



RELATÓRIO SOBRE O
ESTADO DA
APLICAÇÃO
DAS NOVAS
TECNOLOGIAS
À VIDA HUMANA

TECNOLOGIAS DISRUPTIVAS
EM SAÚDE: EDIÇÃO GENÓMICA
E INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

**Conselho Nacional de Ética
para as Ciências da Vida**

Dezembro de 2022



Conselho
Nacional de
Ética para as
Ciências da Vida

© **Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida, 2023**

Relatório sobre o Estado da Aplicação das Novas Tecnologias à Vida Humana 2022
Tecnologias Disruptivas em Saúde: Edição Genómica e Inteligência Artificial

Coordenação: Maria do Céu Patrão Neves

Revisão: Cíntia Águas

Imagem de capa: José Osswald

Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida

Avenida D. Carlos I, n.º 134 - 5º

1200-651 LISBOA PORTUGAL

Tel. +351 213 910 884

email: geral@cnecv.pt

www.cnecv.pt



**RELATÓRIO SOBRE O
ESTADO DA APLICAÇÃO DAS NOVAS TECNOLOGIAS À VIDA HUMANA 2022
- Tecnologias Disruptivas em Saúde -**

CONTEÚDOS

| | |
|---|----|
| I. NOTA PRÉVIA: TECNOLOGIAS DISRUPTIVAS EM SAÚDE | 4 |
| II. EDIÇÃO GENÓMICA | 6 |
| 1. História breve | 6 |
| 2. Diversidade de aplicações terapêuticas da edição genômica | 8 |
| 3. Questões e desafios éticos da edição genômica | 13 |
| 3.1. A dimensão ética da ciência da Edição Genômica | 13 |
| 3.2. A dimensão ética da utilização da Edição Genômica na linhagem Reprodutiva | 15 |
| 3.3. A dimensão ética da Edição Genômica para terapia em células/tecidos somáticos..... | 18 |
| III. INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL (IA)..... | 22 |
| 1. Alguns passos de um percurso: apontamento histórico | 22 |
| 2. Diversidade de aplicações da IA: panorama geral | 25 |
| 3. A aplicação da IA no plano das ciências da vida e seus desafios éticos | 27 |
| 3.1. Investigação biomédica e (o impacto do) reconhecimento de padrões..... | 28 |
| 3.2. Assistência clínica e (o impacto da) assistência digital | 30 |
| 3.3. Gestão hospitalar e (o impacto da) intervenção à distância (telessaúde) | 34 |
| 3.4. Administração da saúde pública e (o impacto da) codificação de dados | 37 |
| 3.5. Ensino e educação em saúde e (o impacto da) realidade virtual..... | 39 |
| IV. SESSÃO PÚBLICA | 42 |
| RECOMENDAÇÕES..... | 43 |



I. NOTA PRÉVIA: TECNOLOGIAS DISRUPTIVAS EM SAÚDE

O Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida (CNECV), no cumprimento do estabelecido pela alínea c) do n.º 1 do Artigo 3.º da Lei n.º 24/2009, de 29 de maio, que o institui, e sobretudo na prossecução da sua missão de contribuir para a qualificação das políticas públicas e para a formação da sociedade em geral em matéria de implicações éticas dos progressos científico-tecnológicos, apresenta o seu Relatório sobre o Estado da Aplicação das Novas Tecnologias à Vida Humana, cuja edição referente ao ano de 2022 privilegia as “tecnologias disruptivas em saúde”.

O presente Relatório centra-se em duas tecnologias - a edição genética e a inteligência artificial -, cujo desenvolvimento, apesar de se vir desenrolando há largas décadas, adquiriu, mais recentemente, uma celeridade excecional, a par da capacidade de convergência com outras tecnologias, numa revolucionária potencialização recíproca. Aliás, importa sublinhar que esta atual tendência de convergência de tecnologias também se verifica entre as duas aqui destacadas com a aplicação da inteligência artificial à edição genómica visando melhorar a precisão da identificação dos genes a editar, assim reduzindo potenciais efeitos colaterais e aumentando a sua eficácia.

Neste novo contexto, ambas evidenciam um crescente impacto no domínio das ciências da vida, em particular na investigação e na assistência clínica, desencadeando novos paradigmas de relação e de atuação. É neste sentido, aliás, que se tornam verdadeiramente disruptivas, isto é, que rompem com padrões definidos de estruturação das instituições, de organização de sistemas de funcionamento, de inter-relações sociais. A continuidade do estabelecido, no conforto da segurança que frequentemente proporcionam, é quebrada, interrompida subitamente, cavando um fosso, gerando um vazio profundo - atemorizador para quem prefere o previsível e entusiasmante para quem prefere o imprevisto - que tem de ser percorrido inexoravelmente por uma nova via, transformadora da realidade vivida.

O simples facto de estarmos perante uma disrupção é já, em si mesmo, inquietante do ponto de vista ético. Não, certamente, pelo temor em relação ao novo, que faz parte da história da humanidade; também não, certamente, pela adesão acrítica ao novo como se este fosse sinónimo de bom. É inquietante porque o inaugurar de uma nova realidade, a uma velocidade acelerada como a presente, gera dificuldades plurais de adaptação e de integração, sendo que nem todas as pessoas serão capazes de acompanhar a mudança, correndo o sério risco de ficarem para trás, isto é, de serem ostracizadas e abandonadas pela voracidade do progresso. A ética, porém, atenta ao valor incondicionado de cada pessoa singularmente considerada, em que se fundamenta também a igualdade de todos os cidadãos, exige modelos adaptados a cada uma e a todas, não permitindo que se abdique de nenhuma. É este o nosso desafio.

A apreciação dos dois domínios seleccionados, parte de um breve apontamento histórico, contextualizador, da tecnologia em causa, destacando a diversidade das suas



Conselho
Nacional de
Ética para as
Ciências da Vida

aplicações - tanto efetivas no presente, como potenciais a curto/médio prazo -, detendo-se em algumas para uma análise desenvolvida, de acordo com o seu maior nível de impacto atual ou previsível no domínio da saúde, procedendo então à identificação e articulação dos diferentes valores implicados na inovação tecnológica em causa.

O Relatório sobre o Estado da Aplicação das Novas Tecnologias à Vida Humana termina com a apresentação de Recomendações para legisladores, profissionais e cidadãos em geral acerca de vias de desenvolvimento das tecnologias visadas de forma a potencializar os seus benefícios sociais e mitigar ou eliminar os seus potenciais prejuízos.

Maria do Céu Patrão Neves



II. EDIÇÃO GENÓMICA¹

1. História breve

A história da edição genômica inicia-se em 1953, com a descrição, por Watson, Crick, Wilkins e Franklin, da estrutura molecular do DNA (Ácido desoxirribonucleico), um polímero orgânico, composto por duas moléculas, que se enrolam uma na outra e que são, cada uma, compostas pela ligação química linear de quatro pequenas moléculas, denominadas nucleótidos: Adenina, Timina, Guanina e Citosina (ATGC). A sequência de milhares destes quatro nucleótidos, ao longo das cadeias do DNA, constitui um código, que contém a informação que determina a síntese de proteínas e de vários tipos de RNA (ácido ribonucleico). Quer as proteínas, quer os diferentes tipos de RNA, são moléculas funcionais fundamentais para a estrutura e função celulares.

Desde 1961, ano em que Nirenbergh, Khorana e Ochoa explicaram a natureza do código genético², o qual utiliza sequências de 3 nucleótidos para codificar cada um dos 20 aminoácidos necessários para sintetizar as proteínas, que se perspectiva a possibilidade de se alterar este código. Esta capacidade permitiria corrigir erros introduzidos no código por diversos fatores ou alterar as características específicas de um ser vivo, de forma a ajustar essas características às necessidades humanas de obtenção de alimentos ou de produtos farmacêuticos, como proteínas recombinantes ou, até, mais recentemente, à produção de vacinas e à cura de doenças de origem genética.

A edição genômica não é um campo novo. A investigação neste campo está ativa desde a década de 1970, mas o primeiro passo importante só foi alcançado quando Capecchi, em 1989, demonstrou que, quando um segmento de DNA é introduzido numa célula, este pode ser integrado no DNA do hospedeiro por recombinação homóloga³ e pode ditar mudanças desejadas na célula.

A recombinação homóloga é reconhecida atualmente como um dos dois principais processos de reparação do DNA, permitindo que duplas quebras⁴ da sua cadeia sejam reconstruídas sem perda da sequência original. Um segundo processo, denominado de ligação de extremidades não homólogas, é também capaz de reparar o DNA, mas, neste caso, a reparação não retém a sequência original, originando erros na

¹ O documento-base da presente secção foi elaborado pelo Conselheiro Pedro Fevereiro.

² Código genético - instruções contidas num gene que informam a uma célula como produzir uma proteína específica. Cada três nucleotídeos adjacentes constituem uma unidade conhecida como codão, cada codão codificando um dos 20 aminoácidos que constituem as proteínas.

³ Recombinação homóloga - processo metabólico encontrado em todas as formas de vida que conduz à reparação de danos complexos no DNA, incluindo lacunas, quebras na dupla cadeia e ligações cruzadas entre cadeias, com alta fiabilidade e dependente de uma sequência molde idêntica à original

⁴ O DNA é constituído por duas moléculas que se enrolam uma na outra. Se só uma das moléculas for quebrada, denomina-se de quebra simples. Mas é possível que ambas as moléculas sejam quebradas no mesmo local, constituindo o que se denomina de dupla quebra.

leitura do código. Estes erros conduzem, tipicamente, ao silenciamento da expressão génica, no caso de a correção se dar numa sequência codificante de uma proteína ou de um RNA.

Sabendo-se que existem sistemas celulares internos de reparação de DNA como os brevemente descritos acima, os investigadores pensaram que, se fosse possível cortar o DNA em sequências-alvo específicas, se poderia alterar, de forma controlada, essas sequências-alvo, quer para silenciar um gene específico, quer para alterar a sua sequência e assim modificar uma determinada característica por ele codificada. Dois tipos de informação e de ferramentas foram essenciais para se obter estes desideratos: primeiramente foi necessário obter informação precisa sobre a sequência que se queria alterar; depois, obter ferramentas moleculares (enzimas - proteínas com a função de catalisar reações bioquímicas), direcionáveis para a sequência alvo desejada e capazes de cortar ambas as cadeias de DNA e de produzir as duplas quebras desejadas.

A sequenciação do genoma humano pelo Consórcio Internacional do Genoma Humano, que apresentou a primeira versão em 2001, e mais tarde a de milhares de outros organismos, permitiu obter o primeiro tipo de informação. As ferramentas necessárias para induzir as duplas quebras em sequências específicas começaram a ser desenvolvidas entre 1983 (por Kostriken e colegas) e 1985 (por Jacquier e Dujon) quando as primeiras meganucleases, enzimas capazes de atuar como tesouras moleculares e de criar duplas quebras no DNA.

Atualmente, existem quatro mecanismos principais de edição genómica que abriram o caminho para novos avanços médicos e agrícolas. São eles as meganucleases (MegNs), as nucleases de dedo de zinco (ZFNs), as nucleases associadas a efetores do tipo ativador de transcrição (TALENs) e repetições palindrómicas curtas regularmente interespaçadas agrupadas (CRISPR) associadas à enzima CRISPR 9 (Cas9) (CRISPR/Cas9). A CRISPR/Cas9 e os seus derivados, pela sua simplicidade, reduzido tamanho e facilidade de produção e de uso, são, atualmente, as ferramentas de eleição para a edição genómica.

A CRISPR/Cas9, desenvolvida por Doudna e Charpentier em 2012, trabalho que valeu a estas investigadoras o prémio Nobel da química em 2020, é um complexo que corta, no mesmo local, as duas cadeias de DNA, produzindo uma dupla quebra. Este complexo é constituído por uma endonuclease e uma molécula de RNA guia, cuja sequência é desenhada para se tornar complementar⁵ de uma sequência específica de DNA. Quando integrado no núcleo da célula o complexo CRISPR/Cas9 procura a sequência de DNA alvo complementar do RNA guia, desenrola o DNA nessa posição e corta as duas cadeias de DNA através da atividade enzimática da Cas. Esta capacidade de

⁵ Sequência complementar - Sequência de nucleótidos que complementam uma outra sequência de DNA ou RNA, ou seja, que se ligam nucleótido a nucleótido, através de ligações de hidrogénio a uma outra sequência de DNA ou RNA.



criar uma quebra dupla em um ou mais locais específicos do DNA permite usufruir da ação de um dos dois mecanismos de reparação (recombinação homóloga ou ligação de extremidades não homólogas) para criar as desejadas alterações no DNA, quer seja por exemplo, o silenciamento da expressão de um gene, a alteração de um nucleótido ou a substituição de uma sequência específica por outra.

2. Diversidade de aplicações terapêuticas da edição genômica

Em 2023 comemora-se o 11º aniversário da descrição do complexo CRISPR/Cas como ferramenta para a edição genômica. No mundo do desenvolvimento de novas terapias médicas, 10 anos não é muito tempo, mas as terapias baseadas na edição genômica fizeram já avanços significativos. Descrevem-se aqui nove ensaios clínicos de fase I ou fase II⁶, onde a terapêutica testada inclui a utilização de edição genômica. Todas as aplicações descritas têm, como alvo, células somáticas *in vivo* ou *ex vivo*. Não existem ensaios clínicos legais conhecidos realizados em células da linha germinativa⁷ ou em zigotos⁸ humanos.

Mutações no gene da b-globina, que codifica parte das proteínas da hemoglobina, causam dois distúrbios genéticos: a **anemia falciforme** (AF) e a **β-talassemia**. Aumentar os níveis de hemoglobina fetal, recorrendo à edição genômica, é uma forma possível de tratamento destas doenças. Numa primeira fase são colhidas células estaminais⁹ do sangue de um doente. De seguida o genoma destas células é editado *ex vivo* para ativar o gene da hemoglobina fetal. As células com a variante defeituosa do gene são eliminadas por quimioterapia e as células estaminais editadas são então injetadas no doente. A CRISPR Therapeutics e a Vertex Pharmaceuticals realizaram em 2019 ensaios utilizando esta tecnologia na Europa e no Canadá. Pelo menos 14 doentes foram tratados e acompanhados por pelo menos três meses, sendo cinco acompanhados por mais de um ano. Até agora, os doentes voluntários com ambas as

⁶ Os ensaios clínicos de fase 1 têm como principal objetivo o estudo da segurança dos tratamentos sendo habitualmente realizados em voluntários saudáveis. Em estudos com fármacos são estudados também o metabolismo e biodisponibilidade e determinada a dose máxima de segurança. Nos ensaios clínicos de fase 2 são estudados a efetividade e a segurança do tratamento e exigem a monitorização pormenorizada de cada participante sendo que estes são habitualmente doentes. REF - 1. Pocock S. Clinical trials: a practical approach. John Wiley & Sons; 2010.

⁷ São as células que originam os gâmetas, que por sua vez dão origem a todos os organismos que utilizam a reprodução sexuada para se multiplicar.

⁸ Zigoto humano - denominado de ovo nos animais, é a célula resultante da fecundação, que ocorre entre dois gametas de sexos opostos, sendo o produto final da reprodução sexuada.

⁹ As células estaminais são células das quais todas as outras células com funções especializadas são geradas. Em condições certas no corpo ou em um laboratório, as células estaminais dividem-se em células-filhas. Estas células filhas mantêm-se células estaminais ou diferenciam-se dando origem a células dos diferentes tecidos, como células sanguíneas, células cerebrais, células do músculo cardíaco ou células ósseas.

condições tiveram recuperações notáveis, com níveis de hemoglobina normais a quase normais, onde pelo menos 30% a 40% da hemoglobina é fetal.

