

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**A pill for thought: Implicações Éticas e
Responsabilidade no Emprego de *Large
Language Models* para Aconselhamento
Automatizado sobre Medicamentos**

Rita Gil do Couto Antunes Belchior

Monografia orientada pelo Professor Doutor Luís Filipe Pleno de Gouveia,
Professor Associado.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2024

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**A pill for thought: Implicações Éticas e
Responsabilidade no Emprego de *Large
Language Models* para Aconselhamento
Automatizado sobre Medicamentos**

Rita Gil do Couto Antunes Belchior

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor Luís Filipe Pleno de
Gouveia, Professor Associado.

2024

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Luís Gouveia, um grande obrigado pela disponibilidade para me orientar e esclarecer quaisquer dúvidas, bem como por todas as críticas construtivas que contribuíram para a realização desta monografia.

Aos meus pais, um agradecimento eterno por toda a confiança que depositaram em mim não só nesta fase tão desafiante, como ao longo de toda a vida. À restante família, um enorme obrigado por todo o apoio incondicional.

Aos meus amigos, aos que são casa e aos que se foram juntando ao longo deste caminho, agradeço por terem sido um porto seguro no meu percurso académico e me trazerem o equilíbrio necessário para cumprir mais uma etapa importante da minha vida. Um grande obrigado pela amizade e companheirismo.

A todos os que tornaram possível a realização da presente monografia, bem-haja.

Declaro ter desenvolvido e elaborado o presente trabalho em consonância com o Código de Conduta e de Boas Práticas da Universidade de Lisboa. Mais concretamente, afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de fraude académica, que aqui declaro conhecer, e que atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, assumindo na íntegra as responsabilidades da autoria.

Resumo

A contínua inovação na área da inteligência artificial promoveu o desenvolvimento dos *Large Language Models* (LLMs), modelos baseados em inteligência artificial (IA) treinados a partir de grandes quantidades de dados, com o objetivo de processar a linguagem humana e assim desempenhar diversas funções, tais como a tradução de textos ou o desenvolvimento de conversas através de *chatbots*.

O reconhecimento que muitos destes modelos rapidamente conseguiram, entre os quais o famoso *ChatGPT*, promoveu a sua utilização em grande escala nos mais diversos setores, incluindo no aconselhamento farmacêutico. Por conseguinte, a adoção generalizada destas tecnologias veio instaurar uma urgência em discutir quais as implicações associadas, quer na questão da compreensão e gestão das expectativas e limitações, como ao nível da precisão, privacidade e segurança dos modelos.

Tendo isto em perspetiva, na presente dissertação pretende-se abordar de que forma a evolução dos LLMs e a sua aplicação na área do medicamento poderão facilitar a jornada de saúde dos utentes na farmácia. Para isso, torna-se necessário avaliar não só as suas capacidades, mas também potenciais riscos e implicações éticas, como erros no aconselhamento da terapêutica ou a falta de segurança na manipulação de dados sensíveis. Com esse foco, realizou-se um caso de estudo utilizando diferentes LLMs, na perspetiva de perceber como conseguem adaptar-se e quais as melhorias necessárias a aplicar para a obtenção de melhores resultados.

Por outro lado, é relevante destacar a questão da responsabilização, tanto em termos legais quanto éticos, realçando a importância de definir regulamentação para os modelos e quem deverá ser culpabilizado pelos possíveis danos causados aquando de um aconselhamento incorreto.

Assim, prevê-se que a inovação tecnológica da IA aliada ao desenvolvimento de normas regulatórias robustas, com a implementação de mecanismos de revisão humana, permitirão garantir uma automatização do aconselhamento de medicamentos dentro de padrões éticos aceitáveis. Com esse intuito, a educação da população utilizadora destes modelos, bem como a colaboração contínua entre especialistas em ética, profissionais de saúde e investigadores de IA, tornam-se elementos cruciais para otimizar os benefícios dos LLMs, priorizando sempre a segurança do doente, a precisão da informação e o cumprimento da regulamentação dos medicamentos.

Palavras-chave: inteligência artificial, LLMs, implicações éticas, responsabilidade legal, aconselhamento automatizado medicamentos.

Abstract

Continuous innovation in the field of artificial intelligence has led to the development of Large Language Models (LLMs), AI-based models trained on large amounts of data, aimed at processing human language to perform various functions such as text translation or chatbot conversations.

The recognition that many of these models have quickly achieved, including the famous ChatGPT, has promoted their use on a large scale across various sectors, including pharmaceutical counseling. Consequently, the widespread adoption of these technologies has created an urgency to discuss the associated implications, particularly regarding understanding and managing expectations and limitations, as well as the precision, privacy, and security of the models.

With this in mind, the aim of this thesis is to explore how the evolution of LLMs and their application in the field of pharmaceuticals could simplify the healthcare journey of pharmacy users. To do this, it is necessary to assess not only their capabilities but also potential risks and ethical implications, such as errors in therapeutic advice or lack of security in handling sensitive data. To that end, a case study was carried out using different LLMs, with a focus on understanding how they can adapt and what improvements need to be made for better results.

On the other hand, it is relevant to highlight the issue of accountability, both legally and ethically, emphasizing the importance of defining the regulation of these models and who should be held responsible for any damages caused by incorrect advice.

Thus, it is expected that AI technological innovation allied to the development of robust regulatory standards, with the implementation of human proofreading mechanisms, will ensure the automation of medication counseling within acceptable ethical standards. To this end, educating the users of these models, as well as ongoing collaboration between ethics experts, healthcare professionals and AI researchers, becomes crucial to optimize the benefits of LLMs, always prioritizing patient safety, information accuracy, and compliance with medicines guidelines.

Keywords: artificial intelligence, large language models, ethical implications, legal accountability, automated drug counseling.

Abreviaturas

ANN	Rede Neuronal Artificial (do inglês, <i>Artificial Neural Network</i>)
BERT	<i>Bidirectional Encoder Representations from Transformers</i>
DL	<i>Deep Learning</i>
GPT	<i>Generative Pre-Trained Transformer</i>
IA	Inteligência Artificial
LLMs	Grandes Modelos de Linguagem (do inglês, <i>Large Language Models</i>)
LSTM	Memória de Longo Prazo (do inglês, <i>Long Short-Term Memory</i>)
ML	<i>Machine Learning</i>
NER	Reconhecimento das Entidades Nomeadas (do inglês, <i>Named Entity Recognition</i>)
NLP	Processamento Natural de Linguagem (do inglês, <i>Natural Language Processing</i>)
RGPD	Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados
RNN	Rede Neuronal Recorrente (do inglês, <i>Recurrent Neural Network</i>)
RoBERTa	<i>Robustly Optimized BERT Pretraining Approach</i>
RSE	Registos de Saúde Eletrónicos
T5	<i>Text-to-Text Transfer Transformer</i>
UE	União Europeia

Índice

1	Introdução.....	7
1.1	Objetivos	8
2	Materiais e Métodos	9
3	Grandes Modelos de Linguagem (LLMs)	10
3.1	Contextualização Histórica dos LLMs	10
3.2	O Processamento de Linguagem Natural (NLP) e os LLMs.....	14
3.3	Diversidade de LLMs.....	14
3.3.1	O impacto do <i>ChatGPT</i>	16
3.3.2	LLMs de domínio específico.....	16
3.4	Pontos Fortes e Limitações	17
3.4.1	Benefícios do uso de LLMs	17
3.4.2	Limitações no uso de LLMs.....	18
3.5	O impacto da IA em Portugal.....	19
4	Implicações Éticas e Responsabilidade na utilização de LLMs.....	20
4.1	Princípios-chave para uma adoção ética dos LLMs	20
4.2	O Viés associado aos LLMs.....	21
4.3	A questão da privacidade, segurança e responsabilidade legal	21
4.4	A Lei da IA da União Europeia.....	22
4.5	O impacto da ética no aconselhamento em saúde	23
5	Aconselhamento Automatizado de Medicamentos	24
5.1	A problemática da confiabilidade nos LLMs	25
5.2	Importância de diretrizes como garantia da conformidade ética.....	25
5.3	Aconselhamento Automatizado Personalizado	26
5.4	LLM vs Farmacêutico	27
6	Caso de estudo.....	29
6.1	Introdução.....	29
6.2	Desenvolvimento do estudo	29
6.3	Resultados	30
6.4	Análise dos Resultados.....	34
6.4.1	Aconselhamento Farmacêutico de acordo com as <i>guidelines</i>	34
6.4.2	Aconselhamento Farmacêutico de acordo com os LLMs	36
6.5	Conclusões	38
7	Conclusão	40
	Referências Bibliográficas	42

Índice de Figuras:

Figura 1 - Inteligência Artificial, Machine Learning e Deep Learning.....	10
Figura 2 - Redes neuronais.....	11
Figura 3 - Evolução e desenvolvimento dos LLMs.	13
Figura 4 - Esquema do Aconselhamento Automatizado de Medicamentos.....	27

Índice de Tabelas:

Tabela 1 – LLMs mais influentes no mercado.	15
Tabela 2 - Perfil do utente.	29
Tabela 3 - Comparação da informação desenvolvida pelos diferentes LLMs.	37

1 Introdução

Os LLMs são modelos de *deep learning* (DL) que visam prever e compreender linguagem natural a partir da utilização de uma elevada quantidade de dados, o que possibilita que o modelo processe e disponibilize informação plausível de forma contínua e potencialmente atualizada. Surgidos por volta de 2018, têm apresentado um crescimento significativo ao nível do seu desempenho, tendo revolucionado a forma como interagimos com a informação digital. (1, 2)

Estes modelos exibem uma capacidade notável para executar uma pluralidade de tarefas, desde traduzir idiomas e completar frases, até responder a perguntas complexas e resumir documentos extensos. Apesar de não serem exímios, demonstram habilidade para fazer previsões com base em quantidades limitadas de dados de entrada. (2) Deste modo, o desenvolvimento e otimização contínuos destas ferramentas de inteligência artificial (IA) levou a que uma notável parte da população tivesse curiosidade em explorar as suas potencialidades, impulsionando um acesso massivo aos LLMs para uma diversidade de funções, o que despoletou a necessidade de debater sobre o impacto futuro da utilização desta tecnologia nas mais variadas áreas. (2, 3)

Entre as áreas mais promissoras, porém, controversas, está o uso de LLMs nos cuidados farmacêuticos, como é exemplo o aconselhamento automatizado de medicamentos. O emprego de LLMs na farmácia poderá melhorar a efetividade e rapidez dos serviços de saúde, ainda assim, suscita questões éticas profundas e complexas, relacionadas com a privacidade dos dados, a veracidade e atualidade da informação dada, bem como a questão da responsabilização de possíveis danos causados. (3, 4)

Assim, torna-se necessário analisar de que forma estes modelos são desenvolvidos, os riscos associados ao seu uso e que medidas podem ser tomadas para garantir a segurança e a ética aquando da sua utilização, de forma a assegurar que os LLMs possam contribuir positivamente para os cuidados de saúde e, desse modo, aumentar a produtividade dos farmacêuticos, ao mesmo tempo que se protege a integridade dos utentes. (4)

1.1 Objetivos

Esta monografia tem como finalidade estudar, através de uma revisão bibliográfica e de um estudo comparativo com diferentes modelos, qual o impacto que os LLMs poderão ter no aconselhamento automatizado de medicamentos e quais as suas implicações éticas na população. Para isso, foram delineados alguns objetivos, tais como:

1. Analisar as implicações éticas e a responsabilidade legal do uso de LLMs no aconselhamento farmacêutico automatizado, em termos de confidencialidade, consentimento informado e precisão das informações fornecidas pelos modelos.
2. Avaliar o rigor e a confiabilidade das recomendações dadas pelos LLMs sobre as terapêuticas: averiguar possíveis limitações técnicas e riscos associados à interpretação automatizada de dados clínicos do doente.
3. Propor diretrizes éticas para o desenvolvimento e uso de LLMs no setor de saúde, promovendo uma implementação responsável das tecnologias de IA nos cuidados farmacêuticos.

