualidade e segurança do serviço que oferece ao doente. Com um maior acesso à informação e com o avanço tecnológico, não chega adquirir novos robots ou uma máquina para fazer o troco automático. O utente é cada vez mais informado e questionador e o farmacêutico tem de se mostrar à altura, ter do lado dele o conhecimento necessário, e ser capaz de oferecer um serviço diferenciador.

Vivemos numa sociedade impaciente, que cada vez mais desvaloriza uma indicação se esta não lhe tiver custado nada e durante o meu estágio observei que as pessoas entram na farmácia com a atitude de quem entra numa mercearia e só quer ser aviado, sem esperar ser questionado e dirigido para outra possibilidade.

Cabe aos farmacêuticos comunitários fazer valer a sua profissão, destacar a sua atividade e a importância dela na saúde pública. Espera-se uma reinvenção desta classe, para que num futuro próximo esta não seja engolida pela comodidade e desvalorização. A introdução de novos serviços como o uso de testes farmacogenéticos, já usados na Austrália (Suppiah, Lim and Hotham, 2018), ou a validação da prescrição pelo farmacêutico, onde o utente tem de esperar que esta seja feita para levantar a medicação como é praticado no Reino Unido.

Finalmente, deste estágio para além da necessidade de estar sempre cientificamente atualizada, levo a importância de fazer com que o utente perceba a informação transmitida, use o medicamento da forma mais segura e eficaz possível e da importância de trabalhar seguido os princípios éticos da profissão, de forma que a nossa ação seja sempre a melhor para o doente (*Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, 2021*).

**Tabela I - Análise SWOT**

<p style="text-align: center;"><b>Pontos Fortes</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Equipe Multidisciplinar</li><li>• Gestão Farmacêutica</li><li>• Intervenção Farmacêutica</li><li>• Aconselhamento Farmacêutico</li><li>• Formação e atualização dos conhecimentos</li><li>• Facilidade de Comunicação</li></ul>	<p style="text-align: center;"><b>Pontos Fracos</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dificuldade de aconselhamento</li><li>• Medicamentos manipulados poucos frequentes</li><li>• <i>Stocks</i> Errados</li></ul>
<p style="text-align: center;"><b>Oportunidades</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Consultas de Revisão da Terapêutica</li><li>• Implementação de um sistema de qualidade</li><li>• Aproveitamento do espaço</li></ul>	<p style="text-align: center;"><b>Ameaças</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Localização</li><li>• Falta de resposta dos cuidados de saúde primários</li></ul>

## Referências

---

**Baby Naturals Pomada reparadora para a muda da fralda | ISDIN** - [Consult. 8 apr. 2022]. Disponível em: <https://www.isdin.com/pt-PT/produto/baby-naturals-nutraisdin/AF-pomada-reparadora>.

Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos – (2021) 1–17.

FÉLIX, Jorge *et al.* - VALOR SOCIAL E ECONÓMICO DAS INTERVENÇÕES EM SAÚDE PÚBLICA DOS FARMACÊUTICOS NAS FARMÁCIAS EM PORTUGAL. (2015).

INFARMED - RCM-dioralyte. (2004).

INFARMED - RCM-Rennie. (2014).

INFARMED - RCM- ul-250. (2018).

INFARMED - RCM- Fosfomicina. (2020).

INFARMED - RCM- Rinerge. (2022).

INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICAS - **Estatísticas da Saúde 2019** Disponível em: [www.ine.pt](http://www.ine.pt). ISBN 9789892505602.

MORTUAIRE, G. *et al.* - Rebound congestion and rhinitis medicamentosa: Nasal decongestants in clinical practice. Critical review of the literature by a medical panel. **European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases**. . ISSN 18797296. 130:3 (2013) 137–144. doi: 10.1016/j.anorl.2012.09.005.

**Nasomar - NasoMar** - [Consult. 15 feb. 2022]. Disponível em: <https://nasomar.pt/pt/nasomar/>.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **BOAS PRÁTICAS DE FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

QUINTAL C; SARMENTO M; RAPOSO V - **Fatores explicativos do consumo de medicamentos não sujeitos a receita médica em Portugal Factors accounting for the consumption of medicinal products not subject to medical prescription in Portugal**

SANTOS, Henrique - **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária**

SUPPIAH, Vijayaprakash; LIM, Chiao Xin; HOTHAM, Elizabeth - Community pharmacists and their role in pharmacogenomics testing: An Australian perspective drawing on international



evidence. **Australian Journal of Primary Health**. . ISSN 18367399. 24:6 (2018) 441–447.  
doi: 10.1071/PY18047.

XIA, Jia-Yue *et al.* - Consumption of cranberry as adjuvant therapy for urinary tract infections in susceptible populations: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. **PLOS ONE**. ISSN 1932-6203. 16:9 (2021) e0256992. doi: 10.1371/journal.pone.0256992.

# Parte II

## Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

---

Centro Hospitalar Leiria



C E N T R O  
H O S P I T A L A R  
L E I R I A

Orientada pela Dra. Maria Joaquina Marques Sanganha

## **Resumo**

---

O farmacêutico hospitalar é fundamental como membro integrante da equipa multidisciplinar que cuida do doente. A sua intervenção na prática clínica é necessária e a vontade de estar junto do doente e desenvolver atividades da farmácia clínica é crescente. Esta intervenção só pode ser conseguida com um investimento neste setor nomeadamente ao nível dos recursos humanos. O estágio num serviço farmacêutico hospitalar é fundamental para o desenvolvimento de interesse pela prática clínica e para o desenvolvimento de competências práticas que apenas se conseguem durante o estágio, nomeadamente a interação com outros profissionais de saúde ou o contacto com medicamentos e programas apenas existentes ao nível hospitalar.

De seguida analiso a minha experiência durante o estágio na farmácia hospitalar em forma de análise SWOT, destacando os pontos fortes e fracos, bem como, as ameaças e oportunidades deste estágio.

**Palavras-Chave:** Análise SWOT, Farmácia Hospitalar, doente, intervenção.

## **Abstract**

---

The hospital pharmacist is essential as an integral member of the multidisciplinary team caring for the patient. Their intervention in clinical practice is necessary and the desire to be with the patient and develop clinical pharmaceutical activities is growing. This intervention can only be achieved with an investment in the sector, namely in the form of human resources. The internship in a pharmaceutical service of a hospital is fundamental for the development of interest in clinical practice and for the development of practical skills that can only be acquired during the internship, namely the interaction with other health professionals or the contact with drugs and programs that exist only at the level of the hospital.

Then, I analyze my experience during the internship in the hospital pharmacy in the form of a SWOT analysis, highlighting the strengths and weaknesses, as well as the threats and opportunities of this internship.

**Keywords:** SWOT analysis, Community Pharmacy, Patient, Intervention.

## Lista de Abreviaturas

---

CHL	Centro Hospitalar de Leiria
EPI	Equipamento de Proteção Individual
HABLO	Hospital Bernardino Lopes de Oliveira
HDP	Hospital Distrital de Pombal
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
SF	Serviço Farmacêutico
SWOT	<i>Strengths Weaknesses Opportunities Threats</i>
TSDT	Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica
UCPC	Unidade Centralizada de Preparação de Citotóxicos

## Introdução

---

Os farmacêuticos hospitalares são parte integrante de uma equipa multidisciplinar que tem como principal foco o doente. A sua ação visa promover a monitorização e o uso responsável do medicamento, resultando numa redução de custos económicos e humanos que podiam advir do seu uso menos seguro (Saseen *et al.*, 2017).

O utente que chega ao hospital procura uma resposta rápida e eficaz para o seu problema de saúde. Tanto pode ser um doente polimedicado, com várias comorbilidades, como um doente sem nenhum historial de doença prévia, o farmacêutico hospitalar garante o uso racional e seguro da terapêutica que necessite de ser instituída, partindo sempre do conhecimento da individualidade de cada doente e da necessidade de tratamento adaptado às suas necessidades (Gomes *et al.*, 2021).

O Centro Hospitalar de Leiria (CHL) engloba três unidades de saúde, o Hospital de Santo André, em Leiria, o Hospital Distrital de Pombal (HDP), em Pombal, e o Hospital Bernardino Lopes de Oliveira (HABLO), em Alcobaça. Da fusão destas três unidades, houve centralização dos serviços, nomeadamente dos serviços farmacêuticos, que passaram a operar diariamente em Leiria, havendo uma presença farmacêutica semanal em cada um dos outros hospitais, terça-feira no HABLO e quinta-feira no HDP.

O Serviço Farmacêutico (SF) do CHL é dotado de autonomia técnica e tem como missão prestar os melhores cuidados farmacêuticos aos utentes, garantindo um uso racional, seguro, eficiente e eficaz do medicamento.

Sendo o CHL certificado pela *Joint Commission International* (JCI), também o SF se rege por um manual de procedimentos tendo como base as normas da JCI, sendo um selo adicional para o utente da qualidade do serviço prestado e a garantia de uma ação uniforme dentro do serviço.

Todos os serviços do hospital estão interligados com o serviço farmacêutico. Alguns são interdependentes, como o Serviço de Aprovisionamento, que está em constante articulação com o farmacêutico responsável pela gestão de *stocks* dos medicamentos, ou o Hospital de Dia, que está em permanente comunicação com a unidade centralizada de preparação de citostáticos (UCPC).

O SF divide-se em diferentes setores como: gestão de medicamentos e produtos de saúde, que inclui a seleção, a aquisição, a receção e o armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde; distribuição, que inclui a distribuição individual em dose unitária, por

reposição de *stocks*, de medicamentos sujeitos a legislação restritiva e em regime ambulatorio; farmacotecnia, que inclui as preparações estéreis, não estéreis e reembalagem; farmácia clínica; informação, formação e investigação, que inclui formação interna e externa, ensaios clínicos e comissões técnicas.

O farmacêutico participa ainda na comissão de farmácia e terapêutica, na comissão de ética, no gabinete de gestão de risco clínico e, também, no grupo coordenador local do programa de prevenção e controlo de infeções e de resistência aos antimicrobianos. Do SF fazem parte farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, assistentes operacionais e um assistente técnico.

A diretora do SF, a Dra. Joaquina Sanganha, apresentou-me todo o serviço, fez-me uma visita guiada pelas instalações, onde pude conhecer todos os profissionais que aqui trabalham. Apresentou-me os diferentes setores de ação farmacêutica, os parâmetros de qualidade pelos quais se rege o SF e deu-me a conhecer o plano de estágio.

Fisicamente o espaço do SF divide-se em salas de farmacêuticos, onde é feita a validação das prescrições e a gestão de *stocks*, gabinete do diretor do serviço e gabinete do assistente técnico. Tem ainda uma zona de receção de encomendas, onde são descarregadas tanto encomendas para entrar no hospital como para saírem para as outras unidades de saúde. No armazém central estão armazenadas soluções injetáveis de grande e outras formas farmacêuticas como comprimidos, cápsulas, suspensões, cremes entre outros que não necessitam de condições especiais de armazenamento. Separadamente existem armazéns especiais como o frigorífico para medicamentos que necessitam de refrigeração, para os produtos inflamáveis, para os gases medicinais, para os medicamentos citotóxicos e para os medicamentos sujeitos a legislação restritiva, como os medicamentos hemoderivados e os estupefacientes. Os armazéns dos estupefacientes e dos citotóxicos têm acesso restrito. Tem uma unidade centralizada de preparação de citotóxicos e nutrição parentérica, um laboratório de manipulação de produtos não estéreis e estéreis e uma sala de reembalagem de medicamentos, biblioteca, sala para atendimento no ambulatorio, *stocks* avançados nos serviços e *stocks* nas farmácias hospitalares de Pombal e Alcobaça.