Na imunoterapia denominada CAR-T¹⁰, as células T de um doente são geneticamente manipuladas *ex vivo*. Numa nova metodologia foi editado o gene PD-1 nas células T impedindo a produção de recetores PD-1¹¹ funcionais para que as células T não sejam enganadas por células cancerígenas. O primeiro teste terapêutico baseado em edição genómica combinou abordagens de imunoterapia CAR-T e supressão dos recetores PD-1, editando três genes no total. Em 2020 foi concluído o ensaio conduzido pela Universidade da Pensilvânia em colaboração com o Parker Institute, no qual foram tratados dois doentes voluntários, um com **mieloma** e um com **sarcoma**. O tratamento foi considerado seguro e com efeitos colaterais aceitáveis. As células T editadas passaram a residir na medula óssea dos doentes e permaneceram em níveis estáveis durante os 9 meses do estudo. Biópsias do doente com sarcoma mostraram que as células T foram capazes de encontrar e de se infiltrar nos tumores. Efeitos fora do alvo foram raramente observados. No entanto, edições não intencionais foram observadas com frequência, com 70% das células apresentando pelo menos uma mutação no local de destino ou próximo a ele durante o processo de fabricação de células T. Após a infusão e ao longo do tempo, a percentagem de células com mutações nos doentes diminuiu.

Nos olhos, as células fotorrecetoras convertem a luz em sinais nervosos. Na **cegueira genética** do tipo LCA10¹², o gene CEP290 encontra-se mutado, levando as células a produzir uma versão abreviada e defeituosa de uma proteína crucial. A edição genómica permite alterar o gene fotorrecetor defeituoso do doente para que seja produzida a proteína funcional em vez da sua versão encurtada. Num ensaio clínico, os voluntários receberam uma dose única da terapia genómica por injeção direta no olho. A injeção contém um vírus não patogénico que transporta a CRISPR/Cas9. Este vetor viral é desenhado para que a terapia seja ativa apenas nas células fotorrecetoras. Esta abordagem constitui um tratamento *in vivo*, ou seja, a edição do genoma ocorre no corpo do doente. Em comparação com a edição *ex vivo*, a edição *in vivo* é mais desafiante e arriscada. Um dos maiores riscos é que ferramentas de entrega viral ou componentes da

¹⁰ As células T são uma parte do sistema imunitário que se concentra em partículas estranhas específicas. Em vez de atacarem genericamente qualquer antigénio, as células T circulam até encontrar o seu antigénio específico. Nas terapias com células CAR-T, as células T são retiradas do sangue do doente e alteradas em laboratório pela adição de um gene para um recetor (chamado recetor de antigénio quimérico ou CAR), que ajuda as células T a se ligarem a um antigénio específico da célula cancerígena. As células CAR-T são então devolvidas ao doente.

¹¹A PD1 (proteína de morte celular programada 1), é uma proteína da superfície das células T que tem um papel na regulação da resposta do sistema imunitário às células do corpo humano, promovendo a autotolerância e suprimindo a atividade inflamatória das células T. Esta função evita doenças autoimunes, mas também pode impedir que o sistema imunitário reconheça células cancerígenas.

¹² A amaurose congênita de Leber-10 (LCA10) é causada por mutações homozigóticas ou heterozigóticas compostas no gene CEP290. A LCA10 é uma distrofia retiniana grave, causando cegueira ou deficiência visual grave no nascimento ou durante os primeiros meses de vida.



edição do genoma provoquem reações imunológicas graves. Entre março de 2020 e junho de 2021, sete doentes receberam diferentes dosagens do vírus num único olho, servindo o outro olho como controlo para testar a visão do olho tratado. Nenhum evento adverso grave ou toxicidade limitante foram observados. Em dois dos três indivíduos de dose média, acompanhados por pelo menos três meses, houve melhorias em algumas das avaliações da visão.

O transplante de células pancreáticas pode beneficiar muito os doentes com **diabetes do tipo 1**¹³, mas os doentes que recebem transplantes convencionais têm que tomar continuamente medicamentos para supressão do sistema imunitário. Numa nova estratégia de tratamento, as células pancreáticas são produzidas a partir de células estaminais e é utilizada a edição genómica para editar os genes que codificam proteínas de membrana de forma a não serem reconhecidas pelo sistema imunitário do doente. As células são implantadas numa bolsa especial, crescendo os vasos sanguíneos ao longo da parte externa da bolsa, retirando a insulina das células. O objetivo é que os doentes tenham novas células pancreáticas saudáveis sem precisar de tomar imunossuppressores. As empresas CRISPR Therapeutics e ViaCyte, Inc estão atualmente a realizar ensaios com esta tecnologia. O primeiro doente voluntário foi tratado no Canadá no início de 2022. Este ensaio avalia a segurança, os efeitos colaterais e se as células são capazes de evitar o ataque do sistema imunitário. Dados iniciais de outros testes da ViaCyte com células estaminais implantadas sem edição genómica mostram que as células são seguras e se transformam em células produtoras de insulina maduras.

As **infecções do trato urinário** (ITU) causam todos os anos mais de 8 milhões de visitas a profissionais de saúde. As ITU ocorrem quando bactérias patogénicas, como as *E-coli*, passam a residir na bexiga, nos rins, nos ureteres ou na uretra. O tratamento atualmente em ensaio é uma mistura de três bacteriófagos combinados com CRISPR-Cas3, projetados para atacar e destruir o genoma das três estirpes de *E. coli* responsáveis por cerca de 95% das ITU. A Locus Biosciences concluiu um ensaio utilizando esta tecnologia em 2021. A empresa relatou que os resultados apoiavam a segurança e a tolerabilidade da nova terapia, sem efeitos adversos com ela relacionados e informou que os resultados iniciais mostram uma diminuição nos níveis de *E. coli* na bexiga de doentes voluntários que receberam este tratamento.

O vírus da **imunodeficiência humana**¹⁴ (HIV), é um vírus que ataca o sistema imunitário. Para se replicar o HIV integra estavelmente o seu DNA no genoma do hospedeiro. Em tratamentos experimentais a CRISPR/Cas9 é direcionada para cortar em dois locais a sequência DNA do HIV inserido no genoma humano, retirando com precisão a sua maioria e impedindo efetivamente a multiplicação do HIV das células infetadas. A

¹³ A diabetes tipo 1, antes conhecida como diabetes juvenil ou diabetes dependente da insulina, é uma condição crónica. Nesta condição, o pâncreas produz pouca ou nenhuma insulina. A insulina é uma hormona que o corpo usa para permitir que o açúcar entre nas células para produzir energia.

¹⁴ HIV - infecta linfócitos T CD4, um tipo de célula imunitária importante para combater infeções.



CRISPR/Cas9 é entregue por um vetor viral AAV9 e administrado como tratamento *in vivo* por infusão. Este é o primeiro estudo que pretende tratar uma infeção por um retrovírus, da responsabilidade da empresa Excision Biotherapeutics. O ensaio está atualmente aberto nos EUA com o objetivo de inscrever aproximadamente nove doentes voluntários.

Está a ser desenvolvido um tratamento para a **polineuropatia amiloidótica familiar**¹⁵ baseado na edição genómica. O tratamento pretende reduzir a quantidade de proteína transtirretina (TTR) defeituosa produzida e é entregue em uma única dose. O seu objetivo não é consertar a variante defeituosa do gene da TTR (hATTR), mas sim mutá-lo, silenciando a sua expressão, de forma que os doentes parem de produzir a proteína defeituosa. Esta terapêutica foi a primeira a fornecer componentes de edição genómica de forma sistémica, ou seja, para todo o corpo e utiliza para tal nanopartículas lipídicas. As empresas responsáveis por estes ensaios são a Intellia Therapeutics e a Regeneron Pharmaceuticals. O primeiro doente voluntário foi medicado em novembro de 2020 no Reino Unido. Até ao presente, quinze doentes voluntários receberam uma das quatro dosagens potenciais. Todos os doentes voluntários apresentaram redução nos níveis de proteína TTR defeituosa. Foi observada uma redução média de 87% de proteína TTR defeituosa nos doentes que receberam a dose mais alta.

O **angioedema hereditário**¹⁶, provoca ataques graves de inflamação em vários tecidos. No intestino inflamação pode causar dor intensa, náuseas e vômitos, e nas vias aéreas pode ser fatal. O tratamento em ensaio clínico usa a edição genómica para reduzir a quantidade de proteína bradicinina, responsável pela inflamação e edema. A proteína pré-caliceína é processada em caliceína, que é crucial para a produção de bradicinina. O objetivo é silenciar o gene que codifica a pré-caliceína, reduzindo a quantidade de caliceína e assim, reduzir a quantidade de bradicinina. Neste ensaio, a CRISPR-Cas9 é entregue por nanopartículas lipídicas. A empresa Intellia Therapeutics é responsável por este ensaio, tendo inscrito 55 doentes voluntários na Nova Zelândia. A primeira fase testará duas doses diferentes do tratamento, analisando a segurança e os efeitos colaterais.

Os ensaios descritos demonstram a potencialidade efetiva da utilização da edição genómica, isoladamente ou em conjunto com outras ações terapêuticas, para resolver ou minimizar os efeitos de diversas patologias, em particular aquelas determinadas por variantes genéticas que produzem proteínas defeituosas, como por exemplo poderia ser

¹⁵ Polineuropatia amiloidótica familiar - conhecida por doença dos pezinhos, foi pela primeira vez descrita na população portuguesa na área da Póvoa do Varzim. Esta doença resulta da deposição nos tecidos, sobretudo nos nervos, de uma substância fibrilar altamente insolúvel designada por amiloide, constituída por proteína transtirretina defeituosa. Corino de Andrade foi quem, em Portugal, primeiro identificou a paramiloidose amiloidótica familiar.

¹⁶ Angioedema hereditário - doença rara do sistema imunitário, com herança autossómica dominante, que causa ataques episódicos de edema (inchaço) que podem afetar a face, as extremidades, a genitália, o trato gastrointestinal e as vias aéreas superiores.



o caso da “**doença de Machado-Joseph**”¹⁷. Esta doença, também conhecida por Ataxia Espinocerebelar Tipo 3, é uma neuropatologia rara, de origem genética, traduzida pela crescente perda do controlo muscular e coordenação motora dos membros superiores e inferiores, oftalmoplegia¹⁸, perturbações da visão e dificuldades na fala e no engolir.

A doença é causada por uma expansão anormal (de 12-44 para 52-86) de repetições do trinucleótido "CAG" no gene ATXN3, situado na parte longa do cromossoma 14. A anomalia traduz-se na codificação de uma forma anormal da proteína nuclear ataxina, cuja acumulação no núcleo celular induz degenerescência dos neurónios da região do tronco encefálico designada por rombencéfalo. Como o cromossoma 14 é autossómico e a mutação genética é dominante, a doença é transmitida com igual probabilidade pelos dois progenitores e manifesta-se da mesma forma em ambos os sexos. A utilização do CRISPR/Cas9 para reduzir o número de repetições CAG poderia constituir uma forma de tratar esta doença, corrigindo a anomalia genética original.

A edição genómica também poderá corrigir a ausência da síntese de proteínas necessárias à saúde humana, permitindo adicionar ao genoma, numa posição específica um gene que por diferentes fatores esteja ausente. É o caso da doença conhecida por **Diabetes Insípida Nefrogénica**. Esta doença genética resulta, em geral, da ausência, na extremidade do cromossoma sexual X, do gene da proteína recetora 2 de arginina vasopressina. Este recetor da hormona antidiurética situa-se ao nível das células dos nefrónios, controlando a concentração da urina e a recuperação da água para o organismo. A ausência deste recetor induz poliúria¹⁹, desidratação e hipernatremia²⁰. A utilização da edição genómica permitiria reintroduzir a sequência que codifica o recetor 2 da arginina vasopressina, através da quebra da dupla cadeia do DNA no local do cromossoma X onde este está ausente e a oferta da sequência do gene com as extremidades iguais às sequências que ladeiam a zona cortada pelo CRISPR/Cas9 permitiria, através da recombinação homóloga, reintroduzir o gene em falta.

A edição genómica oferece uma estratégia promissora para superar as dificuldades associadas à falta de precisão na inserção de novo material genético e aos efeitos potenciais de vetores virais que têm limitado o sucesso da terapia génica *in vivo* até o momento. Estão já a ser testadas estratégias para, por exemplo, usar o sistema CRISPR-Cas9 para editar o gene CFTR²¹ para reparar mutações que levam à fibrose

¹⁷ Paula Coutinho foi quem primeiro definiu clinicamente a doença de Machado-Joseph em Portugal.

¹⁸ Oftalmoplegia - paralisia ou fraqueza dos músculos oculares responsáveis pelo movimento dos olhos.

¹⁹ Poliúria - débito urinário superior a 3 litros por dia.

²⁰ Hipernatremia - concentração anormalmente alta de sódio no sangue. Os níveis normais de sódio no soro são de 135-145 mEq/litro.

²¹ Gene CFTR - gene regulador da Condutância Transmembranar de Fibrose Cística.



cística²² e para editar o gene da distrofina²³, cujas mutações levam à distrofia muscular de Duchenne e Becker.

Outra estratégia terapêutica potencial para doenças de desregulação epigenética²⁴, como alguns cânceros, é usar a edição epigenética. Isto pode ser conseguido usando a proteína Cas9 modificada para fornecer uma alteração epigenética numa sequência-alvo, em vez de se cortar o genoma nesse local. A Cas9 também pode ser alterada para cortar diferentes formas de RNA, com aplicação potencial na remoção de vírus de RNA infecciosos como por exemplo, os rotavírus, o Ébola e o Zika.

3. Questões e desafios éticos da edição genómica

3.1. A dimensão ética da ciência da Edição Genómica

A “edição do genoma” é uma intervenção direta na sequência do DNA ou do RNA com vista a alterar, deliberadamente, as características estruturais ou funcionais de entidades biológicas, incluindo os seres humanos. Por que princípios ou de acordo com que critérios estas intervenções biológicas devem ser delineadas, e que significado ético lhes deve ser atribuído, estão entre as questões mais importantes a ser abordadas neste contexto. Pese embora os méritos científicos da edição do genoma pareçam evidentes, as implicações éticas destes desenvolvimentos recentes não são fáceis de discernir, particularmente quando exemplos passados têm evidenciado que a criação e desenvolvimento de uma nova tecnologia, ainda que guiados por motivos beneficentes, nem sempre evitam utilizações abusivas, desnecessárias e/ou perniciosas.

Um requisito ético essencial para a utilização da edição genómica é a confiança na ciência e no valor das provas (vulgo evidência) que esta nos apresenta. Em termos absolutos, a ciência tem como fim último o benefício das pessoas e das sociedades, numa perspectiva de justiça na distribuição dos seus ganhos, garantindo aos seres humanos uma existência mais harmoniosa, com mais saúde, qualidade e longevidade, de forma sustentável, em relação com outros seres vivos e o meio ambiente. No entanto, as perspectivas das diferentes comunidades morais presentes, também elas, na ciência tornam difícil alcançar um entendimento comum sobre o que é boa ciência tendo em vista aquele propósito, o que, em última análise, erode a confiança que nela se deposita. Assim,

²² A Fibrose Cística - distúrbio genético autossómico recessivo causado por uma mutação no gene conhecido como CFTR, localizado no cromossoma humano 7.

