

# **Desafios Éticos da Medicina de Precisão Aplicados à Oncologia – Revisão Sistemática**

**Catarina Gomes Gonçalves**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientador: Mestre Dr. Abel García Abejas, MD

**fevereiro de 2024**



## **Declaração de Integridade**

Eu, Catarina Gomes Gonçalves, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição a42111 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 09 /02 /2024

*Catarina Gomes Gonçalves*

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)



## **Dedicatória**

A ti, querida avó que acompanhaste a minha evolução desde criança.

Por me ensinares o valor e a fragilidade da vida humana.

A ti, querida mãe que és a razão pela qual estou aqui hoje. A tua força, coragem e determinação são a fonte da minha inspiração e o motivo pelo qual me tento superar a cada dia. Um obrigada não chega para expressar a gratidão que sinto por todas as oportunidades que me proporcionaste. Espero continuar a seguir um caminho pautado pela humanidade e compaixão pelo próximo de modo a tornar-me num exemplo para os outros, tal como tu és para mim.



## **Agradecimentos**

À minha família, em especial à minha mãe que sempre me incentivou a lutar pelos meus sonhos, independentemente das dificuldades.

Aos amigos que se tornaram um refúgio nesta cidade que nos acolheu durante seis longos anos.

A todos aqueles que acompanharam, não só o meu percurso académico, mas também o meu desenvolvimento enquanto pessoa. Aos que me ensinaram e me desafiaram a ir mais além.

Ao meu orientador, Mestre Dr. Abel Abejas pelo voto de confiança para desenvolver este projeto, por toda a disponibilidade e apoio demonstrados.



## **Prefácio**

*“Eterno é aquele, que passa na multidão, e continua lado a lado com a sua convicção.”*

- Catarina Gomes Gonçalves



## Resumo

**Introdução:** A medicina de precisão, também conhecida como medicina personalizada é uma área em constante evolução que tem impactado positivamente a abordagem dos doentes nas mais diversas áreas da medicina, incluindo a oncologia. Ao integrar as características individuais de cada doente, incluindo fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida, a medicina de precisão permite melhorar a rapidez e eficácia, não só dos diagnósticos, mas também dos tratamentos. Esta abordagem holística do doente contribui para a humanização da medicina, tendo o potencial de aumentar os *outcomes* em saúde. De referir, ainda, o crescente papel da medicina de precisão no que diz respeito à área da prevenção. No entanto, com o desenvolvimento da medicina de precisão várias questões éticas se levantam, nomeadamente, ao nível da privacidade e confidencialidade dos dados genéticos dos doentes, do consentimento informado, da autonomia e da equidade no acesso a esta prática.

**Objetivo:** Abordar os desafios éticos da medicina de precisão na área da oncologia.

**Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática com pesquisa nas bases de dados *PubMed* e *Science Direct* de modo a encontrar artigos que respondessem à pergunta investigadora. Esta pesquisa abrangeu todos os artigos publicados entre 2013 e 2023. Todos os títulos e *abstracts* encontrados foram sistematicamente avaliados. Nesta pesquisa foram incluídos artigos com dados originais escritos em inglês, português e espanhol. Para a seleção dos estudos recorreu-se ao diagrama PRISMA. Os estudos considerados pertinentes foram lidos na íntegra e, posteriormente, confrontados com os critérios de inclusão e exclusão. Para cada estudo foi realizada uma tabela para extração de dados. Foram utilizados os critérios de *Hawker et al* para avaliar a qualidade dos estudos incluídos. Procedeu-se, ainda, à submissão na base de registo de protocolos e revisões sistemáticas PROSPERO (CRD42023477191).

**Resultados:** O total de 18 estudos foram incluídos nesta revisão sistemática, tendo em conta o cumprimento dos critérios de inclusão definidos. Existe heterogeneidade quanto às datas de publicação dos estudos, bem como à origem qualitativa dos mesmos. A maioria dos artigos provém da América (n=11), mais propriamente da América do Norte (n=10) perfazendo mais de 50% dos estudos incluídos nesta revisão sistemática. O princípio da autonomia é o mais abordado (94,4%), seguido do consentimento informado (88,9%) e da

privacidade (88,9%), justiça (77,8%), beneficência (61,1%), confidencialidade (38,9%), segurança (11,1%) e, por último, da equidade (5,6%) e não maleficência (5,6%). Os *outcomes* foram consensuais entre a maioria dos estudos analisados.

**Conclusão:** Os resultados presentes nesta revisão sistemática foram obtidos através de uma adequada estratégia de pesquisa, seleção de artigos e extração de dados. Foi verificada existência de heterogeneidade ao nível dos desafios éticos encontrados, sendo a autonomia o princípio bioético mais abordado, seguindo-se a temática do consentimento informado e privacidade, justiça, beneficência, confidencialidade, segurança, equidade e não maleficência, respetivamente. A crescente preocupação com a autonomia reflete a importância de respeitar a capacidade de escolha dos pacientes no que concerne à medicina de precisão, destacando a imprescindibilidade de uma comunicação transparente e eficaz. A relevância atribuída ao consentimento informado e à privacidade traduz a crucialidade de garantir a proteção dos dados genéticos.

Foi, igualmente, possível verificar que com vista a alcançar um julgamento ou ação moral coerente, é necessário recorrer a uma sólida fundamentação teórica juntamente com um profundo conhecimento sobre os princípios éticos, nomeadamente, a autonomia, beneficência, não maleficência e justiça. Apesar dos avanços notáveis na medicina de precisão, especialmente na oncologia, o futuro é incerto. O desafio crucial reside na capacitação de profissionais de saúde especializados, aptos a esclarecer os pacientes e gerir o progresso científico. Recomenda-se o aumento do conhecimento nesta área por meio de estudos que abordem os numerosos desafios éticos identificados.

## Palavras-chave

Ética; Medicina de Precisão; Oncologia.



## Abstract

**Introduction:** Precision medicine, also known as personalised medicine, is an ever-evolving field that has significantly impacted the patient-centred approach across various medical domains, including oncology. By integrating individual patient characteristics such as genetic, environmental and lifestyle factors, precision medicine not only enhances the speed and effectiveness of diagnoses, but also improves treatment outcomes. This holist approach to patient care contributes to the humanization of medicine, holding the potential to improve health outcomes. It is noteworthy to highlight the increasing role of precision medicine in the realm of prevention. However, as precision medicine continues to evolve, several ethical considerations arise, particularly concerning the privacy and confidentiality of patients' genetic data, informed consent, autonomy, and equitable access to this practice.

**Aim:** Addressing the ethical challenges of precision medicine in the field of oncology.

**Methods:** A systematic review was conducted by searching the PubMed and Science Direct databases to identify articles addressing the research question. This inquiry encompassed all articles published between 2013 and 2023. All titles and abstracts retrieved underwent systematic evaluation. Articles with original data, written in English, Portuguese, and Spanish, were included in this search. The PRISMA diagram guided the selection of studies. Relevant studies were thoroughly read, subsequently juxtaposed with the inclusion and exclusion criteria. A data extraction table was created for each study. Hawker et al.'s criteria were employed to assess the quality of the included studies. Additionally, submission to the PROSPERO database for systematic reviews and protocols was carried out.

**Results:** A total of 18 studies were included in this systematic review, considering the fulfillment of the defined inclusion criteria. There is heterogeneity regarding the publication dates and qualitative origin of the studies. The majority of articles are from the Americas (n=11), specifically from North America (n=10), comprising over 50% of the studies included in this systematic review. The principle of autonomy is the most addressed (94.4%), followed by informed consent (88.9%) and privacy (88.9%), justice (77.8%), beneficence (61.1%), confidentiality (38.9%), safety (11.1%), and finally, equity

(5.6%) and non-maleficence (5.6%). Outcomes were consistent among most of the analysed studies.

**Conclusion:** The results of this systematic review were obtained through an appropriate search strategy, article selection and data extraction. There was heterogeneity in terms of the ethical challenges encountered, with autonomy being the most frequently addressed bioethical principle, followed by informed consent and privacy, justice, beneficence, confidentiality, safety, equity, and non-maleficence, respectively. The growing concern with autonomy reflects the importance of respecting patients' ability to choose when it comes to precision medicine, highlighting the indispensability of transparent and effective communication. The importance given to informed consent and privacy reflects the importance of guaranteeing the protection of genetic data. It was also possible to verify that, in order to reach a coherent moral judgment or action, it is necessary to use a solid theoretical foundation together with a deep knowledge of ethical principles, namely autonomy, beneficence, non-maleficence and justice. Despite the remarkable advances in precision medicine, especially in oncology, the future is uncertain. The crucial challenge lies in training specialized health professionals who are able to enlighten patients and manage scientific progress. It is recommended to increase knowledge in this area through studies that address the numerous ethical challenges identified.

## Keywords

Ethics, Precision Medicine, Oncology.