O meu estágio realizou-se no SF do CHL com a duração de cerca de dois meses, que passo a descrever em seguida em formato de análise SWOT.

## **I. Pontos Fortes**

---

### **I.1. Contacto com medicamentos inovadores**

Uma das maiores oportunidades de estagiar na farmácia hospitalar, é o contacto com medicamentos inovadores, que não são comercializados na farmácia comunitária. Muitos medicamentos biológicos, antibióticos de última linha terapêutica e medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores são usados apenas em contexto hospitalar.

Em todas as diferentes áreas por onde passei as farmacêuticas introduziam-me medicamentos que achavam mais relevantes ou pediam que pesquisasse sobre algum medicamento mais recente no SF para que ficasse a conhecer a indicação terapêutica, a posologia e o mecanismo de ação destes medicamentos mais inovadores.

### **I.2. Contacto com quimioterapia**

Durante o curso apenas em 3 aulas da cadeira de Farmácia Clínica é abordada a intervenção do farmacêutico na área de oncologia.

Assim, o facto de o hospital de Leiria ter uma UCPC, onde é preparada toda a medicação citotóxica necessária, maioritariamente, para os tratamentos dos doentes em hospital de dia, foi um ponto forte no meu estágio. Permitiu-me contactar com uma área até então pouco abordada. Os medicamentos citotóxicos caracterizam-se por serem genotóxicos, mutagénicos, carcinogénicos, teratogénicos e apresentarem toxicidade reprodutiva e orgânica em baixas doses.

Tive a oportunidade de observar de perto a preparação de vários medicamentos de última geração no tratamento de carcinomas, nomeadamente durvalumab, nivolumab, pertuzumab para o carcinoma do pulmão, trastuzumab para o carcinoma da mama, entre outros mais usuais como os protocolos com oxaliplatina, irinotecano e 5-fluorouracilo, usados no carcinoma do cólon por exemplo.

Após ler o procedimento da UCPC, fui com as farmacêuticas equipar-me devidamente com todos os EPI necessários. Durante uma semana estive na sala de preparação com a técnica que manipulava os citotóxicos e a farmacêutica que apoiava e validava todos os passos da preparação. Permitiu-me ver o cuidado e segurança com que são manuseados estes medicamentos, tendo em vista não só a segurança do operador, mas também do doente que vai receber a medicação. Este tipo de medicamentos apresenta características de mutagenicidade, teratogenicidade e carcinogenicidade quando usados em baixas doses (Meada,



2014). Assim, é necessária a máxima precaução na sua preparação e manipulação, uma vez que qualquer erro pode resultar em dano ou em último caso morte para o doente.

Na semana seguinte estive na sala de apoio à preparação dos citotóxicos com a farmacêutica que fica a validar toda a medicação. Esta verifica se a medicação a ser preparada segue os protocolos de quimioterapia autorizados no hospital, confirmando se o doente tem alguma reação alérgica que possa comprometer o tratamento ou se está a fazer o tratamento no tempo certo. É nesta sala que são organizados todos os materiais necessários à preparação dos citotóxicos. Auxiliei na preparação dos tabuleiros para entrar na sala de preparação, tendo em conta as especificidades dos medicamentos, como o uso de sistemas com filtro, ou o uso apenas de glicose ou apenas de cloreto de sódio na preparação de determinado fármaco.

No âmbito da quimioterapia ainda colaborei na confirmação e separação dos fármacos necessários para o dia seguinte na UCPC. Este processo é feito tendo como base os tratamentos programados e previamente autorizados do hospital de dia do dia seguinte.

### **1.3. Dispensa em Ambulatório**

No CHL as patologias para as quais são cedidos medicamentos são principalmente, do foro dermatológico, como psoríase em placas, artrite reumatóide, artrite idiopática juvenil, artrite psoriática, hidradenite supurativa ou espondiloartrites. São ainda cedidos medicamentos para a doença de Crohn, doença inflamatória intestinal e colite ulcerosa, para esclerose múltipla e esclerose lateral amiotrófica, e ainda medicação para insuficientes renais, hepatite B e C e quimioterapia oral para o tratamento de um carcinoma que esteja a ser acompanhado no hospital. Medicamentos como adalimumab, seccucinumab, golimumab, tenofovir, interferão beta 1 b, acetato de glatirâmero, baricitinib, entres outros previstos pelo Infarmed, tendo um regime excecional de comparticipação (*Regimes excecionais de comparticipação - INFARMED, I.P., [s.d.]*).

Acompanhei as farmacêuticas deste setor na dispensa da medicação, colaborava na preparação da medicação para o doente levar e ainda pude conhecer no programa informático de dispensa com supervisão da farmacêutica. Considero um ponto forte no meu estágio, uma vez que a dispensa pelo farmacêutico hospitalar tem especificidades próprias, sendo diferente da dispensa em farmácia comunitária e apenas no contexto do estágio em farmácia hospitalar pude observar e auxiliar nesta dispensa (Infarmed, 2012).

#### **1.4. Pequenos trabalhos atribuídos para familiarização com os medicamentos**

Durante o estágio foi-me proposto fazer várias tarefas em cada setor, sempre com o intuito de colaborar com o farmacêutico e aprender.

No primeiro setor onde estive, a gestão e provisionamento analisei com a farmacêutica um concurso de aquisição de medicamentos.

Seguidamente passei pelo setor da farmacotecnia onde me foi encarregue de procurar diferenças nas especificações de um fármaco que tinha sido adquirido a um laboratório novo, relativamente ao anterior. Também me foi solicitado que verificasse se um veículo que precisavam para uma formulação nova que iam introduzir no hospital se adaptava às formulações já feitas, de forma a ver se compensava a aquisição.

No ambulatório foi me pedido para fazer um quadro com o nome dos medicamentos biológicos dispensados em ambulatório e as respetivas posologias de forma que durante o atendimento ao doente conseguissem de forma mais rápida ver a dose consoante a patologia e a semana de tratamento.

#### **1.5. Gestão de Medicamentos e Produtos de Saúde**

Uma das áreas que está adjudicada aos farmacêuticos é a gestão dos medicamentos e produtos de saúde, que envolve o processo de seleção e aquisição do medicamento e a sua posterior receção e armazenamento. Considero que seja uma das áreas basilares de todo o hospital, pois uma boa gestão, leva a que sejam atingidos os objetivos preconizados para a farmácia hospitalar, o doente certo, com o medicamento certo, na dose certa, pela via certa, no tempo certo.

Durante o meu estágio acompanhei a farmacêutica responsável por este setor, ensinou-me como são geridos os *stocks*, tanto informaticamente, com a definição de *stocks* máximos e mínimos, como fisicamente, através de contagens físicas mensais.

Observei como são feitos os contactos com os laboratórios que estão contratualizados para aquisição da medicação adjudicada. Ainda neste âmbito estive com as TSDT responsáveis pela receção dos medicamentos, permitindo-me ver o circuito do medicamento desde que é comprado até à sua saída para um doente internado ou para um doente do ambulatório.

Considero que a área da gestão da medicação e a gestão financeira é abordada muito superficialmente durante a formação do farmacêutico, sendo esta essencial na sua ação

profissional. Esta formação funcionaria não só como forma de preparação para o mercado de trabalho, mas também para desenvolver o espírito crítico e a responsabilidade inerente à compra de medicação *life-saving* para o doente. A passagem por este setor torna-se fundamental, pois deu-me uma noção diferente da abrangência da ação farmacêutica no hospital e consciência da responsabilidade na compra e gestão da medicação.

### **1.6. Validação das Prescrições Médicas e Acesso ao SClínico Hospitalar**

A validação das prescrições médicas e consulta de medicamentos usados no domicílio é uma prática instituída no SF e feita por todos os farmacêuticos, distribuídos pelos diferentes serviços. Considero como ponto forte no meu estágio pois em todos os setores, acompanhei uma farmacêutica diferente que me explicou a validação que faziam para o seu serviço.

Para a validação da prescrição o farmacêutico pode aceder ao SClínico e consultar o processo clínico do doente, o diário médico com as anotações acerca do processo do doente, a medicação que faz no domicílio, a condição que o levou à urgência ou ao internamento, as análises realizadas, as entradas anteriores do doente no hospital entre outras. “O farmacêutico pode detetar indicações não tratadas, seleção inapropriada de fármacos, doses inadequadas, não adesão, reações adversas ou alergias, interações entre medicamentos, ou o uso de medicação sem indicação” (Gomes *et al.*, 2021).

Quando estive neste setor do SF foram-me dados processos de doentes para analisar, como se fosse eu a validar a medicação do doente. Foi-me ainda permitido aceder ao SClínico. Aqui pude aceder a toda a informação do doente e fazer uma validação da prescrição completa e justificada. Tive acesso a informação mais completa, que me permitiu relacionar conceitos que são dados na faculdade e aplicá-los num doente. Os diferentes assuntos abordados em diferentes cadeiras como microbiologia, farmacologia, farmácia clínica ou monitorização de fármacos e farmacoterapia personalizada dados separadamente, são-me exigidos relacionar por exemplo no uso de um antibiótico adaptado à situação e concordante com o antibiograma, cuja dose é adaptada à função renal. Desenvolvi um espírito crítico em relação à prescrição médica, um pensamento relacional de largo espectro levando assim a que estivesse mais preparada para avaliar e validar prescrições do que inicialmente.

## **2. Pontos Fracos**

---

### **2.1. Estágio maioritariamente observacional**

Para além das tarefas que me foram atribuídas, a grande maioria do estágio foi observacional. Acompanhava o farmacêutico do setor onde estava e observava o que ele fazia. Inicialmente foi dado o procedimento do respetivo setor, de forma a integrar-me nas ações diárias. De seguida via cada serviço e a ação do farmacêutico em cada um deles.

Considero este fator um ponto fraco pois o facto de executar as diferentes tarefas, mesmo que acompanhada do farmacêutico, permitir-me-ia integrar melhor o conhecimento transmitido e desenvolver competências no âmbito da execução do trabalho farmacêutico. Uma vez que estive cerca de duas semanas em cada setor, considero que nos últimos dias já poderia fazer algum trabalho mais autonomamente.

### **2.2. Adequação do plano curricular à realidade hospitalar**

Considero que a área hospitalar é abordada no plano curricular de forma a fomentar a implementação de intervenções farmacêuticas diferentes nos hospitais. No entanto áreas como a oncologia, que apenas é abordada em 3 aulas na cadeira de farmácia clínica, ou a antibioterapia, que é abordada muito precocemente e de forma muito densa, são pouco desenvolvidas, tendo em conta o restante extenso plano curricular. Estas que são áreas muito prevalentes e onde é solicitado ao farmacêutico um espírito crítico acerca de novos medicamentos, das suas implicações na saúde pública e na segurança da sua utilização. A abordagem de protocolos hospitalares de prescrição, dos principais erros médicos a ter em atenção ou dos principais medicamentos seria fundamental introduzir no plano curricular, como forma de haver uma maior preparação dos farmacêuticos na sua intervenção em contexto hospitalar.