²³ Distrofina - proteína que liga o citoesqueleto da fibra muscular à matriz extracelular, através da membrana celular. A deficiência nesta proteína é a causa primária de um dos mais graves tipos de distrofia muscular.

²⁴ Epigenética - área da biologia que estuda mudanças no fenótipo que não são causadas por alterações na sequência de DNA e que se perpetuam após as divisões celulares. Estas alterações podem ser causadas, por exemplo, pela alteração do número de grupos metilo (CH₃) que se ligam aos nucleótidos do DNA.



a questão da confiança no que a ciência permite realizar deve preocupar-nos, tendo em conta o seu caráter revisionista e do que parece fiável a cada momento.

Por outro lado, importa ponderar que conceção da vida resulta da consideração dos avanços biotecnológicos, como pesam estes avanços nos pronunciamentos da ética e como, por seu turno, se reflete a ética na ciência e, em particular, nas operações da edição genómica.

De um determinado ponto de vista, a vida parece um programa complexo, com um código editável, que cada vez se conhece melhor. As possibilidades de recurso ao RNA e ao DNA para fazer melhores vacinas e para obter a cura para doenças que consomem vidas humanas e recursos, com importante peso económico e social, como é o caso das doenças neoplásicas ou da sida, e tantas outras aplicações biomédicas, vão aumentando a sensação de poder e de acerto na decisão interventiva. “O perigo da metáfora da vida como programa não reside no facto de ser uma metáfora e, portanto, uma forma irredutível de se referir a realidades complexas; reside na possibilidade de que a metáfora dissimule questões éticas significativas por meio do uso de eufemismos ou desvie o raciocínio, ao estender demais o poder da analogia”²⁵.

Acalenta-se um horizonte de otimismo na sequência destas novas capacidades, que têm o potencial de servir, não apenas um desígnio terapêutico, mas também de melhoramento do que a natureza já faz por processos muito mais lentos e falíveis. A ideia que se pode instalar, de que é possível (re)construir o genoma humano à medida das necessidades e dos desafios da nossa espécie, corre o risco de se tornar no dever de o fazer e condicionar, de certa forma, a reflexão ética sobre os caminhos da biomedicina. Neste contexto, poderemos ser levados a assumir um dever de intervir, apenas porque podemos, ou antes o dever de não o fazer, mesmo perante uma vida gravemente condicionada por uma determinada combinação génica. Por outro lado, poder-se-á defender a existência de um direito a viver com o que alguns consideram “defeito”, mas outros “identidade”, como por exemplo a surdez genética. A sociedade, enquanto comunidade moral, desejará determinar o que acha correto, permitindo o uso de uma tecnologia em determinados casos, mas proibindo-a noutros, estabelecendo limites à utilização de uma tecnologia cujo desenvolvimento proporcionou e financiou, e que é agora muito mais simples e acessível. Torna-se assim fundamental problematizar, do ponto de vista ético, se a ciência tem limites e, se esse for o caso, quais serão, quem os impõe e quem os revê, não perdendo de vista nem o bem da pessoa, nem o interesse da sociedade nos frutos que a boa ciência pode proporcionar.

Uma realidade notável da edição do genoma é a rapidez com que tem sido adotada como técnica experimental e como a produção de resultados da investigação e o seu impacto no desenvolvimento de biotecnologias que avançam em várias frentes.

²⁵ Maria Manuel Jorge, sessão de apresentação e debate público do Relatório sobre o Estado da Aplicação das Novas Tecnologias, Porto, 28 de janeiro de 2022, Universidade do Porto.

Essas novas descobertas e capacidades pressionam inevitavelmente os julgamentos consagrados nas declarações éticas e nas normas jurídicas, pois as suas possibilidades ultrapassam constantemente a fixidez dos códigos, projetando novos caminhos que relançam a discussão.

Um princípio que se pode advogar neste contexto é o da precaução, no sentido ético-normativo, de adoção de uma postura de ponderação e prudência, estabelecendo-se as correlativas medidas, face à incerteza científica quanto a possíveis riscos e danos considerados inaceitáveis e potencialmente irreversíveis para a saúde e para a pessoa, para outras espécies e para o meio ambiente. Saber se este princípio deve ou não ser invocado em relação às aplicações da edição genómica requer uma atenção mais específica aos diferentes contextos e aplicações em que estas técnicas se inscrevem. Uma preocupação evidente é a definição de critérios robustos que permitam distinguir os usos da edição do genoma eticamente aceitáveis dos que são inaceitáveis, reconhecendo, contudo, a natureza mutável e contextual dessas aplicações²⁶.

Muitos consideram que não há como reverter estes avanços e que a humanidade terá doravante que conviver com esta tecnologia. Logo, ao invés de a negar e “ostracizar”, o desafio maior consiste em usá-la com sabedoria, regulamentando-a da melhor forma para o bem da humanidade. Certo é que esta tecnologia continua a evoluir de forma acelerada e que as dificuldades técnicas que ainda subsistam relativamente à sua aplicação com o mais alto nível de segurança começam a esbater-se.

“Neste leque de dificuldades técnicas incluem-se os potenciais efeitos inespecíficos da intervenção, a intervenção fora do alvo genético (os locais “*off target*”), as dificuldades da entrega no local alvo no caso de tratamentos *in vivo* e as respostas imunitárias adversas.”²⁷

3.2. A dimensão ética da utilização da Edição Genómica na linhagem Reprodutiva

Uma das possíveis aplicações desta tecnologia é o seu uso em células da linha germinativa, ou em embriões, quer para investigação, quer para corrigir variantes

²⁶ A preocupação do CNECV com os riscos associados aos usos e aplicações das novas tecnologias e a necessidade de uma abordagem prudente e antecipatória relativamente às suas consequências fora já manifestada a propósito da aprovação pela *Human Fertilization and Embryology Authority* (HFEA) do Reino Unido, em 2016, de um estudo que incluía a possibilidade de edição de genes em embriões humanos, com recurso ao método Crispr-Cas9. A Posição do CNECV pode ser consultada em <https://www.cneqv.pt/pt/deliberacoes/tomadas-de-posicao/autorizacao-no-reino-unido-de-um>

²⁷ Conclusões da Sessão de apresentação e debate público do Relatório sobre o Estado da Aplicação das Novas Tecnologias à Vida Humana 2022 - “Tecnologias Disruptivas em Saúde: a Edição Genómica e a Inteligência Artificial (IA)” - 17 de fevereiro de 2023, Campus de Gambelas, na Universidade do Algarve.

genéticas prejudiciais, ou para melhorar as características fenotípicas de um determinado indivíduo.

A maioria dos países opõe-se, através de legislação, à criação deliberada de embriões humanos para investigação (veja-se o caso de Portugal, que adotou em 2001 a Convenção para a Proteção dos Direitos do Homem e da Dignidade do Ser Humano face às Aplicações da Biologia e da Medicina - Convenção sobre os Direitos do Homem e a Biomedicina, em especial o artigo 18.º, n.º 2; a que se seguiu a aprovação da Lei n.º 32/2006, de 26 de julho - regula a utilização de técnicas de procriação medicamente assistida (PMA), em especial o artigo 9.º, n.º 1), mas alguns países aceitam o uso de embriões supranumerários resultantes de tratamentos de procriação medicamente assistida (como é o caso em Portugal, verificadas determinadas condições previstas na Lei n.º 32/2006).

No catálogo de Direitos, liberdades e garantias pessoais da Constituição da República Portuguesa inscreve-se a garantia de respeito pela dignidade pessoal e de proteção da identidade genética do ser humano, nomeadamente face à criação, desenvolvimento e utilização das tecnologias e na experimentação científica (Cf. Artigo 26.º, n.º 3 da CRP, na redação introduzida na quarta revisão constitucional, em setembro de 1997, tendo em novembro do mesmo ano a Conferência Geral da UNESCO adotado a Declaração Universal sobre o Genoma Humano e os Direitos Humanos, no mesmo sentido).

Já no que diz respeito à aplicação das técnicas de edição do genoma no tratamento de doenças genéticas, o desafio principal reside na necessidade de corrigir um número suficiente de células afetadas para produzir um fenótipo considerado "normal" ou suficientemente melhorado. Quando uma mutação é bem caracterizada numa família e tem um padrão de herança determinado - como acontece com algumas condições genéticas hereditárias - a maneira de garantir que a alteração introduzida pela edição do genoma estará presente em todas as células da pessoa afetada é alterar um embrião unicelular (zigoto) logo após a fertilização ou editar os gametas (esperma ou óvulo) antes ou durante a fertilização.

Saber que existe um risco significativo de uma condição genética séria e bem caracterizada não torna, no entanto, a edição do genoma uma opção reprodutiva óbvia. Em muitos casos, é possível excluir os embriões afetados mediante a realização de um diagnóstico genético pré-implantação (DGPI). Na prática, o procedimento requer a criação de vários embriões por meio de fertilização *in vitro* e a testagem de células removidas desses embriões. Pese embora o DGPI esteja disponível para um grande número de distúrbios monogénicos e cromossómicos, há casos em que a seleção de embriões não afetados com recurso a esta técnica não é possível, ou seja, quando nenhum dos embriões seja saudável.



Estes casos incluem, por exemplo:

- Defeitos do cromossoma Y;
- Doença genética dominante (por exemplo, de início tardio, como a doença de Huntington ou a doença de Alzheimer, ou o cancro de mama) em que um dos pais é homocigótico (100% de risco para a prole) ou ambos os pais são heterocigóticos (75% de risco);
- Doença genética recessiva em que ambos os pais são homocigóticos (risco de 100%) ou um dos pais é homocigótico, e o outro é heterocigótico (risco de 50%);
- Inversões e deleções de segmentos cromossómicos.

Num futuro possível e plausível, a edição genómica poderia, em princípio, permitir que os embriões criados *in vitro* e que seriam descartados por serem portadores de variantes alélicas indesejadas fossem "tratados", resultando no nascimento de uma criança cujo genoma foi manipulado.

Por outro lado, a edição genómica pode contribuir para a diminuição significativa de determinados genótipos e fenótipos que, falhando a classificação da "normalidade", não são, contudo, incompatíveis com a vida (e de qualidade) mas podem representar um desafio para os próprios, as famílias e a sociedade, contribuindo para a sua relevância social. A diminuição da representatividade destas expressões génicas pode, porém, colocar em risco a produção de evidência científica que ajude os indivíduos com estas características a viverem de forma digna e com qualidade.

A edição feita em embriões é conservada à medida que as células se dividem e se diferenciam. Não é apenas persistente ao longo da vida da pessoa resultante desse embrião, mas é também, em princípio, conservada nas gerações subsequentes, sendo herdada pelos seus descendentes. A par das preocupações sobre a segurança da técnica, esta perspetiva em particular deu origem à oposição ética à edição reprodutiva do genoma, porquanto a possibilidade de consequências imprevistas é considerada elevada e a edição é considerada irreversível²⁸.

É por esta e por outras razões que a utilização desta tecnologia, por um investigador chinês, para introduzir alterações em embriões humanos de forma a tentar alterar as proteínas recetoras do vírus do HIV, mais tarde implantados e feitos nascer, foi

²⁸ Em 2019, um grupo de 18 cientistas de sete países (Canadá, China, França, Alemanha, Itália, Nova Zelândia e EUA) apelaram a uma moratória voluntária de todos os investigadores relativamente à edição genética de células da linha germinativa, apelando ainda aos estados no sentido de regular por via legislativa a mesma proibição, pelo menos até que tais estudos fossem considerados seguros e eticamente aceitáveis. A posição dos investigadores visava, no fundo, um enquadramento favorável ao livre exercício da investigação sobre o genoma humano com respeito pelos direitos humanos, liberdades fundamentais e dignidade humana, bem como a proteção da saúde pública, em linha com os princípios enunciados na Declaração Universal sobre o Genoma Humano e os Direitos Humanos adotada pela UNESCO em 1997.

prontamente repudiada pela comunidade internacional, tendo o investigador sido severamente punido e reforçada internacionalmente a legislação que proíbe a utilização da edição do genoma para alterar embriões ou células da linha germinativa²⁹.

Uma objeção importante ao uso da edição do genoma em tratamentos reprodutivos é a da sua desnecessidade, uma vez que, exceto num pequeno subconjunto de casos, já existem alternativas comprovadas, como o DGPI (o próprio DGPI não é isento de questões éticas: veja-se o Parecer n.º 51/CNECV/2007). Nesse contexto, é injustificada a introdução de um tratamento não experimentado e considerado por alguns como inseguro, especialmente quando seja de questionável aceitabilidade ética. De todo o modo, mesmo que a edição do genoma viesse a ser utilizada, o DGPI provavelmente continuaria a ser necessário para verificar o sucesso da edição.

A edição genómica, tal como a terapia genética, pode ser usada para o melhoramento humano. Muitas das questões suscitadas pelo uso da edição do genoma para além do tratamento e (possivelmente também) da prevenção de doenças não são novas e foram levantadas em relação à terapia genética, à clonagem e à seleção de embriões após DGPI. Um exemplo de melhoramento seria o contexto do *doping* genético, introduzindo-se melhorias na musculatura esquelética. Outro seria a eventual manipulação de capacidades cognitivas ou de características estéticas. Estas intervenções poderão acentuar desigualdades sociais entre quem tem e quem não tem acesso a técnicas inovadoras e dispendiosas, bem como ter contornos reminiscentes de práticas de seleção eugénicas, sendo consideradas eticamente inaceitáveis e fortemente condicionadas por legislação nacional e internacional.

3.3. A dimensão ética da Edição Genómica para terapia em células/tecidos somáticos

Uma área promissora da aplicação da edição genómica é o seu uso para modificar células T para atacar a infeção pelo HIV ou alguns tipos de cancro como a leucemia, o linfoma ou outros tipos de carcinomas sanguíneos. As terapias celulares têm vantagens significativas sobre as opções de tratamento convencionais em termos de eficácia e legado genético, uma vez que as células imunes modificadas atacam seletiva e continuamente as células alvo sem danificar os tecidos não afetados.

As terapias celulares envolvem transfusão ou transplante de populações de células que são editadas, expandidas e preparadas em laboratório. Para doenças em que

²⁹ O anúncio feito em 29 de novembro de 2018 pelo investigador He Jiankui da Universidade de Shanzen, na China, sobre a realização, alegadamente com sucesso, de uma modificação genética efetuada em embriões humanos com recurso à técnica de “edição de genoma” designada por CRISPR-Cas9, de que resultara o nascimento de várias crianças, levou o CNECV a tornar pública, na mesma data, a sua veemente condenação, associando-se a Conselhos nacionais e supranacionais de Ética de todo o mundo. A Posição do CNECV está disponível em <https://www.cnecv.pt/pt/deliberacoes/tomadas-de-posicao/manipulacao-genetica-em-embrioes>.



o tipo de célula afetada dificilmente poderá ser reintroduzido, por exemplo no caso de tumores sólidos e para atingir diretamente o tecido afetado, poderá ser usado um vetor (por exemplo, um vírus), que atuará como uma espécie de Cavalo de Troia para introduzir as ferramentas de edição genómica e, assim, fazer as alterações necessárias dentro do corpo do doente.