# Índice

|  |       |
|--|-------|
| Declaração de Integridade  | iii   |
| Dedicatória  | v     |
| Agradecimentos   | vii   |
| Prefácio   | ix    |
| Resumo   | xi    |
| Palavras-chave   | xii   |
| Abstract   | xiv   |
| Keywords   | xv    |
| Índice   | xvii  |
| Lista de Figuras   | xix   |
| Lista de Tabelas   | xxi   |
| Lista de Acrónimos   | xxiii |
| 1. Introdução  | 1     |
| 2. Metodologia   | 3     |
| 2.1. Objetivo  | 3     |
| 2.2. Pergunta Investigadora  | 3     |
| 2.3. Desenho da revisão  | 3     |
| 2.4. Processo de pesquisa  | 4     |
| 2.5. Critérios de Seleção  | 5     |
| 2.6. Seleção de estudos  | 5     |
| 2.7. Extração de dados   | 6     |
| 2.8. Qualidade dos artigos   | 10    |
| 3. Resultados  | 15    |
| 3.1. Características dos estudos revistos  | 15    |
| 3.2. Princípios e valores éticos subjacentes à prática da medicina de<br>precisão na oncologia | 16    |
| 3.3. Obstáculos que dificultam a resolução dos desafios éticos                                 | 17    |
| 4. Discussão   | 19    |
| 5. Conclusão   | 27    |
| 6. Referências Bibliográficas  | 29    |



## **Lista de Figuras**

Figura 1 – Diagrama PRISMA do processo de seleção dos estudos

6



## Lista de Tabelas

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1 - Critérios de inclusão e exclusão   | 5  |
| Tabela 2 - Síntese dos artigos selecionados   | 7  |
| Tabela 3 - Qualidade dos artigos  | 11 |
| Tabela 4 - Distribuição geográfica dos artigos incluídos na revisão sistemática         | 16 |
| Tabela 5 - Princípios e valores éticos abordados e número de referências bibliográficas | 16 |



## Lista de Acrónimos

|          |   |
|----------|---|
| DNA      | <i>Deoxyribonucleic acid</i>  |
| EUA      | Estados Unidos da América   |
| GWAS     | <i>Genome-wide association study</i>                                      |
| NGS      | <i>Next Generation Sequencing</i>   |
| NIH      | <i>National Institutes of Health</i>                                      |
| PEO      | <i>Population, Exposure, Outcome</i>                                      |
| PRISMA   | <i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses</i> |
| PROSPERO | <i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>           |
| RNA      | <i>Ribonucleic acid</i>   |



## Introdução

A medicina de precisão, também conhecida como medicina personalizada ou medicina genômica tem sido impulsionada pelos marcados avanços ao nível da genética e da genómica. (1,2) A genética médica é definida como o estudo dos genes, sua identificação e utilização na prática clínica e, engloba desde marcadores destinados a terapias medicamentosas, até ao reconhecimento ou predisposição para certas doenças e à personalização de tratamentos. (3)

Ao longo das últimas décadas tem-se assistido a uma série de progressos no âmbito da medicina personalizada, uma área que deriva da compreensão e do estudo da própria anatomia, fisiologia, bioquímica e farmacologia. (4) Neste processo, múltiplos genes foram identificados, o que explica as diferenças e semelhanças entre a espécie humana, as suas patologias, e as respostas a essas mesmas patologias e respetivos tratamentos. (5)

Atualmente, é inegável o papel da medicina de precisão ao nível do desenvolvimento de terapêuticas direcionadas para o cancro, terapêuticas estas que visam otimizar as intervenções, minimizando a iatrogenia e as despesas médicas a longo prazo. (6,7) Várias abordagens têm sido usadas ao longo dos anos no que se refere ao tratamento do cancro, incluindo cirurgia, radiação e tratamentos farmacológicos. (8) A abordagem personalizada atual denota uma variedade de métodos focados na identificação do risco de cancro de uma determinada população, na execução de testes de biomarcadores com o objetivo de identificar terapêuticas alvo, no reconhecimento de genes envolvidos à resposta aos medicamentos (farmacogenética) e na análise de tecidos para detetar recorrência antes do aparecimento de sintomas. A caracterização molecular de um tumor com a finalidade de selecionar a terapia mais adequada mediante uma análise farmacogenómica cuidada, demonstra a importância de perspetivar o doente do ponto de vista do seu genoma. (9,10)

Neste sentido, existe um grande envolvimento por parte dos investigadores com o intuito de perceber a complexidade e a genética do cancro. Através do uso do perfil molecular de um indivíduo, a medicina de precisão possibilita uma abordagem centrada no doente, orientando-o ao nível da prevenção, diagnóstico, tratamento e prognóstico. (11,12)

A caracterização dos perfis moleculares e genéticos dos pacientes é conseguida por meio de testes diagnósticos. Estes testes envolvem tecnologias capazes de identificar alterações no

DNA e RNA, modificações epigenéticas, vias de sinalização alteradas e biomarcadores tumorais. O uso destes testes requer uma avaliação constante, juntamente com um restrito controle de qualidade, padronização e aprovação por parte das organizações regulatórias da saúde. O futuro da oncologia será particularmente impactado pelo potencial das tecnologias genómicas emergentes, de entre as quais se destaca a sequenciação do DNA, conhecida como sequenciação de nova geração (NGS). (9,13,14)

A sequenciação do genoma humano, concluída em 2003, aliada ao surgimento de novas plataformas tecnológicas, possibilitaram a recolha de um volume de dados genéticos sem precedentes. (3) Consequentemente, surge a preocupação com a anonimização destes dados e a sua segurança. (6,15)

No entanto, as questões éticas não se prendem somente com a utilização da informação genética, mas com a forma como esta é adquirida e com o facto de se recorrer à utilização de material humano para o avanço do conhecimento científico. Afinal, de quem são estes genes? A quem pertence o nosso DNA? (5,15)

Para além destas inquietações, é ainda alvo de reflexão o respeito pelos participantes dos estudos genéticos, a sua privacidade e o equilíbrio entre os objetivos da pesquisa e a responsabilidade dos investigadores. (1,16)

Associadas a estes dilemas, surgem outras preocupações quanto ao futuro da medicina de precisão, nomeadamente, ao nível do custo, da segurança da informação genética e, também, da disponibilidade e competência de profissionais diferenciados com capacidade de manusear os dados e algoritmos gerados. (2,6,17,18)

## 2. Metodologia

### 2.1. Objetivo

Abordar os desafios éticos da medicina de precisão na área da oncologia.

### 2.2. Pergunta Investigadora

PEO é uma ferramenta que auxilia na construção de uma pergunta de investigação, sendo um grande auxílio na elaboração de uma revisão sistemática. PEO representa um acrónimo P:*Population/participants*, E:*Exposure*, O:*Outcomes/Results*.

**P:** *Participants/População* (Indivíduos com risco de desenvolver cancro ou doentes oncológicos que receberam ou foram candidatos a receber intervenções baseadas na medicina de precisão. Inclui doentes de diferentes faixas etárias, tipos de cancro e estadios da doença).

**E:** *Exposure/Exposição* (Aplicação da medicina de precisão na prevenção, tratamento e diagnóstico de doentes oncológicos/indivíduos com risco de desenvolver cancro).

**O:** *Outcome/Resultados* (Identificação e análise dos desafios éticos enfrentados na aplicação da medicina de precisão na oncologia. Esses desafios podem englobar questões relacionadas com o consentimento informado, tomada de decisão, privacidade, segurança dos dados genéticos e equidade no acesso).

Pergunta investigadora: Quais são os principais desafios éticos enfrentados na aplicação da medicina de precisão em oncologia e como esses desafios são abordados na literatura científica?

### 2.3. Desenho da revisão

Esta revisão sistemática foi desenvolvida de acordo com a metodologia PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews*).

## 2.4. Processo de pesquisa

A pesquisa foi realizada em duas bases de dados, *PubMed* e *Science Direct*, com a finalidade de encontrar artigos que dessem resposta à pergunta investigadora. Esta pesquisa foi realizada entre julho de 2023 e outubro de 2023, tendo abrangido todos os artigos publicados entre 2013 e 2023. A revisão de literatura foi efetuada mediante as *Guidelines PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews*. Nesta pesquisa foram incluídos artigos com dados originais escritos em português, inglês e espanhol.

Foi desenvolvida uma combinação de Posição Médica (MeSH), títulos de sujeitos e palavras-chave para conduzir a pesquisa com os operadores booleanos. Para além disso, sinónimos ou abreviaturas consideradas adequadas foram adicionadas aos termos de pesquisa. Os termos de pesquisa foram, posteriormente, adaptados para cada base de dados utilizada, usando a combinação de palavras-chave: (("ethics" OR "ethical challenges" OR "ethical issues") AND ("precision medicine" OR "personalized medicine") AND ("oncology" OR "medical oncology" OR "cancer patients"))).

Na *PubMed* recorreu-se à utilização de pesquisa avançada, tendo sido escolhida na caixa de consulta MeSH *Terms*. Foram utilizadas as associações ("Personalized precision medicine" OR PPM OR "Precision Medicine" OR "Personalized Medicine" OR "Individualized Medicine" OR "P Health" OR "Predictive Medicine" OR Theranostic\*) AND ("Medical Oncology" OR "Clinical Oncology" OR oncology OR "precision oncology") AND (Ethic\* OR "Ethical Issue\*" Or "Situational Ethics" OR "Moral Polic\*" OR bioethic\* OR "code\* of ethic\*" OR "Ethical Analysis" OR "Ethics Committee\*" OR "Professional Ethics" OR "Ethical Review" OR "ethical challenge\*" OR "Ethical decisionmaking").