### **2.3. Pouco Contacto com o Doente e com Outros Profissionais**

A realização do meu estágio limitou-se ao espaço físico do SF, no entanto existem stocks avançados da farmácia nos serviços e a medicação validada e preparada no SF é distribuída por todo o hospital. Considero que este é um ponto fraco, pois não pude ver como é a interação do farmacêutico hospitalar junto do doente ou em equipas multidisciplinares. Assim, também se perde informação acerca do estado do doente e consequente relação entre alterações neste estado e a medicação tomada. Durante o curso a interação farmacêutico-doente é muito abordada e apenas se observa quando o doente vai buscar a medicação em ambulatório, uma pequena percentagem quando comparada com a quantidade de doentes que

dão entrada no hospital e recebem a sua medicação do SF. O contacto com médicos e enfermeiros é baseada em telefonemas curtos, muitas vezes para esclarecer dúvidas, impossibilitando assim que perceba a interação entre profissionais, pois não ouvia os telefonemas e limitando a ação farmacêutica a uma ação reativa a algum acontecimento em vez de preventiva.

## **2.4. Ensaios Clínicos**

Apesar de existirem ensaios clínicos a decorrer no CHL, não tive contacto com esta área. Não existem farmacêuticos dedicados exclusivamente a esta área, no entanto há vários farmacêuticos como responsáveis de ensaios que estão a decorrer. Considero um ponto fraco no meu estágio, uma vez que, estes tipos de ensaios, em âmbito hospitalar, não são muito abordados ao longo do curso. Assim não tive oportunidade de perceber a intervenção do farmacêutico hospitalar no setor.

## **3. Oportunidades**

---

### **3.1. Ida aos serviços e acompanhar visitas clínicas**

Relatado pelos farmacêuticos dos serviços que já estivera em prática, mas que por falta de pessoal e associado à pandemia deixou de ser feito, a retoma das visitas farmacêuticas aos serviços parece-me uma oportunidade que deve estar nos planos para ser retomada. A integração do farmacêutico nestas equipas próximas do doente permite que este vá monitorizando a eficácia da terapêutica, saiba se as administrações estão a decorrer dentro do previsto, registe alguma reação adversa e assegure ajustes de doses necessários. É ainda fundamental a sua presença nos serviços de forma a esclarecer qualquer dúvida de outros profissionais de saúde acerca do medicamento, participar em discussões de casos clínicos e dar a sua opinião acerca de protocolos que possam querer implementar no serviço. Esta ação de proximidade com o doente e com os outros profissionais esclarece a importância da atividade farmacêutica nos hospitais e a necessidade de investimento neste setor e assegura o correto e seguro uso do medicamento (Gomes *et al.*, 2021).

### **3.2. Reconciliação terapêutica**

A reconciliação da terapêutica é o processo que envolve diferentes profissionais de saúde no sentido de recolher junto dos pacientes, familiares e outros cuidadores informação acerca da medicação do doente e que esta é transmitida corretamente para qualquer estabelecimento ou para o domicílio, para onde o doente vá. A informação atualizada do que

o doente faz é fundamental para garantir que uma próxima prescrição é feita tendo conhecimento de todas as variáveis. Esta reconciliação deve ser continuamente atualizada e o farmacêutico deve estar presente pois tem a formação necessária para identificar possíveis discrepâncias e que podem vir a evitar danos para o doente (Gomes *et al.*, 2021).

Este serviço também é uma oportunidade a implementar no SF, no momento da alta, por exemplo, o doente fazer-se acompanhar de um documento elaborado pelo farmacêutico dando conta do regime terapêutico atual, de forma que não existam confusões aquando da transição entre cuidados.

### **3.3. Monitorização terapêutica de fármacos**

A monitorização terapêutica de fármacos de margem terapêutica estreita é fundamental, pois analisando as concentrações séricas de medicamentos que facilmente atingem doses tóxicas ou doses subterapêuticas permite que haja um ajuste individualizado na dose e consequente otimização da terapêutica dirigida a cada doente. No CHL não é praticada esta monitorização. Considero que seria de particular interesse na administração de fármacos citotóxicos, cujos doentes até estão bastante tempo no hospital e muitos deles já têm cateteres (Brou *et al.*, 2005).

## **4. Ameaças**

---

### **4.1. Falta de recursos no SF**

Ultimamente tem vindo a falar-se da falta de condições dos serviços farmacêuticos a nível nacional. Ao estagiar no SF do CHL, verifiquei que também este está a trabalhar no limite. Verifica-se uma necessidade urgente de mais farmacêuticos, acompanhado de melhores condições logísticas e materiais. O número de doentes que necessitam de medicação em ambulatório e medicação citotóxica é crescente. Observa-se um aumento de doentes polimedicados internados e de novos doentes na urgência. No entanto o número de farmacêuticos hospitalares não cresce, tornando-se impossível dar resposta a todas as necessidades. Os farmacêuticos revelam-se descontentes com a sua ação e reconhecem que poderia ser prestado um serviço melhor e mais seguro para o doente se existissem em maior número. Muitas das oportunidades que mencionei poderiam ser aplicadas se houvesse um investimento no SF. Com a sobrecarga de trabalho, o farmacêutico não tem tanto tempo quanto gostaria para dedicar ao ensino, acabando por resultar em estágios mais observacionais.

#### **4.2. Falta de comunicação e coordenação interfere com trabalho em cadeia**

Uma vez que o SF é um serviço interligado a outros serviços, a sua atividade também está dependente de outros profissionais que integram a cadeia do medicamento. Esta articulação não funciona muito bem, o que pode prejudicar o doente. Todos os serviços no hospital estão sobrecarregados e com falta de recursos humanos, no entanto é necessário que todos os processos estejam otimizados para tudo correr da melhor forma possível.

Por exemplo, o atraso do serviço de análises em dar resultados ao médico para este validar o tratamento do doente em hospital de dia, implica que o farmacêutico tenha de atrasar a preparação dos citotóxicos, atrasando por sua vez o início do tratamento, levando a que o doente esteja mais tempo no hospital. Considero que uma reunião com todos os intervenientes no circuito e não só os chefes de serviço seria benéfico, de forma que estes problemas fossem colmatados. Esta falta de comunicação entre serviços, muitas vezes limita a ação do SF.

#### **4.3. Dificuldade em entrar na carreira hospitalar**

Apesar de estar anunciado o início da implementação da residência farmacêutica para o presente ano de 2022, ainda há muita incerteza para os farmacêuticos e futuros farmacêuticos. Os farmacêuticos que entram não conhecem bem os moldes em que vai funcionar. Para trás ficam muitos farmacêuticos que ingressaram na carreira hospitalar pública após a emissão do Decreto-Lei n.º 6/2020, de 24 de fevereiro (Diário Da República, I.a Série Presidência Do Conselho de Ministros, 2020). Ainda incerto quantas vagas irão abrir, desconhecendo se serão as suficientes para os SF se afirmarem nos hospitais e inverter a decadência dos serviços.

## Conclusão

---

Considero que o estágio em farmácia hospitalar deveria ser obrigatório para todos os alunos de MICF, pois é uma área onde são necessários cada vez mais farmacêuticos e que a realidade profissional ainda está distante da realidade acadêmica. Tendo como centro da sua ação o doente, o farmacêutico hospitalar devia estar integrado em equipas multidisciplinares, ter acesso a bases de dados atualizadas e fidedignas e assegurar junto de cada doente o uso seguro e racional do medicamento. Devia estar presente desde a admissão até à alta do doente. No entanto, devido à falta de recursos, observei farmacêuticos sobrecarregados e que não conseguiam ter esta ação próxima necessária. Temo que este facto seja observado a nível nacional e que o desaparecimento presencial do farmacêutico das equipas, leve a que outros assumam as suas funções e que quando se quiser voltar seja tarde de mais.

Faço um balanço bastante positivo do meu estágio, considero que foi uma mais-valia para mim como profissional, pois pude pôr à prova o meu espírito crítico, a minha capacidade de relacionar diferentes assuntos, solucionar problemas e trabalhar em equipa. Gostaria que este estágio tivesse uma duração superior, no entanto permitiu despertar curiosidade acerca da área. Permitiu-me contactar com medicamentos e áreas que até agora no meu percurso académico ainda não tinha tido a oportunidade contactar.

O SF do CHL é um setor com enorme potencial para crescer pois tem profissionais com vontade de melhorar a qualidade do serviço que entregam, com ideias inovadoras e com espírito de equipa, sabendo a importância de cada profissional de saúde no “ecossistema” do hospital. A minha passagem por este SF deixa-me com esperança para o futuro da profissão na área, pela resiliência demonstrada pelos farmacêuticos que aqui trabalham.



**Tabela I - Análise SWOT**

**Pontos Fortes**

- Contacto com medicamentos inovadores
- Contacto com quimioterapia
- Dispensa em Ambulatório
- Pequenos trabalhos atribuídos para familiarização com os medicamentos
- Gestão de Medicamentos e Produtos de Saúde
- Validação da Prescrição e Acesso ao SClínico Hospitalar

**Pontos Fracos**

- Estágio maioritariamente observacional
- Adequação do plano curricular à realidade hospitalar
- Pouco Contacto com o Doente e com Outros Profissionais
- Ensaio Clínicos

**Oportunidades**

- Ida aos serviços e acompanhar as visitas médicas
- Reconciliação terapêutica
- Monitorização terapêutica de fármacos

**Ameaças**

- Falta de recursos no SF
- Falta de comunicação e coordenação interfere com trabalho em cadeia
- Dificuldade em entrar na carreira hospitalar

## Referências

---

BROU, Maria Helena *et al.* - **Manual da Farmácia Hospitalar**

**Diário da República, 1.ª série PRESIDÊNCIA DO CONSELHO DE MINISTROS -**

GOMES, João Marques *et al.* - Estudo Valorização do Desempenho do Farmacêutico Hospitalar. (2021).

INFARMED - **Procedimentos de cedência de medicamentos no ambulatório hospitalar** Disponível em: [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt)>.

**Regimes excecionais de comparticipação - INFARMED, I.P.** - [Consult. 25 jun. 2022]. Disponível em: [www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de-competicacao](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de-competicacao)>.

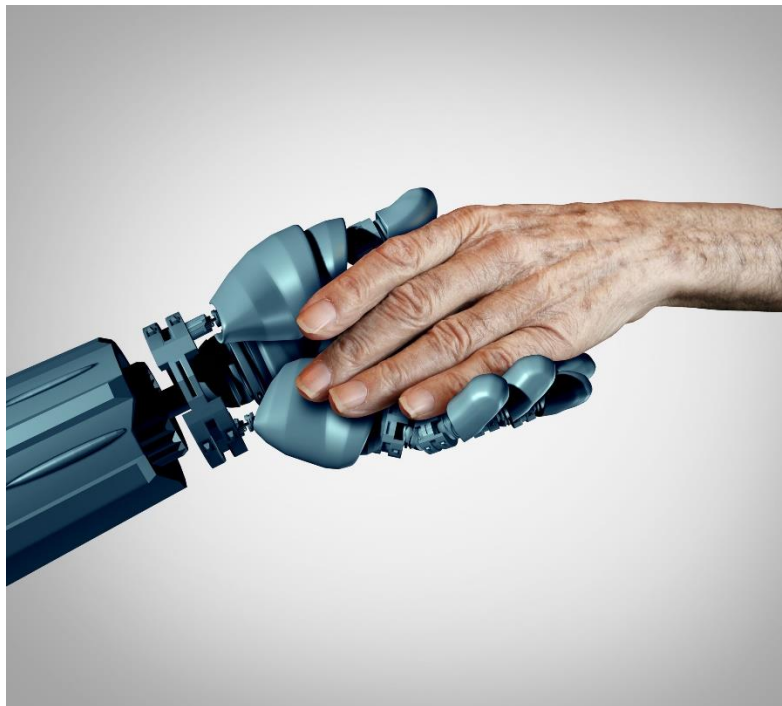
SASEEN, Joseph J. *et al.* - ACCP Clinical Pharmacist Competencies. **Pharmacotherapy**. . ISSN 18759114. 37:5 (2017) 630–636. doi: 10.1002/phar.1923.