2 Materiais e Métodos

A elaboração da presente monografia teve como base a análise e interpretação de artigos científicos originais e de revisão, com o objetivo de realizar uma revisão de literatura, através da consulta de bases de dados como o *PubMed*, o *Google Scholar* e o *Elsevier Science Direct*, entre janeiro de 2024 e junho de 2024. Adicionalmente, procedeu-se à elaboração de um *case study* utilizando diferentes ferramentas de IA, entre as quais: o ChatGPT4, o Gemini e o Copilot; com o objetivo de proceder à análise comparativa das diferentes ferramentas.

A pesquisa foi feita maioritariamente em artigos em inglês, onde as palavras-chave mais utilizadas foram: *artificial intelligence*, *large language models*, *ethical implications*, *medicines counselling*, *new perspectives*. Dada a atualidade do tema, a seleção de artigos foi feita a partir de artigos publicados nos últimos cinco anos, não excluindo artigos com informações científicas relevantes mais antigos.

3 Grandes Modelos de Linguagem (LLMs)

3.1 Contextualização Histórica dos LLMs

A IA é um campo de investigação interdisciplinar que tem vindo a ganhar especial importância na sociedade, sendo definida como um comportamento cognitivo associado a humanos, mas demonstrado por máquinas, tal como aprender ou resolver problemas.

Os LLMs são assim modelos de IA aptos para compreender e produzir texto em linguagem humana através de *deep learning*, um padrão de aprendizagem englobado do *machine learning* (ML), que consiste na utilização de algoritmos baseados em redes neuronais. Estes atuam através da análise de grandes conjuntos de dados, de forma a distinguir e analisar diferentes fragmentos do conteúdo de um texto, sem intervenção humana. (4, 5) Na Figura 1 é feita a esquematização destes conceitos.

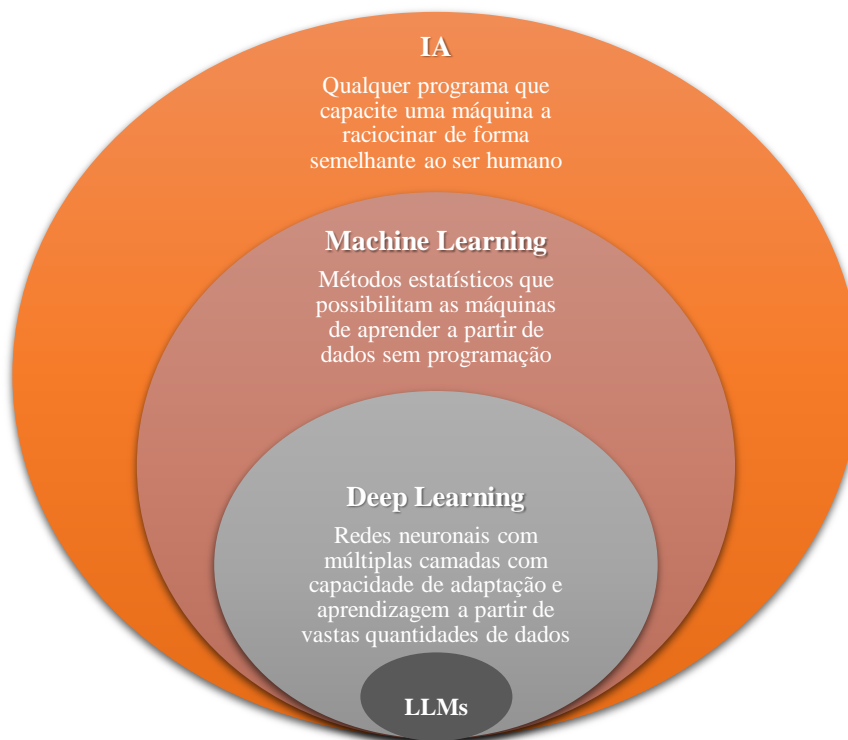


Figura 1 - Inteligência Artificial, Machine Learning e Deep Learning.

Ao longo do tempo, o ser humano desenvolveu diferentes formas de linguagem para comunicar e transmitir ideias. Neste “novo mundo” da IA, os modelos de linguagem têm um objetivo semelhante, interligando a comunicação humana e tecnológica para comunicar e gerar novos conceitos de forma mais automatizada.

Nos anos 50, os investigadores começaram a questionar a possível utilidade das redes neuronais e sistemas de processamento de informação, de forma a permitir que os computadores conseguissem processar a linguagem natural. Após vastas experiências nesta área, em 1966, o investigador Joseph Weizenbaum criou ELIZA, utilizando uma metodologia de correspondência e substituição de padrões para simular uma conversa, no entanto, ainda sem o desenvolvimento da compreensão por parte do modelo. Este tornou-se assim o primeiro *chatbot* a nível mundial, marcando o início da investigação no domínio do processamento da linguagem natural (NLP), a base dos futuros LLMs. (6)

Com o desenvolvimento de modelos linguísticos estatísticos nas décadas de 80 e 90, surgiram novos avanços, como é exemplo o *n-grama*. Modelos como este assinalaram uma mudança nas abordagens baseadas em dados, passando a utilizar distribuições de probabilidade sobre sequências de palavras para prever a palavra seguinte numa sequência, uma técnica que provou ser mais flexível e prevalecente do que os sistemas anteriores. (7)

Em 1997, surgiram as *Long Short-Term Memory* (LSTM), redes neuronais mais complexas que permitiram passar a armazenar e processar maiores quantidades de dados, relativamente às existentes até então.

O início da década de 2000 foi, deste modo, marcado pelo surgimento e desenvolvimento das redes neuronais, introduzindo uma nova forma de representar e compreender a linguagem. A metodologia de incorporação de palavras usada para captar as relações semânticas e sintáticas das palavras, através da sua representação matemática em forma de vetor, *word embeddings*, permitiu facilitar a compreensão do contexto das frases.

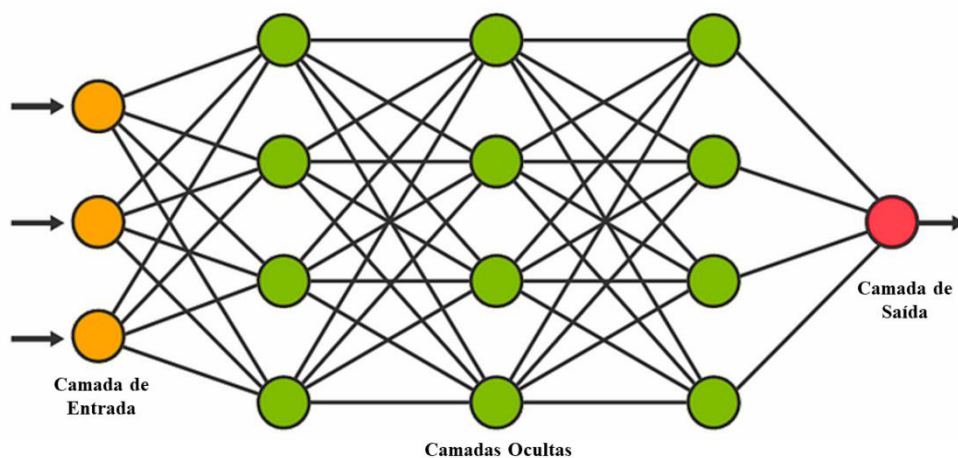


Figura 2 - Redes neuronais.

Com o desenvolvimento e o avançar dos anos, em 2010 surgiu o *Stanford CoreNLP*, um conjunto de ferramentas e algoritmos que serviu de auxílio aos investigadores para o desenvolvimento de tarefas mais complexas de NLP, como a análise de sentimentos/emoções e o Reconhecimento das Entidades Nomeadas (NER). (8)

De forma a ilustrar a evolução da capacidade computacional, é pertinente notar que, em 2010, esta era aproximadamente entre 1 e 10 milhões de vezes superior à existente em 1966. A título de exemplo, uma tarefa que seria concluída num segundo no ano de 2010, exigiria entre cerca de 1 e 7 anos para ser realizada em 1966!

Assim, em 2011, com os vastos progressos nesta área foi lançado o *Google Brain*, permitindo o acesso a recursos informáticos e conjuntos de dados mais avançados, o que possibilitou uma melhor compreensão do contexto dos textos pelos sistemas de NLP.

Esta nova ferramenta levou a avanços significativos, como a introdução dos modelos *Transformer* em 2017. A arquitetura *Transformer* permitiu o desenvolvimento de LLMs de maiores dimensões e mais sofisticados, como é o caso do GPT (*Generative Pre-Trained Transformer*) ou do BERT (*Bidirectional Encoder Representations from Transformers*). Considera-se assim um marco no domínio do NLP, com uma arquitetura inovadora baseada em mecanismos de atenção (*self-attention*) e LLMs pré-treinados, distanciando-se das redes neuronais que prevaleciam até então, como os RNNs e LSTMs, e possibilitando assim melhorias no desempenho destes modelos. (6, 8)

Em 2019, surge o GPT-2 da OpenAI, evoluindo face ao seu antecessor, GPT-1, ao utilizar transformadores com 1,5 mil milhões de parâmetros, 10 vezes superior ao modelo anterior. Este modelo demonstra assim um maior potencial na geração de texto semelhante ao humano, treinado para prever a palavra seguinte tendo por base as palavras anteriores do texto. (9)

Tendo por base o sucesso do GPT-2, a OpenAI lança o GPT-3, em 2020. Esta atualização do modelo, agora com 175 mil milhões de parâmetros, reduziu a quantidade de dados específicos necessários para otimizar o modelo, permitindo textos completos contextualmente relevantes e, muitas vezes, quase indistinguíveis daqueles escritos por humanos.