A pesquisa nas bases de dados eletrónicas *PubMed* e *Science Direct* permitiu a identificação de 3091 resultados. Posteriormente, procedeu-se à identificação dos duplicados, tendo-se identificado 163 resultados. Após remoção dos duplicados obteve-se um total de 2928 artigos, dos quais se procedeu à leitura do título e *abstract*. Dos 2928 títulos e *abstracts* avaliados, excluíram-se 2887, por não estarem relacionados com a pergunta investigadora e não serem considerados relevantes, restando 41 artigos. Estes 41 artigos foram considerados potencialmente elegíveis após leitura dos títulos e *abstracts*. No entanto, não foi possível recuperar 2 dos artigos referidos, tendo restado 39.

De seguida, procedeu-se à importação manual dos 39 artigos para o *software Mendeley Desktop*. Após leitura integral dos 39 artigos e aplicação da escala de *Hawker et al*, para avaliação da qualidade dos estudos, 18 cumpriam os critérios de inclusão, tendo sido incluídos nesta Revisão Sistemática.

## 2.5. Critérios de Seleção

Tabela 1. Critérios de inclusão e exclusão.

| Inclusão   | Exclusão   |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artigos publicados e revistos por pares (artigos de revisão e artigos de pesquisa).</li> <li>• Estudos que abordem especificamente os desafios éticos da medicina de precisão na oncologia.</li> <li>• Artigos que forneçam análise e discussão detalhada sobre os desafios éticos da medicina de precisão, incluindo as suas implicações práticas e considerações teóricas.</li> <li>• Artigos que abrangem uma variedade de abordagens da medicina de precisão, como terapia direcionada, medicina personalizada e medicina de precisão baseada no genoma.</li> <li>• Estudos que envolvam pacientes oncológicos de diferentes faixas etárias, tipos de cancro e estádios da doença.</li> <li>• Estudos que envolvam indivíduos com predisposição para desenvolver cancro.</li> <li>• Estudos que considerem diferentes perspetivas sobre a medicina de precisão, incluindo a dos doentes, profissionais de saúde e investigadores.</li> <li>• Artigos com data de publicação entre 2013 e 2023.</li> <li>• Livros</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudos que abordem a aplicação da medicina de precisão na oncologia pediátrica.</li> <li>• Comentários, artigos de opinião e resumos de conferências.</li> <li>• Teses/dissertações.</li> <li>• Revisões sistemáticas.</li> <li>• Meta-análises.</li> <li>• Artigos que não estejam em português, inglês ou espanhol.</li> <li>• Estudos duplicados.</li> <li>• Artigos com data de publicação anterior a 2013.</li> <li>• Indivíduos que tenham um tipo de cancro específico.</li> <li>• Indivíduos que não tenham predisposição para desenvolver cancro ou diagnóstico de cancro.</li> </ul> |

## 2.6. Seleção dos estudos

Após a realização da pesquisa, procedeu-se à importação manual de todos os artigos para o *software Rayyan*. Através da ferramenta de localizar deste *software*, os artigos duplicados foram eliminados. Seguidamente, efetuou-se a avaliação sistemática de todos os títulos e *abstracts* encontrados, tendo em conta os critérios de seleção, com eliminação dos artigos irrelevantes, artigos sem *abstract* e artigos que não foram recuperados na sua totalidade. De seguida, foi realizada leitura integral dos artigos considerados relevantes, os quais foram, posteriormente, confrontados com os critérios de inclusão e exclusão. Estes foram importados para o *software Mendeley Desktop*. O diagrama PRISMA (Figura 1 – Diagrama PRISMA do processo de seleção dos estudos) sintetiza as etapas de seleção de artigos e as características dos estudos excluídos. (19)

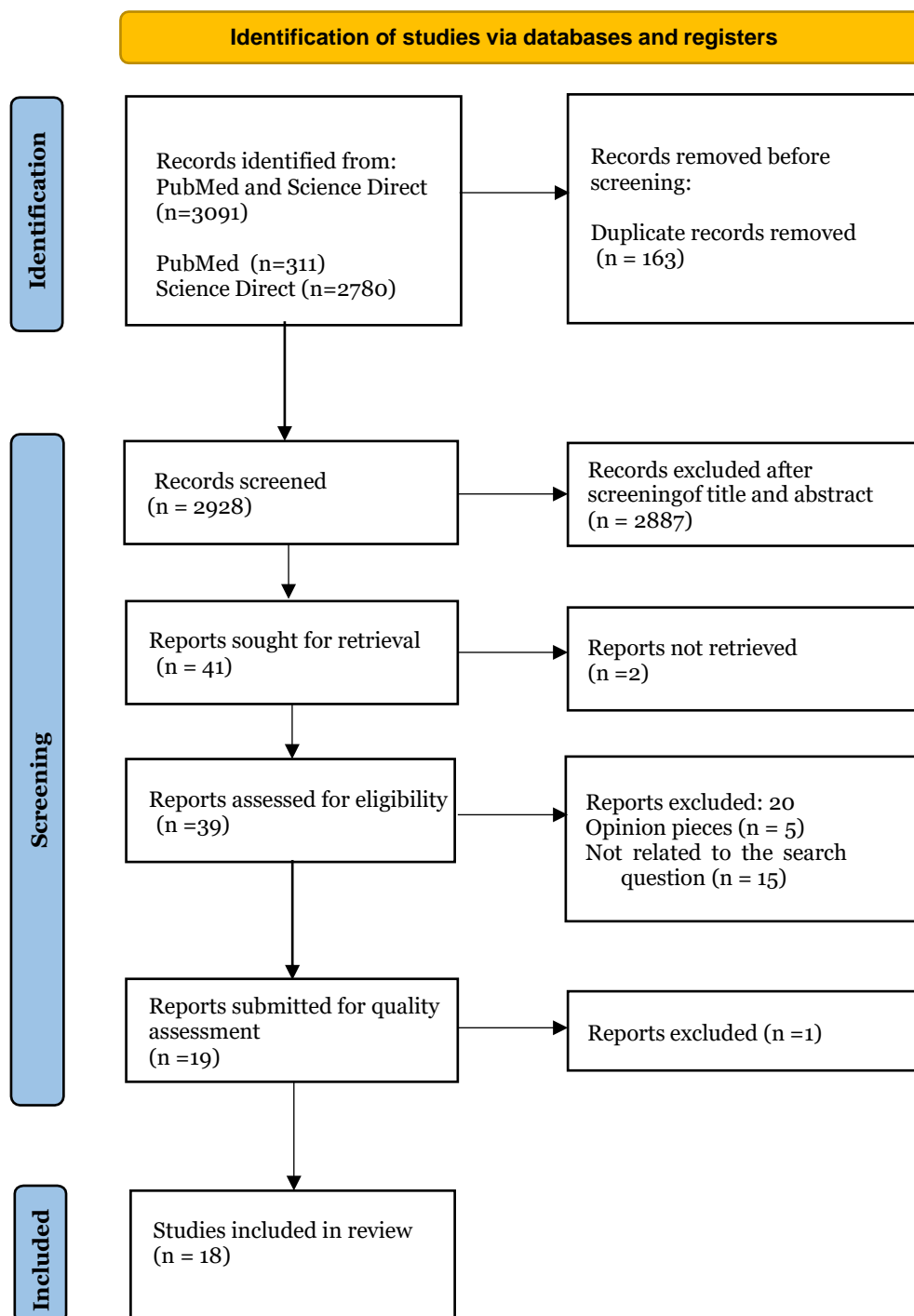


Figura 1. Diagrama PRISMA do processo de seleção dos estudos.

## 2.7. Extração de dados

Com o objetivo de facilitar o processo de extração de dados e a validação dos resultados, foram criadas tabelas para cada estudo incluído na revisão. Estas tabelas incluíam as seguintes informações: autores, título do artigo, ano de publicação, objetivo do estudo e jornal publicado.

Tabela 2. Síntese dos artigos selecionados.