# Parte III

## Monografia

---

"Artificial intelligence in anti-aging drug development and aging biomarkers"



Orientada pela Professora Doutora Alexandrina Ferreira Mendes

## Resumo

---

A população mundial está cada vez mais envelhecida. Estima-se que o número de pessoas com mais de 100 anos aumente e que ainda durante o século XXI se observe um novo recorde de longevidade. Associado a este envelhecimento encontram-se pessoas cada vez mais debilitadas e com várias comorbidades. No entanto, existem pessoas que chegam à marca dos 100 anos e que não têm doenças associadas e continuam a fazer as atividades diárias de quando tinham 60 ou 70 anos. Porque é que existe esta diferença? Porque é que existem pessoas que sendo muito mais novas que outras já se encontram mais envelhecidas? Será que a idade cronológica é um bom comparador? Porque é que até agora ainda não se conseguiu responder a esta questão?

Esta monografia explora o envelhecimento e a importância da inteligência artificial no conhecimento deste processo, que ferramentas existem para o medir e se são realmente eficazes. Aborda ainda alguns estudos, que através do uso da inteligência artificial, apontam alguns fármacos como potenciais fármacos anti-envelhecimento.

**Palavras-Chave:** envelhecimento, biomarcadores, fármacos, idade biológica.

## **Abstract**

---

The world's population is getting older. It is estimated that the number of people over 100 years old will increase, and even in the 21st century, a new longevity record will be set. Associated with this aging are people who are increasingly debilitated and have multiple comorbidities. However, there are also people who reach the 100-year mark and have no comorbidities and continue to perform the daily activities they were performing at age 60 or 70. Why is there this difference? Why are there people who are much younger than others and yet are already older? Is chronological age a good comparative indicator? Why has this question not yet been answered?

This monograph examines aging and the importance of artificial intelligence in understanding it, what tools exist to measure it, and whether they are truly effective. It also looks at some studies that show some drugs as potential anti-aging agents through the use of artificial intelligence.

**Keywords:** aging, biomarkers, drugs, biological age.

## **Lista de Abreviaturas**

---

ADN - *Ácido Desoxirribonucleico*

AFRAID - *Analysis of Frailty and Death*

BLSA - *Baltimore Longitudinal Study of Aging*

DPOC - *Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica*

FDA - *Food and Drug Administration*

FRIGHT- *Frailty Inferred Geriatric Health Timeline*

GESTAL - *Genetic and Epigenetic Signatures of Translational Aging Laboratory*

IA - *Inteligência Artificial*

ML - *Machine Learning*

NHANES - *National Health and Nutrition Examination Survey*

PDTD - *Potencial Drug Target Database*

RNA<sub>m</sub> - *Ácido Ribonucleico mensageiro*

SL - *Supervised Learning*

UL - *Unsupervised Learning*

## Introdução

---

O envelhecimento é definido como um processo progressivo, multifatorial que leva a uma perda funcional, decorrente de danos biológicos, resultando num aumento de suscetibilidade para as doenças associadas a este processo (Fedichev, 2018; López-Otín *et al.*, 2013; Zhang, Chen and Liu, 2015; Zhavoronkov *et al.*, 2019). O envelhecimento é influenciado pela interação de diferentes fatores como, ambientais e bioquímicos (Zhavoronkov *et al.*, 2019). López e colaboradores (2013) identificaram nove “marcas” do envelhecimento que estarão associadas a este processo complexo: “instabilidade genómica, encurtamento dos telómeros, alterações epigenéticas, perda da proteostase, desregulação da sensibilidade aos nutrientes, disfunção mitocondrial, senescência celular, esgotamento de células estaminais e alteração da comunicação intercelular”. Estas marcas manifestam-se durante o processo normal de envelhecimento, e alterações nestas, levam ao agravamento ou atraso no processo de envelhecimento (López-Otín *et al.*, 2013).

Nos últimos anos tem-se assistido a um envelhecimento da população mundial. A OMS define pessoa idosa, tendo como base critérios cronológicos, aquela que tem mais de 65 anos, distinguindo as pessoas mais idosas, cuja idade é superior a 80 anos (World Health Organization, 2001). Estima-se que em menos de 30 anos, o número de pessoas idosas duplique, atingindo o patamar de 2 biliões de pessoas (World Health Organization, 2021). Este fenómeno é resultado não só de melhorias significativas nos cuidados de saúde, mas também da diminuição da mortalidade infantil nos países em desenvolvimento, resultante de ações de saúde pública tendo em vista a erradicação de doenças endémicas (World Health Organization, 2021).

Este envelhecimento populacional traduz-se numa maior pressão sobre os sistemas de saúde, pois existe um maior número de pessoas que desenvolvem doenças decorrentes dos processos de envelhecimento e que precisam de apoio médico. No entanto estas doenças não estão restritas apenas à faixa de população que designamos como idosa. Doenças como cancro, diabetes, DPOC, asma, aterosclerose, enfarte agudo do miocárdio, entre outros desenvolvem-se cada vez mais precocemente (Fedichev, 2018; World Health Organization, 2021).

O envelhecimento é um processo desconhecido e heterogéneo, no entanto, comum a todos os seres vivos. A sua natureza heterogénea leva a que se observe que pessoas com a mesma idade cronológica apresentem patologias, aspetos e capacidades diferentes. Assim não se pode ter em conta apenas a idade cronológica, ou seja, os anos de vida desde que a pessoa

nasceu até morrer, como base para o estudo dos processos de envelhecimento, pois esta é muito limitativa (Xu *et al.*, 2019).

O foco deixou de ser a esperança média de vida, mas antes o estado de saúde da pessoa, refletindo-se numa idade que pode ou não corresponder à idade cronológica e que se traduz numa maior ou menor suscetibilidade ao declínio funcional e risco de doenças, designando-se de idade biológica. Esta idade biológica ultrapassa o número de anos de vida, mas é resultado de um conjunto de fatores que se desconhece, que permitem distinguir pessoas com a mesma idade cronológica. A idade biológica representa a idade fisiológica da pessoa, e é o reflexo do estado de saúde do indivíduo (Xu *et al.*, 2019). Existem vários fatores que podem influenciar a idade biológica, como a prática de exercício, a dieta ou o estilo de vida (Melov, 2016).

Para definir e prever a idade biológica de cada um é necessário desenvolver biomarcadores específicos, que permitam medir o envelhecimento e acompanhar as mudanças biológicas que vão ocorrendo (Jylhävä, Pedersen and Hägg, 2017). Até hoje ainda não se encontrou um biomarcador que seja capaz de seguir todos os processos relativos ao envelhecimento, no entanto, têm surgido alguns biomarcadores mais específicos para alguns processos e que têm verdadeiro potencial para prever a idade biológica quando aplicados juntos e relacionados os seus resultados.

Estes biomarcadores tornam-se ainda mais relevantes quando se considera o seu uso como forma de seguir a atuação das terapêuticas e verificar a sua eficácia.

Nos últimos anos e com os desenvolvimentos tecnológicos, tem sido possível criar bases de dados farmacológicos, genéticos, químicos, entre outros que têm permitido encontrar mais facilmente potenciais fármacos anti-envelhecimento e estudar a sua ação. As metodologias de inteligência artificial funcionam como facilitador, no sentido que permitem a análise de uma multiplicidade de dados simultaneamente, mais rapidamente e de forma mais robusta, facilitando a identificação de potenciais biomarcadores para o envelhecimento e identificando fármacos, novos ou já existentes, capazes de responder a problemas até agora sem resposta farmacológica (Zhavoronkov *et al.*, 2019). Este trabalho tem por objetivos apresentar brevemente as diversas metodologias e estratégias de inteligência artificial e as suas aplicações no âmbito do estudo do envelhecimento. Abordarei o uso desta tecnologia na identificação de biomarcadores preditivos da idade biológica e do risco de desenvolvimento de doenças associadas ao envelhecimento, na identificação de alvos moleculares adequados ao desenvolvimento de fármacos anti-envelhecimento e no desenvolvimento desses mesmos fármacos.



## **2. Inteligência Artificial**

---

A inteligência artificial (IA) pode ser descrita como a simulação da inteligência humana feita através de computadores. Isto significa que a IA pode adquirir, processar e decidir sobre uma grande quantidade de dados, tal como a inteligência humana, no entanto, consegue fazê-lo mais rapidamente e com menos erros associados. Inicialmente considerada como ameaça, retirando postos de trabalho às pessoas, uma vez que consegue trabalhar mais rapidamente e com menos erros do que uma pessoa, no entanto, surge como um meio altamente preciso e rápido que consegue gerir a grande quantidade de dados produzida mundialmente e selecionar a mais adequada à necessidade do investigador, tendo sempre acesso a informação atual (Mak and Pichika, 2019).

### **2.1 Machine Learning**

*Machine Learning* (ML) usa métodos estatísticos e algoritmos capazes de reconhecer e descobrir novos padrões nos dados que são inseridos e decidir sobre eles (Brown *et al.*, 2018). Os programas informáticos desenvolvidos tendo por base o ML não necessitam de ter todos os passos programados, como os programas informáticos tradicionais. Estes têm a capacidade de aprender com os dados que vão analisando e adaptar-se, melhorando os resultados apresentados (Ahuja, 2019). Podemos dividir o ML em *Supervised Learning* (SL), *Unsupervised Learning* (UL) e *Reinforcement Learning* (Mak and Pichika, 2019).

#### **2.1.1. Supervised Learning**

SL usa modelos já conhecidos e aplica-os aos dados introduzidos no sistema e aos resultados (Brown *et al.*, 2018). Isto significa que este método seleciona previamente o resultado para determinado dado inserido. Um exemplo do uso de SL é quando é dado um diagnóstico quando apresentado um conjunto de sintomas específico (Mak and Pichika, 2019).

#### **2.1.2. Unsupervised Learning**

UL é usado quando se desconhece o resultado. Assim, são analisados os dados introduzidos com base na evidência atual e procura-se nova informação ou novos padrões. Um exemplo do uso UL é quando se deduz uma potencial reação adversa de um medicamento, sabendo o seu mecanismo de ação ou a sua farmacocinética (Mak and Pichika, 2019).

#### **2.1.3. Reinforcement Learning**

*Reinforcement Learning* é um tipo de ML que está em constante evolução, tendo em conta nova informação que se vai conhecendo. Os resultados esperados deste tipo de ML

incluem decisões sobre de “*novo drug design*” ou sobre “*experimental designs*” (Mak and Pichika, 2019).