Com estes avanços ao nível da IA, surgiram outros modelos e, em 2022, a OpenAI apresentou um novo desenvolvimento significativo na área dos LLMs: o célebre *ChatGPT*. Este modelo inovou ao ser concebido para gerar respostas em forma de diálogo, incluindo um processo de otimização (*fine-tuning*) com auxílio humano, de modo a fornecer dados de conversação que a tornassem mais personalizada. (7)

Recentemente, em 2023, foi lançado o GPT-4, considerado um dos LLMs mais eficientes: capaz de gerar, editar e interagir com os utilizadores em tarefas de escrita técnica e criativa. Além deste, foi ainda lançado o *Google Bard*, posicionando a Google nesta área de IA. O desenvolvimento destes modelos surge numa tentativa de solucionar alguns dos desafios dos modelos anteriores, tais como a produção de conteúdos nocivos ou tendenciosos. (10)

Simultaneamente, outras empresas ligadas à IA desenvolveram modelos que contribuíram para o aumento da diversidade e qualidade ao nível dos LLMs. A Meta, em fevereiro de 2023, lançou o *LLaMA*, seguido de outros lançamentos como o *BloombergGPT* da Bloomberg, o *StableLM* da Stability AI, o *Dolly 2.0* da Databricks, o *PaLM2* da Google e o *Copilot* da Microsoft. (7)

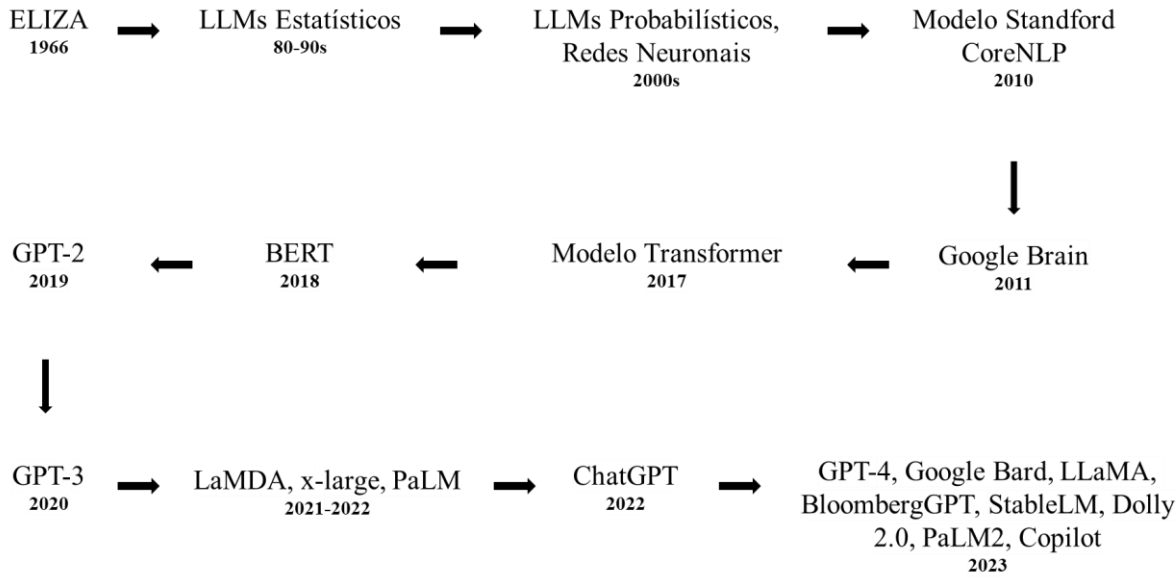


Figura 3 - Evolução e desenvolvimento dos LLMs.

Todo o avanço tecnológico da IA nos últimos anos demonstrou o potencial ilimitado da geração de linguagem com base nos LLMs, cada vez mais sofisticados, versáteis e com novas atualizações até aos dias de hoje. No entanto, a responsabilização dos investigadores e as implicações éticas que estes modelos de IA apresentam na sociedade começa a ser um tópico cada vez mais relevante a ser alvo de discussão.

3.2 O Processamento de Linguagem Natural (NLP) e os LLMs

O NLP é um domínio da IA centrado na compreensão e no processamento da linguagem humana. Utilizar este sistema permite aos computadores reconhecer e compreender o texto escrito, fazendo a tradução da linguagem entre o computador e o ser humano. (11)

Os LLMs são modelos específicos utilizados no âmbito do NLP, que utilizam redes neuronais artificiais (ANNs) para processar e compreender a linguagem natural. Estes modelos são baseados na arquitetura *Transformer*, que permite a resolução de tarefas utilizando redes neuronais com um mecanismo de *self-attention*, medindo a prioridade dos diferentes segmentos da sequência de entrada ao gerar cada palavra na sequência de saída, levando assim à compreensão do contexto e permitindo um desenvolvimento em maior escala e de forma mais célere. Desta forma, os LLMs podem executar inúmeras tarefas linguísticas, desde a tradução entre línguas, *chatbots*, compreensão de dados textuais complexos, ou até mesmo gerar um novo texto coerente e gramaticalmente correto. (12, 13)

3.3 Diversidade de LLMs

Existem diferentes sistemas de inteligência artificial capazes de gerar e analisar texto humano. Alguns dos mais utilizados atualmente são: o BERT, o RoBERTa, o GPT e o LLaMA2, como apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 – LLMs mais influentes no mercado.

LLM	Ano de lançamento	Empresa	
BERT	2018	Google	Modelo desenvolvido a partir de um <i>corpus</i> massivo de dados de texto, permitindo compreender formas de expressão da linguagem humana, com o intuito de depreender as intenções de pesquisa dos utilizadores através do motor de busca. (14)
RoBERTa	2019	Facebook AI	Versão otimizada do BERT, com melhor desempenho e resultados mais precisos. (14)
ChatGPT	2022*	OpenAI	Modelo baseado na arquitetura GPT, permite executar múltiplas tarefas, incluindo a geração, tradução e resumo de texto, em forma de <i>chatbot</i> . O GPT-4 é a sua versão mais recente, com maior velocidade de resposta e com garantia de resultados mais robustos que o anterior modelo, o GPT-3. (15) *Em 2024, foram já realizadas atualizações ao modelo (GPT4o) e prevê-se ainda a disponibilização do GPT-5. (15)
LLaMA-2	2023	Meta AI	Gama de modelos pré-treinados para diferentes efeitos: o <i>Llama2 Chat</i> , direcionado para conversação; ou o <i>Code Llama</i> , focado em gerar e tratar código a partir de linguagem natural. Este modelo, além de representar uma ferramenta robusta e versátil, é ainda favorecido pela sua fácil acessibilidade (<i>open source</i>). (16)

3.3.1 O impacto do *ChatGPT*

O *ChatGPT* é um poderoso transformador generativo pré-treinado de NLP, desenvolvido a partir do *software* do GPT3, em novembro de 2022. Desde então, tem demonstrado grande potencial de aplicação em diversas áreas, incluindo na educação, nos cuidados de saúde e na investigação científica; derivado da sua capacidade para gerar respostas de forma similar a uma conversa humana. (17, 18, 19)

O desenvolvimento e otimização contínuos desta ferramenta de IA levou a que uma notável parte da população tivesse curiosidade em explorar as suas potencialidades, principalmente ao nível dos resumos de texto ou da resposta a perguntas complexas. Se a tendência se mantiver, a médio prazo este e outros LLMs deverão revolucionar praticamente todos os domínios: no mercado de trabalho, na saúde, na comunicação e até mesmo na sociedade futura. (19, 20)

3.3.2 LLMs de domínio específico

Um LLM de domínio específico é um modelo otimizado para executar tarefas bem definidas por diretrizes organizacionais, com um objetivo específico definido e de aplicação no mundo real. (21)

Um dos principais fatores de diferenciação entre um modelo fundamental e um modelo de domínio específico é o seu processo de formação e supervisão. (18) O princípio de otimização do LLM de domínio específico permite que o modelo adote conhecimentos de novos dados mantendo os iniciais. Além disto, incorpora mecanismos robustos de moderação do conteúdo gerado, de forma a evitar informação potencialmente prejudicial que o modelo possa produzir.

Ao desenvolver modelos de domínio específico, dos quais são exemplos o *BloombergGPT* ou o *ClimateBERT*, as vantagens são múltiplas. Por um lado, permite aproveitar os conhecimentos adquiridos durante o pré-treino, poupando tempo e recursos computacionais que, de outro modo, seriam necessários para criar um modelo de raiz. Por outro, possibilita um melhor desempenho em tarefas específicas, uma vez que estão sintonizados com o domínio para o qual são otimizados, tornando assim possível o seu desenvolvimento em diversos setores, elevando a experiência do utilizador. (22, 23)

3.4 Pontos Fortes e Limitações

A investigação contínua na área da IA permitiu usufruir de valiosos avanços tecnológicos, como o desenvolvimento das redes neuronais ou a modelação e verificação automáticas, possibilitando a melhoria dos modelos de IA com qualidade: mais eficazes, seguros e equitativos.

Os LLMs permitem assim revolucionar a forma como interagimos com a linguagem e realizamos tarefas, desde as mais simples às mais complexas. No entanto, à medida que estes se tornam mais poderosos, é vital considerar as implicações da sua utilização. (24)

3.4.1 Benefícios do uso de LLMs

- Compreensão da linguagem natural

Uma das vantagens mais significativas dos LLMs é a sua excecional capacidade para interpretar o conteúdo introduzido pelo utilizador, de forma a simular a compreensão da linguagem humana. (25)

- Aumento da produtividade

A utilização de LLMs permite aumentar significativamente a eficiência do trabalho, quer através de funcionalidades de resumo ou tradução de texto, como pela geração automatizada de conteúdos, poupando tempo e esforço aos utilizadores. (25)

- Assistência personalizada

Os LLMs têm o potencial de oferecer uma assistência baseada nas interações com o utilizador, o que conduz a uma melhor experiência, seja com recomendações personalizadas, ou no fornecimento de informação e recursos específicos tendo em conta os seus interesses ou necessidades. (25)

- Escalabilidade

Uma vez treinados para o efeito, os LLMs podem tratar uma vasta quantidade de dados de texto sem necessidade de aumentar proporcionalmente os recursos humanos, particularmente vantajoso em modelos de IA que possuem níveis variáveis de envolvimento dos utilizadores. (25)

3.4.2 Limitações no uso de LLMs

- Credibilidade e Viés

Embora os LLMs demonstrem uma impressionante capacidade na geração de linguagem, muitos ainda não garantem a exatidão dos factos nem informação em tempo real. Alguns modelos apenas geram respostas baseadas nos dados de treino, pelo que podem produzir respostas passíveis de perpetuar desinformação ou manipulação. (11, 17)

No entanto, atualizações recentes de modelos como o ChatGPT-4 já permitem, em tempo real, acesso e interpretação de dados não utilizados no seu treino, possibilitando a contextualização e confirmação da informação fornecida, pelo que estes vieses poderão estar a começar a ser colmatados. (10)

- Violação da privacidade e da segurança dos dados

A dependência do acesso a grandes quantidades de dados suscita preocupações ao nível da privacidade e segurança, em relação à utilização dos LLMs. Isto pode proporcionar um distanciamento quer por parte dos utilizadores, como pelas organizações que gerem informações confidenciais, devido aos potenciais riscos associados ao acesso não autorizado ou à violação de dados pessoais. (20)

- Complexidade da compreensão contextual

Compreender o contexto da informação no decurso de conversas longas é uma dificuldade inerente aos LLMs, derivado da sua memória a curto prazo, o que pode levar a interações desarticuladas ou repetitivas, reduzindo a qualidade geral da experiência na utilização destes modelos. Contudo, alguns modelos mais recentes, como o GPT-4, já permitem o reconhecimento das preferências e interações passadas do utilizador, o que pode promover uma conversa mais personalizada e coerente. (10, 20)

- Frágil capacidade de integração

A maioria dos LLMs carecem de uma capacidade de integração perfeita com outros sistemas, dificultando a execução de tarefas que exijam interação com ferramentas externas, como a atualização de bases de dados ou o tratamento de fluxos de trabalho complexos, o que pode dificultar a sua utilização em cenários mais personalizados. (20)

Assim, compreender as limitações dos LLMs permite reconhecer a importância que o desenvolvimento de plataformas mais especializadas de IA conversacional pode possuir, de forma a satisfazer requisitos específicos e a criar experiências de conversação mais robustas e seguras.