As terapias celulares para doenças existentes levantam uma série de questões complexas no que diz respeito à demonstração da sua segurança e utilidade, bem como sobre quando devem ser introduzidas na prática clínica e aplicadas a doentes específicos. As questões levantadas para o caso da edição do genoma são semelhantes. Neste contexto, as que requerem uma mais detida consideração ética são:

1 - Um novo modo de ação. No contexto da investigação, a edição do genoma é comprovadamente eficaz para realizar pequenas edições, precisas e específicas, no DNA de células vivas. Isso significa que pode ser usada, por exemplo, para silenciar genes ou alterar a sua função, adicionando ou substituindo pequenas sequências de DNA. É característica significativa da técnica CRISPR-Cas9 a ausência de traços reveladores da origem da alteração, no sentido de que a análise subsequente do genoma não é capaz de dizer se a alteração foi introduzida intencionalmente ou se surgiu através de mutação natural. Variações da técnica, atualmente em desenvolvimento, podem alcançar efeitos semelhantes ao nível epigenético. Esta ambiguidade produzida pela edição do genoma desafia-nos a pensar sobre o que é significativo sobre tais distinções e a rever as nossas decisões éticas, para a adoção de medidas práticas.

Da mesma forma, a possibilidade de transformar uma mutação pontual e causadora de doença numa variante comum não causadora de doença no genoma de um embrião humano, sem qualquer outra alteração, desafia-nos a reconsiderar as razões das proibições ou reservas quanto a causar deliberadamente alterações genómicas que possam ser herdadas pelas gerações futuras.

2 - Acessibilidade. Comparativamente a técnicas de manipulação genética e outros sistemas de edição anteriores, o CRISPR-Cas9 e ferramentas análogas são mais acessíveis (disponibilidade e preço) e fáceis de usar. A redução no custo da manipulação do genoma pode ser comparada à das tecnologias de semicondutores e da sequenciação do DNA. Mas é especialmente como uma tecnologia que converge com a dos semicondutores e tecnologias de sequenciação do genoma, bem como com outras tecnologias que também têm vindo a diminuir em custo, ao mesmo tempo que aumentam o seu poder de intervenção, que a edição do genoma denota um potencial genuinamente transformador, o que suscita igualmente a necessidade de uma reflexão ética quanto à sua aplicação. A incorporação da edição do genoma em tecnologias e *kits* patenteados, acessíveis a um maior número de utilizadores, incluindo fora das comunidades e instituições de investigação, desafia a pensar sobre como a reflexão ética e os sistemas de governação podem efetivamente intervir no uso de novas tecnologias (à margem de comunidades de investigação e instituições, organismos eruditos e profissionais ou



empresas tradicionais, entre outros). Da mesma forma, a gama de interesses potencialmente envolvidos nas áreas de desenvolvimento das tecnologias de edição do genoma representa um desafio aos princípios da liberdade científica e comercial e ao desenho de políticas centradas no bem da pessoa e no interesse público (incluindo na garantia de acesso equitativo aos benefícios da ciência).

3 - Velocidade de adoção e uso. Intimamente relacionado com o custo e a facilidade de uso, o aumento da velocidade com que as novas ferramentas de edição do genoma permitem a manipulação genética (no contexto de um projeto de investigação, por exemplo) e a velocidade da adoção e difusão das suas aplicações podem exacerbar incertezas ou ambiguidades já existentes na aplicação de sistemas de governança e normas vigentes. Esta velocidade de difusão transforma o que poderia ser um problema difícil, mas limitado e localizado, num problema generalizado e complexo. Em muitos casos (como na governança das inovações médicas e reprodutivas), pode haver enquadramentos normativos aplicáveis e robustos, mas ainda longe de serem adequados face à novidade e abrangência da edição genómica.

Torna-se importante refletir adequadamente e otimizar políticas e normas num contexto em que existem considerações éticas, tanto a favor da liberalização quanto da restrição do uso desta tecnologia. Diferenças na velocidade do desenvolvimento da investigação e da inovação em comparação com o ritmo de aperfeiçoamento normativo, institucional, político e mesmo na evolução da perceção social destes avanços podem, da mesma forma, exacerbar inconsistências conceptuais, aumentar a ansiedade e gerar desconfiança. A velocidade de difusão pode ainda fazer com que outras tecnologias sejam bloqueadas prematuramente, antes que as suas implicações éticas, jurídicas e sociais tenham sido exploradas e avaliadas adequadamente. A edição do genoma pode excluir outras linhas de investigação, influenciar a alocação de recursos, como laboratórios e pessoal ou mesmo mudar os objetivos da investigação para aqueles que são mais recetivos à edição do genoma.

Uma preocupação final reside no potencial para a implementação das técnicas de edição do genoma em certos contextos (particularmente a biomedicina e a reprodução humana) para que a distribuição justa de vantagens ou oportunidades entre todos os membros da sociedade, entre nações ou para as gerações futuras não seja desequilibrada, garantindo-se o princípio da justiça, no sentido distributivo. Este princípio parece estar à partida comprometido devido ao elevado custo dos tratamentos inovadores desenvolvidos pela biotecnologia, embora possa vir a ser mitigado, se o seu uso se for generalizando.

Em suma, as técnicas de edição do genoma podem contribuir positivamente para o tratamento ou mesmo a erradicação de muitas doenças e condições que afetam a saúde humana. No entanto, os efeitos potencialmente irreversíveis e duradouros do uso destas técnicas, com consequências ainda imprevisíveis para a pessoa e para os seus descendentes, apelam ao uso responsável e prudente destas técnicas.

A reflexão ética sobre a edição do genoma humano deve atender a princípios de beneficência, buscando a promoção do bem-estar e saúde de cada pessoa, com impacto social e sustentabilidade ambiental; de precaução, face à incerteza científica quanto a possíveis riscos e danos considerados inaceitáveis e potencialmente irreversíveis para a saúde humana, para outras espécies e para o meio ambiente; de justiça, no sentido de uma distribuição equitativa dos benefícios da ciência, incluindo a colaboração entre nações e a transferência de tecnologias e dos seus resultados; de integridade e confiança, que marcam a realização responsável da ciência e a responsabilidade e diligência dos cientistas; de transparência e comunicação, ao envolver a sociedade no debate e tomada de decisão sobre as tecnologias que os podem afetar de forma íntima e indelével.

III. INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL (IA)³⁰

Não existe uma definição consensual de Inteligência Artificial, sendo numerosos os críticos da adequação da expressão e mesmo favoráveis à sua supressão. Mantemo-la, não obstante, pelo imediato e fácil acesso que proporciona aos conteúdos a que nos referimos e que definimos, adotando a proposta do *High-Level Expert Group on Artificial Intelligence* (instituído pela Comissão Europeia em 2018): “Inteligência artificial (IA) refere-se a sistemas que apresentam comportamento inteligente, analisando o seu ambiente e decidindo ações – com algum grau de autonomia – para atingir objetivos específicos. Os sistemas baseados em IA podem ser puramente baseados em software, atuando no mundo virtual (por exemplo, assistentes de voz, *software* de análise de imagem, motores de busca, sistemas de reconhecimento de fala e rosto) ou pode ser incorporada em dispositivos de *hardware* (por exemplo, robôs avançados, carros autónomos, *drones* ou Internet das Coisas).”

1. Alguns passos de um percurso: apontamento histórico

Pode-se fazer recuar a origem da Inteligência Artificial (IA)³¹, a sua pré-história, muito remotamente, à invenção da primeira máquina de calcular, por Wilhelm Schickard, em 1623, ou, preferencialmente, numa mais direta proximidade, a 1936 e à invenção do primeiro modelo de computador, capaz de armazenar e processar informação, pelo matemático e cientista da computação Alan Turing, muitas vezes identificado como “o pai da IA”. Desencadeia-se, assim, a designada era computacional.

As máquinas pareciam então poder ser inteligentes, tal como Turing perguntava em *Computing Machinery and Intelligence*, em 1950³²: poderão as máquinas pensar? (um computador pode comportar-se de forma inteligente como um ser humano?). Um primeiro ensaio de resposta é dado através do que se popularizou como “jogo da imitação” (Teste de Turing): será possível um interrogador distinguir as respostas dadas por um computador das respostas dadas por um ser humano? (as máquinas podem passar por humanos, ou imitar os humanos?). É neste contexto que Marvin Minsky e John

³⁰ O documento-base da presente secção foi elaborado pela Conselheira Inês Godinho, pelo Conselheiro Miguel Ricou e pela Presidente, Maria do Céu Patrão Neves.

³¹ É já hoje amplamente reconhecido o carácter inapropriado da designação de “inteligência artificial”, induzindo a falsa perceção de algoritmos capazes de decisões conscientes, sendo que também não existe uma definição consensual para a designada “inteligência artificial”.

³² Alan Turing (1950) *Computing Machinery and Intelligence*, *Mind* 59 (236): 433-460. Destacam-se outros trabalhos pioneiros como o de Warren McCulloch e Walter Pitts, *A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity* (1943), *Bulletin of mathematical Biophysics* 5 (4): 155-133, em que, pela primeira vez, se refere a possibilidade dinâmicas neurais naturais poderem ser convertidas em proposições lógicas, e o de Claude Shannon, *A chess playing machine* (1950), *Scientific American* 182, (2): 48-51, em que o autor enunciava a possibilidade de computadores digitais virem a trabalhar com símbolos de palavras e proposições.

McCarthy vêm a forjar a expressão Inteligência Artificial que apresentam em 1956, na Conferência do Dartmouth College, organizada nesse ano nos Estados Unidos e a qual reuniu os pioneiros da IA de então. No mesmo ano, Minsky e McCarthy fundam o *Artificial Intelligence Project* (atual *MIT Computer Science and Artificial Intelligence Laboratory*).

Começa assim verdadeiramente a história da IA, em que Turing veio a propor que a estratégia a seguir não deveria ser, como até então, a de tentar “escrever um programa que permitisse a uma máquina passar o jogo da imitação” (reproduzindo partes do raciocínio humano), mas antes a de escrever “um programa que permitisse a uma máquina aprender com a experiência, tal como acontece com um bebé”³³. É neste sentido, no da aprendizagem automática ou “*machine learning*” (capacidade de os algoritmos aprenderem através da sua análise de dados, de se modificarem sem serem programados para tal), que a IA evolui nas décadas que se seguem através da evolução dos computadores, em capacidade de armazenamento e velocidade de funcionamento, e do aperfeiçoamento dos algoritmos na sua aplicação específica a problemas particulares. A face mais visível, para o cidadão comum, do progresso desta etapa da aprendizagem automática consiste no aperfeiçoamento de jogos de computador: o primeiro – um jogo de damas chinesas – foi programado por Arthur Samuel, em 1952, sendo capaz de melhorar o seu desempenho a cada novo jogo³⁴.

Entretanto, o inicial extraordinário progresso da IA³⁵, com o conseqüente forte investimento que vinha suscitando, foi esmorecendo, principalmente a partir de 1974, data que assinala o início do designado “primeiro inverno da IA”, o qual se prolonga até cerca de 1980. Este período é desencadeado pelo crescimento excessivo de expectativas (irrealistas) e caracterizado por frustrações, críticas, pessimismo e cortes no financiamento, tendo sido sobretudo determinado pela reduzida capacidade de memória e baixa velocidade de processamento dos computadores de então para permitirem uma maior complexidade e mais ousado poder de realização da IA.

Um segundo momento de mais forte desenvolvimento da IA inicia-se sobretudo a partir da década de 80 do século passado, nomeadamente com a criação de

³³ Alan Turing, *op. cit.*

³⁴ O confronto direto entre o raciocínio humano e a capacidade da máquina, em diversos jogos, é característico desta fase mas vai-se prolongando até ao presente, sendo que o sucesso da máquina sobre o humano se verifica já numa fase bem mais avançada, destacando-se, no xadrez, em 1996, o Deep Blue, um software da IBM que vence o campeão mundial, Kasparov; do jogo Go, em 2017, o AlphaGo ganhou contra o melhor do mundo; de poker, em 2019, o Pluribus venceu uma maratona de 12 dias, competindo com 5 jogadores.

³⁵ Destacam-se alguns progressos revolucionários para o desenvolvimento da IA como sejam: em 1957, Frank Rosenblatt constrói o primeiro computador (o Perceptron) para criar redes neuronais, capaz de reconhecimento de padrões; em 1959, J. McCarthy inventa uma linguagem de programação funcional, LIPS; em 1963, Donald Michie constrói um dos primeiros programas (Menace) capaz de aprender a jogar Tic-Tac-Toe (o “jogo do galo”); em 1967, é introduzido o algoritmo de aprendizagem supervisionada KNN (K-Nearest Neighbors), básico da *machine learning*; em 1970, Seppo Linnainmaa apresenta o modelo de diferenciação automática, usado para treinar redes neuronais artificiais o qual, aliás, será importante para a quase todos os algoritmos de otimização de *deep learning*.



computadores de quinta geração (com a sua simplificação e miniaturização, e ainda com o aparecimento de computadores pessoais e a multiplicação de utilizadores e de criadores do progresso da IA, e com o aumento da capacidade de processamento e de armazenamento dos computadores, do seu melhor desempenho e maior flexibilidade), e a partir da invenção, por Edward Feigenbaum, de *softwares* especializados para a realização de tarefas cada vez mais complexas e específicas a determinados domínios de atividade humana, tornando-se competentes para as substituir com vantagem. É marcado pelas técnicas de “*deep learning*” (uma variante do método de análise da “*machine learning*”, utilizando redes neuronais, uma classe específica de algoritmos) que permitem que os computadores aprendam autonomamente, a partir da sua própria experiência, do reconhecimento de padrões (fala, objetos, imagens), sem qualquer intervenção humana³⁶.

A este segundo momento de expansão seguiu-se um período de declínio, um novo “inverno” que ocorreu, muito brevemente, na primeira metade dos anos 90, ditado então por investimentos excessivos, sobrevalorizando, por exemplo, o poder das unidades centrais de processamento. Rapidamente, na segunda metade dos anos 90, desencadeia-se a internet comercial e a IA foi cada vez mais intervindo em todas as áreas da atividade humana, tornando-se uma realidade de utilização quotidiana do cidadão comum o qual, todavia, nem sempre tem a justa consciência de ser utilizador da IA.

Desde então, e ininterruptamente, tem-se verificado um aumento da capacidade dos computadores e do volume dos dados gerados e disponíveis, aliado ao aumento da capacidade de os processar, e de um grande investimento financeiro, o que resulta em um conseqüente aumento do ritmo de desenvolvimento da IA numa lógica geométrica (determinada através da multiplicação do termo anterior, o que resultou num novo impulso a cada 18 meses) e já não aritmética (determinada através de uma soma constante, o que resultava num novo impulso a cada década). Esta realidade, aliada ao processo paralelo de independência da intervenção e do controle humanos, permite-nos apelidar o momento presente de “época de ouro” da IA. Simultaneamente, evidencia-se um aumento das questões éticas que a IA suscita e da sua complexidade, sendo que os desafios prioritários que coloca vão-se metamorfoseando nos seus contornos, ao ritmo das inovações tecnológicas.

³⁶ Ao mesmo tempo que o método de *machine learning* se continua a desenvolver - por exemplo, em 1981, Gerald Dejong introduz o “*Explanation Based Learning*” (EBL), capaz de formar conceitos a partir da experiências, que contribuirá para a aprendizagem supervisionada, e em 1990, Kearns and Vaianet introduzem um meta-algoritmo que reduz o preconceito na aprendizagem - destacam-se alguns progressos revolucionários para o desenvolvimento da IA como sejam: em 1979, Hans Motavec cria o primeiro veículo autónomo controlado por um computador e sem intervenção humana, o Stanford Cart; em 1985, Terry Sejnowski inventa uma rede neuronal capaz de pronunciar palavras à semelhança do que as crianças fazem, o NETtalk e, em 1997, Jürgen Schmidhuber e Sepp Hochreiter, através da técnica de *deep learning* designada por LSTM, criam a capacidade de reconhecimento do discurso, que veio a evoluir para as atuais aplicações comuns da Alexa (Amazon), Siri (Apple), Google Translator, entre outras. Vale a pena referir que o primeiro *chatbot*, Eliza, foi criado em 1964.