O ML pode ser usado na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos fazendo com que haja um maior número de moléculas a passar os estudos pré-clínicos e ensaios clínicos e chegar ao mercado para utilização clínica alargada (Brown *et al.*, 2018). Assim, para além de todo o dinheiro investido durante o processo de desenvolvimento resultar num medicamento novo, que trará lucro para a empresa, encontram-se soluções farmacológicas para doenças que até agora não têm resposta.

## **2.2. Deep Learning**

*Deep Learning* usa diferentes camadas de algoritmos, os quais são aplicados aos dados. Quando os dados são processados por mais do que uma camada de algoritmos, consideramos que estão a ser usadas *deep neural networks* (Chen *et al.*, 2018).

Os dados vão passando por cada algoritmo, que vai gerando resultados. Estes resultados são usados no algoritmo seguinte e assim sucessivamente. Ao mesmo tempo que os dados estão a ser analisados, os resultados gerados são relacionados entre si, levando à geração de mais resultados. Para o uso deste tipo de tecnologia é necessário um elevado poder computacional (Zhavoronkov, Vanhaelen and Oprea, 2020).

## **3. Uso da IA na área da Saúde**

---

As aplicações da IA na área da saúde têm vindo a crescer, pois a quantidade de dados biomédicos gerados atualmente, tornou a intervenção humana obsoleta (Goecks *et al.*, 2020). Torna-se assim uma ferramenta de apoio fundamental na análise de dados de saúde e no apoio à decisão médica (Ahuja, 2019).

Esta pode ser aplicada em diferentes setores, por exemplo, na área da gestão da doença, através de dispositivos portáteis que o paciente tem consigo. Através destes recolhe-se uma grande quantidade de informação que depois é enviada ao profissional de saúde indicando se foram registadas alterações no doente. Estas monitorizações permitem adaptar a terapêutica ao doente ou detetar precocemente doenças como o enfarte agudo do miocárdio levando a uma resposta rápida e personalizada (Sahoo, Thakkar and Lee, 2017). Pode ser usada na área do diagnóstico de doenças como a retinopatia diabética (He *et al.*, 2020) ou cancro da mama (McKinney *et al.*, 2020), tendo acesso a um maior número de bases de dados clínicos, aumentando a precisão do diagnóstico. Através do uso do ML pode caracterizar-se a expressão genética de um indivíduo e associá-la a uma doença de que seja

portador, permitindo que esta relação possa ser explorada em bases de dados maiores e identificar precocemente a doença noutros indivíduos (Way *et al.*, 2018).

A sua aplicação pode estender-se à imagiologia, onde a identificação precoce de uma massa cancerígena pode ser fundamental para o sucesso das intervenções, sendo esta área muitas vezes afetada por falsos positivos ou falsos negativos. O ML surge como ferramenta auxiliadora da identificação e diagnóstico (McKinney *et al.*, 2020).

Outra das áreas de aplicação da IA é a medicina de precisão, onde o tratamento farmacológico do doente e as intervenções médicas são personalizados para ele, permitindo uma terapêutica mais eficaz, associada a maior segurança (Goecks *et al.*, 2020). Com o uso da IA é permitido aceder a informação acerca do genoma, transcriptoma, proteoma, registos clínicos e laboratoriais que permitem adaptar a dose ou o intervalo da toma consoante o doente (König *et al.*, 2017).

Também pode usar-se ML para otimizar os ensaios clínicos, sendo aplicada na seleção das pessoas que vão fazer parte dos grupos de estudo, elegendo as mais adequadas (Brown *et al.*, 2018). Depois na monitorização da pessoa, através do uso de sensores portáteis se tem uma boa adesão ao tratamento, se está a ter o efeito esperado, ou se, pelo contrário, manifesta algum efeito indesejado e que até possa ser necessário retirar do ensaio. Através do uso de ML os dados recolhidos são processados e permitem fazer uma avaliação mais completa. Por fim o uso de ML é necessário para reunir os resultados do ensaio e elaborar relatórios de segurança e eficácia, condicionando a entrada do medicamento no mercado (Harrer *et al.*, 2019).

Finalmente, a IA tem também importantes aplicações na área do envelhecimento que serão descritas no capítulo seguinte.

#### **4. Aplicações da Inteligência artificial no âmbito do envelhecimento**

Na área do envelhecimento também se tem usado a IA e as suas potencialidades, nomeadamente na investigação de fármacos que aumentem a idade biológica da pessoa, que desenvolverei mais à frente. Tem sido aplicada na identificação de compostos de origem vegetal ou de síntese que possam ter potencial anti-envelhecimento (Lan *et al.*, 2021; Snell *et al.*, 2016). Mas também usada para estudar o potencial de reposicionamento de fármacos (Snell *et al.*, 2016) ou a combinação de fármacos que possam ter uma ação rejuvenescedora e/ou promotora de um envelhecimento mais saudável (Kim *et al.*, 2021).

A IA pode ser aplicada na identificação de genes que influenciam o processo de envelhecimento e aumentam a longevidade (Silva, da *et al.*, 2021) e na identificação de proteínas antioxidantes que possam ter uma ação anti-envelhecimento e que possam prevenir doenças relacionadas com este (Sun *et al.*, 2021). A IA também tem sido usada na identificação de potenciais biomarcadores para seguir o processo de envelhecimento e as terapêuticas anti-envelhecimento, a sua eficácia e segurança, tópico que abordarei seguidamente (Zhavoronkov *et al.*, 2019).

#### **4.1. Biomarcadores**

Os biomarcadores são essenciais na investigação do envelhecimento, uma vez que, com o biomarcador certo será possível identificar potenciais alvos terapêuticos anti-envelhecimento e seguir a eficácia dessas intervenções (Horvath and Raj, 2018). No entanto é difícil encontrar um biomarcador que consiga medir os efeitos de um processo tão complexo e multivariável como é o envelhecimento.

Um biomarcador capaz de prever a idade biológica de um organismo permitirá identificar os fatores genéticos e ambientais que estão associados ao processo de envelhecimento e poderá ser útil no seguimento de terapêuticas que se sejam rejuvenescedoras (Meyer and Schumacher, 2021).

O biomarcador ideal deve: “ser capaz de prever a taxa de envelhecimento, monitorizar os processos subjacentes ao envelhecimento, distinguindo da doença causada pelo envelhecimento, ser usado repetidamente, sem prejudicar a pessoa e deve ser válido tanto para humanos como para animais, de forma que os estudos que sejam feitos em animais possam ser transpostos para os humanos” (Jylhävä, Pedersen and Hägg, 2017).

Até à data ainda não se conseguiu identificar um biomarcador que responda a todos os critérios acima mencionados. Têm surgido potenciais biomarcadores que só por si não conseguem dar resposta à complexidade do envelhecimento, mas que em conjunto, podem fazer parte da solução.

Existem biomarcadores baseados nas mudanças epigenéticas, como a metilação, acetilação ou fosforilação do ADN, no transcriptoma, no proteoma, no metaboloma, no metagenoma e em bioimagens (Saul and Kosinsky, 2021; Xia *et al.*, 2021).

##### **4.1.1. Biomarcadores associados ao padrão de metilação do ADN**

As alterações epigenéticas são alterações que ocorrem no genoma sem ocorrer alteração da sequência nucleotídica. Estas alterações podem resultar na indução ou

silenciamento de genes e consequente produção ou não de proteínas (Unnikrishnan *et al.*, 2019).

A metilação do ADN é uma modificação epigenética que ocorre nos dinucleótidos de guanina- citosina no carbono 5 majoritariamente e que leva à alteração da expressão génica sem alterar a sequência do ADN. Estas modificações são fundamentais pois regulam os genes que são expressos, permitindo o normal funcionamento das diferentes células do organismo (Horvath and Raj, 2018).

Uma das causas das alterações do padrão de metilação do ADN é o envelhecimento. No entanto, ainda não se conhece como varia o padrão de metilação do ADN com a idade, não havendo relação entre estas metilações e fenótipos de envelhecimento ou doenças associadas ao envelhecimento. Também ainda não se sabe se estas metilações ocorrem em locais aleatórios ou se há locais preferenciais para ocorrerem (Unnikrishnan *et al.*, 2019). A análise do padrão de metilação em indivíduos com idades diferentes surge como uma potencial estratégia para a identificação de biomarcadores de envelhecimento biológico pois relaciona-se com várias condições associadas ao envelhecimento como o cancro, a demência ou o aumento da fragilidade.

Assim, surgem os *Epigenetic Clocks*, que através da medição do número de metilações que ocorreram no ADN do indivíduo preveem a sua idade (He *et al.*, 2021). Este biomarcador não é perfeito, pois apenas analisa um número definido de locais no ADN e as alterações epigenéticas não decorrem unicamente do envelhecimento, também podem ser afetadas pela alimentação ou pelo meio onde a pessoa está inserida, ou serem alterações espontâneas, por exemplo, por erros na replicação do ADN. Diferentes indivíduos vão ter diferentes padrões de metilação pois, apesar de à nascença poderem apresentar semelhanças, os padrões tornam-se únicos consoante as diferentes exposições da cada pessoa (Hannum *et al.*, 2013). O desafio encontra-se em identificar biomarcadores que sejam capazes de medir as diferenças epigenéticas de cada um de forma a relacioná-las com a idade. Para isso, será necessário analisar um grande número de indivíduos, de modo a identificarem-se padrões de metilação que se correlacionem com a idade e possam assim, constituir biomarcadores de envelhecimento ou idade biológica (Hannum *et al.*, 2013).

Entre os diversos estudos que têm sido realizados com este objetivo, destaca-se uma análise por *microarray* de ADN que incluiu 8000 amostras, correspondentes a 30 tecidos e células diferentes, tanto de adultos como de crianças. Através do uso de metodologias de inteligência artificial, foi possível identificar 353 locais de metilação preditivos da idade do indivíduo, dos quais 193 apresentam uma correlação positiva com a idade do indivíduo. Além

disso, verificou-se que todos os tecidos cancerosos analisados apresentavam um estado avançado de envelhecimento, podendo a metilação do ADN ser um potencial biomarcador de risco para cancro, por exemplo, em pessoas com vários fatores de risco, através da estimativa da idade dos seus órgãos (Horvath, 2013).

Outro estudo analisou o padrão de metilação do ADN em sangue total de 426 indivíduos caucasianos e hispânicos, com idades entre os 19 e os 101 anos, tendo resultado na identificação de 71 locais de metilação, altamente preditivos da idade do indivíduo. Este modelo tem uma correlação entre a idade real e a idade prevista de 96%, apresentando um erro de 3,9 anos. Quase todos os marcadores usados neste modelo estão relacionados com doenças associadas ao envelhecimento, como a doença de Alzheimer ou o cancro. Também muitos marcadores apresentam relação com a obesidade e alterações metabólicas, como por exemplo, 6 destes locais estão envolvidos na transcrição do fator KLF14, um dos reguladores principais destas vias (Small *et al.*, 2011). O modelo foi seguidamente validado em 174 amostras independentes, apresentando uma exatidão de 91%, com um erro de 4,9 anos.

Este modelo pode ser usado para prever a idade de uma pessoa, mas também para identificar as pessoas cuja diferença entre a idade real e a idade prevista é maior e perceber quais as razões por detrás deste efeito (Hannum *et al.*, 2013). Dado este potencial, poderá vir a ser integrado em estudos posteriores sobre o impacto de alguns fatores ambientais, como o consumo de álcool, a ingestão de alimentos processados entre outros, levando a perceber o impacto destes fatores na longevidade total e saudável do ser humano.