| Autor(es)  | Título do artigo/capítulo  | Ano da publicação | Objetivo do estudo / capítulo  | Jornal / Publicação / Capítulo do Livro   |
|--|--|-------------------|--|---|
| Jeffrey S. Farroni, Jessica A. Moore and Colleen M. Gallagher. (25)<br><b>Texas, EUA</b>                                 | An Ethical Framework for Disclosing Individual Genetic Findings to Patients, Research Participants, and Relatives.       | 2017              | Abordar questões éticas e práticas relacionadas à divulgação de descobertas genéticas aos pacientes, participantes de pesquisa e seus familiares.  | Ethical Challenges in Oncology: Patient Care, Research, Education, and Economics. |
| Anne Kerr, Rosemary L. Hill, Christopher Till. (21)<br><b>Reino Unido</b>  | The limits of responsible innovation: Exploring care, vulnerability and precision medicine                               | 2018              | Exploração crítica das conceitualizações da responsabilidade, cuidado e vulnerabilidade em relação às abordagens contemporâneas da Inovação Responsável.   | Technology in Society   |
| Nardeep Naithani, Amar Tej Atal, T.V.S.V.G.K. Tilak, Biju Vasudevan, Pratibha Misra, Sharmila Sinha. (6)<br><b>Índia</b> | Precision medicine: Uses and challenges  | 2021              | Avaliar o impacto da medicina de precisão na prática médica, com foco nos avanços no tratamento oncológico. Identificar os desafios atuais nesta área.   | Medical Journal Armed Forces India  |
| Gustavo Rosa Gameiro, Viktor Sinkunas, Gabriel Romero Liguori, José Otavio Costa Auler-Júnior. (31)<br><b>Brasil</b>     | Precision medicine: Changing the way we think about healthcare   | 2018              | Discutir o impacto do uso da genética e genômica no processo de cuidado, bem como na educação médica, pesquisa clínica e questões éticas.  | Clinics   |
| Andrew Blix, RN, BSN, BS. (3)<br><b>Flórida, EUA</b>   | Personalized medicine, genomics, and pharmacogenomics: A primer for nurses   | 2014              | Explorar o papel da medicina de precisão e da genômica na oncologia, bem como, as questões éticas e legais que lhe são inerentes.  | Clinical Journal of Oncology Nursing  |
| Colleen Lemoine. (26)<br><b>Nova Orleans, EUA</b>  | Precision medicine for nurses: 101   | 2014              | Fornecer uma visão geral sobre a medicina de precisão, suas considerações éticas e implicações para os enfermeiros.  | Seminars in Oncology Nursing  |
| Nathalie Egalite, Iris Jaitovich Groisman & Beatrice Godard. (9)<br><b>Canadá</b>  | Personalized medicine in oncology: Ethical implications for the delivery of healthcare                                   | 2014              | Análise ética da medicina de precisão na oncologia, com enfoque no tratamento e justiça na alocação de recursos.   | Personalized Medicine   |
| Robin N. Fiore and Kenneth W. Goodman. (27)<br><b>Flórida, EUA</b>   | Precision medicine ethics: Selected issues and developments in next-generation sequencing, clinical oncology, and ethics | 2016              | Analisar os desenvolvimentos recentes relacionados à Iniciativa de Medicina de Precisão lançada pelo National Institutes of Health em 2015, focando-se nas questões éticas centrais da genômica e respetiva abordagem. | Current Opinion in Oncology   |
| Shoko Vos, Johannes J.M. van Delden, Paul J. van Diest, and Annelien L. Bredenoord. (22)<br><b>Países Baixos</b>         | Moral Duties of Genomics Researchers: Why Personalized Medicine Requires a Collective Approach                           | 2017              | Fornecer uma visão geral sobre os deveres morais atribuídos aos investigadores na área da genômica e oferecer sugestões para o avanço responsável da medicina de precisão na oncologia.                                | Trends in Genetics  |

Desafios Éticos da Medicina de Precisão Aplicados à Oncologia – Revisão Sistemática

|  |  |      |   |  |
|--|--|------|---|--|
| Eline M. Bunnik, Wybo J. Dondorp, Annelien L. Bredenoord, Guido de Wert, Martina C. Cornel. (23)<br><b>Países Baixos</b> | Mainstreaming informed consent for genomic sequencing: A call for action   | 2021 | Abordar as considerações éticas e os desafios associados à maior disponibilidade da sequenciação genômica no tratamento do cancro.  | European Journal of Cancer   |
| Michelle L. McGowan, Richard A. Settersten Jr, Eric T. Juengst, Jennifer R. Fishman. (24)<br><b>Canadá</b>               | Integrating genomics into clinical oncology: Ethical and social challenges from proponents of personalized medicine                      | 2014 | Avaliar como as várias entidades envolvidas na promoção, monitorização e fornecimento da medicina de precisão, compreendem os desafios da integração de testes genómicos e terapias direcionadas na oncologia clínica.  | Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations                          |
| R.G. Dumitrescu. (28)<br><b>Washington, EUA</b>  | Cancer Genetic Screening and Ethical Considerations for Precision Medicine   | 2017 | Fornecer uma compreensão abrangente da medicina de precisão na oncologia, abordando os aspetos científicos e tecnológicos dos testes genéticos, bem como as considerações éticas associadas à sua implementação.        | Progress and Challenges in Precision Medicine                                    |
| Eva Caroline Winkler, Bartha Maria Knoppers. (32)<br><b>Alemanha e Canadá</b>  | Ethical challenges of precision cancer medicine  | 2022 | Discutir os aspetos éticos e legais relevantes no que diz respeito à medicina de precisão na oncologia.   | Seminars in Cancer Biology   |
| Gilberto Morgan, Philippe Aftimos, and Admad Awada. (33)<br><b>EUA e Bélgica</b>   | Current-day precision oncology: From cancer prevention, screening, drug development, and treatment - Have we fallenshort of the promise? | 2016 | Avaliar o status atual da medicina de precisão, examinando as suas forças, fraquezas e oportunidades ao nível da prevenção, rastreios e tratamento.   | Current Opinion in Oncology  |
| Stephanie Solomon. (29)<br><b>Missouri, EUA</b>  | Ethical Challenges to Next-Generation Sequencing   | 2015 | Explorar as considerações éticas decorrentes da crescente acessibilidade à informação genética dos pacientes, particularmente no contexto do avanço tecnológico, de que é exemplo a sequenciação de nova geração (NGS). | Clinical Genomics  |
| Susanne B. Haga. (1)<br><b>Carolina de Norte, EUA</b>  | Precision Medicine and Challenges in Research and Clinical Implementation  | 2017 | Fornecer uma visão geral da medicina de precisão, explorando o impacto dos avanços genéticos e genómicos, abordando as descobertas, desafios e questões atuais na área.   | Principles of Gender-Specific Medicine: Gender in the Genomic Era: Third Edition |
| Tyron C. Hoover and Aman Buzdar. (30)<br><b>Texas, EUA</b>   | Ethical Considerations in Human Subjects Research  | 2017 | Explorar as considerações éticas decorrentes dos avanços nos campos médico, tecnológico e científico na área da oncologia.  | Ethical Challenges in Oncology: Patient Care, Research, Education, and Economics |

|   |  |             |   |                                      |
|---|--|-------------|---|--------------------------------------|
| <p>Liliana Policiuc, Andreea Nutu, Oana Zanoaga, Nikolay Mehterov, Cornelia Braicu, Ioana Berindan-Neagoe. (34)<br/><b>Roménia e Bulgária</b></p> | <p>Current aspects in biobanking for personalized oncology investigations and treatments</p> | <p>2023</p> | <p>Discutir os requisitos necessário para o desenvolvimento dos biobancos nas pesquisas translacionais e clínicas, destacando as questões éticas abordadas por regulamentações e leis governamentais.</p> | <p>Medicine and Pharmacy Reports</p> |
|---|--|-------------|---|--------------------------------------|

## 2.8. Qualidade dos artigos

De modo a avaliar a qualidade dos artigos suscetíveis de serem incluídos nesta revisão, foi utilizada a escala de *Hawker et al.* (20) Esta escala é constituída por nove perguntas, que permitem a classificação do artigo em qualidade “elevada”, “média”, “baixa” ou “muito baixa”. Quando convertida a uma escala numérica, a pontuação dos artigos, varia de qualidade muito baixa (1 ponto), até qualidade elevada (4 pontos).

As questões que integram esta escala são as seguintes:

1. Título e *abstract* - Foi fornecida uma descrição clara do estudo?
2. Introdução e dados - Foi realizado um bom *background* e uma evidência clara dos objetivos da pesquisa?
3. Metodologia e dados - A metodologia é apropriada e claramente explicada?
4. Amostragem - A estratégia de amostragem foi apropriada para atender aos objetivos?
5. Análise de dados - A descrição da análise de dados foi suficientemente rigorosa?
6. Ética e viés - As questões éticas foram abordadas e foi obtida aprovação ética necessária? A relação entre investigadores e participantes foi adequadamente considerada?
7. Resultados - Existe uma declaração clara dos resultados?
8. Transferibilidade ou generalização - Os resultados deste estudo são transferíveis (generalizáveis) para uma população mais ampla?
9. Implicações e aplicabilidade - Na prática, qual a importância dos achados do estudo?

Após a avaliação da qualidade dos 19 artigos, procedeu-se à exclusão de um deles devido a apresentar fraca qualidade. A pontuação dos 18 estudos incluídos nesta revisão sistemática, variou entre 19 e 36, tendo como média uma pontuação de 27.

A pontuação de cada artigo incluído está representada na Tabela 3 – Dados extraídos e avaliação de cada artigo.