3.5 O impacto da IA em Portugal

Os avanços tecnológicos da IA têm vindo a revolucionar o mercado de trabalho em Portugal, prevendo-se a eliminação de cerca de 80,3 mil empregos até 2030, comparativamente à criação de novos postos de trabalho. Os setores serão afetados de formas diferentes pela evolução desta tecnologia, sendo a criação de emprego mais notória nos setores de informática e telecomunicações, como seria expectável.

Por um lado, a maioria das empresas de maior dimensão já começa a usufruir da IA para fins produtivos, tais como, a otimização das tarefas administrativas ou a análise e previsão de dados. No entanto, a falta de competências especializadas torna-se um problema na sua utilização generalizada, requerendo a formação e requalificação da maioria das empresas. Além disso, a falta de regulamentação e a incerteza das implicações salariais que o uso de ferramentas de IA, como é o caso dos LLMs, possam vir a ter futuramente, revela ser um ponto de discórdia na sua aceitação e utilização. (26)

Assim, o futuro das tecnologias de IA será pautado pelo seu impacto de atuação nos diferentes setores de atividade, bem como pelas implicações éticas e de empregabilidade que o atual desenvolvimento dos LLMs terá. Deste modo, capacitar a sociedade para a compreensão da IA generativa poderá promover o seu potencial de forma mais eficaz, focando no desenvolvimento de soluções que possam ser facilmente integradas aos fluxos de trabalho existentes, com normas regulatórias associadas, sem levar à sua substituição. (26, 27)

4 Implicações Éticas e Responsabilidade na utilização de LLMs

Os LLMs têm um inquestionável potencial para revolucionar diversos aspetos do quotidiano humano, no entanto, à medida que estes modelos se tornam mais prevalentes, é crucial examinar as implicações éticas que poderão advir da sua utilização. (2, 28) A privacidade, parcialidade, responsabilidade, desinformação/manipulação e outras considerações éticas detêm assim uma acentuada relevância, com o objetivo de adquirir uma melhor perceção do impacto destes modelos e compreender a sua fiabilidade. Isto irá implicar uma análise rigorosa dos dados utilizados para treinar estes modelos, dos contextos em que são aplicados e das potenciais consequências dos seus resultados. (2, 20)

Outro desafio parte da necessidade de quadros jurídicos e regulamentares adequados para reger a utilização dos LLMs, de forma a promover a inovação, mas salvaguardando os utilizadores. Para isso, é necessário abordar questões como os direitos da propriedade intelectual, a responsabilidade do conteúdo gerado pela IA e a possibilidade de garantir a conformidade com normas e padrões internacionais. (20)

4.1 Princípios-chave para uma adoção ética dos LLMs

Os LLMs podem contribuir de forma produtiva para a sociedade. No entanto, para garantir uma adoção responsável destes modelos, torna-se essencial seguir alguns princípios que possam conduzir a uma implementação e utilização éticas:

- **Transparência e Explicabilidade**

É crucial fornecer documentação clara e uma comunicação transparente sobre os LLMs, construindo confiança e facilitando a tomada de decisões informadas.

- **Responsabilidade, Justiça e Equidade**

A responsabilidade deve ser partilhada entre quadros legislativos e empresariais, garantindo que todos os envolvidos assumam a sua quota na criação e utilização dos LLMs. Além disso, os modelos devem ser desenvolvidos sem preconceitos e com auditorias regulares para identificar e corrigir possíveis vieses.

- Proteção da Privacidade e Segurança

Há uma elevada necessidade de salvaguardas rigorosas para manter a confiança dos utilizadores, garantir a conformidade legal e preservar a privacidade dos dados pessoais utilizados pelos LLMs. Ademais, a implementação de medidas de segurança contra falhas acidentais e ataques cibernéticos é também imprescindível para a sua utilização. (29)

Deste modo, os princípios éticos nomeados têm como objetivo o desenvolvimento de estratégias holísticas que possam responder aos desafios revelados pelos LLMs que, aliados a uma aprendizagem, adaptação e inovação contínuas, permitirão o aproveitamento de todo o seu potencial de forma mais responsável. (20, 29)

4.2 O Viés associado aos LLMs

Os LLMs são um componente da IA essencial para a criação de conteúdo, a partir de instruções textuais. No entanto, sem supervisão humana, orientação e funcionamento responsáveis, a sua tendência para produzir informações falsas a partir de padrões e vieses internos tornou-se um tema de relevo a ser explorado. (30)

Embora o viés seja inevitável em qualquer modelo de linguagem, a magnitude em que ocorre deve ser analisada a fim de verificar se será ou não permissível, uma vez que estes modelos possuem conteúdos aparentemente autênticos, levando a que a sua utilização sem um conhecimento mais aprofundado se possa tornar pernicioso ao nível da veracidade e imparcialidade das informações geradas. (28, 30, 31)

Deste modo, revela-se fundamental garantir que os LLMs são treinados em bases de dados contextualmente relevantes e com mecanismos para verificação da informação, de forma a assegurar a credibilidade do texto gerado e a evitar a disseminação de informações erradas, falsas ou manipuladoras, mitigando o viés associado. (11, 28, 32)

4.3 A questão da privacidade, segurança e responsabilidade legal

Os dados pessoais são considerados informações sensíveis e, por conseguinte, são regidos, a nível europeu, pelo Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD) 2016/679. Um importante princípio da regulamentação é o de que cada indivíduo tem o “direito ao esquecimento”, o que concede à eliminação permanente dos seus dados. No entanto, com o crescente envolvimento da IA, torna-se uma premissa árdua de cumprir, uma vez que dificilmente se conseguirão excluir dados armazenados nos LLMs. (33)

Como supramencionado, os LLMs possuem acesso a volumosas quantidades de dados, concedidos através de bases licenciadas e/ou de acesso público. (17) Deste modo, torna-se crucial averiguar a amplitude da divulgação de dados sensíveis e/ou confidenciais ao utilizar estes modelos, derivado das consequências significativas e da sua responsabilização. (28, 34)

Por outro prisma, a utilização destes modelos também suscita preocupações em termos de autoria e propriedade intelectual, sendo essencial avaliar não só o potencial "plágio involuntário", como a credibilidade do texto gerado por estes modelos. (19)

Desta forma, torna-se necessário estabelecer políticas inteligíveis para recolher e armazenar os dados de forma anónima e com um consentimento informado, através de medidas de segurança reforçadas para a promoção de uma utilização responsável, segura e eficaz dos LLMs. (34)

4.4 A Lei da IA da União Europeia

A União Europeia (UE) pretende regulamentar a IA, de forma a garantir melhores condições no desenvolvimento e utilização desta tecnologia. Em virtude disso, a Lei da IA da UE torna-se no primeiro quadro jurídico sobre IA, proposto pela primeira vez em abril de 2021 pela Comissão Europeia, tendo sofrido atualizações que levaram à sua aprovação já no início de 2024. Tem como objetivo promover uma IA fiável na Europa, salvaguardando que se respeitam os direitos fundamentais e os princípios éticos.

A prioridade do Parlamento Europeu consiste assim em garantir que os modelos de IA sejam seguros, transparentes, rastreáveis, não discriminatórios e respeitadores do ambiente. Para isso, foi criado, em fevereiro de 2024, o Gabinete Europeu de Inteligência Artificial, responsável pela aplicação e a execução da Lei da IA juntamente com os Estados-Membros, pretendendo instigar a confiança dos utilizadores, com o objetivo de impulsionar a colaboração, investimento e inovação deste domínio em toda a UE. (35, 36)

Esta diretriz estabelece regras quer para as empresas como para os utilizadores, em função do nível de risco do modelo de IA, de modo a enfrentar os desafios únicos que os LLMs podem oferecer e estabelecer normas que poderão influenciar a política global da IA. (35)

4.5 O impacto da ética no aconselhamento em saúde

O aparecimento dos LLMs oferece a possibilidade de revolucionar a prestação dos cuidados de saúde, derivado da sua capacidade em aprender, adaptar e automatizar processos complexos, permitindo assim melhorias clínicas e dos resultados terapêuticos. (37)

Para isso, surge a necessidade de orientações éticas para uma IA confiável em saúde, que se baseiem em princípios como a equidade, a preservação da autonomia humana e a privacidade do utente. No entanto, a maioria dos LLMs carece de orientação prática e assume uma abordagem universal, pelo que se torna também necessário criar quadros específicos para o aconselhamento, considerando as particularidades de cada utilizador. (37, 38)

Tendo isto em vista, a necessidade de conhecimentos humanos aliados à IA deve ser assumida como prioridade quando aplicados LLMs nos cuidados de saúde. Assim, a colaboração entre organizações de saúde, investigadores e organismos reguladores torna-se fulcral para que se estabeleçam normas e diretrizes para uma utilização assertiva dos algoritmos de IA na tomada de decisões clínicas. (39)

Ademais, prevê-se que a integração dos LLMs no aconselhamento em saúde se possa tornar parte das ferramentas médicas de diagnóstico e tratamento, pelo que devem ser submetidos a um nível de escrutínio e regulamentação semelhante aos restantes dispositivos médicos de diagnóstico e tratamento, de forma a tornar possível oferecer cuidados personalizados e eficientes. (37)

5 Aconselhamento Automatizado de Medicamentos

Os LLMs têm demonstrado um amplo potencial na área da saúde, incluindo ao nível do aconselhamento farmacêutico, podendo assim contribuir para ultrapassar alguns dos atuais desafios que os sistemas de saúde enfrentam, como as desigualdades nos cuidados de saúde e a escassez de profissionais de saúde. (18, 33)

Estes modelos de linguagem podem ser utilizados como assistentes virtuais de saúde, sendo que, ao permitir que acessem aos registos de saúde eletrónicos (RSE), como já acontece em modelos como o *BioBERT* ou o *John Snow Medical Chatbot*, se torna possível analisar os dados dos doentes, sugerir tratamentos ou verificar os resultados das terapêuticas prescritas de forma mais automatizada. (40, 41)

Além disso, os LLMs podem também ser empregues para monitorizar a adesão dos doentes ao longo do tratamento. Isso pode ser feito através de lembretes personalizados com os horários da medicação e/ou aviso de exames/consultas marcadas, ou por *feedback* virtual do doente ao longo do tratamento. (1, 18, 42)

Sobre outro enfoque, o desenvolvimento de materiais educacionais interativos para os farmacêuticos e utentes também pode ser concretizado de forma mais célere através de LLMs de domínio específico, permitindo fornecer informações detalhadas sobre os medicamentos a tomar, posologias, efeitos adversos comuns e outras orientações de autocuidado na farmácia comunitária, desde que salvaguardada a fiabilidade da informação. (42, 43)

Assim, admite-se que estas ferramentas podem possibilitar um maior esclarecimento e acompanhamento dos utentes, quer sobre os medicamentos, condições de saúde ou tratamentos, sendo crucial na adesão à terapêutica, de forma a promover respostas mais rápidas e personalizadas. (40, 41)

Os LLMs detêm um imenso potencial para melhorar significativamente a qualidade do aconselhamento de medicamentos, podendo ser capazes de transmitir informações baseadas na evidência, quer para os utentes como para os farmacêuticos. Ao integrar estes modelos na prática clínica, com supervisão do profissional de saúde, torna-se possível uma automatização do aconselhamento aliada à otimização dos planos de tratamento, conduzindo a decisões mais informadas e, possivelmente, a melhores resultados terapêuticos. (11, 39, 44)

Todavia, existem limitações e desafios, como a falta de um aconselhamento totalmente personalizado, os riscos associados a possíveis erros de diagnóstico/terapêutica, além da questão da privacidade dos dados, pelo que serão necessárias diretrizes para ultrapassar estas limitações e libertar todo o potencial que os LLMs podem vir a ter nos cuidados de saúde. (1)

5.1 A problemática da confiabilidade nos LLMs

A utilização de LLMs no aconselhamento farmacêutico revela ser uma preocupação relativamente à confiança e transparência da informação fornecida. Alguns modelos ainda possuem limitações ao fazer generalizações de variáveis fora do seu domínio de dados, pelo que se um LLM não for exposto a um determinado medicamento durante o seu processo de treino, poderá não ser capaz de fornecer orientações precisas.