Através do cálculo da taxa de envelhecimento aparente baseado na metilação do ADN foi possível perceber que a metilação ocorre 4% mais rapidamente em homens do que em mulheres, podendo ser uma das razões para a maior longevidade feminina, mas ainda não há estudos confirmatórios. Este modelo foi também testado em amostras tumorais de pele e tecido mamário, renal e pulmonar, onde também demonstrou algum poder preditivo da idade do tecido, no entanto com menor exatidão (Hannum *et al.*, 2013).

Um outro estudo, desenvolvido por Levine e colaboradores (2018), identificou um padrão específico de metilação do ADN que foi designado por *PhenoAge* e que parece ser um excelente preditor do risco de morbilidade e mortalidade em indivíduos que apresentam a mesma idade cronológica. Este biomarcador foi desenvolvido a partir da base de dados third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), a partir da qual foi selecionada uma amostra de 9926 adultos e selecionados 513 locais de potenciais metilações.

Nas mesmas amostras usadas para definir o *PhenoAge* foram também avaliados os locais de metilação identificados nos estudos de Horvath (2013) e Hannum *et al.* (2013) como forma de comparar os três biomarcadores, tendo-se concluído que o *PhenoAge* faz uma previsão mais aproximada da mortalidade a 10 anos e a 20 anos do que os outros dois.

Neste estudo, foi ainda associado o *PhenoAge* a algumas morbidades relacionadas com o envelhecimento, tendo-se verificado, por exemplo, que quanto maior o *PhenoAge* maior o número de doenças coexistentes e maior o risco de doença cardíaca coronária.

Aplicando o mesmo biomarcador a outra base de dados, foi possível relacionar valores elevados de *PhenoAge* com características neuropatológicas associadas à doença de Alzheimer como carga amilóide, placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares.

O *PhenoAge* está ainda relacionado com os hábitos alimentares, nomeadamente uma dieta rica em legumes e vegetais, e a prática de exercício, estando a prática regular de exercício físico associada a um valor reduzido do *PhenoAge* (Levine *et al.*, 2018).

Torna-se assim um biomarcador muito importante, uma vez que usa a informação de muito mais locais de metilação do que os anteriores, tornando-se mais fidedigno e é relacionável com muitos fatores e doenças associados ao envelhecimento.

#### **4.1.2. Transcriptoma**

O transcriptoma é o resultado da transcrição dos genes (Xia *et al.*, 2021). Shokhirev e Johnson (2021) analisaram várias bases de dados de RNAm e aplicaram algoritmos baseados em ML de forma a relacionarem as possíveis diferenças nos transcriptomas com as idades dos diferentes indivíduos. A base de dados selecionada continha informação de pessoas com idades compreendidas entre os 1 e 107 anos de idade. Chegaram à conclusão que o transcriptoma vai-se alterando com o avançar da idade e os genes responsáveis pela organização da estrutura extracelular e pela resposta imune humoral são os que mais variam (Shokhirev and Johnson, 2021).

#### **4.1.3. Proteoma**

As proteínas são das macromoléculas mais abundantes no organismo. O ciclo de vida da proteína é constituído pela síntese, o processo de *folding*, o seu período funcional e a degradação. A manutenção deste ciclo requer um equilíbrio interno entre todos os processos. Com o envelhecimento, este equilíbrio é muitas vezes alterado, resultando no aparecimento de proteínas com estrutura e funções alteradas e que não são corretamente removidas. Estas alterações podem resultar no aparecimento de patologias e levar a uma diminuição da esperança média de vida (Anisimova *et al.*, 2018).

As proteínas mostram-se como bons biomarcadores, uma vez que, são o resultado final de muitos processos fisiológicos, indicando se estes estão a decorrer dentro do expectável ou se sofreram alguma alteração que possa estar associada ao envelhecimento. São também biomarcadores usados noutras áreas para diagnóstico e acompanhamento da efetividade da terapêutica (Anisimova *et al.*, 2018).

Tanaka e colaboradores (2018) estudaram uma amostra de 240 pessoas, que participavam no estudo BLSA e GESTAL, com idades compreendidas entre os 22 e os 93 anos, para verificar se havia associação entre as proteínas plasmáticas que apresentavam e a sua idade. Aplicando algoritmos construídos com recurso a inteligência artificial foram identificadas 217 proteínas associadas ao envelhecimento, apresentando diferentes concentrações consoante a idade da pessoa.

Em 2021 já tinham sido identificadas 232 proteínas associadas ao envelhecimento, no entanto ainda estão por esclarecer os processos que conduzem às alterações verificadas nestas proteínas (Moaddel *et al.*, 2021). Para o proteoma se tornar um biomarcador fiável, não se pode usar apenas uma proteína para seguir o envelhecimento humano. Através do uso da inteligência artificial, acedendo a bases de dados de várias proteínas, podem procurar-se padrões nas alterações de diferentes proteínas, em pessoas com idades diferentes. Espera-se que integrando esta informação com outros biomarcadores seja possível definir a idade biológica de cada indivíduo (Moaddel *et al.*, 2021).

#### **4.1.4. Metaboloma**

A metabolómica é o estudo dos metabolitos de uma célula, tecido ou organismo. O metaboloma é o conjunto destes metabolitos. O objetivo da metabolómica é identificar e quantificar o metaboloma, resultante dos diferentes processos metabólicos (Sharma and Ramanathan, 2020). “O perfil metabólico reflete as determinantes genéticas e o estilo de vida e as influências ambientais” (Hertel *et al.*, 2016). Com o envelhecimento há uma desregulação nos processos metabólicos e conseqüentemente alterações do metaboloma (Sharma and Ramanathan, 2020).

O metaboloma pode funcionar como biomarcador do envelhecimento, se forem identificados os metabolitos resultantes dos diferentes processos associados a este e forem comparadas as suas quantidades em indivíduos de diferentes idades ou com patologias associadas ao envelhecimento (Sharma and Ramanathan, 2020).

Hertel e colaboradores (2016) estudaram o metaboloma de amostras de urina colhidas entre 1997 e 2001 e mais tarde, entre 2008 e 2012, num grupo de 4068 indivíduos. Os dois



estudos, designados por, SHIP-0 e SHIP-TREND, permitiram analisar a prevalência de doenças e comportamentos de risco e comparar as alterações do metaboloma nos mesmos indivíduos em diferentes períodos. A idade metabólica foi calculada tendo por base 59 metabolitos preditores e foi demonstrado o seu potencial como biomarcador da idade biológica. No entanto, é necessário que este modelo seja aplicado a outras amostras de forma a perceber se estes resultados se replicam.

#### 4.1.5. Metagenoma

O intestino humano é colonizado por uma comunidade microbiota de  $10^{14}$  microorganismos. A metagenómica é a análise do genoma destes microorganismos. Diversos estudos mostram que a composição da microbiota vai variando com a idade, não sendo claro se estas alterações levam ao envelhecimento ou resultam do envelhecimento. A baixa diversidade da microbiota resultante do envelhecimento é ainda associada a um aumento da fragilidade (Nagpal *et al.*, 2018). Outros estudos demonstraram que a microbiota de uma pessoa idosa saudável pode ser igual à microbiota de um adulto de 30 anos (Bian *et al.*, 2017). Esta área necessita de ser mais explorada e que se descubra se há possibilidade de através de alterações alimentares, por exemplo, alterar a microbiota intestinal, de forma que se reflita num atraso do envelhecimento da pessoa.

Galkin e colaboradores (2020) desenvolveram um modelo para determinar a idade biológica com base no metagenoma intestinal. Foram usados mais de 4000 perfis metagenómicos de pessoas com idades compreendidas entre os 18 e os 90 anos. O modelo escolhido pelos autores foi *Deep Neural Networks*, pois foi o que apresentou os resultados mais exatos, para estudar os dados recolhidos e construíram um modelo com um erro médio de 5,91 anos. Verificaram, por exemplo, que a idade biológica de pessoas com diabetes *mellitus* tipo I prevista por este modelo era superior à sua idade cronológica, o que pode indicar que existem perturbações da microbiota associadas a esta doença.

Este biomarcador pode revelar-se muito útil uma vez que pode ser um passo para, através de alterações da microbiota, prever o risco de desenvolvimento de certas doenças e consequentemente do envelhecimento precoce.

Apesar de já existirem diferentes biomarcadores que mostram potencial para serem aplicados em ensaios clínicos, estes ainda apresentam o problema da elevada variabilidade, levando a dificuldades em replicar resultados (Meyer and Schumacher, 2021). O futuro do desenvolvimento dos biomarcadores, vai passar por aplicar os modelos desenvolvidos em amostras maiores e que incluam diferentes populações de forma a tornar os resultados mais

robustos e que deem mais confiança ao investigador e usar uma combinação de biomarcadores, com o objetivo de aumentar o poder preditivo destes (Jylhävä, Pedersen and Hägg, 2017). No entanto, o desenvolvimento de biomarcadores também apresenta outros problemas, como a falta de estudos longitudinais, não havendo um acompanhamento temporal das pessoas e conseqüentemente o seu efeito nos biomarcadores. A grande variabilidade humana, as diferenças genéticas, ambientais e alimentares entre as diferentes zonas do planeta podem condicionar a aplicação generalizada de diferentes biomarcadores (Jylhävä, Pedersen and Hägg, 2017), logo é necessário, aplicá-los em diferentes populações e em larga escala, tendo em conta que, mesmo assim, pode haver variabilidade inter- e intra-individual.

#### **4.2. Descoberta e Desenvolvimento de Fármacos**

O processo de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos pode dividir-se em 4 fases principais: “seleção e validação do alvo, *screening* de compostos e otimização do lead, estudos pré-clínicos e ensaios clínicos” (Chan *et al.*, 2019). Após a seleção e validação do alvo, segue-se a identificação de compostos que interajam com o alvo desejado, os *hit*. Esta identificação pode ser feita através do *screening* de grandes bases de dados de compostos químicos, usando a inteligência artificial, o que aumenta a rapidez e eficiência desta fase (Mak and Pichika, 2019).

De seguida é identificada a molécula *lead*, que é a molécula que da interação com o alvo origina uma resposta farmacológica. Com a estrutura do *lead*, usando ML e modelos de software preditivos, a molécula pode ser modificada *in silico* de forma a aumentar a especificidade para o alvo, aumentando a eficácia e a segurança da molécula que são geralmente avaliadas, nesta fase, usando testes bioquímicos (ensaios *in chemico*) e linhas celulares (Mak and Pichika, 2019).

Seguidamente, passa-se para os testes *in vivo*, onde são usados modelos animais, investigando a farmacocinética do fármaco, a sua toxicidade e eficácia na doença. Passando todas estas fases com sucesso, o novo fármaco entra na fase de ensaios clínicos onde tem de passar a fase 1, onde são feitos principalmente testes de segurança; a fase 2, onde são feitos testes de eficácia num pequeno grupo pessoas doentes e a fase 3, onde já se usa um grande grupo de pessoas doentes para avaliar a eficácia do medicamento (Chan *et al.*, 2019).