Talvez uma das mais impactantes inovações, entre as mais recentes da IA, seja o *ChatGPT (Generative Pre-trained Transformer)*, uma aplicação da IA capaz de gerar textos aparentemente escritos por humanos e responder a todo um conjunto de questões de diversas áreas. Não obstante se encontrar ainda numa fase de experimentação, em que algumas limitações e erros têm sido identificados, logrou alcançar cerca de um milhão de utilizadores apenas durante a primeira semana em que foi disponibilizado, tendo recentemente sido lançado o *ChatGPT 4*, com novas potencialidades, especialmente no campo da imagem.

2. Diversidade de aplicações da IA: panorama geral

O quase contínuo progresso da IA ao longo da história recente da humanidade reflete-se hoje numa contínua expansão aos múltiplos domínios da atividade humana em que se vai também enraizando, alterando sistemas de organização, modalidades de ação e comportamentos. Introduzindo-se paulatinamente nas mais diversas dimensões das sociedades atuais, a IA tem vindo a reproduzir diferentes funções tradicionalmente realizadas por humanos de forma mais rápida, mais rigorosa, mais económica, isto é, de forma mais eficiente, enformando hoje o nosso quotidiano individual e coletivo, tanto nos processos de funcionamento, como na estrutura de desenvolvimento.

Talvez o domínio em que primeira e mais decisivamente a IA se tornou preponderante tenha sido o da indústria. Referimo-nos, por exemplo, a linhas de produção e de montagem automáticas, o que aumentou exponencialmente a produtividade e reduziu significativamente o número de trabalhadores necessários. Gerou-se, então, a perceção de que a substituição do humano pela IA o libertaria de tarefas rotinizadas e fastidiosas, possibilitando que se dedicasse preferencialmente a outras atividades, mais exigentes e criativas, ou ainda que aumentasse o seu tempo de lazer - uma perspetiva eminentemente positiva que constitui também um incentivo para o desenvolvimento da IA.

O que, entretanto, se tem vindo a verificar, é que a IA não só evidencia superior proficiência na execução de tarefas mecânicas, mas vem ganhando também uma capacidade superior de desempenho em atividades cognitivas exigentes e, cada vez mais, igualmente em ações criativas - até então consideradas um reduto identitário do humano e, como tal, inacessível externamente. Assim, hoje, a IA enforma também diversos domínios da justiça, (e.g. pesquisa de jurisprudência, adoção de medidas de justiça com base em casos anteriores semelhantes, existindo já projetos de instituição de um tribunal automático de justiça preditiva para decidir casos mais simples), da saúde (e.g. há intervenções em algumas especialidades médicas que podem deixar de se justificar, como a radiologia ou oftalmologia pelas vantagens que a IA pode apresentar em relação aos médicos na elaboração do diagnóstico e da intervenção terapêutica), da ciência (e.g. na otimização do desenho, recrutamento e duração dos ensaios clínicos, na identificação de novas moléculas, na análise e correlação de dados), ensino (e.g. a experiência de assistentes universitários digitais tem sido muito positiva na rapidez e mesmo qualidade

de resposta aos alunos), transportes (e.g. hoje decisiva na elaboração dos horários dos transportes e escolha de rotas como na sincronização dos semáforos), finança (e.g. utilização crescente nos mercados financeiros para a avaliação de risco ou para a deteção de fraudes), *marketing* (e.g. na criação e, sobretudo, na personalização de conteúdos, na análise preditiva, na publicidade programática), segurança informática (e.g. contribui fortemente para a cibersegurança), exército (e.g. na marcação de alvos por satélites), diversão (e.g., a aplicação de realidade aumentada em espetáculos, eventos desportivos ou culturais, bem como em turismo virtual) e artes (e.g. na produção de música, ou livros, *design* ou pinturas).

Em todas estas e outras áreas de domínio humano, a IA tem-se vindo a impor pelas suas superiores capacidades funcionais, isto é, ganhando espaço de atuação e reduzindo a necessidade de intervenção humana, ao abrigo do valor da eficiência, num plano de assistência e colaboração com as finalidades humanas. Neste contexto, a IA mantém-se uma designada ferramenta - na terminologia dos seus criadores e impulsionadores - de valor instrumental.

E, não obstante, mesmo a este nível, importa apontar como este processo em contínua aceleração tende a eliminar as alternativas que se colocam, reduzindo a liberdade da pessoa e alienando a sua capacidade de decisão e relação. A digitalização em curso que proporciona e subtrai outras modalidades de relacionamento humano direto, impõe uma mediação tecnológica - que acentua dependências e agrava vulnerabilidades - pela própria ausência de meios alternativos para a prossecução de finalidades diversas - e desloca o enfoque humano do pensar (*homo sapiens*) para o fazer (*homo faber*)³⁷.

Num contexto funcionalizador do humano, em que a proficiência do desempenho ganha preponderância, também a eficiência poderá passar de um valor instrumental que possui, isto é, dependente de finalidades que a ultrapassam, para um valor em si mesmo por que se pautariam as relações humanas, convertendo a realização de si, ou personalização, num desempenho social, ou operacionalização.

Entretanto, perfila-se também, com uma assertividade crescente, uma alteração do estatuto da própria IA que, de ferramenta axiologicamente neutra - inerte e passiva, em que a agência reside apenas no utilizador -, se converte numa dinâmica extrínseca ao humano, com uma autonomia crescente. Condiciona, deste modo, e induz mesmo comportamentos, com uma intencionalidade intrínseca que já não depende apenas do utilizador, assim se tornando também agente de mudança, enquanto vai progressivamente escapando ao controle humano, no adensar da opacidade dos seus processos³⁸.

³⁷ Hans Jonas, *Ética, medicina e técnica*. Lisboa, Veja, 1994, p. 42.

³⁸ M. Patrão Neves (2020) "As Novas Tecnologias e os Desafios do Futuro: uma perspectiva ética", Tiago Brandão, Maria Eduarda Gonçalves [coord.], e-Book: *Ensaio sobre Ciência, Cultura e Política Científica*, Lisboa, Centro Nacional de Cultura, 2020, p. 100.



Considera-se assim que, qualquer que seja o desenvolvimento presente e futuro da IA e qualquer que seja o seu domínio de aplicação, é indispensável³⁹:

- alicerçar sempre a IA em princípios éticos identitários do humano, isto é, no respeito pelos seus valores nucleares e direitos fundamentais;

- centrá-la sempre no humano (uma lógica *human-centered design* em oposição à *user-centered design*), isto é, rejeitando o pragmatismo da captura por interesses sectários e/ou particulares, mantendo-a como instrumento de realização do humano, individual e socialmente considerado.

3. A aplicação da IA no plano das ciências da vida e seus desafios éticos

A IA está fortemente presente no amplo domínio das ciências da vida, em particular na saúde humana, sendo muito difícil proceder a uma sistematização metodológica das suas principais áreas de intervenção, a qual depois favoreça tecer uma reflexão ética sobre as implicações mais impactantes que poderá ter no sector da saúde.

Propomos uma estruturação em cinco planos, distintos, mas intercetantes: investigação biomédica, assistência clínica, gestão hospitalar, administração da saúde pública e ensino/educação em saúde. Propomos igualmente destacar, em cada um destes planos, uma das modalidades de intervenção da IA que se torne particularmente preponderante no espaço visado, sendo que qualquer aplicação possível da IA à saúde humana se exerce concomitantemente em todos os cinco planos que privilegiamos. Paralelamente, traçaremos as mais determinantes inquietudes éticas que se formulam em cada um dos planos estruturados e que exigem uma apreciação ponderada no sentido de poder vir, atempadamente, a mitigar ou suprimir impactos indesejados, tomando como critério da nossa avaliação os princípios éticos identitários da nossa sociedade, como sejam a dignidade humana e a justiça social, destacando-se também o do respeito pela autonomia e o do cuidado pela vulnerabilidade, o da responsabilidade e o da solidariedade.

A aplicação da IA a qualquer domínio de atividade humana e em particular ao da saúde, nas diferentes vertentes consideradas, promove genericamente maior rapidez, rigor e objetividade no desempenho das finalidades humanas, complementando e por vezes até substituindo a intervenção humana com vantagens ao nível da eficiência nos desempenhos, da gestão de recursos humanos, mas também económico-financeiros, diminuindo despesas e aumentando a rentabilidade. Os ganhos plurais são incontestáveis e a desenvolver; a transmutação dos valores subjacentes é evidente e a considerar. O seu carácter disruptivo implica transformações profundas e fortemente impactantes que,

³⁹ M. Patrão Neves, conferência intitulada "*Human-centric AI: what does it entail?*", na Conferência *Human-centric Artificial Intelligence*, organizada pelo *European Popular Party/European Parliament*, em Bratislava, a 11 de novembro de 2022.

como tal, exigem ponderação prudente acerca dos benefícios expectáveis e dos potenciais riscos.

3.1. Investigação biomédica e (o impacto do) reconhecimento de padrões

A IA é hoje um recurso de fácil acesso e já indispensável no domínio da investigação biomédica, numa significativa variedade de intervenções atuais, o que decorre sobretudo da sua crescente capacidade de recolha, armazenamento e processamento de quantidades gigantescas de dados, reconhecendo padrões a partir dos quais um volume crescente de informação ganha sentido e gera conhecimento, isto é, adquire valor. A IA evidencia, assim, a capacidade de identificar padrões, projetar dinâmicas, construir modelos de análise e interpretativos da realidade, permitindo conhecê-la, a qual, aliás, se intensifica com o atual aumento exponencial da produção de dados, nomeadamente no domínio da saúde.

Podemos referir, a título de exemplo, modelos de IA relacionados com abordagens de avaliação de componentes (QSAR) que vão sendo usados para a descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos (novas moléculas terapêuticas, desenvolvimento de vacinas), ainda que com algumas limitações. Podíamos também aqui apontar a relevância da IA, sobretudo por via da realidade virtual, para a diminuição da utilização de animais em projetos científicos. Destacamos ainda a participação direta de um algoritmo de *machine learning*, em 2020, para o desenvolvimento de um antibiótico que atua em diversos agentes patogénicos, para além do contributo continuado da IA para a descoberta de vacinas ou o desenho de novos medicamentos⁴⁰. Valorizando-se a rapidez, eficiência e rigor que confere à investigação científica, importa igualmente ponderar que a IA coloca em causa, por exemplo, o atual sistema de registo de patentes, originando dificuldades reais na atribuição dos méritos e das mais-valias associadas à inovação produzida. Simultaneamente, a crescente capacidade de processamento da IA tenderá a reduzir o nível de segurança da anonimização ou configurar uma pseudoanonimização, o que poderá comprometer tanto a utilização desses mesmos dados secundários como, em sentido oposto, a privacidade das pessoas a que se referem.

Um outro domínio fecundo da aplicação da IA no plano da investigação biomédica poderá ser o do desenvolvimento de algoritmos para a pesquisa de artigos e para a recolha e sistematização da informação, sendo hoje possível, de uma forma bastante razoável, a realização de artigos científicos de revisão por algoritmos, de uma forma autónoma. Reconhecendo-se o possível contributo do algoritmo para a análise dos dados e redação do artigo, registam-se também várias falhas, nomeadamente quando a mesma pergunta é feita de forma diferente, várias vezes. O mesmo algoritmo poderá, então, dar respostas diversas, o que suscita a questão adicional da responsabilidade pelo

⁴⁰ Marchant J. Powerful antibiotics discovered using AI. (2020) *Nature*. 2020 Feb 20. doi: 10.1038/d41586-020-00018-3. Epub ahead of print. PMID: 33603175.



trabalho realizado. Aliás, esta mesma interrogação remete igualmente para a da atribuição da autoria do trabalho, uma vez que os documentos produzidos através destes algoritmos se apresentam como inéditos, embora tenham resultado da composição de informação existente. De facto, já foi publicado um artigo tendo o *ChatGPT* como coautor⁴¹, não obstante esta possibilidade ter sido posterior e genericamente rejeitada. Nestes casos de produção de trabalho científico-académico por um algoritmo, a sua eventual assinatura por um humano, não podendo ser classificada como plágio, não deixaria de ser fraudulenta, aspeto particularmente importante quando a progressão na carreira se faz, sobretudo, em função das publicações realizadas e cuja autoria é escrupulosamente averiguada. Paralelamente, a utilização destes algoritmos permite que investigadores venham a assinar artigos fora das suas áreas de especialidade, pelo que sem a reflexão crítica desejável, o que afeta a qualidade da investigação. Também os investigadores que melhor dominarem a linguagem algorítmica terão melhores resultados, que mascaram o real nível de conhecimentos do domínio em causa.

Outras questões potencialmente mais problemáticas reportam-se à limitação da importante variabilidade nas metodologias e, conseqüentemente, da qualidade da investigação que decorreria da atribuição ao algoritmo da melhor ou mesmo da única resposta a considerar perante as hipóteses formuladas. Com efeito, um dos pressupostos da investigação científica, que contribui para a sua validade, diz respeito à replicabilidade dos resultados em diferentes momentos e recorrendo à utilização de diferentes instrumentos e bases de apoio. A intervenção preponderante da IA na investigação biomédica, para além de perturbar a determinação rigorosa da autoria do trabalho, pode dificultar a descrição da metodologia utilizada, colocar em causa a variabilidade das abordagens em investigação e, assim, comprometer a replicação dos estudos e condicionar a necessária dúvida científica.

Em suma, a aplicação da IA à investigação biomédica contribui decisivamente para acelerar o progresso científico, pela capacidade de recolher e processar mais dados, gerando mais e melhor conhecimento numa maior diversidade de áreas comunicantes. Simultaneamente, importa ter em atenção as alterações disruptivas que um progresso científico marcado pela agregação e padronização de dados provoca em vários planos de atividade humana, nomeadamente, nos da investigação, académico e jurídico.

No plano científico, destaca-se a relevância de manter dúvidas e hipóteses científicas, de implementar diferentes metodologias explicáveis e de poder proceder à replicação dos estudos; no académico, destaca-se a importância da atribuição da autoria do trabalho realizado e de promover a originalidade da análise e interpretação da realidade; e no plano jurídico destaca-se a questão das patentes, cuja legislação

⁴¹ Kung, T. H., Cheatham, M., GPT, C., Medenilla, A., Sillos, C., De Leon, L., Elepaño, C., Madriaga, M., Aggabao, R., Diaz-Candido, G., Maningo, J., & Tseng, V. (2022). Performance of ChatGPT on USMLE: Potential for AI-Assisted Medical Education Using Large Language Models. *MedRxiv*, 2022.12.19.22283643. <https://doi.org/10.1101/2022.12.19.22283643>

específica, visando a proteção dos direitos de propriedade intelectual e o encorajamento da investigação científica, corre o risco de se tornar obsoleta, dada a primazia crescente da IA no processo de investigação, quando foi estabelecida no pressuposto de os investigadores serem necessariamente humanos.

3.2. Assistência clínica e (o impacto da) assistência digital

É no plano da assistência clínica que o desenvolvimento da IA e sua integração no domínio da saúde humana mais se tem desenvolvido, numa diversidade de aplicações de difícil sistematização e de uma praticamente impossível enunciação exaustiva.