Além disso, o conhecimento sobre terapêuticas medicamentosas está sob contínua atualização, sendo particularmente relevante assegurar a qualidade e atualidade dos dados de treino para um aconselhamento confiável. Há já modelos que permitem essa melhoria contínua, como o GPT4, no entanto, torna-se essencial um desenvolvimento em maior escala para uma utilização normalizada dos LLMs no aconselhamento. (45)

Deste modo, recomendações incorretas ou imprecisas no âmbito do aconselhamento farmacêutico podem conduzir a consequências graves para a saúde e segurança dos utentes, pelo que se torna importante adotar abordagens cuidadosas e personalizadas. Para isso, é necessário garantir a conformidade ética na implementação dos LLMs, quer pelo uso de dados de treino representativos, atualizados e de qualidade; quer através de uma validação rigorosa do modelo e pela implementação de medidas para detetar e mitigar os possíveis vieses. (31)

5.2 Importância de diretrizes como garantia da conformidade ética

A integração dos LLMs na saúde pode vir a revolucionar os cuidados farmacêuticos, possibilitando um aconselhamento mais rápido e de forma automatizada. No entanto, para que assim seja, torna-se imperativo criar diretrizes relativas ao desenvolvimento e utilização destes modelos, com atualizações periódicas, de forma a garantir a segurança e credibilidade do aconselhamento.

Por um lado, a tecnologia de IA e as *guidelines* terapêuticas estão em constante desenvolvimento, pelo que treinar os diversos LLMs de forma a permitir a sua avaliação contínua deve ser tomado como prioridade. Isso possibilita a realização de ajustes rápidos nos modelos usados no aconselhamento, em resposta à atualização das normas ou à mudança das necessidades ou terapêuticas dos utentes. (39)

Ademais, a criação de confiança nos utilizadores é considerada outro fator determinante para o sucesso da integração da IA nos cuidados farmacêuticos, pelo que, além da investigação contínua e diferenciada, torna-se necessário transmitir aos utentes conhecimento sobre os benefícios da utilização dos LLMs enquanto recurso adicional, de forma a promover um aconselhamento confiável e desbloqueando todo o potencial destes modelos. (30, 39)

Neste sentido, a colaboração entre reguladores, profissionais de saúde e representantes da comunidade assume um carácter imprescindível para a definição de normas que possibilitem um seguro aconselhamento automatizado de medicamentos. Esse contributo irá promover uma tomada de decisão tendo em consideração diferentes perspetivas, permitindo enfrentar os desafios éticos dos LLMs de forma mais inclusiva e confiável. (46) Assegurando isso, surgirá uma nova era de cuidados farmacêuticos, com intervenções personalizadas em tempo real e com maior acessibilidade para quem procura assistência, melhorando assim a qualidade geral do aconselhamento.

5.3 Aconselhamento Automatizado Personalizado

A otimização dos recursos de IA e a melhoria na precisão dos diagnósticos clínicos permite que a personalização do aconselhamento seja uma possibilidade futura, através de uma análise mais detalhada das características individuais dos doentes, por parte dos LLMs. Isto irá promover um *follow-up* da terapêutica mais eficaz, com um apoio individualizado adaptado às necessidades e preferências do utilizador. (47)

Ao desenvolver planos de aconselhamento personalizados, os LLMs terão de ter em consideração fatores específicos de cada doente, aliados a uma análise de grandes quantidades de dados de literatura científica. Este nível de personalização irá fornecer recomendações adequadas às necessidades de cada indivíduo e otimizar as estratégias de tratamento. (44)

Por outro lado, garantir que o aconselhamento tem em conta as crenças, valores e experiências únicas de cada utilizador será também crucial para uma abordagem diferenciada.

Tornando-se exequível, terá o potencial de alcançar um maior número de indivíduos, possibilitando a globalização da utilização dos LLMs em saúde. (44, 47)

Os profissionais de saúde podem também tirar partido da personalização algorítmica dos LLMs, como suporte para intervenções mais direcionadas, promovendo uma experiência de aconselhamento mais rápida e assertiva. Assim, é alcançado um nível de adaptação que vai para além das abordagens tradicionais de “*one-size-fits-all*”, garantindo que cada indivíduo recebe orientações adequadas à sua situação ou patologia. (47, 48)

5.4 LLM vs Farmacêutico

Como já foi provado, os LLMs têm aptidão para ser usados enquanto ferramentas de apoio ao aconselhamento farmacêutico, no entanto, torna-se necessário estabelecer quais os melhores métodos para esta utilização. Um aconselhamento totalmente automatizado poderá desconsiderar o papel fundamental do farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, além das questões da confiabilidade e segurança já referidas anteriormente. Deste modo, a melhor forma de tirar partido destes sistemas de IA será enquanto ferramentas complementares ao profissional de saúde, o qual continuará a ter a responsabilidade de comunicar quaisquer informações ao utente, após verificação e ajustamento ao caso concreto. (49, 50)

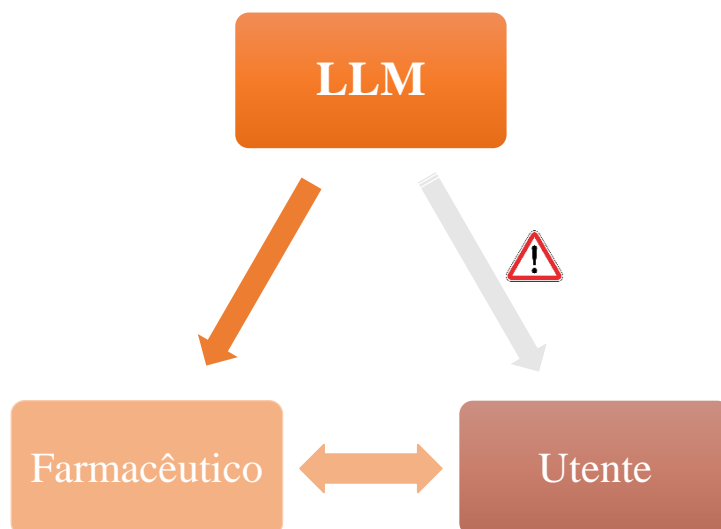


Figura 4 - Esquema do Aconselhamento Automatizado de Medicamentos.

Através da simplificação de tarefas de rotina, tais como a verificação de detalhes da prescrição médica ou de possíveis interações medicamentosas, os LLMs permitem aos profissionais focarem-se em questões mais complexas e específicas dos utentes, otimizando o processo do aconselhamento e assegurando cuidados mais eficientes. (50)

Assim, a implementação de LLMs de domínio específico como instrumentos de suporte para o aconselhamento farmacêutico oferece melhorias na eficiência, precisão e disseminação de conhecimentos. Ao adotar estas tecnologias, os profissionais de saúde conseguem melhorar a sua assistência clínica, conduzindo a melhores resultados em termos de saúde e a cuidados mais personalizados para os doentes.

6 Caso de estudo

6.1 Introdução

A fim de estudar a resposta dos diferentes LLMs no aconselhamento automatizado de medicamentos, foi criado e aplicado um modelo exemplificativo de aconselhamento em diferentes *chatbots* recentes de IA.

Deste modo, a partir do caso de estudo, tornar-se-á possível determinar a mais-valia que estes modelos poderão vir a ser no futuro dos cuidados farmacêuticos, bem como de que forma deverão ser aplicados.

6.2 Desenvolvimento do estudo

Foi criado um perfil fictício de um utente idoso polimedicado e com comorbilidades, com base em informação publicada (51), a quem foi introduzido um novo fármaco que poderá apresentar alguma interação ou incompatibilidade com a terapêutica habitual.

Tabela 2 - Perfil do utente.

Sexo	Doenças/Condições Confirmadas:	Terapêutica Crónica:
feminino	Hipertensão	Amlodipina + Candesartan, 5 + 8 mg diariamente
72 anos	Osteoporose	Alendronato, 70 mg semanalmente
65 kg	Depressão	Sertralina, 100 mg diariamente
160 cm		

Para o desenvolvimento do estudo foram utilizados alguns dos mais recentes LLMs disponíveis online, de forma a testar a sua capacidade de resposta ao nível do aconselhamento de medicamentos. Os modelos de IA selecionados foram:

- O **GPT4**, a versão mais recente do *ChatGPT* da OpenIA (versão paga);
- O **Gemini**, sucessor do LaMDA e do PaLM2, da Google (versão gratuita);
- O **Copilot**, modelo de *chatbot* da Microsoft 365 (versão gratuita).

A partir da informação produzida, foi criado um *prompt* para aplicar nos diferentes modelos, de modo a que, a partir do mesmo perfil base, se pudessem estudar e comparar as respostas dadas pelos variados LLMs.

Prompt:

“Chega à farmácia a seguinte utente:

- Idade: 72 anos
- Sexo: Feminino
- Peso: 65 kg
- Altura: 160 cm

Doenças confirmadas e respetiva medicação:

- Hipertensão, para a qual toma **Amlodipina + Candesartan** (5 + 8 mg, diariamente);
- Osteoporose, para a qual toma **Alendronato** (70 mg, semanalmente);
- Depressão, para a qual toma **Sertralina** (100 mg, diariamente).

Foi-lhe prescrita nova medicação para uma infeção respiratória:

- Claritromicina, 500 mg, duas vezes ao dia, durante 7 dias.

Que aconselhamento devo dar relativamente ao novo medicamento prescrito?”

6.3 Resultados

A partir do *prompt* acima descrito, foi estudada a informação dada por cada um dos LLMs selecionados, tendo-se obtido as diferentes respostas:

A. Resposta do ChatGPT4

“Para a paciente com 72 anos a quem foi prescrita Claritromicina para tratar uma infecção respiratória, é importante considerar várias interações potenciais e precauções devido às suas condições crônicas e medicações.

Aqui estão algumas orientações específicas que pode oferecer:

1. Monitorização de Interações Medicamentosas:

- Claritromicina e Sertralina: A claritromicina pode aumentar os níveis de sertralina, aumentando o risco de efeitos colaterais relacionados, como sintomas serotoninérgicos (por exemplo, agitação, confusão, taquicardia, dilatação pupilar). É importante monitorizar sinais de excesso de serotonina e considerar ajustar a dose da sertralina se necessário.

- Claritromicina e Amlodipina: A claritromicina pode aumentar a concentração de amlodipina no sangue, potencializando seus efeitos hipotensores. Aconselhe a paciente a monitorizar a sua pressão arterial e relatar qualquer sintoma de hipotensão, como tonturas ou sensação de desmaio.