Para o desenvolvimento de um novo fármaco têm de ser usadas bases de dados com muita informação, de forma que o desenvolvimento da molécula passe com sucesso todas as fases e seja o melhor investimento possível. Bases de dados como “ZINC, PubChem, Ligand Expo, KEGG, ChEMBL, DrugBank, STITCH, BindingDB” (Mak and Pichika, 2019) entre outras

que forneçam informação acerca das estruturas moleculares, da afinidade da ligação do fármaco com o recetor, ou com proteínas por exemplo, ou sobre as vias de metabolização e degradação do fármaco. A análise destas bases de dados deve ser feita usando métodos analíticos capazes de relacionar toda a informação e criar uma molécula perfeita para o alvo desejado, no entanto, no âmbito do envelhecimento esta estratégia tem uma elevada taxa de insucesso uma vez que ainda não está identificado um alvo específico que trave o processo de envelhecimento (Vamathevan *et al.*, 2019).

É neste sentido que a inteligência artificial pode ser útil, sendo capaz de combinar múltiplos tipos de dados para criar e otimizar a estrutura molecular, resultando em fármacos mais seletivos, eficazes e seguros (Farghali, Kutinová Canová and Arora, 2021).

Atualmente, também é usada a química computacional aliada ao *screening* fisiológico, procurando a molécula que atue no processo patológico. O fármaco atuará nos processos associados ao envelhecimento, como a senescência celular, a autofagia ou a inflamação e alterando a sua ocorrência conduzirá a um atraso do processo de envelhecimento e consequentemente ao desenvolvimento de doenças relacionadas com este (Li *et al.*, 2021). São exemplos de fármacos anti-envelhecimento a metformina (Bharath *et al.*, 2020), a rapamicina (Zhang, Zhang and Wang, 2021) ou o resveratrol (Kim *et al.*, 2018). Para aplicação destes fármacos como terapêutica anti-envelhecimento devem ser realizados estudos de forma a avaliar a eficácia dos fármacos e comparar o risco-benefício associado ao seu uso como terapêutica anti-envelhecimento (Piskovatska *et al.*, 2019).

A inteligência artificial é capaz de fazer *screenings* mais rápidos, tendo como fonte grandes bases de dados, fazendo vários testes aos compostos ativos de interesse, listando os que têm maior probabilidade de sucesso, tanto em termos de segurança como de eficácia.

Atualmente, já existem bases de dados com informação acerca de “fenótipos de envelhecimento, recordes de longevidade, genes relacionados com o envelhecimento, e fatores que influenciam a esperança média de vida” (Liu *et al.*, 2021). Estas permitem compilar a informação gerada pela inteligência artificial nos diferentes estudos realizados, de forma a facilitar o acesso a esta, resultando em ferramentas muito úteis para os investigadores da área.

Exemplo de uma destas bases de dados é a *Aging Atlas*, que reúne a informação acerca do envelhecimento e dos últimos estudos realizados. A informação está dividida em subtemas como genes relacionados com o envelhecimento, transcriptómica, proteómica, epigenómica, farmacogenómica e metabolómica. Destaca-se por apresentar uma área de *upload*, onde o

investigador pode partilhar informação do seu estudo e manter a plataforma atualizada (Liu et al., 2021).

#### **4.2.1. Desenvolvimento de fármacos anti-envelhecimento**

Já existem estudos que procuram encontrar fármacos que deem respostas a esta questão de prolongar a vida humana. Barardo e colaboradores (2017) desenvolveram um modelo que, através do uso da inteligência artificial, selecionou os principais compostos que poderiam aumentar o tempo de vida do *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) ou não. Este modelo atingiu uma precisão de 80%. Foi usado o *C. elegans* pois este é “o animal conhecido que tem mais genes relacionados com o envelhecimento” (Barardo et al., 2017). A base de dados usada foi a *DrugAge*, e desta foram selecionados 20 compostos que potencialmente poderiam aumentar o tempo de vida do *C. elegans*, tendo em conta as características químicas dos compostos e termos *Gene Ontology*, “frases que definem a ação do produto que resulta da expressão génica, o processo biológico onde ocorre esta ação e o local onde o podemos encontrar” (Balakrishnan et al., 2013). Desses, o que obteve maior probabilidade de aumentar o tempo de vida foi a acroleína com uma probabilidade de 0,691, no entanto esta é altamente tóxica. Os autores relacionam o potencial anti-envelhecimento da acroleína com vias metabólicas desconhecidas, necessitando que sejam feitos mais estudos.

Já em 2021, Kapsiani e Howlin (2021) publicaram uma atualização do trabalho de Barardo e colaboradores, em que usaram o mesmo método, *random forest* e a mesma base de dados, *DrugAge*, mais atualizada. Os compostos que mais se destacaram obtendo uma probabilidade de prolongar a vida do *C. elegans* acima de 0,8, foram os flavonoides como a diosmina, a rutina e a hesperidina, ácidos gordos e seus conjugados, como o ácido gama linoleico e o aurotiomalato sódico, e ainda a lactose e a sacarose.

Uma das limitações dos estudos tanto de Barardo e colaboradores (2017) como de Kapsiani e Howlin (2021) é não fornecerem qualquer indicação acerca da relação dose-resposta e, portanto, não permitirem prever a dose mínima para que cada composto tenha efetivamente efeito anti-envelhecimento. Além disso, estes estudos foram realizados apenas *in silico*, sendo, por isso, necessário validar os resultados em ensaios *in vitro* e *in vivo* para confirmar o potencial destes compostos no aumento da longevidade total e saudável de *C. elegans*.

#### **4.3. Reposicionamento de fármacos**

Em vez de procurar uma molécula nova e desenvolver-se um medicamento a partir desta, também é possível desenvolver medicamentos anti-envelhecimento já aprovados para

outras indicações terapêuticas. Estes medicamentos já passaram por ensaios clínicos de segurança, pelo que o processo de aprovação para uma nova indicação terapêutica é significativamente reduzido (Snell *et al.*, 2016).

Por exemplo, Snell e colaboradores usaram o FINDSITE<sup>comb</sup>, um algoritmo para *screening* computacional, que aplicaram à base dados de fármacos aprovados pela FDA. Assim, selecionaram os fármacos com potencial anti-envelhecimento e testaram-nos utilizando rotíferas (invertebrados aquáticos, microscópicos). Foi avaliado o efeito na longevidade total e saudável da rotífera, tendo avaliado para este último parâmetro, os valores da velocidade de natação, da reprodução e da atividade mitocondrial. Deste estudo destacam-se fármacos como o naproxeno, a fludarabina e a hidralazina, que registaram um aumento no tempo de vida da rotífera, um aumento na sua velocidade de natação, um aumento nos dias de reprodução e um aumento da atividade mitocondrial (Snell *et al.*, 2016).

Estes fármacos que já têm indicações conhecidas e são largamente utilizados, conhecendo-se em detalhe o seu perfil de segurança, surgem como potenciais fármacos anti-envelhecimento, para o que serão necessários estudos em modelos animais mais complexos e, eventualmente, em seres humanos.

## Conclusão

---

A área do envelhecimento e do desenvolvimento de fármacos e biomarcadores que permitam quantificar o envelhecimento humano é uma área em expansão na comunidade científica. O uso da inteligência artificial permitiu grandes avanços, trouxe capacidade de análise de grandes quantidades de dados, de relacionar as informações recolhidas e consoante estas adaptar estratégias e moléculas de forma a dar a melhor resposta.

O objetivo é que as pessoas vivam mais anos, mas com qualidade de vida, sem comorbilidades, consequentemente diminuindo a pressão nos sistemas de saúde. No entanto, e apesar de já muitos estudos terem sido feitos, o envelhecimento é um processo complexo e que vai acontecendo ao longo do tempo, fazendo com que sejam necessários ainda mais estudos, principalmente estudos longitudinais e cujos resultados possam ser transpostos para os humanos.

Ainda não se encontrou nenhum biomarcador capaz de quantificar a idade biológica da pessoa, no entanto já existem estudos que mostram potenciais biomarcadores, ainda necessitando de validação. O passo seguinte será a combinação de diferentes biomarcadores, através do desenvolvimento de algoritmos que permitam relacionar grande quantidade e diversidade de dados que se correlacionem com os processos subjacentes ao envelhecimento e assim permitam prever robustamente a longevidade total e saudável.

A disponibilidade desses biomarcadores será extremamente importante para o desenvolvimento de fármacos anti-envelhecimento, pois a sua variação em resposta a fármacos ou outras estratégias poderá ser utilizada como *endpoint* em ensaios clínicos, tornando-os mais exequíveis e eficientes.

Embora já se conheçam alguns fármacos com potencial para prolongar a longevidade e aumentar a esperança de vida saudável, são necessários mais estudos em amostras de maior dimensão e diversidade, mas igualmente, uma melhor compreensão dos processos fisiológicos subjacentes ao envelhecimento e da sua relação com as doenças. Para tudo isto, os estudos populacionais com recurso a metodologias de inteligência artificial serão fundamentais. Ainda assim, é provável que sejam necessárias estratégias multimodais que se iniciem precocemente e envolvam todos os fatores sociais e ambientais, como a alimentação, o ambiente onde se vive, e a atividade física, para que o prolongamento da vida seja acompanhado de uma vida saudável.

## Referências

---

- AHUJA, Abhimanyu S. - The impact of artificial intelligence in medicine on the future role of the physician. **PeerJ**. . ISSN 2167-8359. 7:7702 (2019) 1–19. doi: 10.7717/peerj.7702.
- ANISIMOVA, Aleksandra S. *et al.* - Protein synthesis and quality control in aging. **Aging**. . ISSN 1945-4589. 10:12 (2018) 4269–4288. doi: 10.18632/aging.101721.
- BALAKRISHNAN, R. *et al.* - A guide to best practices for Gene Ontology (GO) manual annotation. **Database**. . ISSN 1758-0463. 2013:0 (2013) 1–18. doi: 10.1093/database/bat054.
- BARARDO, Diogo G. *et al.* - Machine learning for predicting lifespan-extending chemical compounds. **Aging**. . ISSN 1945-4589. 9:7 (2017) 1721–1737. doi: 10.18632/aging.101264.
- BHARATH, Leena P. *et al.* - Metformin Enhances Autophagy and Normalizes Mitochondrial Function to Alleviate Aging-Associated Inflammation. **Cell Metabolism**. . ISSN 15504131. 32:1 (2020) 44-55.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.015.
- BIAN, Gaorui *et al.* - The Gut Microbiota of Healthy Aged Chinese Is Similar to That of the Healthy Young. **mSphere**. . ISSN 2379-5042. 2:5 (2017). doi: 10.1128/mSphere.00327-17.
- BROWN, Nathan *et al.* - Big Data in Drug Discovery. **Progress in medicinal chemistry**. ISSN 0079-6468. 57:1 (2018) 277–356. doi: 10.1016/bs.pmch.2017.12.003.
- CHAN, H. C. Stephen *et al.* - Advancing Drug Discovery via Artificial Intelligence. **Trends in Pharmacological Sciences**. ISSN 01656147. 40:8 (2019) 592–604. doi: 10.1016/j.tips.2019.06.004.
- CHEN, Hongming *et al.* - The rise of deep learning in drug discovery. **Drug Discovery Today**. ISSN 13596446. 23:6 (2018) 1241–1250. doi: 10.1016/j.drudis.2018.01.039.
- FARGHALI, H.; KUTINOVÁ CANOVÁ, N.; ARORA, M. - The potential applications of artificial intelligence in drug discovery and development. **Physiological Research**. ISSN 1802-9973. 70:4 (2021) 1–8. doi: 10.33549/physiolres.934765.
- FEDICHEV, Peter O. - Hacking Aging: A Strategy to Use Big Data From Medical Studies to Extend Human Life. **Frontiers in Genetics**. ISSN 1664-8021. 9:483 (2018) 1–6. doi: 10.3389/fgene.2018.00483.
- GALKIN, Fedor *et al.* - Human Gut Microbiome Aging Clock Based on Taxonomic Profiling and Deep Learning. **iScience**. ISSN 25890042. 23:6 (2020) 101199. doi: 10.1016/j.isci.2020.101199.