Neste âmbito, optamos por destacar a possibilidade de assistência virtual através do recurso a *chatbots* que funcionam como assistentes digitais (algoritmos para decisão clínica), disponibilizando uma assistência personalizada a partir dos dados (e.g. história clínica, sintomas) que lhe forem transmitidos pelo utilizador. Estão acessíveis numa diversidade imensa de plataformas, como sejam *websites*, *apps*, assistentes de voz e em aplicações interativas que permitem uma comunicação rápida e a obtenção de decisões simples. Esta tecnologia poderá ser útil no atendimento remoto de utentes e na triagem de pacientes, bem como na elaboração de diagnósticos e recomendação de terapêuticas, libertando os recursos humanos para tarefas mais complexas. Contudo, não podemos deixar de apontar a existência de um risco real de se criar um distanciamento e afastamento entre profissionais de saúde e os doentes e respetivas famílias, que se instala desde o contacto remoto em que pode estar envolvido um *chatbot*, e que poderá não se identificar como tal, à receção na unidade de saúde e no processo administrativo-burocrático.

A mediação tecnológica pode despersonalizar o encontro clínico e padronizar as relações. Pode também erguer novas barreiras junto de segmentos da população com menor acesso ou mais baixa literacia tecnológica, agravando vulnerabilidades e a injustiça social. No que se refere ao exercício profissional, pode diminuir a liberdade, imaginação e intuição nos processos e nas decisões, podendo ainda tornar-se difícil a um médico descartar o diagnóstico de um assistente digital, supostamente mais rigoroso, bem como à pessoa doente solicitar uma segunda opinião. Em termos gerais, as pessoas, sobretudo os doentes e seus familiares, tenderão a não duvidar da decisão algorítmica, o que poderá conduzir a alterações no seu próprio processo de decisão, na relação com a patologia e com os profissionais de saúde; paralelamente, as pessoas serão tendencialmente menos tolerantes com as falhas dos algoritmos do que com as dos humanos.

A consideração destes aspetos suscita inevitavelmente a problematização das várias dimensões da responsabilidade implicadas e os seus principais destinatários. Por exemplo, o profissional de saúde poderá ter cada vez menos capacidade de verificação das decisões tomadas pelos algoritmos porque vai perdendo a sua prática. Neste sentido, as decisões serão tendencialmente mais opacas, colocando em causa o princípio da



verificabilidade, central para a correta avaliação de riscos e para promover a necessária prestação de contas junto das pessoas e da sociedade.

A *Mobile Health* (mHealth) tem sido outra área de grande desenvolvimento. Esta refere-se à utilização de diversos dispositivos, sobretudo objetos de uso pessoal como, por exemplo, telemóveis ou relógios inteligentes, que podem ser usados para automonitorização e autoavaliação, medindo e registando, entre outros, valores de pressão arterial, frequência cardíaca, ECG e atividade cardíaca, fluxo sanguíneo, temperatura, atividade física, padrões e qualidade de sono, frequência respiratória, níveis de stress, calorias consumidas. Muitos destes sistemas de monitorização trabalham automática e continuamente, transferindo, agregando e interpretando os dados recolhidos. A telessaúde também recorre a estas novas tecnologias ao, por exemplo, utilizar imagens de lesões de pele e outras captadas por câmaras de telemóveis pessoais para apreciar situações clínicas. Em qualquer caso, a transmissão de dados de saúde, obtidos pelos cidadãos, aos profissionais de saúde que os assistem, torna-se cada vez mais frequente no seu desempenho como auxiliares de saúde.

Importa também referir os milhares de aplicações associadas a intervenções em saúde digital: em 2021 existiam mais de 350000, com um aumento de 90000 nesse mesmo ano, e com um crescimento de cerca de 250 novas aplicações por dia⁴². Destacam-se as aplicações direcionadas para patologias específicas - como a saúde mental, a diabetes e as doenças cardiovasculares - ou as que possibilitam o acesso rápido a certificados de vacinação, processos clínicos ou exames de diagnóstico (MySNS, SNS 24).

Esta ampla variedade, disponibilidade e utilização de aplicações digitais potencializam o seu desempenho como auxiliar efetivo, mas também, por vezes, como substituto eficaz de cuidados clínicos prestados por profissionais, sendo perspetivado como um acelerador no alargamento da cobertura dos serviços universais de saúde. As aplicações digitais podem facilitar a comunicação entre as pessoas e os profissionais de saúde, melhorar a gestão do tratamento, monitorizar a pessoa em tempo real e promover a acessibilidade aos tratamentos - vantagens evidentes que, simultaneamente, suscitam questões de fiabilidade em relação aos dados, gerando também expectativas e receios que se podem tornar irrealistas ou assustadores. As aplicações digitais permitem igualmente aos utilizadores uma maior compreensão das relações entre o seu comportamento e a sua saúde, encorajando a uma mudança de comportamentos individuais, e a uma maior autonomia dos cidadãos no âmbito da saúde. Estas são também vantagens que importa ponderar, a par da consciência de que a autonomia, exercida frequentemente a partir de conhecimentos superficiais e visando sempre uma

⁴² "Digital health apps balloon to more than 350,000 available on the market, according to IQVIA report". (2021) Journal Article. Mobile Health News. Digital Health Ed. 4 August 2021 <https://www.mobihealthnews.com/news/digital-health-apps-balloon-more-350000-available-market-according-iqvia-report>



maior segurança, pode conduzir à resistência de formulação de dúvidas ou revisão de posições, contribuindo em última análise para tomadas de decisão prejudiciais à saúde. Além disso, urge reconhecer que parte significativa do sucesso das intervenções em saúde está associada à construção de uma relação de confiança entre o profissional e o doente, o que pode ser comprometido num contexto exacerbado de autonomização individual.

Na panóplia de aplicações da IA no contexto clínico destacamos os algoritmos de detecção de objetos, dados e imagens, com rigor e rapidez únicos, que têm o potencial de revolucionar especialidades como a oncologia, a radiologia, a patologia, a oftalmologia e a cardiologia, implicando também a diminuição do número de especialistas nestas áreas, para além do seu desempenho transversal nos cuidados de saúde. Estes algoritmos têm capacidade de autoaprendizagem, evoluindo assim no seu poder de diagnóstico, apresentando já hoje taxas de sucesso superiores aos dos próprios profissionais, numa pressão para o seu recurso massivo ou rotinizado, o que poderá acarretar uma redução da capacidade dos profissionais a curto prazo.

Uma outra aplicação de menção incontornável é a da utilização terapêutica da realidade virtual (RV), por exemplo, na realização de processos de dessensibilização, promovendo a exposição das pessoas a estímulos fóbicos⁴³. Se esta tecnologia partiu da utilização de simuladores de voo, os atuais avanços tecnológicos permitem um maior nível de imersibilidade e uma mais fácil acessibilidade. A RV permite intervenções em contextos virtuais, sobretudo em circunstâncias em que essa exposição *in vivo* seria difícil ou arriscada, sendo os estímulos melhor controlados pelo profissional e obtendo-se uma resposta (*feedback*) imediata sobre a forma como a pessoa reage à intervenção⁴⁴. Pode também oferecer intervenções personalizadas e sistemáticas ao nível da reabilitação neuropsicológica, promovendo a autonomia do doente e permitindo a realização das intervenções em casa. Em todo o caso, dado a sua aplicação em contextos clínicos ser relativamente recente, convém desenvolver estudos de acompanhamento para aferir os seus resultados a médio e longo prazo, nomeadamente a possibilidade de gerar alguma confusão entre o mundo real e virtual, com a possível criação de falsas memórias, sobretudo em crianças.

Ainda no âmbito da referência a aplicações inovadoras da IA ao domínio da saúde, apontamos a associação de algoritmos de IA com a robótica, na chamada robótica inteligente. Os robôs têm vindo cada vez mais a ser chamados a um desempenho na assistência clínica, como coadjuvantes, por exemplo, em procedimentos cirúrgicos, mas

⁴³ Maples-Keller, J. L., Bunnell, B. E., Kim, S. & Rothbaum, B., O. (2017). The use of virtual reality technology in the treatment of anxiety and other psychiatric disorders. *Harvard Review of Psychiatry*, 25(3), 103-113. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000138>

⁴⁴ Freeman D, Reeve S, Robinson A, Ehlers A, Clark D, Spanlang B, Slater M. Virtual reality in the assessment, understanding, and treatment of mental health disorders. *Psychol Med*. 2017 Oct;47(14):2393-2400. doi: 10.1017/S003329171700040X. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28325167; PMCID: PMC5964457.



também na prestação de cuidados vários a pessoas idosas ou pessoas com deficiência ou ainda a pessoas que sofreram acidentes vários como vasculares cerebrais (AVCs), nomeadamente na manutenção, desenvolvimento ou recuperação de capacidades, neste último caso na medicina de reabilitação, para referir apenas alguns desempenhos. Trata-se, sobretudo, de robôs, ditos sociais, que interagem diretamente com humanos e que se destinam sobretudo a doentes que carecem de cuidados a longo prazo, propiciando-lhes um acompanhamento permanente.

Não obstante, importará, também em relação a esta ação inovadora, proceder ao acompanhamento dos impactos da relação máquina-pessoa nos doentes e famílias. Entretanto, ao receio de desumanização dos cuidados que neste contexto primeiramente foi formulado, vem-se acrescentando o das relações afetivas desenvolvidas pelas pessoas em relação a algoritmos, o que se tornará mais frequente com a utilização de robôs humanoides e que deverá provocar outro tipo de consequências a identificar e ponderar sobretudo por uma nova área de estudo denominada como a IA social, centrada nesta interação da IA com os humanos.

A aplicação de tecnologia baseada em IA na saúde suscita questões complexas que se podem agravar no plano da participação das pessoas nos cuidados pela sua saúde em parceria com os profissionais. Por exemplo, se considerarmos que os profissionais de saúde, em geral, não dispõem de elevada proficiência em tecnologias deste tipo, a IA vai permitir um nível de autonomização da técnica cada vez maior, reduzindo o nível de participação do profissional nos processos de tomada de decisão. Este aspeto, só por si, coloca questões de responsabilidade sobre os procedimentos, associadas à potencial delegação de decisões clínicas ao algoritmo, mas também a possibilidade de informar com segurança sobre as reais probabilidades de falhas. Com efeito, terá de haver uma permanente e atualizada avaliação de qualidade da tecnologia disponível e da evidência científica associada. Neste âmbito, dever-se-á investir no estabelecimento dos critérios a implementar para essa avaliação e no perfil do responsável por essa mesma avaliação, garantindo ainda a disseminação dos resultados obtidos.

Acresce a conveniência de, por questões de responsabilidade individual e de potenciais conflitos de interesse, se definir que tecnologias poderão ser aconselhadas pelos profissionais de saúde. Ainda no plano da participação de cada um na gestão da sua saúde, poder-se-ia argumentar que competiria ao próprio aceitar ou não as condições de uma qualquer intervenção, incluindo a assunção das dúvidas associadas ao processo. Mas tal implicaria, simultaneamente, deixar as pessoas sozinhas com as suas decisões, abandoná-las. Sublinha-se que o consentimento informado, no respeito pela autodeterminação da pessoa, não se esgota no ato de uma qualquer decisão, mas compreende um processo de envolvimento ativo da pessoa nas intervenções clínicas que lhe dizem respeito, contribuindo para a compreensão das mesmas, e uma relação de confiança que promove, por sua vez, a adesão terapêutica, condição central para o sucesso da maioria das intervenções. Acresce que as intervenções em saúde baseadas na



IA, tendencialmente mais económicas e com mais elevadas taxas de sucesso em alguns procedimentos, contribuirão para a supressão de alternativas, afetando significativamente o âmbito do processo de consentimento informado: a ausência de procedimentos alternativos na ponderação de um consentimento informado pode configurar uma expressão de coação. Também é relevante sublinhar que as intervenções padronizadas da IA deverão apresentar um desfasamento em relação à singularidade de cada pessoa, particularmente evidente no que se refere a dimensões psicológicas e de bem-estar.

Em suma, a aplicação da IA à assistência clínica é muito diversificada e ampla, encontrando-se sob um processo acelerado de expansão. Contribuindo significativamente sobretudo para o alargamento do acesso a cuidados de saúde e para a autonomização dos cidadãos na gestão da sua saúde, a digitalização da assistência clínica protagoniza alterações disruptivas em particular na relação profissional de saúde-cidadãos, impondo um novo paradigma marcado pela inversão da assimetria originária: o do exercício hegemónico do poder do profissional de saúde sobre a pessoa doente, num designado paternalismo médico, para o da decisão autónoma da pessoa a cumprir pelo profissional de saúde, numa funcionalização deste profissional. A proatividade do cidadão não deve implicar a passividade do profissional de saúde. O objetivo é o de uma maior simetria da relação, estabelecida na confiança das pessoas e na fidelidade dos profissionais de saúde, e na respetiva assunção das responsabilidades de cada um.

3.3. Gestão hospitalar e (o impacto da) intervenção à distância (telessaúde)

No plano da gestão hospitalar, a aplicação da IA destaca-se pela possibilidade do que já comumente se designa por telessaúde, ou uma intervenção clínica à distância, remota. A adoção de mecanismos de telessaúde é vista como um fator de potenciação de equidade no acesso à saúde, na medida em que permite uma gestão eficaz e uma prestação contínua – sem limitações geográficas e inclusiva de cidadãos com menor mobilidade – de cuidados de saúde⁴⁵.

A telessaúde, na articulação da IA com as Tecnologias da Informação e Comunicação (TIC), será talvez a vertente mais visível para o cidadão comum da digitalização dos serviços de saúde, permitindo a criação e disponibilização de novos serviços (teleconsulta, e-prescrição, aplicações), novos métodos de comunicação entre profissionais (remotos) e a facilidade de automonitorização, como já foi referido anteriormente, e mesmo de diagnóstico individual. A telessaúde, alargando os modos de relacionamento entre os profissionais de saúde e o doente, é uma das vertentes em que se perspetiva um maior investimento nos próximos anos⁴⁶. Realidades como o

⁴⁵ OMS (2016) Global diffusion of eHealth: making universal health coverage achievable. Report of the third global survey on eHealth. [Internet]. Geneva: World Health Organization

⁴⁶ Cf., p. exemplo, a Estratégia Nacional para o Ecosistema de Informação de Saúde 2020: <https://files.dre.pt/1s/2016/10/19900/0373503738.pdf>



telerrastreio e a telemonitorização remota são particularmente relevantes quanto a doentes crónicos, permitindo um acompanhamento de proximidade e uma melhor gestão de atividades clínicas, libertando, por exemplo, o recurso a serviços de urgência. Por outro lado, a telemonitorização permite ainda uma recolha contínua de dados dos doentes (crónicos), possibilitando um acompanhamento não apenas do doente, mas também da doença. As equipas multidisciplinares de monitorização acompanham os dados enviados pelo doente, encaminhando para o médico especialista em casos justificados, o que concede aos doentes uma maior qualidade de vida pela diminuição de idas à consulta, mas garantindo a proximidade no acompanhamento médico.

Os dados recolhidos através destes instrumentos, mas também dos registos clínicos, relevam para o processo de codificação de dados, enquanto extração e sistematização dos mesmos através de sistemas de classificação. A codificação permite agilizar a informação disponível e a sua utilização⁴⁷. Este processo é fundamental para os fluxos de informação que permitem a gestão hospitalar, tanto na perspetiva da eficiência das operações como, também, em termos de desempenho otimizado. A codificação influencia os processos de gestão hospitalar que vão desde o agendamento de atividades clínicas à faturação (incluindo questões de deteção de fraude) ou à gestão de stocks ou mesmo à gestão de fluxos de transporte. A codificação, sendo um processo complexo e demorado, tem progressivamente sido feita com recurso a aplicações de IA, contribuindo para a libertação de recursos humanos para outras tarefas. Como em diferentes aplicações de IA, a qualidade dos dados para o rigor da codificação é o principal desafio, especialmente tendo em consideração aqueles que resultam de processos de telemonitorização.