Tabela 3. Qualidade dos artigos.

| Título do Artigo   | Título/<br><i>Abstract</i> | Introdução/<br>Objetivos | Metodologia/<br>Dados | Amostragem | Análise<br>de dados | Ética e<br>Viés | Resultados | Transferibilidade/<br>Generalização | Implicações/<br>Aplicabilidade | Total |
|--|----------------------------|--------------------------|-----------------------|------------|---------------------|-----------------|------------|-------------------------------------|--------------------------------|-------|
| An Ethical Framework for Disclosing Individual Genetic Findings to Patients, Research Participants, and Relatives. | 4                          | 4                        | 3                     | 4          | 4                   | 4               | 4          | 4                                   | 4                              | 35    |
| The limits of responsible innovation: Exploring care, vulnerability and precision medicine                         | 4                          | 4                        | 3                     | 1          | 1                   | 1               | 1          | 2                                   | 3                              | 20    |
| Precision medicine: Uses and challenges  | 4                          | 4                        | 2                     | 1          | 1                   | 3               | 2          | 2                                   | 3                              | 22    |
| Precision medicine: Changing the way we think about healthcare   | 3                          | 4                        | 4                     | 4          | 3                   | 3               | 2          | 3                                   | 3                              | 29    |
| Personalized medicine, genomics, and pharmacogenomics: A primer for nurses   | 3                          | 4                        | 2                     | 1          | 1                   | 2               | 2          | 2                                   | 2                              | 19    |
| Precision medicine for nurses: 101   | 1                          | 4                        | 2                     | 2          | 1                   | 3               | 1          | 2                                   | 3                              | 19    |
| Personalized medicine in oncology: Ethical implications for the delivery of healthcare                             | 3                          | 3                        | 3                     | 1          | 1                   | 3               | 2          | 2                                   | 3                              | 21    |

Desafios Éticos da Medicina de Precisão Aplicados à Oncologia – Revisão Sistemática

|  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| Precision medicine ethics: Selected issues and developments in next-generation sequencing, clinical oncology, and ethics | 3 | 4 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 3 | 19 |
| Moral Duties of Genomics Researchers: Why Personalized Medicine Requires a Collective Approach                           | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 | 31 |
| Mainstreaming informed consent for genomic sequencing: A call for action   | 4 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 3 | 3 | 3 | 21 |
| Integrating genomics into clinical oncology: Ethical and social challenges from proponents of personalized medicine      | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 4 | 4 | 4 | 35 |
| Cancer Genetic Screening and Ethical Considerations for Precision Medicine   | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 4 | 35 |
| Ethical challenges of precision cancer medicine  | 4 | 4 | 2 | 1 | 3 | 2 | 3 | 3 | 4 | 26 |
| Current-day precision oncology: From cancer prevention, screening, drug development, and treatment.                      | 4 | 3 | 1 | 1 | 3 | 2 | 3 | 3 | 4 | 24 |

Desafios Éticos da Medicina de Precisão Aplicados à Oncologia – Revisão Sistemática

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| Ethical Challenges to Next-Generation Sequencing                                      | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 36 |
| Precision Medicine and Challenges in Research and Clinical Implementation             | 4 | 3 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 33 |
| Ethical Considerations in Human Subjects Research                                     | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 4 | 3 | 3 | 33 |
| Current aspects in biobanking for personalized oncology investigations and treatments | 4 | 4 | 3 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 | 29 |



### 3. Resultados

A pesquisa realizada nas bases de dados *PubMed* e *Science Direct* obteve um total de 3091 resultados. Todos estes resultados foram manualmente importados para o *software Rayyan*. Posteriormente, 163 artigos duplicados foram removidos através do recurso à plataforma de localizar. Dos 2928 artigos restantes, 41 foram considerados elegíveis após a leitura dos títulos e *abstracts*. Destes, 2 artigos não foram recuperados na sua totalidade pelo que foram excluídos, o que resultou num total de 39 artigos sobstantes. De seguida, procedeu-se à leitura integral dos 39 artigos e sucessiva confrontação com os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, o que resultou na exclusão de 20 artigos. Destes, 5 eram artigos de opinião e 15 não respondiam à pergunta investigadora. No total, 19 artigos foram submetidos à avaliação de qualidade segundo a escala de *Hawker et al*, tendo-se obtido 3 artigos de boa qualidade, 7 de média qualidade, 8 de baixa qualidade e 1 de fraca qualidade. Procedeu-se novamente à leitura integral dos artigos considerados de baixa qualidade e respetiva análise, tendo-se considerado pertinente a inclusão dos mesmos, uma vez que abordavam os desafios éticos da medicina de precisão na oncologia, principal objetivo de estudo desta revisão. O artigo de fraca qualidade foi alvo de exclusão, perfazendo o total de 18 artigos incluídos nesta revisão sistemática. A estrutura seguida para a seleção dos artigos foi baseada no PRISMA 2020 *Flow Diagram* e apresenta-se na Figura 1.

#### 3.1. Características dos estudos revistos

No total foram revistos 18 estudos que pretendiam identificar os principais desafios éticos da medicina de precisão aplicados à oncologia.

Os estudos analisados foram publicados entre 2014 e 2023, havendo heterogeneidade, quer temporal, quer geográfica entre eles, uma vez que três foram realizados na Europa, nomeadamente Reino Unido (21) e Países Baixos (22,23), dez na América do Norte, mais especificamente no Canadá (9,24) e EUA (1,3,25–30), um na América do Sul, concretamente no Brasil (31), um na Ásia (6) e três deles em mais do que um país (32–34). É evidente uma clara predominância de estudos provenientes da América (n=11), mais propriamente da América do Norte (n=10) perfazendo mais de 50% dos estudos incluídos nesta revisão sistemática. De referir, a existência de concordância no que diz respeito às questões éticas equacionadas nos estudos previamente referidos, o que permite uma interpretação mais clara e compreensível dos dados.

Tabela 4. Distribuição geográfica dos artigos incluídos na revisão sistemática. Número de artigos (n).

| Europa<br>(n=3)        | América do Norte<br>(n=10) | América do Sul<br>(n=1) | Ásia<br>(n=1)  | >1 país<br>(n=3)            |
|------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------|-----------------------------|
| Reino Unido<br>(n=1)   | Canadá<br>(n=2)            | Brasil<br>(n=1)         | Índia<br>(n=1) | Roménia e<br>Bulgária (n=1) |
| Países Baixos<br>(n=2) | EUA<br>(n=8)               |                         |                | Alemanha e<br>Canadá (n=1)  |
|                        |                            |                         |                | EUA e Bélgica<br>(n=1)      |

### 3.2. Princípios e valores éticos subjacentes à prática da medicina de precisão na oncologia

Tabela 5. Princípios e valores éticos abordados e respetivo número de referências bibliográficas.

| Princípio e/ou valor ético | Número de referências bibliográficas                              |
|----------------------------|---|
| Autonomia                  | (25)(21)(31)(3)(26)(9)(27)(22)(23)(24)(32)(33)(29)(1)(30)(34)(28) |
| Consentimento informado    | (25)(21)(31)(3)(26)(9)(27)(22)(23)(24)(32)(29)(1)(30)(34)(28)     |
| Privacidade                | (25)(21)(6)(31)(26)(9)(27)(22)(24)(32)(33)(29)(1)(30)(34)(28)     |
| Justiça                    | (21)(6)(31)(3)(26)(9)(22)(24)(32)(33)(29)(1)(30)(28)              |
| Beneficência               | (25)(6)(31)(3)(9)(22)(32)(33)(29)(30)(28)                         |
| Confidencialidade          | (6)(31)(26)(27)(22)(24)(29)                                       |
| Segurança                  | (21)(3)   |
| Equidade                   | (34)  |
| Não maleficência           | (25)  |

Como é possível verificar através da análise da Tabela 5, o princípio da autonomia é o mais abordado, tendo sido mencionado em 17 dos 18 artigos em estudo, correspondendo a uma percentagem de 94,4%. Posteriormente, surgem como temas centrais o consentimento informado e a privacidade, sendo cada um deles abordado em 16 artigos, o que representa 88,9% do total. Segue-se o princípio da justiça, estando presente em 14 artigos (77,8%). A

beneficência surge, ainda, como um tema de relevo, tendo sido mencionada em 11 artigos, o que perfaz uma percentagem de 61,1%.

A análise da literatura revela que a confidencialidade foi tema de discussão em 7 dos 18 artigos revistos, correspondendo a 38,9% do total. Em contrapartida, o princípio da segurança foi abordado em 2 artigos (11,1%), enquanto a equidade e não maleficência foram abordados em 1 (5,6%) artigo cada. Esses resultados quantitativos fornecem uma visão da distribuição relativa desses princípios éticos específicos na literatura examinada, destacando áreas de maior e menor ênfase nos estudos revistos.

### **3.3. Obstáculos que dificultam a resolução dos desafios éticos**

A implementação da medicina de precisão na oncologia é acompanhada de vários constrangimentos, destacando-se a falta de literacia no âmbito da genética. De salientar, ainda, a incerteza na interpretação das informações decorrentes da sequenciação genética e a atitude dos doentes face ao risco e implicações da medicina de precisão. Para além disso, a existência de dinâmicas familiares variadas, a possibilidade de resultados incidentais, a possível necessidade de testes confirmatórios e a gestão dos dados genéticos emergem como barreiras significativas. (27)

De referir, que o tempo necessário para uma discussão pormenorizada sobre cada gene a ser testado, a fim de garantir um consentimento o mais informado possível, representa um obstáculo adicional. (9)

Este processo exige uma abordagem minuciosa e reflexiva, tendo em consideração a complexidade das informações genéticas e a necessidade de garantir que os pacientes compreendem os potenciais benefícios e riscos associados aos testes genéticos.



## 4. Discussão

Esta revisão sistemática procura clarificar os principais desafios éticos da medicina de precisão na oncologia. Para tal, a sua elaboração obedeceu a critérios metodológicos rigorosos, com o intuito de minimizar qualquer viés existente.

Através da análise dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, as questões éticas preponderantes foram as seguintes: autonomia (94,4%), consentimento informado e privacidade (88,9%), justiça (77,8%), beneficência (61,1%), confidencialidade (38,9%), segurança (11,1%), equidade e não maleficência (5,6%), respetivamente. É inegável a relação existente entre os valores e princípios éticos mencionados, estando eles intrinsecamente conectados e dependentes.

Um exemplo prático é o vínculo estabelecido entre a autonomia e o consentimento informado, sendo este a expressão prática do respeito pela autonomia. Ao fornecer informações detalhadas sobre os procedimentos aos quais os doentes vão ser submetidos, os profissionais de saúde e investigadores, capacitam os primeiros a tomarem decisões informadas que vão de encontro às suas expectativas e valores.

Posto isto, a obtenção de consentimento informado continua a ser um desafio significativo, na integração da medicina de precisão, na oncologia. Tendo em conta a grande quantidade de informação que é necessário transmitir aos doentes, tem sido recomendado o desenvolvimento de métodos inovadores de comunicação para explicar os benefícios e os riscos e avaliar a compreensão dos doentes, garantindo assim a sua autonomia. (9)

Destacam-se três áreas gerais no que concerne a questões relacionadas com a autonomia, sendo a primeira o direito das pessoas optarem qual o grau de informação que desejam obter. Segue-se o direito de escolher que informação genética divulgar aos familiares envolvidos, partilhar com investigadores ou disponibilizar a outras partes interessadas. E, por fim, o direito dos pais escolherem que informações genéticas saberem sobre os seus filhos. Perante este contexto várias posturas são adotadas, destacando-se a abordagem paternalista. Há luz desta perspetiva, surgem preocupações significativas quanto à divulgação de informações genéticas, sobretudo aquelas que se relacionam com riscos pouco claros ou desprovidas de orientações clínicas concretas. Aqui, colocam-se em causa os princípios da beneficência e não maleficência, pela possibilidade de potenciais malefícios para os doentes superarem os benefícios. Todavia, existe evidência de que “os adultos mostraram ser mais capazes de lidar com informações perturbadoras, potencialmente más notícias e incertezas do que se pensava anteriormente”. (29)

O princípio da autonomia enfatiza, portanto, a importância do direito individual à liberdade de escolha. Legítima ou ilegitimamente, a autonomia pode ser limitada de várias formas, tanto externamente, por meio de restrições, coerções, leis e regulamentos, como internamente, pela falta de compreensão, falta de apreciação ou falta de capacidade de tomada de decisão. Por este motivo, e de modo a assegurar a autonomia, é crucial compreender todas as particularidades do processo de consentimento informado. (29)

O processo de consentimento informado é descrito, pelos prestadores de saúde, como um desafio prático, quer devido à sua duração, quer ao seu conteúdo. De facto, o tempo necessário para uma discussão pormenorizada sobre cada gene a ser testado, constitui uma barreira à sua implementação. Para além deste impedimento, se fosse transmitida ao doente a mesma quantidade de detalhes sobre cada gene testado, correr-se-ia o risco de induzir uma sobrecarga de informação, o que poderia constituir um constrangimento para a compreensão e tomada de decisão por parte deste, colocando em causa o princípio da beneficência. (9)

Este, é o princípio ético mais claro e incontroverso da prática médica, uma vez que toda a ação médica tem como finalidade a promoção do bem-estar dos doentes.

O desafio que se prende com este princípio reside na sua aplicação a duas obrigações distintas, sendo elas a obrigação de não causar dano e a obrigação de fornecer ativamente benefício. Aqui, levanta-se a seguinte questão: *“Um médico tem a obrigação de contactar um paciente que já não frequenta o seu consultório para o informar de que uma mutação desconhecida detetada há 5 anos é agora reconhecida como causadora de uma doença?”*. (29)

Apesar da discussão existente nesta área, não há dúvida de que, como parte do processo de consentimento informado, é ética e legalmente necessário informar os doentes sobre o procedimento ao qual estão a ser submetidos, sendo a sequenciação genética uma prática a considerar. É fundamental atender ao propósito e natureza do teste, bem como, às implicações dos seus resultados, nomeadamente, os não intencionais. (23)

O debate na literatura prende-se com a divulgação de resultados genéticos individuais não solicitados, também conhecidos como achados incidentais ou secundários, a participantes de pesquisa. Há um consenso crescente de que existe uma obrigação de comunicar resultados genéticos individuais que sejam analítica e clinicamente válidos e apresentem utilidade clínica, desde que os participantes tenham consentido com a divulgação. *“As descobertas da pesquisa genética são frequentemente incertas, probabilísticas e pleiotrópicas por natureza”*, pelo que, muitas vezes, é defendida uma política de divulgação qualificada em detrimento de completa, de modo a evitar a sobrecarga de

informação e outras repercussões nefastas para os indivíduos tanto a nível psicológico como socioeconómico. (22)

Adicionalmente, o dever de divulgar resultados decorrentes da pesquisa aos familiares é alvo de conflitos morais, devendo apostar-se na procura de um equilíbrio entre o objetivo principal da pesquisa e a proteção da privacidade dos participantes. (22)

Em contrapartida, um grupo de investigadores está a desafiar o pressuposto de que os achados incidentais são comuns e inevitáveis, apresentando evidências empíricas de que esse tipo de descobertas são, na verdade, raras. O seu argumento parte do princípio de que a discussão ética deve focar-se na ponderação se é eticamente aceitável evitar sistematicamente descobertas incidentais ao invés de se centrar na forma de lidar com essas mesmas descobertas. (27)

Os testes genómicos podem ter implicações potencialmente modificadoras da vida, não só dos doentes, mas de toda a família. Por exemplo, um perfil genómico que sugira um risco acrescido de cancro pode, também, indicar que os membros da família partilham esse risco. Porém, não existem diretrizes éticas ou jurídicas bem definidas no que diz respeito à comunicação desse risco aos familiares que o partilham. (3)

Na genómica clínica, novos modelos de consentimento informado foram desenvolvidos com o propósito de facilitar a sua obtenção, auxiliando na tomada de decisão sobre o retorno de descobertas incidentais. (23)

Contudo, a complexidade adicional da divulgação dos dados decorrentes da sequenciação de nova geração (NGS) pode ser intimidante, abrangendo desde incertezas na interpretação dos resultados, até questões de literacia em saúde e atitudes diversas dos doentes em relação ao risco e restantes implicações da medicina de precisão. É interessante, denotar, o impacto que a ausência de literacia, neste caso, no campo da genética representa junto da comunidade científica, existindo vários esforços no sentido de a melhorar, como é o caso do projeto desenvolvido desde 2008 pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos. Uma abordagem bem sucedida por parte do setor da investigação, consiste em utilizar os registos de saúde eletrónicos ou os portais de pacientes dos hospitais para assegurar a sua educação e envolvimento antes da obtenção do consentimento informado. (27)

Posto isto, existem vários tipos de documentos de consentimento, adaptados à informação que se pretende comunicar, apresentando diferentes graus de especificidade. Na investigação, os documentos de *specific consent* fornecem informações sobre os benefícios

e os riscos de um estudo em concreto, devendo os participantes ser contactados para cada nova utilização da sua amostra. Assim, os participantes têm mais controlo sobre a sua informação genética. Porém, existe uma limitação ao nível da utilização deste material genético pela ciência, devido ao custo e à praticabilidade de efetuar um novo contacto. Já o *general consent* oferece a oportunidade de consentir com a utilização de dados ou amostras em estudos futuros aprovados, mas não especificados, o que confere maior flexibilidade aos investigadores. (22) Porém, limita o controlo, por parte dos participantes, em relação às suas amostras, o que fomenta o argumento de que este tipo de consentimento, não pode ser considerado verdadeiramente “informado”, anulando o conceito de autonomia. (22,25)

Já o *tiered consent* apresenta aos doentes uma variedade de opções para a concessão da autorização, na tentativa de atingir um equilíbrio entre o respeito pelos participantes e a continuidade do progresso científico. (25)

Apesar das suas limitações, o *general consent* tornou-se um modelo aceite para pesquisas genómicas, podendo ser combinado, não só com o *dynamic consent* para futuras aplicações ao nível da pesquisa, mas também com o *tiered consent* para divulgação. (22)

Deste modo, o conceito de consentimento está, como referido anteriormente, diretamente relacionado com o direito à autonomia e, adicionalmente, à privacidade. Estas, são respeitadas se um indivíduo tiver oportunidade de exercer controlo sobre a sua informação pessoal, consentindo ou recusando a recolha, utilização e/ou divulgação de informação. Aqui surge outro desafio, que se prende com a preocupação por parte dos doentes com a privacidade genética e a discriminação. (9,32)

Na tentativa de colmatar estes problemas, existem leis que procuram salvaguardar os doentes, reduzindo o risco de discriminação. Tomemos como exemplo o *Health Insurance Portability and Accountability Act* que visa proteger a informação genética de um indivíduo.

As preocupações com os testes genéticos ganham ainda mais relevância, quando a informação deles resultante é transmitida aos doentes sem supervisão médica. A ausência de aconselhamento adequado, coloca em causa a validade e utilidade da informação obtida, aumentando a possibilidade de alarmar ou tranquilizar falsamente os participantes, o que poderá repercutir-se na alteração de comportamentos de manutenção de saúde ou no surgimento de perturbações psicológicas. (3)

Neste sentido, surge o *Genetic Information Nondiscrimination Act*, em 2008, sendo aprovado para dar resposta a algumas das preocupações respeitantes à equidade na

utilização da informação genética. Esta lei torna ilegal basear a elegibilidade para o seguro ou as decisões de cobertura na informação genética. Para além disso, também torna ilegal basear as decisões de contratação ou promoção laboral neste tipo de informações. (3) Estas leis refletem uma preocupação crescente com a manutenção da privacidade e confidencialidade, bem como da equidade expressa na busca pela justiça. (1)

Apesar destas medidas continua a existir ambiguidade na lei e nas diretrizes profissionais relativamente à forma de gerir as preocupações dos doentes. (9)

Perante este panorama de constante evolução, é crucial considerar que, atualmente, é gerada uma quantidade de dados sem precedentes na história da humanidade. Estima-se que o total de dados produzidos a nível mundial esteja a duplicar a cada 2 anos. (30)

O acesso a conjuntos de dados altamente identificáveis e integrados de informações genómicas e de saúde levanta preocupações significativas sobre a privacidade dos pacientes, amplificando a inquietação destes em relação à confidencialidade das suas informações. (9)

Adicionalmente, a esmagadora maioria destes dados genéticos encontra-se disponibilizada em formato online, o que dificulta o controlo do acesso à informação e acentua a preocupação com a privacidade e confidencialidade. (30)

Deste modo, equacionam-se abordagens inovadoras ao consentimento e à partilha de dados que terão um papel preponderante no ecossistema da privacidade e da confidencialidade no futuro. A Iniciativa da Medicina de Precisão visa facilitar a partilha de dados de doentes provenientes de estudos de investigação, sistemas de registos médicos eletrónicos e bancos de dados de saúde pública. (27)

Existe uma extensa gama de literatura dedicada à abordagem das estratégias que procuram assegurar a proteção de dados pessoais e de saúde no contexto da investigação genética e ao nível dos biobancos. (30)

A apreensão manifestada pelo público em relação à partilha de dados pessoais de saúde, particularmente com seguradoras e outras entidades comerciais, está intrinsecamente relacionada com a temática da discriminação genética previamente introduzida. (21) Como tal, é extremamente importante investir em estratégias que permitam preservar a segurança dos dados, sendo a anonimização uma das abordagens. (6)

Esta prática envolve uma série de processos institucionais, que engloba desde consultas até protocolos e procedimentos, garantindo uma gestão abrangente e cuidadosa dos dados, na tentativa de impedir o reconhecimento dos indivíduos através da sua

informação genética, mesmo que alguém obtenha acesso a essas informações confidenciais. (1,29)

Independentemente dos seus benefícios, a anonimização é acompanhada de algumas preocupações, pois sem informações correspondentes, os dados anónimos perdem parte da sua utilidade, tanto para o próprio paciente como para a instituição de saúde ou respetivos investigadores “*Os dados podem ser úteis ou perfeitamente anónimos, mas nunca ambos*”. Por conseguinte, as informações genéticas raramente são anonimizadas, recorrendo-se maioritariamente à sua desidentificação. (22,29)

Consequentemente, a potencial identificação dos dados sequenciais anónimos constitui uma grande ameaça neste contexto. Em 2008, foi comprovado que essa identificação era possível se a amostra de DNA do indivíduo em questão estivesse disponível, o que despoletou alterações na política de acesso dos *National Institutes of Health* (NIH) para as suas bases de dados de estudos de associação do genoma (GWAS). Na tentativa de colmatar esta falha, previamente à deposição das sequências do microbioma nas bases de dados públicas, procede-se à remoção das sequências humanas, minimizando assim a possibilidade de identificação dos indivíduos por meio de informações específicas presentes no microbioma. Uma das hipóteses que surgiu neste contexto foi a limitação do acesso a dados sequenciais dos indivíduos a investigadores aprovados, ao passo que os dados resumidos poderiam estar disponíveis para a generalidade da população.

Embora as vantagens da partilha de dados sejam reconhecidas por parte dos participantes da investigação, alguns expressam a vontade de que a informação sobre a partilha desses mesmos dados fosse divulgada durante o processo de consentimento. Esse desejo é conhecido através da aplicação de inquéritos aos participantes durante a investigação. Contudo, de um modo geral, os participantes da investigação não têm conhecimento dos resultados decorrentes desse estudo. (1)

Segundo Dijck, a falta de transparência relativamente à forma como os dados são utilizados representa uma lacuna na obtenção do consentimento. (21)

Além destas considerações, a análise da medicina de precisão não prescinde da devida atenção à componente financeira que lhe é inerente. A disparidade no acesso aos cuidados de saúde, determinada por fatores socioeconómicos, a postura das seguradoras e o local de tratamento do cancro, suscita preocupações éticas relacionadas à distribuição justa e equitativa dos recursos em saúde. (9,24)

Os participantes de um estudo conduzido por *McGowan et al.* destacaram os desafios relacionados ao acesso a testes genéticos e terapêuticas específicas para pacientes, bem como o acesso dos médicos a medicamentos. A problemática do custo torna-se proeminente, particularmente quando os genótipos dos pacientes são indicativo de terapêuticas que podem ser dispendiosas ou ficam aquém do padrão de tratamento convencional para um determinado tipo de cancro. Desta forma, é alvo de discussão se as jurisdições devem ser baseadas exclusivamente em avaliações económicas ou se o ponto de partida deve advir de uma política de saúde mais ampla. Também se levanta a questão se todos os indivíduos com cancro têm o direito de receber tratamento cujo financiamento advém da sociedade. (25)

Na sua análise "*Just Caring*", Fleck interroga-se se todas as pessoas que enfrentam o cancro têm o direito moral de receber os cuidados oncológicos mais eficazes disponíveis, independentemente do custo e da capacidade pessoal de cada indivíduo para assegurar esses cuidados. A sua resposta é que os limites são moral e economicamente necessários por várias razões, destacando-se a perspectiva de que "*o acesso aos cuidados de saúde necessários deve ser considerada como uma questão de justiça social*". (25)

A justiça apresenta, inequivocamente, uma clara implicação social. Um compromisso com a justiça ao nível da medicina, implica assegurar que os esforços para alcançar desenvolvimento tecnológico na prática médica, não recaiam de forma desproporcional, sobre um indivíduo ou grupo específico. Para além disso, os benefícios da utilização dos avanços tecnológicos devem ser distribuídos de forma abrangente. Aqui, surge o conceito de "*justiça distributiva*", referindo-se ao ideal de alocação justa, equitativa e adequada de recursos dentro de uma sociedade. (29)

De modo a dar oportunidade aos doentes que não têm capacidade económica para usufruir da medicina de precisão, existe a possibilidade de serem inscritos em ensaios clínicos para beneficiarem de terapias que de outra forma lhes seriam inacessíveis. No entanto, esta oportunidade acaba por aumentar a vulnerabilidade dos participantes e, conseqüentemente, as disparidades em saúde.

É notória uma falta de coerência e consistência na regulamentação, bem como, na extensão da sua aplicação. Estas questões limitam o acesso dos médicos a informações sobre os testes adequados e estes podem ter dificuldade em adaptar esses conhecimentos ao

seu ambiente laboral, na ausência de políticas e estruturas de apoio, o que contribui para o agravamento das desigualdades no acesso dos doentes. (25)

Apesar destas discrepâncias, os avanços na tecnologia tiveram um impacto significativo na diminuição do tempo necessário para sequenciar o genoma humano, e no custo associado à sua sequenciação. Atualmente, o custo é inferior a 10 000 dólares e o NIH tem como objetivo reduzir o custo para 1 000 dólares, tornando assim viável para um maior número de doentes a sequenciação do seu genoma e do genoma do seu tumor. (3)

Com base na pesquisa previamente apresentada, é visível a necessidade de investimento no campo da educação, não só de quem necessita de recorrer a procedimentos que envolvam a medicina de precisão na oncologia, mas também de profissionais, quer médicos, quer não médicos. Deste modo, através da capacitação das equipas médicas e de investigação, será possível melhorar o grau de literacia daqueles que necessitam de intervenções no âmbito da genética, o que terá uma grande repercussão ao nível do consentimento e autonomia dos doentes.

A crescente integração da genómica na oncologia clínica exige uma avaliação empírica mais aprofundada, que integre o conhecimento decorrente das investigações científicas, com as perspetivas dos oncologistas sobre a gestão responsável dos desafios éticos em questão. Neste contexto, verifica-se pouco consenso no que concerne à incorporação da genómica nos cuidados de saúde, de forma eficaz e eficiente.

De referir, ainda, a urgência no desenvolvimento de documentos de consentimento claros e precisos, adaptados à natureza das investigações científicas.

Para além disso, a grande quantidade de dados que é necessário recolher e analisar, não constitui apenas um encargo económico, mas também implica uma vasta mão de obra e um amplo conhecimento técnico.

Apesar da dificuldade inerente à eliminação das discrepâncias socioeconómicas ao nível do acesso à medicina de precisão, há mudanças que podem ser implementadas na tentativa de melhorar a qualidade e acessibilidade dos cuidados fornecidos. Estas, devem ter em conta as características dos serviços nacionais de saúde, o financiamento e a necessidade médica, procurando, simultaneamente, dar resposta à complexidade ética subjacente.

## 5. Conclusão

Os resultados presentes nesta revisão sistemática foram obtidos através de uma adequada estratégia de pesquisa, seleção de artigos e extração de dados. Foi verificada existência de heterogeneidade ao nível dos desafios éticos encontrados, o que enriqueceu a discussão face às problemáticas exploradas.

A autonomia foi o princípio bioético mais abordado, seguindo-se a temática do consentimento informado e privacidade, justiça, beneficência, confidencialidade, segurança, equidade e não maleficência, respetivamente. Todos estes princípios e valores éticos estão intrinsecamente relacionados, pelo que devem ser pensados como um todo.

A crescente preocupação com a autonomia reflete a importância de respeitar a capacidade de escolha dos pacientes no que concerne à medicina de precisão, destacando a imprescindibilidade de uma comunicação transparente e eficaz. A relevância atribuída ao consentimento informado e à privacidade reflete a importância de garantir a proteção dos dados genéticos. Por conseguinte, a adoção de práticas que visem assegurar a confidencialidade e segurança das informações pessoais é um desafio que merece reflexão. Foi, igualmente, possível verificar que com vista a alcançar um julgamento ou ação moral coerente, é necessário ter em consideração uma ampla variedade de fatores, de que são exemplo os princípios éticos explorados, nomeadamente, a autonomia, beneficência, não maleficência e justiça. Para além disso, é indispensável o recurso a uma sólida fundamentação teórica que tenha em conta factos empíricos, fatores contextuais e intuições morais, de modo a atingir um estado de equilíbrio e harmonia na abordagem dos vários desafios éticos encontrados.

É inegável os avanços verificados ao longo dos últimos anos em todas as vertentes da medicina de precisão. No entanto, apesar de apelativo, o futuro da medicina de precisão, particularmente em oncologia, faz-se acompanhar de grandes incertezas, e um dos principais desafios passa pela capacitação de profissionais de saúde dotados de ferramentas que permitam esclarecer os doentes, possibilitando assim uma cuidada gestão da evolução científica.

Como tal, seria interessante aumentar o conhecimento nesta área, através da realização de estudos que analisassem formas de dar resposta aos inúmeros desafios éticos encontrados.



## 6. Referências Bibliográficas

1. Haga SB. Precision Medicine and Challenges in Research and Clinical Implementation. In: Principles of Gender-Specific Medicine: Gender in the Genomic Era: Third Edition. Elsevier; 2017. p. 717–32.
2. Lewis JRR, Kerridge I, Lipworth W. Coverage with evidence development and managed entry in the funding of personalized medicine: Practical and ethical challenges for oncology. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Dec 1;33(34):4112–7.
3. Blix A. Personalized medicine, genomics, and pharmacogenomics: A primer for nurses. *Clin J Oncol Nurs*. 2014;18(4):437–41.
4. Broom A, Kenny K, Williams Veazey L, Page A, Prainsack B, Wakefield CE, et al. Living (well) with cancer in the precision era. *SSM - Qualitative Research in Health*. 2022 Dec 1;2.
5. Kushner J. The ethics of personalized medicine. *Personalized Medicine Universe*. 2014 Jul;3:42–5.
6. Naithani N, Atal AT, Tilak TVSVGK, Vasudevan B, Misra P, Sinha S. Precision medicine: Uses and challenges. Vol. 77, *Medical Journal Armed Forces India*. Elsevier B.V.; 2021. p. 258–65.
7. Stenzinger A, Edsjö A, Ploeger C, Friedman M, Fröhling S, Wirta V, et al. Trailblazing precision medicine in Europe: A joint view by Genomic Medicine Sweden and the Centers for Personalized Medicine, ZPM, in Germany. Vol. 84, *Seminars in Cancer Biology*. Academic Press; 2022. p. 242–54.
8. Rosenquist R, Cuppen E, Buettner R, Caldas C, Dreau H, Elemento O, et al. Clinical utility of whole-genome sequencing in precision oncology. Vol. 84, *Seminars in Cancer Biology*. Academic Press; 2022. p. 32–9.
9. Egalite N, Groisman IJ, Godard B. Personalized medicine in oncology: Ethical implications for the delivery of healthcare. Vol. 11, *Personalized Medicine*. Future Medicine Ltd.; 2014. p. 659–68.
10. Schaffhausen J. What Precisely Is Precision Medicine? Vol. 38, *Trends in Pharmacological Sciences*. Elsevier Ltd; 2017. p. 1–2.
11. Flore J, Kokanović R, Broom A, Heynemann S, Lai-Kwon J, Jefford M. Entanglements and imagined futures: The subject(s) of precision in oncology. *Soc Sci Med*. 2023 Jan 1;317.
12. Sulaieva O, Falalyeyeva T, Kobyljak N, Pellicano R, Dudin O. Precision oncology: ethical challenges and justification. Vol. 113, *Minerva Medica*. Edizioni Minerva Medica; 2022. p. 603–5.
13. Saggese M, Dua D, Simmons E, Lemech C, Arkenau HT. Research biopsies in the

- context of early phase oncology studies: Clinical and ethical considerations. Vol. 7, *Oncology Reviews*. Page Press Publications; 2013. p. 34–7.
14. Stoeklé HC, Mamzer-Bruneel MF, Frouart CH, Le Tourneau C, Laurent-Puig P, Vogt G, et al. Molecular Tumor Boards: Ethical Issues in the New Era of Data Medicine. *Sci Eng Ethics*. 2018 Feb 1;24(1):307–22.
  15. Salerno J, Knoppers BM, Lee LM, Hlaing WWM, Goodman KW. Ethics, big data and computing in epidemiology and public health. *Ann Epidemiol*. 2017 May 1;27(5):297–301.
  16. Perry J, Wöhlke S, Heßling AC, Schicktanz S. Why take part in personalised cancer research? Patients’ genetic misconception, genetic responsibility and incomprehension of stratification—an empirical-ethical examination. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017 Sep 1;26(5).
  17. Fragoulakis V, Patrinos GP, Mitropoulou C. Economic evaluation of genomic and personalized medicine interventions: Implications in public health. In: *Applied Genomics and Public Health*. Elsevier; 2019. p. 287–304.
  18. Flaum N, Hall P, McCabe C. Balancing the Economics and Ethics of Personalised Oncology. Vol. 4, *Trends in Cancer*. Cell Press; 2018. p. 608–15.
  19. PRISMA\_2020\_flow\_diagram\_new\_SRs\_v1.
  20. Hawker S, Payne S, Kerr C, Hardey M, Powell J. Appraising the evidence: Reviewing disparate data systematically. *Qual Health Res*. 2002;12(9):1284–99.
  21. Kerr A, Hill RL, Till C. The limits of responsible innovation: Exploring care, vulnerability and precision medicine. *Technol Soc*. 2018 Feb 1;52:24–31.
  22. Vos S, van Delden JJM, van Diest PJ, Bredenoord AL. Moral Duties of Genomics Researchers: Why Personalized Medicine Requires a Collective Approach. Vol. 33, *Trends in Genetics*. Elsevier Ltd; 2017. p. 118–28.
  23. Bunnik EM, Dondorp WJ, Bredenoord AL, de Wert G, Cornel MC. Mainstreaming informed consent for genomic sequencing: A call for action. *Eur J Cancer*. 2021 May 1;148:405–10.
  24. McGowan ML, Settersten RA, Juengst ET, Fishman JR. Integrating genomics into clinical oncology: Ethical and social challenges from proponents of personalized medicine. Vol. 32, *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2014. p. 187–92.
  25. Farroni JS, Moore JA, Gallagher CM. An Ethical Framework for Disclosing Individual Genetic Findings to Patients, Research Participants, and Relatives. In: *Ethical Challenges in Oncology: Patient Care, Research, Education, and Economics*. Elsevier; 2017. p. 275–96.
  26. Lemoine C. Precision medicine for nurses: 101. *Semin Oncol Nurs*.

- 2014;30(2):84–99.
27. Fiore RN, Goodman KW. Precision medicine ethics: Selected issues and developments in next-generation sequencing, clinical oncology, and ethics. Vol. 28, *Current Opinion in Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 83–7.
  28. Dumitrescu RG. Cancer Genetic Screening and Ethical Considerations for Precision Medicine. In: *Progress and Challenges in Precision Medicine*. Elsevier Inc.; 2017. p. 79–100.
  29. Solomon S. Ethical Challenges to Next-Generation Sequencing. In: *Clinical Genomics*. Elsevier Inc.; 2015. p. 403–34.
  30. Hoover TC, Buzdar A. Ethical Considerations in Human Subjects Research. In: *Ethical Challenges in Oncology: Patient Care, Research, Education, and Economics*. Elsevier; 2017. p. 145–57.
  31. Gameiro GR, Sinkunas V, Liguori GR, Auler-Júnior JOC. Precision medicine: Changing the way we think about healthcare. Vol. 73, *Clinics*. Universidade de Sao Paulo. Museu de Zoologia; 2018.
  32. Winkler EC, Knoppers BM. Ethical challenges of precision cancer medicine. Vol. 84, *Seminars in Cancer Biology*. Academic Press; 2022. p. 263–70.
  33. Morgan G, Aftimos P, Awada A. Current-day precision oncology: From cancer prevention, screening, drug development, and treatment - Have we fallen short of the promise? Vol. 28, *Current Opinion in Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 441–6.
  34. Policiuc L, Nutu A, Zanoaga O, Mehterov N, Braicu C, Berindan-Neagoe I. Current aspects in biobanking for personalized oncology investigations and treatments. Vol. 96, *Medicine and Pharmacy Reports*. Universitatea de Medicina si Farmacie Iuliu Hatieganu; 2023. p. 235–45.