- GOECKS, Jeremy *et al.* - How Machine Learning Will Transform Biomedicine. **Cell.** . ISSN 00928674. 181:1 (2020) 92–101. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.022.
- HANNUM, Gregory *et al.* - Genome-wide Methylation Profiles Reveal Quantitative Views of Human Aging Rates. **Molecular Cell.** . ISSN 10972765. 49:2 (2013) 359–367. doi: 10.1016/j.molcel.2012.10.016.
- HARRER, Stefan *et al.* - Artificial Intelligence for Clinical Trial Design. **Trends in Pharmacological Sciences.** . ISSN 01656147. 40:8 (2019) 577–591. doi: 10.1016/j.tips.2019.05.005.
- HE, Jie *et al.* - Artificial intelligence-based screening for diabetic retinopathy at community hospital. **Eye.** . ISSN 0950-222X. 34:3 (2020) 572–576. doi: 10.1038/s41433-019-0562-4.
- HE, Xi *et al.* - The use of DNA methylation clock in aging research. **Experimental Biology and Medicine.** . ISSN 1535-3702. 246:4 (2021) 436–446. doi: 10.1177/1535370220968802.
- HERTEL, Johannes *et al.* - Measuring Biological Age via Metabonomics: The Metabolic Age Score. **Journal of Proteome Research.** . ISSN 1535-3893. 15:2 (2016) 400–410. doi: 10.1021/acs.jproteome.5b00561.
- HORVATH, Steve - DNA methylation age of human tissues and cell types. **Genome Biology.** . ISSN 1465-6906. 14:10 (2013) R115. doi: 10.1186/gb-2013-14-10-r115.
- HORVATH, Steve; RAJ, Kenneth - DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. **Nature Reviews Genetics.** . ISSN 1471-0056. 19:6 (2018) 371–384. doi: 10.1038/s41576-018-0004-3.
- JYLHÄVÄ, Juulia; PEDERSEN, Nancy L.; HÄGG, Sara - Biological Age Predictors. **EBioMedicine.** . ISSN 23523964. 21: (2017) 29–36. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.03.046.
- KAPSIANI, Sofia; HOWLIN, Brendan J. - Random forest classification for predicting lifespan-extending chemical compounds. **Scientific Reports.** . ISSN 2045-2322. 11:1 (2021) 13812. doi: 10.1038/s41598-021-93070-6.
- KIM, Eun Nim *et al.* - Resveratrol, an Nrf2 activator, ameliorates aging-related progressive renal injury. **Aging.** . ISSN 1945-4589. 10:1 (2018) 83–99. doi: 10.18632/aging.101361.
- KIM, Sun Kyung *et al.* - Identification of drug combinations on the basis of machine learning to maximize anti-aging effects. **PLOS ONE.** . ISSN 1932-6203. 16:1 (2021) e0246106. doi: 10.1371/journal.pone.0246106.



KÖNIG, Inke R. *et al.* - What is precision medicine? **European Respiratory Journal**. . ISSN 0903-1936. 50:4 (2017) 1700391. doi: 10.1183/13993003.00391-2017.

LAN, Siyu *et al.* - Network pharmacology-based screening of the active ingredients and mechanisms of Huangqi against aging. **Medicine**. . ISSN 0025-7974. 100:17 (2021) e25660. doi: 10.1097/MD.00000000000025660.

LEVINE, Morgan E. *et al.* - An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. **Aging**. . ISSN 1945-4589. 10:4 (2018) 573–591. doi: 10.18632/aging.101414.

LI, Zhe *et al.* - Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies. **Biogerontology**. . ISSN 1389-5729. 22:2 (2021) 165–187. doi: 10.1007/s10522-021-09910-5.

LIU, Guang-Hui *et al.* - Aging Atlas: a multi-omics database for aging biology. **Nucleic Acids Research**. . ISSN 0305-1048. 49:D1 (2021) D825–D830. doi: 10.1093/nar/gkaa894.

LÓPEZ-OTÍN, Carlos *et al.* - The Hallmarks of Aging. **Cell**. . ISSN 00928674. 153:6 (2013) 1194–1217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.

MAK, Kit-Kay; PICHKA, Mallikarjuna Rao - Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects. **Drug Discovery Today**. . ISSN 13596446. 24:3 (2019) 773–780. doi: 10.1016/j.drudis.2018.11.014.

MCKINNEY, Scott Mayer *et al.* - International evaluation of an AI system for breast cancer screening. **Nature**. . ISSN 0028-0836. 577:7788 (2020) 89–94. doi: 10.1038/s41586-019-1799-6.

MELOV, Simon - Geroscience approaches to increase healthspan and slow aging. **F1000Research**. . ISSN 2046-1402. 5:785 (2016) 1–11. doi: 10.12688/f1000research.7583.1.

MEYER, David H.; SCHUMACHER, Björn - BiT age: A transcriptome-based aging clock near the theoretical limit of accuracy. **Aging Cell**. . ISSN 1474-9718. 20:3 (2021). doi: 10.1111/acel.13320.

MOADDEL, Ruin *et al.* - Proteomics in aging research: A roadmap to clinical, translational research. **Aging Cell**. . ISSN 1474-9718. 20:4 (2021). doi: 10.1111/acel.13325.

NAGPAL, Ravinder *et al.* - Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. **Nutrition and Healthy Aging**. . ISSN 24519480. 4:4 (2018) 267–285. doi: 10.3233/NHA-170030.

PISKOVATSKA, Veronika *et al.* - Health Benefits of Anti-aging Drugs. In **Subcellular Biochemistry**. [S.l.] : Springer New York, 2019v. 91. p. 339–392.

SAHOO, Prasan; THAKKAR, Hiren; LEE, Ming-Yih - A Cardiac Early Warning System with Multi Channel SCG and ECG Monitoring for Mobile Health. **Sensors**. . ISSN 1424-8220. 17:4 (2017) 711. doi: 10.3390/s17040711.

SAUL, Dominik; KOSINSKY, Robyn Laura - Epigenetics of Aging and Aging-Associated Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**. . ISSN 1422-0067. 22:1 (2021) 401. doi: 10.3390/ijms22010401.

SHARMA, Rishi; RAMANATHAN, Arvind - The Aging Metabolome—Biomarkers to Hub Metabolites. **PROTEOMICS**. . ISSN 1615-9853. 20:5–6 (2020) 1800407. doi: 10.1002/pmic.201800407.

SHOKHIREV, Maxim N.; JOHNSON, Adiv A. - Modeling the human aging transcriptome across tissues, health status, and sex. **Aging Cell**. . ISSN 1474-9718. 20:1 (2021). doi: 10.1111/accel.13280.

SILVA, Pablo Nascimento DA *et al.* - A Novel Feature Selection Method for Uncertain Features: An Application to the Prediction of Pro-/Anti-Longevity Genes. **IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics**. . ISSN 1545-5963. 18:6 (2021) 2230–2238. doi: 10.1109/TCBB.2020.2988450.

SMALL, Kerrin S. *et al.* - Identification of an imprinted master trans regulator at the KLF14 locus related to multiple metabolic phenotypes. **Nature Genetics**. . ISSN 1061-4036. 43:6 (2011) 561–564. doi: 10.1038/ng.833.

SNELL, Terry W. *et al.* - Repurposing FDA-approved drugs for anti-aging therapies. **Biogerontology**. ISSN 1389-5729. 17:5–6 (2016) 907–920. doi: 10.1007/s10522-016-9660-x

**Sophia the Robot Retooled to Help With Senior Care | Mind Matters** [Consult. 7 jun. 2022]. Disponível em: <https://mindmatters.ai/2021/02/sophia-the-robot-retooled-to-help-with-senior-care>

SUN, Deke *et al.* - ANOX: A robust computational model for predicting the antioxidant proteins based on multiple features. **Analytical biochemistry**. . ISSN 1096-0309. 631:. (2021) 1–28. doi: 10.1016/j.ab.2021.114257.

TANAKA, Toshiko *et al.* - Plasma proteomic signature of age in healthy humans. **Aging Cell**. . ISSN 14749718. 17:5 (2018) e12799. doi: 10.1111/accel.12799.

UNNIKRISHNAN, Archana *et al.* - The role of DNA methylation in epigenetics of aging. **Pharmacology & Therapeutics**. ISSN 01637258. 195:. (2019) 172–185. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.11.001.

VAMATHEVAN, Jessica *et al.* - Applications of machine learning in drug discovery and development. **Nature Reviews Drug Discovery**. . ISSN 1474-1776. 18:6 (2019) 463–477. doi: 10.1038/s41573-019-0024-5.

WAY, Gregory P. *et al.* - Machine Learning Detects Pan-cancer Ras Pathway Activation in The Cancer Genome Atlas. **Cell Reports**. . ISSN 22111247. 23:1 (2018) 172-180.e3. doi: 10.1016/j.celrep.2018.03.046.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Men Ageing And Health**

WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Noncommunicable diseases**, atual. 13 apr. 2021. [Consult. 21 may. 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>

WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Ageing and health**, atual. 4 oct. 2021. [Consult. 21 apr. 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>

XIA, Xian *et al.* - Assessing the rate of aging to monitor aging itself. **Ageing Research Reviews**. . ISSN 15681637. 69:. (2021) 1568–1637. doi: 10.1016/j.arr.2021.101350.

XU, Kang *et al.* - Aging Biomarkers and Novel Targets for Anti-Aging Interventions. In SPRINGER, CHAM (Ed.) - **Reviews on Biomarker Studies in Aging and Anti-Aging Research. Advances in Experimental Medicine and Biology**v. 1178. p. 39–56.

ZHANG, Ran; CHEN, Hou-Zao; LIU, De-Pei - The Four Layers of Aging. **Cell Systems**. . ISSN 24054712. 1:3 (2015) 180–186. doi: 10.1016/j.cels.2015.09.002.

ZHANG, Yan; ZHANG, Jinjin; WANG, Shixuan - The Role of Rapamycin in Healthspan Extension via the Delay of Organ Aging. **Ageing Research Reviews**. . ISSN 15681637. 70:101376 (2021) 1–13. doi: 10.1016/j.arr.2021.101376.

ZHAVORONKOV, Alex *et al.* - Artificial intelligence for aging and longevity research: Recent advances and perspectives. **Ageing research reviews**. . ISSN 1872-9649. 49:9 (2019) 49–66. doi: 10.1016/j.arr.2018.11.003.

ZHAVORONKOV, Alex; VANHAELEN, Quentin; OPREA, Tudor I. - Will Artificial Intelligence for Drug Discovery Impact Clinical Pharmacology? **Clinical Pharmacology & Therapeutics**. . ISSN 0009-9236. 107:4 (2020) 780–785. doi: 10.1002/cpt.1795.