Por outro lado, atendendo ao complexo processo de gestão de fluxos informacionais no patamar da gestão hospitalar, para lá da codificação, são ainda implementadas aplicações de IA no sentido de assistir na alocação de recursos, cadeias de fornecimento e gestão de doentes. Diversamente do que sucede com as aplicações de IA usadas no contexto da codificação, as aplicações de alocação de recursos integram o processo decisional de gestão. Tratando-se de recursos em saúde, deverá existir particular atenção à manutenção do humano "*in the loop*" (no circuito do fluir da informação), ou seja, como elemento fundamental do processo decisional e na governação dos elementos essenciais do processo de gestão, de modo a não permitir que sejam fornecidos *outputs* (resultados) que possam questionar a equidade da respetiva alocação, em especial, no contexto de recursos escassos. Consequentemente,

⁴⁷ Wübbeler M, Geis S, Stojanovic J, Elliott L, Gutierrez-Ibarluzea I and Lenoir-Wijnkoop I (2021) Coding Public Health Interventions for Health Technology Assessments: A Pilot Experience With WHO's International Classification of Health Interventions (ICHI). *Front. Public Health* 9:620637. doi: 10.3389/fpubh.2021.620637

a segurança e a transparência dos sistemas são também fundamentais para evitar fenómenos de singularidade.

Com efeito, o acesso equitativo à saúde é um dos temas mais complexos nos cuidados de saúde modernos, devido à inevitável escassez de recursos disponíveis e às necessidades crescentes dos mesmos. A IA promete fazer decrescer os custos associados: estes diminuem à medida que a tecnologia se desenvolve e banaliza, não obstante, numa primeira fase, a realidade ser contrária, registando-se um aumento de custos, também derivado dos investimentos estruturais iniciais. Paralelamente, importa consciencializar o risco de o crescimento contínuo do poder da tecnologia vir a aprofundar assimetrias já existentes e criar novas, como as que separam quem acesso ao digital e as que não têm, aumentando assim também a vulnerabilidade das pessoas. É fundamental que a IA esteja disponível para todas as pessoas, bem como o desenvolvimento da literacia em tecnologias de saúde da perspetiva do utilizador, para que todos tenham as competências necessárias para a compreenderem e para promover uma boa relação com a mesma.

Ainda no âmbito do acesso à saúde, destaca-se a ameaça à sustentabilidade do próprio sistema de saúde, especialmente nos países mais desenvolvidos, com uma população envelhecida, aumento de doenças crónicas, a par da escassez de profissionais de saúde para as reais necessidades existentes. Neste sentido, a IA tem vindo a ser apresentada como uma promessa de poder contribuir para uma melhor gestão dos serviços de saúde, nomeadamente também dos recursos humanos, reduzindo mesmo a sua intervenção em algumas áreas. Um exemplo relevante é o dos elevadíssimos investimentos em aplicações de IA, incluindo com robótica, o que, por sua vez, aumenta a pressão na sua utilização. Em termos de gestão de fluxos organizacionais, devem, pois, referir-se os *autonomous mobile robots* (AMR), que permitem manter o controlo (e conseqüente reposição) de stocks de equipamentos e de medicamentos, capitalizando os dados recolhidos, também através de telessaúde. Os AMR podem ainda ser utilizados na higienização dos espaços, a velocidades superiores à realizada por funcionários hospitalares ou em áreas fortemente contagiosas, como se verificou em unidades de internamento de doentes com COVID-19; são igualmente utilizados para a entrega de material (p. ex., roupa) em enfermarias de doenças infecciosas ou, nestes casos, mesmo para distribuição de medicamentos, aumentando a segurança e otimizando os recursos humanos para o doente. Outros exemplos poderiam incluir o acolhimento e prestação de informações em unidades hospitalares pelos designados e já referidos robôs sociais, funcionando ainda como rececionistas móveis. A sua permanente disponibilidade torna-os bastante vantajosos, particularmente em funções em que os recursos humanos escasseiam.

Em suma, a aplicação da IA à gestão hospitalar pode contribuir para uma maior eficiência dos serviços, resultando numa mais elevada produtividade a mais baixos custos, promovendo a sua sustentabilidade. A modernização da gestão hospitalar, por via da digitalização, também reduz a burocracia e a intermediação nos processos, agilizando os

serviços. Simultaneamente, importa ter em atenção o impacto de alterações disruptivas na coesão das equipas, na sua comunicação interna e também na comunicação personalizada com os utentes dos serviços.

3.4. Administração da saúde pública e (o impacto da) codificação de dados

A IA tem vindo a desenvolver uma intervenção cada vez mais preponderante também ao nível da administração pública, sendo um dos objetivos da agenda 2030 que Portugal se torne um laboratório vivo de experimentação de novos desenvolvimentos na área da saúde⁴⁸.

Com efeito, a administração e gestão da saúde pública é uma das áreas em que o investimento em IA mais se tem feito notar, exponenciado pela pandemia COVID19. Neste contexto preciso, exige-se a possibilidade de deteção precoce de surtos em uma população determinada, além de uma estratificação do risco (de saúde) em si, tanto em termos temporais, como em termos geográficos. Daqui também a relevância da vigilância epidemiológica, para o que já existem aplicações de IA com capacidade de identificação de áreas geográficas de prevalência de doença e da construção de mapas da sua expansão, ou de comportamentos de risco, através da análise conjugada de fontes (sensores, telemóveis, redes sociais, media), em combinação com relatórios clínicos – aspetos que podem ter relevância em termos de saúde global, ainda que tais aplicações devam ser ponderadas com as questões da privacidade e autonomia individual dos cidadãos.

Contudo, em termos de saúde pública, o maior desafio, ultrapassada a questão da recolha de dados, não é o “se”, mas antes o “como” da sua codificação, dado que, não podendo a saúde pública continuar a ser pensada em termos territoriais em um mundo globalizado, a informação que circula tem de ter o mesmo significado, ou seja, tem de ser padronizada. Por outras palavras, sem sistemas de classificação internacionalmente reconhecidos, não pode ser garantida a fiabilidade da informação. Assim, sem tal padrão global na codificação, como que um sistema internacional de classificação (como, p. ex., o *International Classification of Diseases*) que possa ser aplicável em sistemas de IA de codificação, a utilização dos dados por aplicações de IA pode conduzir a divergências de abordagem na prevenção e contenção, conduzindo também a possíveis questões de transparência e, mesmo, de discriminação e democraticidade na abordagem a crises sanitárias globais. A capacidade preditiva da IA, existindo um sistema de classificação harmonizado em termos internacionais e que tenha preocupações de direitos humanos na sua formulação, poderá ajudar na preparação ou antecipação de futuras crises

⁴⁸ Cf. a Estratégia Nacional da Inteligência Artificial. <https://portugaldigital.gov.pt/accelerar-a-transicao-digital-em-portugal/conhecer-as-estrategias-para-a-transicao-digital/estrategia-nacional-de-inteligencia-artificial/>

sanitárias. Pensando em atuais benefícios de aplicações de IA, como a conjugação de dados para envio de mensagens automatizadas para populações ou grupos populacionais (*micro-targeting*) que atuem em termos preventivos, de que já existiu o exemplo a recente experiência com a COVID19, a já anunciada previsão de futuras pandemias depende, assim, de uma codificação de dados harmonizada, ao que deverá acrescer um quadro de governança comum, na qual seja incluído o “*human in the loop*”.

Acrescente-se, neste âmbito, a menção aos riscos de parcialidade por parte dos algoritmos, associados aos vieses que poderão estar subjacentes aos dados a que recorrem para promover as suas decisões. Um outro risco é o de decisões automatizadas baseadas na caracterização de perfis (*profiling*), não obstante existirem alguns instrumentos normativos (p. ex., Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados - RGPD) que procuram mitigar esses riscos, na medida em que tais decisões não podem ser consideradas quanto tenham impacto significativo na esfera do(s) cidadão(s).

Aliás, questões relativas à proteção e segurança dos dados de saúde também se colocam com muita acuidade no plano da administração pública, sobretudo quando eles aumentam exponencialmente e são cada vez mais cobiçados pela indústria do marketing. Importa, então, rentabilizar os dados de saúde da pessoa em termos de saúde pública, ponderando as alternativas que se colocam para evitar graves conflitos de interesses que hoje se colocam, por exemplo, entre as empresas privadas que produzem ou tratam os dados, mas que visam o lucro, e o Estado, que é responsável pela sua utilização no melhor interesse dos seus legítimos proprietários e da sociedade em geral. Tem-se proposto a criação de sindicatos de dados, geridos por pessoas eleitas democraticamente.

Destacam-se, assim, as questões relacionadas com a privacidade, com a identidade e com a equidade e, também, com a segurança. Daí que um dos grandes desafios à IA seja, justamente, a cibersegurança e a qualidade dos dados. Com efeito, na prestação de cuidados de saúde com recurso a sistemas e aplicações de IA podem ocorrer diversas circunstâncias, tais como o acesso, disponibilização e transmissibilidade de dados de saúde que podem gerar preocupações de privacidade. Ainda no patamar dos dados, o tratamento dos mesmos por sistemas de IA - atendendo ao facto de os conjuntos de dados usados para treinar, testar e validar modelos de IA serem muitas vezes insuficientemente representativos do público em geral - pode gerar resultados enviesados. Neste contexto, é de salientar a iniciativa da UE de um Espaço Europeu de Dados de Saúde (*European Health Data Space*⁴⁹), apresentado como um ecossistema específico para a saúde composto por regras, normas e práticas comuns, infraestruturas e um quadro de governação que visa capacitar os indivíduos através de um maior acesso digital e controlo dos seus dados pessoais (eletrónicos) de saúde, nacional e internacionalmente, bem como apoio à sua livre circulação, promovendo um verdadeiro

⁴⁹ Comissão Europeia. *European Health Data Space*. https://health.ec.europa.eu/ehealth-digital-health-and-care/european-health-data-space_en.

mercado único para sistemas de registos eletrónicos de saúde (RSE) e funcionando de acordo com o princípio de dados FAIR (*Findable, Accessible, Interoperable, Reusable* - Localizáveis, Acessíveis, Interoperáveis, Reutilizáveis).

Todavia, um dos riscos na geração de dados prende-se com um fenómeno designado de colonização de dados, i.e., o desequilíbrio entre os que adquirem, acumulam, analisam e controlam os dados e os que fornecem os dados e têm pouco controlo sobre o seu uso.

Em uma saúde pública global, a aquisição, codificação e gestão dos dados devem obedecer a um padrão (verificável) em um contexto geral que permita o respeito pelos direitos fundamentais dos cidadãos⁵⁰.

3.5. Ensino e educação em saúde e (o impacto da) realidade virtual

A IA vem também ganhando um papel cada vez mais relevante no plano do ensino para profissionais de saúde e no da educação para a saúde dos cidadãos.

No que se refere ao ensino de profissionais de saúde, destacamos particularmente o recurso à realidade virtual (RV) desenhada para a prática clínica, promovendo a proficiência técnica em diversas áreas e o treino de diferentes formas de intervenção. As vantagens parecem evidentes no treino e na formação dos profissionais, permitindo promover situações de aprendizagem sem o envolvimento e a exposição de pacientes a eventuais riscos associados. A utilização de RV associada a *chatbots* poderá constituir-se uma forma de reproduzir situações próximas da realidade, interativas, com muito maior controlo sobre as variáveis a utilizar, substituindo-se à tradicional representação (*role-playing*) no treino de profissionais, nas mais variadas áreas. O recurso a este tipo de tecnologia aplicada à formação profissional tenderá a aumentar, também por via da implementação de estratégias e metodologias de ensino centradas na autonomia do estudante e na personalização das aprendizagens, que perspetivam o professor sobretudo como um mediador da informação, um desempenho que também os *chatbots* e outros assistentes digitais, através de algoritmos de busca, poderão desenvolver sem limitações assinaláveis. Do mesmo modo, sabendo que a imagem e a adoção de modelos (modelagem) têm um papel relevante no envolvimento emocional como fator central na aquisição de conhecimentos e sedimentação das aprendizagens, a realidade virtual mediada por *chatbots* poderá ter um desempenho privilegiado no ensino e na formação profissional. Importará, pois, promover a formação dos docentes na utilização deste tipo de recursos. Pelo exposto, também, urge desenvolver protocolos baseados em evidência científica que sustentem este tipo de treino e intervenção por parte dos profissionais.

⁵⁰ Comissão Europeia. (2022). *Study on Health Data, Digital Health and Artificial Intelligence in Healthcare*, 2022, doi: 10.2875/702007

Ainda no âmbito da aplicação da IA ao ensino, destaca-se a utilização de algoritmos por parte dos estudantes na realização dos seus estudos e trabalhos, o que poderá promover a fraude e desenvolver apenas competências associadas à utilização desses mesmos algoritmos, comprometendo a criatividade e a reflexão crítica do estudante. Têm sido desenvolvidas ferramentas para deteção deste tipo de fraude, não obstante estas permanecerem falíveis.

O contributo da IA na educação para a saúde dos cidadãos tem sido igualmente bastante relevante, por exemplo, na facilitação e promoção da literacia em saúde a qual, por sua vez, poderá conduzir à adoção de estilos de vida mais saudáveis. As aplicações de bem-estar e saúde para telemóveis fazem hoje parte do quotidiano do cidadão comum, proporcionando, direta e facilmente, informações de saúde, rastreio de sintomas e gestão de casos. Um bom exemplo é o da disseminação de informação sobre a pandemia de COVID-19 por WhatsApp, nomeadamente pela Organização Mundial de Saúde⁵¹.

É necessário um forte investimento para o desenvolvimento de estudos neste domínio, para um maior conhecimento das suas áreas prioritárias, com o envolvimento da academia e das associações de profissionais de saúde. A interdisciplinaridade deverá ser a norma, promovendo formação cooperativa nas áreas tecnológicas, da saúde e também do direito. Do mesmo modo, é fundamental que a formação de base dos profissionais seja enquadrada neste novo mundo tecnológico para que estes possam ser mais do que meros utilizadores passivos das tecnologias e compreendam o seu funcionamento, fazendo uma utilização competente e eficaz, enquanto conscientes dos riscos associados. Paralelamente, é cada vez mais importante proceder a avaliação deste tipo de tecnologia, para evitar a disseminação de falsos conceitos, voluntária ou involuntariamente, bem como para aumentar a eficiência destes instrumentos. Trata-se de cultivar uma verdadeira ecologia comportamental, associada à compreensão da forma como se propagam as dinâmicas de opinião neste contexto, o que poderá até colocar em causa a autodeterminação das pessoas. Para além da necessária evidência científica, que implicará a realização de investigação ao nível da utilização e efetividade destas aplicações, será necessário promover a classificação a partir da avaliação da experiência do utilizador. Se o mercado é livre, e se a IA é cada vez mais um instrumento acessível a todos, será cada vez mais difícil garantir a qualidade das aplicações a partir da indústria e da academia. A facilidade nos meios para produzir aplicações e outra tecnologia altamente impactante nas pessoas, exige que se invista na avaliação independente, efetiva e de reconhecida qualidade, deste tipo de tecnologia, para orientar os utilizadores nas

⁵¹ "Ministério da Saúde lança WhatsApp para dar informações sobre coronavírus". (2020) CNN Brasil. Artigo em linha: <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/ministerio-da-saude-lanca-whatsapp-para-dar-informacoes-sobre-coronavirus/>. OMS. (2020). "The World Health Organization launches WHO Health Alert on WhatsApp": <https://www.whatsapp.com/coronavirus/who>.

suas escolhas e promover mais consequências positivas da utilização da tecnologia na educação para a saúde.