2. Efeitos Adversos da Claritromicina:

- Informe sobre os possíveis efeitos adversos da claritromicina, que incluem náuseas, vômitos, diarreia, alterações no paladar e dor abdominal. Em casos raros, pode causar efeitos mais graves como hepatotoxicidade ou reações alérgicas graves.

3. Administração do Medicamento:

- Aconselhe a tomar a claritromicina com um copo cheio de água, preferencialmente com alimentos para minimizar a irritação estomacal. Evite consumir produtos lácteos ou antiácidos contendo magnésio ou alumínio até duas horas antes ou depois da dose de claritromicina, pois podem interferir na sua absorção.

4. Adesão ao Tratamento:

- Reforce a importância de completar todo o tratamento de claritromicina conforme prescrito, mesmo que se comece a sentir melhor antes de acabar a medicação. Completar o tratamento ajuda a evitar o desenvolvimento de resistências bacterianas.

5. Observação de Novos Sintomas:

- Instrua a paciente a estar atenta a novos sintomas ou agravamento dos sintomas existentes, tanto relacionados com a infecção respiratória quanto aos efeitos adversos da medicação, e a contactar o médico se isso ocorrer.

6. Revisão Regular de Medicações:

- Sugira que a paciente discuta regularmente todas as suas medicações com o médico, considerando as novas prescrições e as interações potenciais, para garantir que o tratamento continua seguro e eficaz.

Estas diretrizes ajudam a garantir que a paciente use a Claritromicina de forma segura, minimizando o risco de efeitos adversos e interações medicamentosas, enquanto trata eficazmente a sua condição atual.”

B. Resposta do Gemini

“Recomendações:

1. Interações medicamentosas:

- Sertralina: A claritromicina pode aumentar os níveis de sertralina no sangue, potencializando os seus efeitos e aumentando o risco de efeitos adversos. É importante monitorizar a paciente para sinais de aumento da serotonina, como náuseas, vômitos, diarreia, tremores, agitação, confusão e alterações do ritmo cardíaco.
- Alendronato: A claritromicina pode diminuir a absorção do alendronato no intestino. Recomenda-se tomar o alendronato pelo menos 30 minutos antes ou 2 horas após a claritromicina.

2. Efeitos adversos:

- Os efeitos adversos mais comuns da claritromicina são gastrointestinais, como diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal. Outros efeitos possíveis incluem dor de cabeça, tontura, rash cutâneo e alterações do paladar.
- É importante orientar a paciente a comunicar ao farmacêutico ou médico qualquer efeito adverso que apresente, principalmente se for grave ou persistente.

3. Orientações gerais:

- Tomar a claritromicina com água, de preferência com as refeições.
- Completar todo o tratamento, mesmo que os sintomas melhorem antes dos 7 dias.
- Não interromper o tratamento sem orientação médica.
- Evitar o consumo de álcool durante o tratamento, pois pode aumentar o risco de efeitos indesejados.
- Informar o médico ou farmacêutico sobre qualquer outro medicamento ou suplemento que esteja a tomar, incluindo fitoterapêuticos ou vitaminas.

4. Observações importantes:

- A paciente deve ser monitorizada quanto à função hepática e renal durante o tratamento com claritromicina, principalmente se tiver histórico de problemas nesses órgãos.
- Gestantes e lactantes não devem usar claritromicina.
- Pessoas com alergia à eritromicina ou outros antibióticos macrolídeos também não devem usar claritromicina.

5. Recomendações adicionais:

- Beber bastante água durante o tratamento para prevenir a desidratação, especialmente se a paciente apresentar diarreia ou vômitos.
- Fazer uma dieta rica em fibras para ajudar a prevenir a diarreia.
- Probióticos podem ser úteis para reduzir o risco de diarreia associada ao antibiótico.

Lembre-se: Este é apenas um resumo das informações importantes sobre a claritromicina. É importante que a paciente leia a bula do medicamento e siga as instruções do médico. Em caso de dúvidas, a paciente deve consultar o médico ou farmacêutico.”

C. Resposta do Copilot

“A claritromicina é um antibiótico usado para tratar várias infeções bacterianas. É eficaz contra uma variedade de organismos aeróbios e anaeróbios Gram-positivos e Gram-negativos. Além disso, a claritromicina está indicada para o tratamento de infeções bacterianas agudas e crónicas, quando causadas por bactérias suscetíveis à claritromicina.

As indicações incluem:

- Infeções do trato respiratório superior: abrange infeções da garganta (amigdalite, faringite, traqueíte), cavidades sinusais (sinusite) e ouvido médio (otite).
- Infeções do trato respiratório inferior: pneumonias adquiridas na comunidade, exacerbação bacteriana da bronquite aguda e exacerbação bacteriana aguda da bronquite crónica.
- Infeções da pele e tecidos moles: impetigo, erisipela, foliculite, furunculose e feridas infetadas.
- Tratamento de infeções por micobactérias: localizadas ou disseminadas, devido a *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium intracellulare*.
- Erradicação do *Helicobacter pylori*: desde que se obtenha supressão ácida e prevenção da recorrência de úlcera duodenal.
- Infeções estomatológicas: gengivites, periodontites, infeções dentárias agudas e abscessos dentários.

A dose usual recomendada de claritromicina é de 500 mg duas vezes ao dia. É importante que a utente tome a medicação conforme prescrita pelo médico, mesmo que os sintomas melhorem antes do término do tratamento. Além disso, a claritromicina pode ser tomada junto das refeições para evitar efeitos adversos como dor no abdómen ou náuseas.

Caso a utente tenha alguma dúvida ou experiencie eventos adversos, é fundamental que entre em contacto com o médico responsável pelo tratamento.”

Ao utilizar este modelo, tendo em conta a resposta de aconselhamento generalizada, adicionei a seguinte pergunta: “*Poderá a utente tomar este novo medicamento juntamente com a medicação habitual?*”

C.1. Resposta do Copilot

“Sim, a utente pode tomar a claritromicina juntamente com a medicação habitual, mas é importante considerar algumas precauções:

1. Interações medicamentosas: A utente deve informar o médico ou farmacêutico sobre todos os medicamentos que está a tomar. Isso inclui prescrições, medicamentos sem receita médica, suplementos e fitoterapêuticos. Alguns medicamentos podem interagir com a claritromicina, afetando a sua eficácia ou causando efeitos adversos. Portanto, é essencial verificar se há alguma interação entre a claritromicina e os outros medicamentos que a utente toma.

2. Monitorização de efeitos adversos: A utente deve estar ciente dos possíveis efeitos da claritromicina. Alguns dos mais comuns incluem náuseas, dor no abdómen, diarreia e alterações no paladar. Se notar qualquer reação adversa, deve entrar em contacto com o médico imediatamente.

3. Horários de administração: A utente deve seguir as instruções específicas para cada medicamento. Por exemplo, a claritromicina pode ser tomada junto das refeições para minimizar os efeitos colaterais gastrointestinais. Certifique-se de que fica claro quando e como tomar cada medicamento.

4. Monitorização da pressão arterial: Como a utente já está a tomar medicamentos para a hipertensão (amlodipina + candesartan), é importante monitorizar a pressão arterial enquanto estiver a tomar a claritromicina. Alguns pacientes podem obter uma elevação temporária da pressão arterial com o antibiótico, ou pelo contrário uma hipotensão severa.

Lembre a utente que deve sempre seguir as orientações do médico e, se tiver alguma dúvida ou preocupação, deve entrar em contacto com o profissional de saúde responsável pelo seu tratamento.”

6.4 **Análise dos Resultados**

6.4.1 **Aconselhamento Farmacêutico de acordo com as *guidelines***

De acordo com as *guidelines* terapêuticas (52, 53) e o RCM (54) do novo fármaco inserido na terapêutica, a claritromicina, reuniram-se as seguintes informações essenciais para um aconselhamento informado e adequado:

Informações gerais do fármaco

- A Claritromicina é um antibiótico macrólido semissintético obtido a partir da substituição de um grupo CH₃O por um grupo hidroxilo na posição 6 no anel lactónico da eritromicina.
- A Claritromicina demonstrou excelente atividade *in vitro* contra estirpes padrão de bactérias e isolados clínicos. É altamente potente contra uma grande variedade de microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos aeróbios e anaeróbios.

Indicações terapêuticas

- Infecções do Trato Respiratório Superior
- Infecções da garganta (amigdalite, faringite, traqueíte), das cavidades sinusais (sinusite) e do ouvido médio (otite).
- Infecções do Trato Respiratório Inferior: Bronquite, pneumonia bacteriana e pneumonia atípica primária.
- Infecções da Pele e Tecidos Moles: Impetigo, erisipela, foliculite, furunculose e feridas infetadas.
- Erradicação do *H. pylori*, desde que se obtenha supressão ácida e prevenção da recorrência de úlcera duodenal.
- Tratamento das Infecções Estomatológicas, nomeadamente gengivites, periodontites, infecções dentárias agudas, abscessos dentários.

Posologia e modo de administração

Em **adultos** e crianças com mais de 12 anos de idade:

- Para Infecções do Trato Respiratório e Infecções da Pele e Tecidos Moles, a posologia recomendada é de um comprimido de 250 mg, duas vezes por dia. No caso de infecções respiratórias mais graves a posologia recomendada passa a ser de **500 mg, duas vezes por dia**. A duração média do tratamento deve ser de **6 a 14 dias**.
- Os comprimidos de Claritromicina podem ser tomados com ou sem alimentos, por via oral, de **12/12h horas**, até ao fim do tratamento prescrito.
- A Claritromicina pode ser utilizada em doentes **idosos**, com função renal normal, nas doses habitualmente recomendadas para o adulto e devidamente aconselhado pelo médico.

Reações adversas

As reações adversas mais frequentes e frequentes relacionadas com o tratamento com claritromicina, tanto para adultos como crianças, são: dor abdominal, diarreia, náusea, vômitos e alteração no paladar. Estas reações são geralmente de intensidade ligeira e são consistentes com o perfil de segurança conhecido dos antibióticos macrólidos.

Interações medicamentosas (com interesse para o caso clínico)

- **Bloqueadores dos canais de cálcio:**

- Recomenda-se precaução quando a Claritromicina é administrada concomitantemente com bloqueadores dos canais de cálcio metabolizados pela enzima CYP3A4 (isto é, verapamilo, **amlodipina**, diltiazem), devido ao seu mecanismo de ação semelhante, o que pode promover risco de hipotensão ou arritmias.

- As concentrações plasmáticas de Claritromicina, assim como as dos bloqueadores dos canais de cálcio, podem aumentar devido a esta interação.

Tendo em conta as informações recolhidas a partir das *guidelines* (52, 53) e do RCM da Claritromicina (54), demonstra-se a adequação da terapêutica para o tratamento da infeção do trato respiratório e são apresentadas as recomendações essenciais para a toma correta do antibiótico.

Ao nível das interações medicamentosas, a toma concomitante do antibiótico Claritromicina com o antihipertensor Amlodipina deve ser tida em consideração, devido ao facto das concentrações plasmáticas destes dois fármacos poderem aumentar em circulação e assim promover uma hipotensão. Deste modo, o aconselhamento da monitorização da tensão arterial ao longo dos 7 dias de tratamento torna-se essencial para um maior controlo desta interação e de possíveis efeitos adversos daí derivados.

Considerando as informações reunidas de acordo com os estudos feitos para a Claritromicina, será agora possível comparar o que seria um aconselhamento farmacêutico típico, com um aconselhamento automatizado dado pelos LLMs.

6.4.2 Aconselhamento Farmacêutico de acordo com os LLMs

Os diferentes LLMs desenvolveram respostas distintas à questão de aconselhamento proposta, com informações maioritariamente corretas, no entanto, nem sempre completas ou baseadas em informação oficial e/ou atualizada.

Tabela 3 - Comparação da informação desenvolvida pelos diferentes LLMs.

	Indicação terapêutica	Posologia e modo de administração	Efeitos adversos	Orientações e recomendações adicionais	Interações Medicamentosas
ChatGPT		✓	✓	✓	Claritromicina vs Amlodipina Claritromicina vs Sertralina
Gemini		✓	✓	✓	Claritromicina vs Sertralina Claritromicina vs Alendroato
Copilot	✓	✓	✓	✓	Claritromicina vs Amlodipina (monitorização)

Em termos de informação científica sobre a Claritromicina, embora mais detalhada no Copilot, foi desenvolvida corretamente pelos três modelos, desde a posologia ao modo de administração do fármaco, reiterando a importância da adesão ao tratamento.

No caso do ChatGPT, a versão paga do modelo (GPT4) desenvolveu uma resposta mais detalhada e extensa do que a versão gratuita (GPT3.5), contendo muita informação crucial a dar à utente no momento do aconselhamento, desde conselhos na administração do medicamento à necessidade de revisão periódica da medicação e monitorização da pressão arterial. No entanto, ao nível das interações medicamentosas, refere uma interação do antibiótico com a Sertralina que não está cientificamente comprovada nem consta no RCM (54), pelo que poderá ser apenas um parâmetro a monitorizar por precaução.

Ao nível do Gemini, curiosamente este modelo apenas respondeu à questão quando colocada em português, referindo não ter a informação necessária aquando da abordagem em inglês. O modelo desenvolveu informação pertinente a dar à utente, desde orientações gerais a recomendações específicas de como tomar o medicamento. Na questão das possíveis interações medicamentosas, este modelo apresentou interação da Claritromicina quer com a Sertralina, tal como o GPT4, bem como com o Alendroato, justificando neste último que promoveria a diminuição da absorção do bifosfato. No entanto, não há comprovação científica suficiente para concluir que estas interações tenham um impacto real na toma concomitante do antibiótico, pelo que se pode, no máximo, sugerir a sua toma intercalada com um maior intervalo temporal.

Quanto ao Copilot, apenas forneceu informação científica sobre a Claritromicina, pelo que, para obter informação verdadeiramente relevante ao nível do aconselhamento, foi necessário fazer uma 2ª questão mais específica. A resposta desenvolvida pelo modelo após essa insistência revelou-se pertinente, principalmente ao nível da monitorização da pressão arterial, derivado da toma concomitante com o antihipertensor. Contudo, o aparecimento dos motores de busca utilizados para a pesquisa, que poderiam ser uma mais-valia, continha fontes pouco fidedignas (sites online), o que pode pôr em causa a segurança da informação prestada.

Após a análise dos resultados obtidos por estes três LLMs, foi simulado o mesmo aconselhamento no modelo *Pharmacy* (55), incluído nas funcionalidades do ChatGPT, com o intuito de experienciar o modo como um modelo mais centrado no medicamento simularia o aconselhamento acima detalhado. Este modelo tem como objetivo explorar as capacidades dos LLMs na abordagem de problemas com importância clínica significativa na farmácia, tendo-se obtido uma resposta ao encontro da anteriormente dada pelo ChatGPT, no entanto, esquematizada de forma mais prática e acessível, o que poderá ser uma mais valia na sintetização da informação a mencionar ao utente pelo farmacêutico.

6.5 Conclusões

A utilização de diferentes LLMs tornou possível perceber o potencial que estes modelos podem vir a ter ao nível do aconselhamento automatizado de medicamentos, podendo fornecer informações maioritariamente adequadas, concisas e de fácil compreensão, apesar de nem sempre completas.

O GPT4 revelou acesso a uma maior quantidade de informação fidedigna, ao contrário do Gemini que não conseguiu detetar aquela que seria a principal interação medicamentosa, ou do Copilot que necessitou de “ajuda complementar” para chegar à resposta pretendida, com fontes de informação ambíguas. No entanto, tratando-se de uma comparação entre um LLM pago e outros apenas testados na versão gratuita, poderá haver alterações quando colocados em pé de igualdade.

Ao ter a oportunidade de conhecer as funcionalidades da versão paga do ChatGPT, pude concluir que o GPT4 possui um melhor desempenho em relação ao GPT3.5, quer devido ao vocabulário mais limitado da versão gratuita, como pela maior facilidade em obter resultados atualizados na versão paga. Além disso, a existência de uma funcionalidade para explorar GPTs de áreas específicas deu-me a conhecer o *Pharmacy* (55), um modelo personalizado que poderá ser uma ferramenta muito útil na área do aconselhamento automatizado do medicamento.

No entanto, a versão paga do ChatGPT também tem problemas associados. Com a sua utilização contínua e massiva, por vezes volta ao modelo de linguagem-padrão (GPT3.5), justificando-se com a sobrecarga de utilização e necessidade de estar disponível para todos os subscritores. Desta forma, apesar da versão paga ser uma mais valia no aconselhamento, poderá tornar-se pouco viável para situações de uso intensivo, sendo necessário procurar alternativas ou atualizações que vão de encontro à correção desta lacuna.

Do ponto de vista ético, a possibilidade de ceder informação sem identificação dos indivíduos poderá ser um ponto de partida para a segurança da informação, no entanto, para que se consiga fazer um aconselhamento completo, conhecendo o histórico de saúde do utente, será imprescindível a criação de normas que assegurem a proteção dos dados pessoais cedidos, bem como a sua utilização responsável.

Tendo todos estes fatores em consideração, acredito que a revisão da informação sugerida para estes modelos e a decisão de como a aplicar deverá continuar a ser supervisionada pelo farmacêutico, até ser possível obter LLMs seguros e autónomos do ponto de vista científico e ético. Conseguindo usufruir, em tempo real, dos modelos de IA em conjugação com as *guidelines* terapêuticas atualizadas, tornar-se-á possível disponibilizar a informação de forma mais célere, promovendo o aconselhamento de um maior número de pessoas numa menor janela temporal, o que trará vantajosas melhorias na jornada de saúde do doente.

7 Conclusão

Os LLMs possuem um potencial inegável para revolucionar diversos aspetos da interação humana com a tecnologia de IA, particularmente na área da saúde. Estes modelos podem contribuir significativamente para analisar dados de utentes, prever resultados e identificar melhorias nas terapêuticas medicamentosas. No entanto, o seu uso também revelou desafios éticos ao nível da privacidade, da segurança e do impacto social destes modelos, derivado da possibilidade de viés e da falta de transparência nas decisões automatizadas.

A responsabilidade pelo conteúdo gerado pelos LLMs revela-se assim uma preocupação central. A problemática das “alucinações” da IA, através da transmissão de informações incorretas ou enganosas, representa graves riscos para o utilizador, especialmente no contexto do aconselhamento terapêutico. Assim, torna-se crucial assegurar a precisão e fiabilidade do conteúdo produzido, a partir de *guidelines* terapêuticas atualizadas e fidedignas.

Deste modo, conclui-se ser imperativo estabelecer diretrizes éticas claras e realizar uma maior investigação para garantir que estas tecnologias sejam utilizadas de forma segura e eficaz. Esta meta só pode ser alcançada através da combinação da inteligência humana com as capacidades tecnológicas dos LLMs, criando um equilíbrio que maximiza os benefícios e minimiza os riscos associados. Para isso, a integração dos LLMs no aconselhamento farmacêutico deve ser feita através de uma colaboração interdisciplinar estreita entre farmacêuticos, investigadores de IA e reguladores, com o intuito de desenvolver uma avaliação mais aprofundada dos modelos, de forma a promover maior confiança entre os profissionais de saúde e os utentes.

De outro ponto de vista, a implementação responsável dos LLMs no aconselhamento automatizado de medicamentos requer também uma avaliação contínua do desempenho dos modelos, com supervisão de farmacêuticos, para a identificação de possíveis vieses e aplicação de métodos de mitigação, de modo a garantir a imparcialidade e relevância da informação. Para isso, é necessário um esforço coletivo de forma a garantir a transparência, a validação das informações e a proteção da privacidade dos utilizadores.

A IA tem a capacidade de facilitar o serviço farmacêutico, não obstante, necessita de um compromisso contínuo com a ética, a responsabilidade e a colaboração interdisciplinar, de modo a garantir que estes avanços tecnológicos resultem em benefícios reais e seguros para a sociedade. Tendo isso em consideração, salienta-se a necessidade de estudos contínuos que acompanhem as inovações, de forma a aumentar a transparência dos LLMs e conseguir integrar um *feedback* contínuo quer dos utentes como dos profissionais de saúde. Estudos longitudinais que sigam o impacto de LLMs implementados na prática da farmácia também poderão ser valiosos para compreender as suas implicações da utilização a longo prazo.

Por fim, realçar que a responsabilidade partilhada e a contínua vigilância ética são pontos essenciais para a integração bem-sucedida e confiável de LLMs na prática farmacêutica, possibilitando uma fusão entre o papel fulcral do farmacêutico e o poder facilitador dos LLMs.

Referências Bibliográficas

1. Birhane A, Kasirzadeh A, Leslie D, Wachter S. Science in the age of large language models. *Nature Reviews Physics*. 2023; 5, 277–280. Available from: <https://doi.org/10.1038/s42254-023-00581-4>.
2. Chang Y, Wang X, Wang J, Wu Y, Yang L, Zhu K, Xie X. A survey on evaluation of large language models. *ACM Transactions on Intelligent Systems and Technology*, Cornell University, Arxiv. 2024; 15(3), 1-45. Available from: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2307.03109>.
3. Li Y, Du M, Song R, Wang X, Wang Y. A survey on fairness in large language models. Cornell University, Arxiv. 2024. Available from: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2308.10149>.
4. Bernardo I. Large Language Models: todos usam, poucos sabem o que significa. *Expresso*. 2024 [Internet]. Available from: <https://expresso.pt/opiniaao/2024-03-12-Large-Language-Models-todos-usam-poucos-sabem-o-que-significa-3f47c815>.
5. Naveed H, Khan AU, Qiu S, Saqib M, Anwar S, Usman M, Akhtar N, Barnes N, Mian A. A Comprehensive Overview of Large Language Models. Cornell University, Arxiv. 2023. Available from: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2307.06435>.
6. Foote KD. A Brief History of Large Language Models. *Dataiversity*. 2023 [Internet]. Available from: <https://www.dataiversity.net/a-brief-history-of-large-language-models/>.
7. Norouzi A. The brief history of Large Language Models: A Journey from ELIZA to GPT-4 and Google Bard. *Medium*. 2023 [Internet]. Available from: <https://levelup.gitconnected.com/the-brief-history-of-large-language-models-a-journey-from-eliza-to-gpt-4-and-google-bard-167c614af5af>.
8. Saphra N, Fleisig E, Cho K, Lopez A. First Tragedy, then Parse: History Repeats Itself in the New Era of Large Language Models. Cornell University, Arxiv. 2023. Available from: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2311.05020>.
9. OpenIA. Research: Better language models and their implications. 2019 [Internet]. Available from: <https://openai.com/research/better-language-models>.

10. OpenIA. Research: GPT-4 is OpenAI's most advanced system, producing safer and more useful responses. 2024 [Internet]. Available from: <https://openai.com/gpt-4>.
11. Rijmenam M. Exploring AI: Impact and Ethics of Large Language Models & Persuasive Bots. The Digital Speaker. 2023 [Internet]. Available from: <https://www.thedigitalspeaker.com/ai-ethics-large-language-models-persuasive-bots/>.
12. Han H. Potential Benefits of Employing Large Language Models in Research in Moral Education and Development. Cornell University, Arxiv. 2023; 1-16. Available from: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2306.13805>.
13. Sajid H. 8 Ethical Considerations of Large Language Models LLM like GPT-4, 2023 [Internet]. Available from: <https://www.unite.ai/pt/8-ethical-considerations-of-large-language-models-llm-like-gpt-4/>.
14. Devlin J, Chang MW, Lee K, Toutanova K. BERT: Pre-training of Deep Bidirectional Transformers for Language Understanding. Cornell University, Arxiv. 2018. Available from: <https://doi.org/10.48550/arXiv.1810.04805>.
15. OpenIA. ChatGPT. 2022 [Internet]. Available from: <https://openai.com/chatgpt>.
16. Meta. Llama models and tools. 2023 [Internet]. Available from: <https://llama.meta.com/>.
17. Liu Y, Han T, Ma S, Zhang J, Yang Y, Tian J, He H, Li A, He M, Liu Z, Wu Z, Zhao L, Zhu D, Li X, Qiang N, Shen D, Liu T, Ge B. Summary of ChatGPT-Related research and perspective towards the future of large language models. Meta-Radiology. 2023; 1(2), 100017, 2950-1628. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metrad.2023.100017>.
18. Javaid M, Haleem A, Singh RP. ChatGPT for healthcare services: An emerging stage for an innovative perspective. BenchCouncil Transactions on Benchmarks, Standards and Evaluations. 2023; 3(1), 100105, 2772-4859. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tbench.2023.100105>.
19. De Angelis L, Baglivo F, Arzilli G, Privitera GP, Ferragina P, Tozzi AE, Rizzo C. ChatGPT and the rise of large language models: the new AI-driven infodemic threat in public health. Frontiers in Public Health. 2023; 11, 1166120. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1166120>.

20. Bilan M. Responsible Generative AI: Limitations, Risks, and Future Directions of Large Language Models (LLMs) Adoption. Master of Code. 2023 [Internet]. Available from: <https://masterofcode.com/blog/generative-ai-limitations-risks-and-future-directions-of-llms>.
21. Lee K. Building Domain-Specific LLMs: Examples and Techniques. Kili Tehcnology. 2023 [Internet]. Available from: <https://kili-technology.com/large-language-models-llms/building-domain-specific-llms-examples-and-techniques>.
22. Gohil D. LLM Fine-Tuning Strategies for Domain-Specific Applications. DZone. 2023 [Internet]. Available from: <https://dzone.com/articles/llm-fine-tuning-strategies-for-domain-specific-app>.
23. Banjara B. A Comprehensive Guide to Fine-Tuning Large Language Models. Analytics Vidhya. 2024 [Internet]. Available from: <https://www.analyticsvidhya.com/blog/2023/08/fine-tuning-large-language-models/>.
24. Luo G, Chesi G, Song X, Yang X. Intelligent Modeling and Verification. Journal of Applied Mathematics, Hindawi Publishing Corporation. 2013; 2013, 791363. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/791363>.
25. Hardi I. The Benefits of Consuming Large Language Models (LLMs) like ChatGPT. Bootcamp. 2023 [Internet]. Available from: <https://bootcamp.uxdesign.cc/the-benefits-of-consuming-large-language-models-llms-like-chatgpt-5ac4f3957d24>.
26. Almeida G. Exame: IA vai eliminar quase meio milhão de empregos em Portugal na próxima década. Mas vai criar mais de 400 mil. Visão. 2024 [Internet]. Available from: <https://visao.pt/atualidade/2024-03-15-ia-vai-eliminar-quase-meio-milhao-de-empregos-em-portugal-na-proxima-decada-mas-vai-criar-mais-de-400-mil/>.
27. Silva DC. ChatGPT e os modelos de LLMs: nem tudo o que reluz é ouro. Observador. 2023 [Internet]. Available from: <https://observador.pt/opiniao/chatgpt-e-os-modelos-de-llms-nem-tudo-o-que-reluz-e-ouro/>.
28. EPRS (European Parliamentary Research Service). The ethics of artificial intelligence: Issues and initiatives. Study: Panel for the Future of Science and Technology. PE 634.452. 2020 [Internet]. Available from: [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2020/634452/EPRS_STU\(2020\)634452_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2020/634452/EPRS_STU(2020)634452_EN.pdf).

29. Williams K. A blueprint for responsible innovation with Large Language Models. Pluralsight. 2024 [Internet]. Available from: <https://www.pluralsight.com/resources/blog/data/responsible-innovation-llms#global-perspectives>.
30. Harrer S. Attention is not all you need: the complicated case of ethically using large language models in healthcare and medicine. eBioMedicine. 2023; 90, 104512, 2352-3964. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104512>.
31. Fiske A, Henningsen P, Buyx A. Your Robot Therapist Will See You Now: Ethical Implications of Embodied Artificial Intelligence in Psychiatry, Psychology, and Psychotherapy. J Med Internet Res. 2019; 21(5), 13216. Available from: <https://doi.org/10.2196/13216>.
32. Hill MR. Hallucinating Machines: Exploring the ethical implications of generative language models. Victoria University of Wellington. 2023 [Internet]. Available from: https://openaccess.wgtn.ac.nz/articles/thesis/Hallucinating_Machines_Exploring_the_ethical_implications_of_generative_language_models/24180456.
33. Larroque S. Life Sciences Meet the Challenges of Large Language Models. Iliomad Health Data. 2023 [Internet]. Available from: <https://www.iliomad.fr/post/life-sciences-meet-the-challenges-of-large-language-models-and-foundation-models>.
34. Li H, Moon JT, Purkayastha S, Celi LA, Trivedi H, Gichoya JW. Ethics of large language models in medicine and medical research. The Lancet, Digital Health. 2023; 5(6), 333–335. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(23\)00083-3](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(23)00083-3).
35. European Commission. Shaping Europe’s digital future: AI Act. Policies. 2024 [Internet]. Available from: <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/policies/regulatory-framework-ai>.
36. Pequenino K. Lei da IA adotada na UE. Entrevista: O que mudou em cinco anos de discussões. O Público. 2024 [Internet]. Available from: <https://www.publico.pt/2024/03/13/tecnologia/entrevista/lei-ia-adoptada-ue-mudou-cinco-anos-discussoes-2083376>.
37. Karimian G, Petelos E, Evers S. The ethical issues of the application of artificial intelligence in healthcare: a systematic scoping review. AI Ethics. 2022; 2, 539-551. Available from: <https://doi.org/10.1007/s43681-021-00131-7>.

38. Amugongo LM, Kriebitz A, Boch A, Lütge C. Operationalising AI ethics through the agile software development lifecycle: a case study of AI-enabled mobile health applications. *AI Ethics*. 2023; 1-18. Available from: <https://doi.org/10.1007/s43681-023-00331-3>.
39. Alowais SA, Alghamdi SS, Alsuhebany N, Alqahtani T, Alshaya AI, Almohareb SN, Aldairem A, Alrashed M, Saleh KB, Badreldin HA, Al Yami MS, Al Harbi S, Albekairy AM. Revolutionizing healthcare: the role of artificial intelligence in clinical practice. *BMC Medical Education*. 2023; 23(1): 689. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12909-023-04698-z>.
40. Bhutanadhu K. The Impact of Large Language Models on Medical Text Analysis. *Analytics Vidhya*. 2023 [Internet]. Available from: <https://www.analyticsvidhya.com/blog/2023/10/the-impact-of-large-language-models-on-medical-text-analysis/>.
41. Bommasani R, Hudson DA, Adeli E, Altman R, Arora S, Arx S, Bernstein MS, Bohg J, Bosselut A et al. On the Opportunities and Risks of Foundation Models. Cornell University, Arxiv. 2022. Available from: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2108.07258>.
42. Koome B. How Healthcare Ai Applications Help Providers Improve Patient Engagement – Report. *Cryptopolitan*. 2024 [Internet]. Available from: <https://www.cryptopolitan.com/how-healthcare-ai-applications-help-provider/>.
43. Senbekov M, Saliev T, Bukeyeva Z, Almabayeva A, Zhanaliyeva M, Aitenova N, Toishibekov Y, Fakhradiyev I. The Recent Progress and Applications of Digital Technologies in Healthcare: A Review. *International journal of telemedicine and applications*. 2020; 8830200. Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/8830200>.
44. Briganti G. A clinician's guide to large language models. *Future Medicine AI*. 2023; 1 (1). Available from: <https://doi.org/10.2217/fmai-2023-0003>.
45. Yang R, Tan TF, Lu W, Thirunavukarasu AJ, Ting DSW, Liu N. Large language models in healthcare: Development, applications, and challenges. *Health Care Science*. 2023; 2(4), 255-263. Available from: <https://doi.org/10.1002/hcs2.61>.
46. Trengove M, Vandersluis R, Goetz L. Response to *Attention is not all you need: the complicated case of ethically using large language models in healthcare and medicine*.

- EBioMedicine. 2023; 93, 104671. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104671>.
47. Arif A. The Power of Medical Large Language Models in Healthcare. John Snow Labs. 2024 [Internet]. Available from: <https://www.johnsnowlabs.com/the-power-of-medical-large-language-models-llms-in-healthcare/>.
48. ReDawn AI. Revolutionising Counseling: AI for Personalised Advice. ReDawn AI. 2024 [Internet]. Available from: <https://www.linkedin.com/pulse/revolutionising-counseling-ai-personalised-advice-redawnai-rkzrf/>.
49. Kunitsu Y. The Potential of GPT-4 as a Support Tool for Pharmacists: Analytical Study Using the Japanese National Examination for Pharmacists. JMIR Med Educ. 2023; 9, 48452. Available from: <https://doi.org/10.2196/48452>.
50. Snoswell CL, Falconer N, Snoswell AJ. Pharmacist vs machine: Pharmacy services in the age of large language models. Research in social and administrative pharmacy (RSAP). 2023; 19(6), 843–844. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2023.03.006>.
51. Davies LE, Spiers G, Kingston A, Todd A, Adamson J, Hanratty B. Adverse Outcomes of Polypharmacy in Older People: Systematic Review of Reviews. Journal of the American Medical Directors Association. 2020; 21(2), 181–187. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.10.022>.
52. DGS (Direção Geral da Saúde). Norma Clínica: Duração de Terapêutica Antibiótica em Patologia Infeciosa. SNS. 2022.
53. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Recomendações sobre Antibioterapia. Infarmed. 2018.
54. Resumo das Características do Medicamento: Claritromicina. Infarmed. 2021.
55. OpenIA. ChatGPT4: Pharmacy. 2024 [Internet]. Available from: <https://chatgpt.com/>.