Em qualquer caso, a utilização deste tipo de tecnologia gera, inevitavelmente, a produção de mais dados pessoais e de saúde, apontando-se ser este, por vezes, o objetivo principal da indústria que financia o desenvolvimento deste género de ferramentas. Também neste domínio, a proteção da privacidade dos dados volta a ser central. E, não obstante decisões já tomadas a este nível, como seja a regulamentação do RGPD, ou o contínuo reforço da cibersegurança, os riscos permanecem elevados. Algumas das causas relacionam-se com uma maior quantidade de informação existente e melhor organizada do que no passado, pelo que qualquer quebra na privacidade pode originar um maior dano também. Acresce que a maior parte das pessoas tem competências ao nível da utilização das tecnologias, mas escassos conhecimentos acerca do seu funcionamento e das medidas de segurança que pode implementar, depositando confiança nos processos de uma forma inversa ao seu conhecimento e, assim, contribuindo para o aumento dos riscos.



IV. SESSÃO PÚBLICA

O Relatório sobre o Estado da Aplicação das Novas Tecnologias à Vida Humana 2022, dedicado às Tecnologias Disruptivas em Saúde - a Edição Genómica e a Inteligência Artificial (IA) -, foi antecedido de uma sessão de apresentação e debate público que teve lugar no dia 17 de fevereiro de 2023, no Anfiteatro Teresa Gamito - Campus de Gambelas, na Universidade do Algarve.

P R O G R A M A

SESSÃO DE ABERTURA

Paulo Águas, Magnífico Reitor da Universidade do Algarve
Maria do Céu Patrão Neves, Presidente do CNECV
Clévio Nóbrega, Diretor do *Algarve Biomedical Center Research Institute (ABC-RI)*

DA RECONFIGURAÇÃO DO ORGÂNICO: A EDIÇÃO GENÓMICA

Moderação: Inês Fronteira | Pedro Fevereiro, CNECV
Carlos Matos, UAlg
Luísa Romão, INSA
Sérgio Almeida, IMM/FMUL

Q&A

À REMODELAÇÃO VIRTUAL: A INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Moderação: Inês Godinho | Miguel Ricou, CNECV
Francisco C. Santos, FCT
Inês Dutra, FCUP

Q&A

COMENTÁRIO FINAL & ENCERRAMENTO

André Dias Pereira, Vice-Presidente do CNECV



RECOMENDAÇÕES

I. A edição genómica e a inteligência artificial suscitam algumas ponderações éticas transversais que importa tomar em consideração no curso do seu desenvolvimento e que o CNECV enuncia como exigência de:

1. **reconhecer os benefícios reais e potenciais para a saúde das biotecnologias e das tecnologias da informação**, através da descoberta de meios inovadores e avançados de diagnóstico e terapêutica, de reabilitação, bem como de novos processos de prevenção da doença e de assistência e promoção da saúde;

2. **manter a centralidade do Humano**, na assunção de que só este constitui um fim incondicionado, revestindo-se toda e qualquer tecnologia de um estatuto instrumental ou meio de realização da pessoa, singular e coletivamente considerada. Deverá ser evitada a exploração dos benefícios das novas tecnologias por interesses sectários e/ou particulares que tendencialmente agravem assimetrias existentes e acentuam a injustiça social;

3. **preservar a identidade do Humano**, no respeito pelo património comum da humanidade e na assunção da responsabilidade perante as gerações futuras;

4. **respeitar os valores nucleares do Ser Humano e os seus direitos fundamentais**, proibindo todas as formas de instrumentalização e de discriminação com base quer nas suas características intrínsecas, quer na sua construção identitária, quer ainda nas suas condicionantes socioeconómicas, as quais não são permutáveis por valores de desempenho, instrumentais, como sejam a produtividade, a eficiência e a rentabilidade;

5. **invocar o princípio da precaução sempre que os impactos futuros de iniciativas presentes sejam francamente desconhecidos e imprevisíveis ou potencialmente nefastos** para o humano, estabelecendo então moratórias que permitam aprofundar o conhecimento necessário.

II. Urge ainda, em relação à edição genómica e à inteligência artificial:

1. **apoiar a investigação avançada realizada em Portugal e/ou integrada em projetos internacionais**, através da disponibilização dos meios necessários e de legislação adequada para o desenvolvimento do conhecimento científico e da inovação tecnológica;

2. **acompanhar** este progresso com um **investimento também no domínio das ciências sociais e humanas, particularmente nos domínios da Ética, da Psicologia, da Sociologia e da Comunicação de Ciência**;



3. **reconhecer que** atualmente **toda a investigação fundamental resulta numa qualquer forma de aplicação prática**, pelo que a distinção entre os dois planos deixou de ser eticamente significativa;

4. **encorajar a investigação translacional (IT)**, na passagem dos progressos validados em laboratório para a prática clínica, estimulando a investigação científica com o envolvimento dos profissionais de saúde, no sentido de melhor responder às necessidades clínicas e obter melhores resultados em saúde;

5. **reforçar os mecanismos de promoção e supervisão da integridade científica** dos investigadores **e da responsabilidade social** das instituições, quer de investigação, quer financiadoras;

6. **promover a literacia científica e em saúde da sociedade**, bem como o debate público sobre os aspetos éticos e o impacto social das tecnologias disruptivas aplicadas à saúde e à investigação biomédica;

7. **observar** estritamente os requisitos ético-jurídicos do **respeito pela privacidade e pelo processo do consentimento informado**, reapreciando-os perante os desafios que as novas tecnologias colocam;

8. **investir na relação profissional de saúde/investigador e pessoas**, reforçando os meios de comunicação e a qualidade da mesma, no reconhecimento do seu impacto terapêutico a nível físico e psíquico.

III. Em termos específicos, e considerando separadamente as tecnologias contempladas no presente relatório, o CNECV recomenda,

A. no âmbito da **edição genómica**:

1. **fazer prevalecer o interesse e bem-estar de cada pessoa**, considerada na sua diversidade e **irredutível às suas características genéticas**, sobre o interesse único da sociedade ou da ciência;

2. **avaliar cuidadosamente e proceder com prudência relativamente aos efeitos potencialmente irreversíveis e duradouros da edição do genoma**, com consequências nem sempre previsíveis, apelando ao uso responsável e prudente destas técnicas;

3. **abordar adequadamente os diferentes conceitos, aplicações e consequências relacionados com a edição genómica** e as suas aplicações;

4. **distinguir as finalidades de prevenção, terapia e melhoramento**, contextos em que o uso de técnicas de edição do genoma pode corresponder a diferentes valorações éticas;



5. **observar os mais elevados padrões éticos e normas jurídicas na investigação com recurso a material biológico humano**, mormente embriões, garantindo ainda a distribuição justa dos seus benefícios;

6. **avaliar os riscos das terapias com recurso à edição genómica face aos potenciais benefícios** de forma adequada, com prudência, objetividade e de forma transparente, tendo como critério indispensável a proteção dos recetores da terapia e dos seus descendentes;

7. **penalizar o uso da edição genómica na linhagem reprodutiva** particularmente em condições consideradas clinicamente menos graves ou para as quais existam técnicas alternativas já comprovadas;

8. proibir **o recurso à edição genómica para o melhoramento das características e capacidades humanas**, para além das que sejam conducentes a uma saúde adequada, pelo risco que encerra de determinismo, quer individualmente, na redução da pessoa às suas características genéticas, de estigmatização e discriminação, quer coletivamente, na introdução ou agravamento de desigualdades sociais no acesso a tecnologias escassas e dispendiosas;

9. **dotar a edição do genoma de regulamentação adequada**, revista regularmente, tendo em conta a evolução dos conhecimentos científicos e da inovação tecnológica, os aspetos de razoabilidade dos riscos à luz dos benefícios potenciais, o respeito pela autonomia, pela identidade da pessoa, no seu direito à diferença, e pela sua privacidade genómica, valorizando a informação e a literacia como promotoras de um consentimento livre e esclarecido;

10. **prever mecanismos de mitigação de efeitos imprevistos e prejudiciais** e de supervisão de aplicações não autorizadas ou prematuras, quer em contexto de investigação, quer na sua aplicação clínica;

11. **garantir a reserva de privacidade e a proteção da informação genómica**, considerada como particularmente sensível pelo seu potencial intrusivo e discriminatório, sendo eticamente relevante a preservação do direito a não saber (ou o direito a não ser informado) e o direito ao esquecimento;

12. **envolver o público no debate sobre as tecnologias de edição do genoma**, com informação fiável e recurso a meios e materiais de comunicação adequados, sendo os resultados analisados por peritos – cientistas, peritos em ética, investigadores sociais –, com vista a desmistificar expectativas irrealistas ou receios infundados;

13. **incentivar debates públicos alargados e participados relativamente à regulação de ensaios clínicos que envolvam a edição do genoma de células somáticas** para indicações que vão para além do tratamento ou prevenção de



doenças ou condições genéticas graves. Tais debates deverão ainda ser transparentes e inclusivos.

B. no âmbito da **inteligência artificial (IA) aplicada à saúde**:

1. **reconhecer que a IA**, constituindo um fator determinante de progresso científico e tecnológico no âmbito da biomedicina – pela evolução da sua proficiência na execução de tarefas mecânicas e da sua capacidade de desempenho de algumas atividades cognitivas exigentes –, **se deve manter como uma ferramenta, de valor instrumental, a utilizar num plano operacional**, assistindo e colaborando com as finalidades humanas e concorrendo para a sua realização, individual e social, na fidelidade aos princípios da dignidade humana e da justiça social;

2. **afirmar que**, não obstante a IA vir sucessivamente a reproduzir diferentes funções humanas de forma mais rápida, mais rigorosa, mais económica, esta sua superior **eficiência constitui um valor utilitário** e não um valor em si mesmo, que apenas o humano protagoniza;

3. **exigir** que o desenvolvimento da **IA respeite os valores nucleares do ser humano e os seus direitos fundamentais**, rejeitando-se a reinvenção de valores éticos moldados por conveniências de dinâmicas digitais, **e se centre na promoção do humano** (*human-centered design*), rejeitando o pragmatismo da exploração por interesses sectários e/ou particulares;

4. **atender às transformações que a IA origina nos sistemas de organização institucional e social, bem como nas modalidades de ação individual e de relação interpessoal**, atempadamente identificando e prevenindo os impactos negativos da digitalização nas atividades humanas como seja a redução da liberdade e o agravamento de dependências e de vulnerabilidades, ao eliminar alternativas e subtrair competências;

5. **investir em novos recursos tecnológicos e legislativos que permitam reforçar a privacidade individual e a proteção dos dados pessoais sensíveis**, exponencialmente produzidos pela aplicação da IA;

6. especificamente no domínio da **investigação biomédica**, importa

a) **garantir** que se mantenha a **possibilidade de formular dúvidas e hipóteses científicas, de implementar diferentes metodologias explicáveis e de proceder à replicação dos estudos**;

b) **promover a originalidade** das análises e das interpretações das realidades em estudo;

c) **rever os critérios de propriedade intelectual** a vários níveis, estabelecendo requisitos claros e transparentes para uma determinação



- rigorosa de autoria e de contribuição, com reflexo em todas as fases da investigação;
- d) **contribuir**, eventualmente junto da Organização Mundial de Propriedade Intelectual (OMPI), **para a revisão da atual lei das patentes** que o progresso da IA ameaça tornar obsoleta;
7. especificamente no domínio da **assistência clínica**, importa
- a) **promover a digitalização dos serviços de saúde em rede integrada**, no que se refere à diversidade de valências, e **extensiva a todo o território nacional**, diligenciando também à ligação não só entre instituições de saúde públicas e privadas, mas também entre instituições de saúde e instituições de apoio social;
- b) **atender ao potencial impacto da mediação tecnológica no distanciamento das relações pessoa-a-pessoa**, indispensáveis para um elo de confiança entre parceiros do projeto terapêutico, valorizando a relação próxima e dialogante entre os pacientes, utentes e famílias e os profissionais de saúde, na prática de uma clínica personalizada relativamente às intervenções mais padronizadas da IA; disponibilizar vias alternativas de comunicação para cidadãos sem acesso fácil a ferramentas digitais;
- c) **assumir** que, sobretudo através das aplicações de IA, **se reforça tanto a autonomia como a responsabilidade da pessoa na gestão da sua saúde**;
- d) **impedir** que a aparente infalibilidade da **decisão algorítmica coarte a liberdade e a criatividade dos profissionais de saúde** nos seus processos e decisões **ou os direitos dos doentes**, nomeadamente a uma segunda opinião e intervenções clínicas alternativas; **prever a responsabilidade civil da IA**;
- e) **estudar os impactos** em doentes e suas famílias **da vulgarização dos robôs humanoides na prestação de cuidados de saúde**, sobretudo a longo prazo;
- f) **desenvolver sistemas de avaliação de qualidade e de evidência científica das aplicações digitais e da mHealth**, que ajudem as pessoas e os profissionais de saúde a fazerem escolhas informadas e responsáveis, promovendo a utilidade das mesmas;
8. especificamente no domínio da **gestão hospitalar**, importa
- a) **impulsionar a telessaúde enquanto potencializadora da equidade no acesso à saúde e na sua disponibilização de novos meios de comunicação** com os profissionais de saúde, **novos serviços**, bem



- como no **acompanhamento continuado dos doentes**, descongestionando instalações e libertando profissionais para outras funções;
- b) **agilizar o fluxo de informação no benefício dos doentes, na qualificação dos cuidados e na otimização dos serviços**, protegendo os acessos, através de uma **rigorosa codificação de dados**;
- c) **assegurar que**, na programação de sistemas de IA, **o fator humano se mantém presente** (*in the loop*) como elemento fundamental em todos os processos de tomada de decisão.
9. especificamente no domínio da **administração da saúde pública**, importa
- a) **investir** em sistemas de classificação internacionalmente reconhecidos, **no desenvolvimento de um padrão harmonizado global de codificação**, que respeite os direitos humanos, **a par de um quadro de governança comum**, contribuindo para um Espaço Europeu de Dados de Saúde e **rentabilizar os dados pessoais de saúde em prol da saúde pública**;
- b) **desenvolver a capacidade preditiva da IA** na antecipação e/ou preparação de futuras crises sanitárias, prevenindo qualquer tipo de vieses potencializadores de discriminação de grupos populacionais;
- c) **contrariar a colonização de dados** e o aprofundamento das assimetrias de poder que estabelece.
10. especificamente no domínio do **ensino e educação em saúde pública**, importa
- a) **tornar amplamente acessíveis as metodologias de ensino e de formação profissional continuada assistidas pela IA**, desde que validadas em evidência científica;
- b) **favorecer o acesso e uma competente utilização dos sistemas de IA para promover a educação em saúde**, numa atitude informada e crítica por parte do cidadão, compreendendo o funcionamento da IA e consciencializando os riscos associados.

Aprovado por unanimidade na 275ª Reunião Plenária em 21 de abril de 2023.

Maria do Céu Patrão Neves,

Presidente do Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida