

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Avaliação Clínica de Dispositivos Médicos

Margarida da Cruz Fernandes

Monografia orientada pela Professora Doutora Ana Francisca Bettencourt,
Categoria de Professora Auxiliar com agregação

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2023

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Avaliação Clínica de Dispositivos Médicos

Margarida da Cruz Fernandes

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

Monografia orientada pela Professora Doutora Ana Francisca Bettencourt,
Categoria de Professora Auxiliar com agregação

2023

Resumo

A avaliação clínica dos dispositivos médicos desempenha um papel vital na garantia da segurança e do desempenho destes produtos, com o objetivo final de melhorar a qualidade dos cuidados de saúde e a segurança dos doentes. Envolve um processo abrangente e sistemático de recolha de dados científicos relativos ao desempenho dos dispositivos num contexto clínico antes da sua introdução no mercado. A avaliação clínica engloba várias fases, começando com uma análise exaustiva da literatura e investigação existentes. Em seguida, avança para a realização de estudos clínicos, que são concebidos para avaliar a segurança e o desempenho do dispositivo numa população controlada. Estes estudos seguem protocolos predefinidos e diretrizes regulamentares definidas pela European Medicines Agency (EMA) na União Europeia.

Após a comercialização de um dispositivo médico, inicia-se a fase pós-comercialização da avaliação clínica. Esta fase centra-se na recolha contínua de dados e na monitorização do desempenho do dispositivo. O seu principal objetivo é garantir a segurança e o desempenho a longo prazo do dispositivo, identificar quaisquer eventos adversos e fazer os ajustes ou melhorias necessárias para oferecer os melhores cuidados de saúde à população.

A avaliação clínica dos dispositivos médicos é um processo complexo e contínuo que requer a colaboração entre fabricantes, autoridades reguladoras, profissionais de saúde e doentes. A qualidade e a fiabilidade dos dados recolhidos são vitais para realizar a tomada de decisões clínicas e regulamentares informadas.

Palavras-chave: Avaliação, Dispositivos, Investigação, Estudos

Abstract

The clinical evaluation of medical devices plays a vital role in ensuring the safety and performance of these products, with the ultimate goal of improving the quality of healthcare and patient safety. It involves a comprehensive and systematic process of gathering scientific data regarding the performance of the device in a clinical setting prior to its introduction on the market. Clinical evaluation encompasses several phases, starting with a comprehensive review of existing literature and research. It then progresses to the conduct of clinical studies, which are designed to evaluate the safety and performance of the device in a controlled population. These studies follow pre-defined protocols and regulatory guidelines set by the European Medicines Agency (EMA) in the European Union.

After the marketing of a medical device, the post-market clinical evaluation phase begins. This phase focuses on the continuous collection of data and monitoring of the performance of the device. Its main objective is to ensure the long-term safety and performance of the device, identify any adverse events and make any adjustments or improvements necessary to provide the best healthcare for the population.

The clinical evaluation of medical devices is a complex and continuous process that requires collaboration between manufacturers, regulatory authorities, healthcare professionals and patients. The quality and reliability of the data collected are vital to make informed clinical and regulatory decisions.

Keywords: Evaluation, Devices, Research, Studies

Agradecimentos

Gostaria de expressar os meus sinceros agradecimentos a todas as pessoas que foram fundamentais para a realização desta monografia. Sem o apoio de cada uma, esta jornada não teria sido possível.

Primeiramente, gostaria de agradecer aos meus pais e à Xana, cujo amor, apoio incondicional e sacrifícios ao longo dos anos foram fundamentais para o meu sucesso. Eles sempre estiveram ao meu lado, incentivando-me a perseguir os meus sonhos e superar todos os desafios.

Gostaria de agradecer também aos meus avós pelo seu apoio e amor incondicional. Sem dúvida, são um exemplo de força, resiliência e generosidade, e tal como os meus pais, foram peças essenciais para que eu nunca desistisse dos meus objetivos.

Gostaria de expressar a minha imensa gratidão à Professora Ana Francisca Bettencourt, pela sua orientação, conhecimento e dedicação ao longo deste processo. Todo o acompanhamento realizado ao longo do tempo foi extremamente valioso e essencial para moldar esta pesquisa. Agradeço-lhe por partilhar o seu tempo, experiência e sabedoria, guiando-me com paciência e incentivando-me a procurar desenvolver a melhor versão deste trabalho.

Agradeço também ao Tiago, por todo o amor, apoio e compreensão durante os momentos desafiadores desta caminhada. A sua presença constante e incentivo inabalável foram fontes de força e motivação. Obrigada por acreditares em mim e por seres o meu maior apoio emocional ao longo deste processo.

Em conjunto, cada pessoa mencionada nesta mensagem desempenhou um papel importante na minha trajetória académica e pessoal. Sem vocês, este sucesso não seria possível. Obrigada por fazerem parte da minha jornada e por a terem tornado uma experiência inesquecível.

Abreviaturas e siglas

ACPC - Acompanhamento Clínico Pós-Comercialização

AVC - Acidente Vascular Cerebral

BDI - Inventário de Depressão de Beck

CE - *Conformité Européenne*

CEC - Comissão de Ética Competente

CEIC - Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CES - Comissão de Ética para a Saúde

DI - Device Identifier

DM - Diabetes *Mellitus*

EUA - Estados Unidos da América

Eudamed - *European Database on Medical Devices*

EQ-5D - EuroQol-5D

FDA - Food and Drug Administration

FGM - Flash Glucose Monitoring

FMA – UE - Avaliação de Fugl-Meyer para a Extremidade Superior

ISO - International Organization for Standardization

MAL - Registo de Atividade Motora

PI - Production Identifier

SIDM - Sistema de Informação para Dispositivos Médicos

SIS - Escala de Impacto do AVC

SS-QoL - Qualidade de Vida Específica do AVC

UDI - Unique Device Identification

UE - União Europeia

VNS - Estimulação do Nervo Vago

WMFT - Teste de Função Motora de Wolf

Índice:

1. Introdução	12
2. Ciclo de vida dos dispositivos médicos	14
2.1. Conceção e Fabrico	14
2.2. Avaliação clínica.....	15
2.2.1. Colocação no mercado	16
2.2.2. Vigilância no mercado.....	17
2.3. ISO 13485:2016: <i>Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes</i>	18
3. Avaliação clínica de dispositivos médicos.....	20
3.1. Fase de pré-comercialização.....	23
3.1.1. Marcação CE de conformidade	26
3.2. Fase de pós-comercialização	28
4. Investigação clínica com dispositivos médicos	31
4.1. Princípios éticos – Declaração de Helsínquia.....	32
4.2. ISO 14155:2020: <i>Clinical Investigation of Medical Devices for Human subjects – Good Clinical Practice</i>	32
4.3. <i>ISO 10993: Biological evaluation of medical devices</i>	33
4.4. Estudos clínicos com dispositivos médicos.....	34
5. Dispositivos médicos <i>versus</i> Medicamentos	37
5.1. Estudos clínicos com dispositivos médicos <i>versus</i> ensaios clínicos com medicamentos	38
6. Exemplos de estudos clínicos com dispositivos médicos	42
6.1. Estimulação do nervo vago associada à reabilitação da função motora dos membros superiores após Acidente Vascular Cerebral Isquémico (VNS-REHAB) (22).....	42
6.2. Avaliação do dispositivo médico FreeStyle® Libre para monitorização da glucose em crianças e adolescentes com Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1 (25)	46

7. Conclusão.....	49
Referências bibliográficas	51

Índice de Figuras:

Figura 1 - Ciclo de vida dos dispositivos médicos.....	14
Figura 2 - Sistema UDI de um dispositivo médico, com os dois principais constituintes, UDI-ID e UDI-IP.	17
Figura 3 - Passos essenciais presentes no processo de avaliação clínica de um dispositivo médico.	23
Figura 4 - Marcação CE de um dispositivo médico.	27

Índice de Tabelas:

Tabela 1 - Comparação entre ensaios clínicos com medicamentos e estudos clínicos com dispositivos médicos.	39
---	----

1. Introdução

Os dispositivos médicos desempenham um papel crucial no avanço dos cuidados de saúde, oferecendo soluções inovadoras para o diagnóstico, a prevenção, a monitorização e o tratamento de variadas patologias. Estes produtos de saúde são muito diversos, desde termómetros a válvulas cardíacas, todos concebidos para melhorar a saúde dos doentes e a prestação de cuidados de saúde a toda a população. (1)

No entanto, a utilização de dispositivos médicos na prática clínica requer processos de avaliação abrangentes para garantir a sua segurança, o seu desempenho e a sua qualidade global.

Os dispositivos médicos, tal como definidos pelo Regulamento (UE) 2017/745 (2), definem-se como “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, implante, reagente, material ou outro artigo, destinado pelo fabricante a ser utilizado, isolada ou conjuntamente, em seres humanos, para um ou mais dos seguintes fins médicos específicos:

- Diagnóstico, prevenção, monitorização, previsão, prognóstico, tratamento ou atenuação de uma doença,
- Diagnóstico, monitorização, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência,
- Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo ou estado fisiológico ou patológico,
- Fornecimento de informações por meio de exame *in vitro* de amostras provenientes do corpo humano, incluindo dádivas de órgãos, sangue e tecidos,

e cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios”.

Devido aos potenciais riscos associados à utilização de dispositivos médicos, foram estabelecidos regulamentos a nível mundial para garantir que estes são seguros e que desempenham a sua função adequadamente. Em particular, a legislação relativa aos dispositivos médicos reconhece a necessidade de uma avaliação clínica robusta para avaliar o seu desempenho e segurança na vida dos doentes. (2)

A Diretiva nº 2007/47/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho de 5 de setembro veio alterar a Diretiva nº 93/42/CEE, referente aos dispositivos médicos. Com a alteração da Diretiva nº 93/42/CEE pela Diretiva nº 2007/47/CE, esta nova diretiva foi transposta para o direito

nacional, originando o Decreto-Lei nº 145/2009, datado de 17 de junho, que estabelece as diretrizes que devem ser seguidas para a pesquisa, fabrico, comercialização, implementação, supervisão e publicidade de dispositivos médicos e seus acessórios. (3)

Até 2021, o Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de junho, na sua redação atual, era a legislação basilar dos dispositivos médicos em Portugal. Desde 26 de maio de 2021 que o Regulamento (UE) 2017/745 dos dispositivos médicos está em vigor. Os fabricantes de dispositivos são obrigados a cumprir os requisitos definidos neste Regulamento aquando da introdução de novos dispositivos médicos no mercado. O Regulamento veio substituir a Diretiva nº 93/42/CEE relativa aos dispositivos médicos e a Diretiva nº 90/385/CEE relativa aos dispositivos médicos implantáveis ativos. (4)

No âmbito do enquadramento regulamentar, destaca-se nesta monografia a avaliação clínica, a qual envolve uma avaliação sistemática e científica dos dispositivos médicos através de várias fases. Estas fases de avaliação exaustivas e detalhadas são concebidas para reunir dados sobre a segurança, o desempenho e a utilização dos dispositivos médicos, garantindo que cumprem as normas regulamentares necessárias e a finalidade para o qual foram idealizados.

O objetivo desta monografia é explorar e analisar a importância da avaliação clínica no setor dos dispositivos médicos. Ao avaliar as várias fases e metodologias envolvidas na avaliação clínica, bem como os desafios e perspetivas futuras, este trabalho pretende fornecer uma visão sobre o papel crítico dos processos de avaliação na garantia da qualidade e segurança dos dispositivos médicos.

A monografia está organizada em 7 capítulos: O capítulo 1 apresenta uma breve introdução e objetivos. O capítulo 2 apresenta uma visão geral sobre o ciclo de vida de um dispositivo médico. O capítulo 3 analisa as diferentes fases e métodos de avaliação clínica, detalhando a fase pré e pós-comercialização. O capítulo 4 aborda os desafios e as considerações associadas à realização de investigação clínica com dispositivos médicos. O capítulo 5 explora as diferenças entre dispositivos médicos e medicamentos, no que concerne à realização de investigação clínica. O capítulo 6 apresenta exemplos reais de estudos clínicos com dispositivos médicos. Por fim, o capítulo 7 apresenta as conclusões gerais.

2. Ciclo de vida dos dispositivos médicos

O ciclo de vida de um dispositivo médico é constituído por 4 fases principais – conceção e fabrico, avaliação clínica, utilização no mercado e eliminação do dispositivo, como apresentado na Figura 1. A fase de avaliação clínica divide-se em dois grandes momentos: uma primeira fase que garante que os dispositivos cumprem os requisitos essenciais de segurança e desempenho para que possam ser colocados no mercado, e uma segunda fase, já quando estes estão disponíveis no mercado para toda a população. (5)

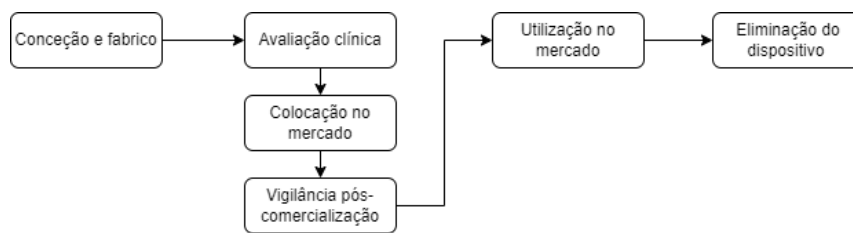


Figura 1 - Ciclo de vida dos dispositivos médicos.

2.1. Conceção e Fabrico

A fase de conceção e fabrico de um dispositivo médico inclui a sua classificação, cuja principal finalidade é a implementação de um sistema de controlo que esteja relacionado com os riscos inerentes à utilização do dispositivo. (5)

Os dispositivos médicos são classificados nas categorias I, IIa, IIb e III, tendo em consideração a sua finalidade prevista e os riscos associados à sua utilização. Os dispositivos da Classe I representam geralmente o risco mais baixo para o doente e/ou utilizador e os dispositivos da Classe III representam o risco mais elevado. (2)

A classificação é efetuada segundo um conjunto de regras descritas no anexo VIII do Regulamento (UE) 2017/745, (2). As regras ditam 4 fatores-chave de classificação:

- Duração do contacto com o corpo humano;
- Invasibilidade no corpo humano;
- Anatomia afetada pela utilização do dispositivo;
- Riscos potenciais associados à conceção e ao fabrico do dispositivo. (3)

A classificação ajuda a determinar o nível de controlo regulamentar e os requisitos para cada categoria de dispositivo. (3)

A gestão do processo de fabrico é essencial para a produção de dispositivos médicos de elevada qualidade. Quando o fabrico não é efetuado corretamente, pode levar a inconsistências na qualidade do dispositivo. Isto significa que os dispositivos não conformes podem acabar no mercado, mesmo que o protótipo inicial tenha sido bem concebido.

Durante o fabrico de dispositivos médicos, os fabricantes deverão avaliar cuidadosamente o tipo de material que será utilizado para a conceção do dispositivo. Assim, os fabricantes devem garantir, por exemplo, que aquando da conceção e fabrico, os riscos colocados por substâncias ou partículas suscetíveis de se libertar do dispositivo estão minimizados. É igualmente importante que os fabricantes tentem reduzir, tanto quanto possível, os riscos derivados da entrada não intencional de substâncias para dentro do dispositivo, tendo em conta o próprio dispositivo e a natureza do ambiente em que se destina a ser utilizado. (2)

Os fabricantes de dispositivos médicos, aquando da conceção e fabrico, devem ter em consideração todos os requisitos descritos no capítulo II do anexo I do Regulamento (UE) 2017/745, dos dispositivos médicos, denominado “Requisitos Aplicáveis à Conceção e Fabrico”. (2)

Um dos processos envolvidos na conceção e fabrico de dispositivos médicos é a rotulagem do dispositivo. Tal como é indicado pelo Regulamento (UE) 2017/745 (2), todo o conteúdo envolvido na rotulagem, nas instruções de utilização, na disponibilização, na entrada em serviço e na publicidade dos dispositivos não pode induzir em erro o utilizador e/ou o doente no que concerne à finalidade para a qual o dispositivo foi concebido. A informação sobre a segurança e o desempenho do dispositivo também não podem induzir em erro o doente e/ou o utilizador.

Em suma, os fabricantes devem garantir que os dispositivos que são disponibilizados no mercado ou colocados em serviço foram projetados e fabricados em conformidade com os requisitos estabelecidos no Regulamento (UE) 2017/745.

2.2. Avaliação clínica

A avaliação clínica pretende demonstrar a segurança e o desempenho de um dispositivo médico, conceitos que estão enraizados nos princípios científicos em que este se baseia. Segundo o Regulamento (UE) 2017/745 dos dispositivos médicos (2), um dispositivo só pode ser colocado no mercado se “cumprir os requisitos gerais de segurança e desempenho estabelecidos no anexo I, que lhe são aplicáveis atendendo à sua finalidade prevista”.

O processo de avaliação clínica é contínuo e é efetuado ao longo de todo o ciclo de vida de um dispositivo médico. Inicialmente, é efetuado como parte do processo de avaliação da conformidade antes da introdução do dispositivo no mercado – **fase de pré-comercialização**. Posteriormente, é repetido periodicamente para incorporar dados clínicos de segurança e desempenho obtidos durante a utilização do dispositivo, quando este já está disponível no mercado – **fase de pós-comercialização**. (6)

Este tema é desenvolvido em pormenor no capítulo 3.

2.2.1. Colocação no mercado

A colocação de um dispositivo médico no mercado refere-se à sua primeira introdução, seja de forma gratuita ou mediante pagamento, com o propósito de distribuição e utilização no mercado. (5)

Para que um dispositivo médico possa ser colocado no mercado, este tem de cumprir os requisitos gerais de segurança e de desempenho que lhe são aplicáveis atendendo à sua finalidade prevista. Aquando da sua colocação no mercado, os dispositivos devem ser devidamente fornecidos e corretamente instalados, devendo ainda ser mantidos e utilizados de acordo com a finalidade para o qual foram concebidos. (2)

Para um dispositivo ser colocado no mercado, segundo o Regulamento (UE) 2017/745 (2) é necessário que:

- Ostente a marcação CE (*Conformité Européenne*), e que a respetiva declaração UE de conformidade do dispositivo tenha sido emitida, caso se aplique;
- O dispositivo esteja devidamente rotulado de acordo com a sua finalidade e se encontra acompanhado das instruções de utilização necessárias.

Os importadores de dispositivos médicos, que podem ser diferentes dos fabricantes, devem garantir que o seu nome, nome comercial registado ou marca registada, sede ou domicílio profissional e o endereço onde possam ser contactados estão disponíveis na embalagem ou num documento que acompanhe o dispositivo médico. Os importadores devem assegurar que nenhum rótulo adicional oculta as informações constantes do rótulo aposto pelo fabricante. (2)

Antes de um dispositivo ser colocado no mercado, exceto se se tratar de um dispositivo feito por medida ou de um dispositivo experimental, o fabricante atribui-lhe um UDI (*Unique Device Identification*) e transmite-o à base de dados UDI, juntamente com os outros elementos de dados

essenciais relativos a esse dispositivo. Este sistema permite facilitar a rastreabilidade dos dispositivos. (2)

O UDI inclui:

- Identificador UDI do dispositivo («UDI-DI», sigla inglesa de DI *Device Identifier*), específico para cada fabricante e para cada dispositivo.
- Identificador UDI de produção («UDI-PI», sigla inglesa de PI *Production Identifier*) que identifica a unidade de produção do dispositivo.

A Figura 2, adaptada de (7), apresenta um exemplo de um UDI de um dispositivo médico.



Figura 2 - Sistema UDI de um dispositivo médico, com os dois principais constituintes, UDI-ID e UDI-IP.

Existe uma base de dados UDI onde constam os UDI-DI dos dispositivos médicos. Este também é utilizado como chave de acesso às informações armazenadas na base de dados UDI. (2)

Esta base de dados europeia sobre dispositivos médicos, designada Eudamed (*European Database on Medical Devices*), é um dos novos aspetos presentes no Regulamento (UE) 2017/745 dos dispositivos médicos. (2)

Em Portugal, os fabricantes e os distribuidores de dispositivos médicos têm a responsabilidade de registar os dispositivos junto da autoridade reguladora competente, o INFARMED, I.P. Este registo pode ser feito por meio de um sistema online, denominado Sistema de Informação para Dispositivos Médicos (SIDM). Este sistema veio substituir os anteriores sistemas FabDM para fabricantes e SDIV para distribuidores, e apresenta os seguintes benefícios (8):

- Facilitar e incentivar o registo de dispositivos médicos pelas entidades envolvidas no fabrico e na comercialização de dispositivos;
- Aumentar a transparência, tornando todas as informações de registo disponíveis ao público;
- Agilizar as atividades de fiscalização realizadas pelo INFARMED, I.P., permitindo um processo mais eficiente e efetivo.

2.2.2. Vigilância no mercado

A vigilância pós-comercialização, designada também de acompanhamento clínico pós-comercialização (ACPC) é o processo contínuo de atualização da avaliação clínica e é da responsabilidade do fabricante aquando da criação do plano de monitorização pós-comercialização, exigido legalmente. O fabricante tem a responsabilidade de recolher e avaliar ativamente os dados clínicos em seres humanos relacionados com a utilização do dispositivo que ostentem a marcação CE e que está disponível no mercado de acordo com a finalidade prevista mencionada no procedimento de avaliação de conformidade. Essa atividade tem como objetivo confirmar a segurança e o desempenho contínuos do dispositivo ao longo do seu tempo de vida útil esperado, além de garantir a aceitabilidade contínua dos riscos identificados e detetar riscos emergentes com base em evidências concretas. (2)

2.3. ISO 13485:2016: *Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes*

As normas ISO, desenvolvidas pela *International Organization for Standardization* (ISO), visam aprimorar e padronizar a qualidade de produtos e serviços. O objetivo destas normas é estabelecer diretrizes e requisitos que garantam a excelência, a segurança e a eficácia em diversos setores. (5)

No âmbito do ciclo de vida de dispositivos médicos há normas a observar, nomeadamente a ISO 13485:2016. (9)

A ISO 13485:2016 especifica os requisitos de um sistema de gestão da qualidade que pode ser utilizado por uma organização envolvida numa ou mais fases do ciclo de vida de um dispositivo médico, incluindo a conceção e o desenvolvimento, a produção, o armazenamento e a distribuição, a instalação, a assistência técnica e a desativação e eliminação finais de dispositivos médicos, bem como a conceção e o desenvolvimento ou a prestação de atividades associadas. Os requisitos desta norma também podem ser utilizados por fornecedores ou outras partes externas que forneçam produtos (por exemplo, matérias-primas, componentes, subconjuntos, dispositivos médicos, serviços de esterilização, serviços de calibração, serviços de distribuição, serviços de manutenção) a essas organizações. O fornecedor ou a parte externa pode optar voluntariamente por estar em conformidade com os requisitos desta norma ou pode ser obrigado por contrato a estar em conformidade. (9)

A ISO 13485:2016 (9), está dividida em 5 seções, nomeadamente:

- *Quality management system;*

- *Management responsibility;*
- *Resource management;*
- *Product realization;*
- *Measurement, analysis and improvement.*

Os fabricantes de dispositivos médicos devem demonstrar a sua capacidade de fornecer, de forma consistente, dispositivos e serviços associados que satisfaçam os requisitos do cliente e os requisitos regulamentares relevantes. Ao longo da fase de desenvolvimento, a concepção dos dispositivos deve garantir a sua funcionalidade, segurança e desempenho, em conformidade com várias normas internacionais. (10)

3. Avaliação clínica de dispositivos médicos

Para demonstrar que os dispositivos médicos se encontram conforme os requisitos que lhe são aplicados pela legislação, estes passam por uma avaliação clínica. (2)

O Regulamento (UE) 2017/745 (2), estabelece que a confirmação da conformidade com os requisitos gerais de segurança e de desempenho pertinentes baseia-se em dados clínicos que forneçam evidência clínica suficiente. Este nível de evidência clínica deve ser apropriado, levando em consideração as características específicas do dispositivo e sua finalidade prevista. (2)

O processo de avaliação clínica elaborado pelo fabricante no momento de concepção e fabrico deve ser um procedimento definido e metodologicamente robusto, que deve ser conduzido com base em elementos que garantam a conformidade com os requisitos que lhe são aplicáveis. Os fabricantes, segundo o Regulamento (UE) 2017/745 dos dispositivos médicos, durante o processo de avaliação clínica podem considerar:

- Uma avaliação crítica da literatura científica relevante disponível no momento em matéria de segurança, desempenho, características de concepção e finalidade prevista do dispositivo, que cumpra as seguintes condições:
 - É demonstrado que o dispositivo objeto da avaliação clínica para a finalidade prevista é equivalente ao dispositivo a que se referem os dados;
 - Os dados demonstram de forma adequada o cumprimento dos requisitos gerais de segurança e de desempenho aplicáveis.
- Uma avaliação crítica dos resultados de todas as investigações clínicas disponíveis, que tenha devidamente em consideração se as investigações foram efetuadas em conformidade com Regulamento (UE) 2017/745;
- Uma análise das opções alternativas de tratamento atualmente disponíveis para o efeito, caso existam.

A avaliação clínica deve incluir quaisquer características de concepção únicas que possam apresentar considerações especiais de desempenho ou de segurança, bem como a finalidade e a aplicação previstas do dispositivo médico, incluindo o grupo-alvo de tratamento, a doença ou condição específica que está a ser tratada e quaisquer advertências, contraindicações ou métodos de aplicação propostos. O âmbito da avaliação clínica deve ser informado e cruzado com os documentos de gestão de riscos do fabricante. Espera-se que estes documentos

identifiquem os riscos associados ao dispositivo médico e descrevam a forma como estes riscos foram abordados e minimizados. A avaliação clínica deve abordar especificamente a importância de quaisquer riscos remanescentes após a aplicação de estratégias de atenuação dos riscos durante a fase de fabrico do dispositivo. (11)

A avaliação clínica deve ser minuciosa e imparcial, levando em consideração tanto os dados favoráveis como os desfavoráveis. A profundidade e a abrangência da avaliação clínica devem ser proporcionais e adequadas às características, classificação, finalidade e riscos do dispositivo em questão, bem como às alegações feitas pelo fabricante sobre o dispositivo. Os resultados da avaliação clínica e a evidência clínica utilizada devem ser registados num relatório de avaliação clínica, que servirá como base para a avaliação da conformidade do dispositivo. As evidências clínicas devem permitir ao fabricante demonstrar a conformidade do dispositivo com os requisitos gerais de segurança e de desempenho, e devem fazer parte da documentação técnica do dispositivo em questão. (2)

Se o fabricante determinar que não existem provas clínicas suficientes para declarar a conformidade com os requisitos essenciais, devem ser gerados dados adicionais. Isto pode implicar a realização de uma investigação clínica ou o alargamento do âmbito da investigação bibliográfica para colmatar as lacunas identificadas. (11)

O processo de avaliação clínica é um processo contínuo da responsabilidade dos fabricantes que gerem todo o processo de planeamento, execução e documentação da avaliação clínica. Como descrito no Regulamento (UE) 2017/745 (2), o plano de avaliação clínica deve abranger vários momentos do ciclo de vida do dispositivo médico, devendo incluir, no mínimo:

- Identificação dos requisitos gerais de segurança e de desempenho que devam ser sustentados por dados clínicos relevantes;
- Especificação da finalidade prevista do dispositivo;
- Especificação clara dos grupos-alvo, com indicações e contraindicações precisas;
- Descrição pormenorizada dos benefícios clínicos esperados para os doentes, com indicação dos parâmetros pertinentes e específicos com base em resultados clínicos;
- Especificação dos métodos a adotar para analisar os aspetos qualitativos e quantitativos da segurança clínica, com clara referência à determinação dos riscos residuais e dos efeitos secundários;

- Lista indicativa e a especificação dos parâmetros a utilizar para determinar, com base no estado atual dos conhecimentos em medicina, a aceitabilidade da relação benefício-risco para as diferentes indicações e finalidade ou finalidades previstas do dispositivo;
- Plano de desenvolvimento clínico que indique a evolução das investigações exploratórias, como estudos de primeira administração no homem (*first-in-man*), estudos de viabilidade e estudos piloto, até às investigações confirmatórias, como as investigações clínicas principais, e um acompanhamento clínico-pós-comercialização (ACPC), com indicação das etapas e uma descrição dos critérios de potencial aceitação.

Tal como referido no Regulamento (UE) 2017/745 (2), é ainda da responsabilidade dos fabricantes:

- Identificar os dados clínicos disponíveis relevantes para o dispositivo e a respetiva finalidade prevista e quaisquer lacunas na evidência clínica através de uma revisão sistemática na literatura científica;
- Avaliar a adequação de todos os dados clínicos pertinentes para a determinação da segurança e do desempenho do dispositivo;
- Produzir, através de investigações clínicas devidamente concebidas em conformidade com o plano de desenvolvimento clínico, todos os dados clínicos novos ou complementares necessários para resolver questões pendentes;
- Analisar todos os dados clínicos relevantes para retirar conclusões sobre a segurança e sobre o desempenho clínico do dispositivo, incluindo os seus benefícios clínicos.

O processo de avaliação clínica, embora contínuo, pode ser dividido em 5 principais etapas (2,6):

- Definição do objetivo: O fabricante estabelece o propósito da avaliação clínica, que é verificar a segurança e o desempenho clínico do dispositivo quando utilizado conforme as instruções para o qual foi desenhado.
- Recolha de dados clínicos: São reunidos dados relevantes sobre o dispositivo médico, incluindo dados clínicos provenientes de investigações clínicas, estudos científicos publicados, relatórios de eventos adversos e informações sobre dispositivos médicos similares.
- Análise e avaliação dos dados: Os dados clínicos são revistos e avaliados para determinar a conformidade do dispositivo com os requisitos de segurança e de desempenho. Efeitos secundários, contraindicações e riscos associados ao dispositivo são tidos em consideração.

- Elaboração do relatório de avaliação clínica: É preparado um relatório, documentando os resultados da avaliação clínica, incluindo os dados revistos, a análise realizada e as conclusões obtidas. Este relatório pode ser elaborado pelo fabricante ou por um organismo notificado, consoante a parte envolvida no processo de avaliação clínica. Nos casos em que a avaliação clínica foi efetuada pelo fabricante, organismo notificado pode sempre solicitar a revisão do relatório elaborado. Deste processo resulta a confirmação da conformidade do dispositivo médico com os requisitos que lhe são aplicados.
- Atualização contínua: A avaliação clínica deve ser um processo contínuo, com atualização regular do relatório à medida que novos dados e informações se tornam disponíveis. Isso garante que a segurança e o desempenho do dispositivo sejam monitorados ao longo do seu tempo de vida útil.

O processo de avaliação clínica de um dispositivo médico está resumido na Figura 3, adaptada de (11).

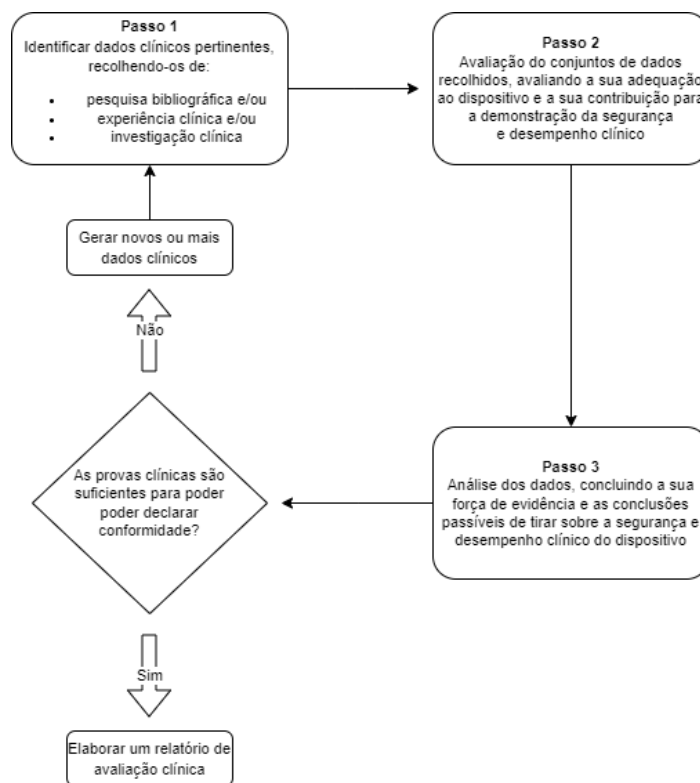


Figura 3 - Passos essenciais presentes no processo de avaliação clínica de um dispositivo médico.

3.1. Fase de pré-comercialização

A fase de pré-comercialização de um dispositivo médico refere-se à etapa do ciclo de vida de um dispositivo médico que decorre antes de lhe ser concedida a aprovação ou autorização

regulamentar e de ser disponibilizado para distribuição e utilização comercial. Esta fase envolve várias atividades e processos regulamentares que são realizados pelo fabricante do dispositivo para demonstrar a segurança, o desempenho e a qualidade do dispositivo às autoridades regulamentares, antes deste ser colocado para distribuição no mercado.

A avaliação clínica da fase pré-comercialização de um dispositivo médico na UE segue um processo rigoroso para garantir a segurança e o desempenho do dispositivo antes de ser colocado no mercado. O processo envolve a avaliação da conformidade do dispositivo com os requisitos regulamentares estabelecidos no Regulamento (UE) 2017/745 dos dispositivos médicos. Segundo este mesmo Regulamento (2) a fase de pré-comercialização reúne os seguintes passos:

- Planeamento da avaliação clínica: O fabricante deve desenvolver um plano detalhado de avaliação clínica que descreva os objetivos. O plano deve levar em consideração as características específicas do dispositivo, a sua finalidade e o perfil de risco associado.
- Revisão de dados pré-clínicos: O fabricante deve realizar uma revisão abrangente dos dados pré-clínicos disponíveis, incluindo estudos *in vitro* e em animais, para avaliar a segurança e o desempenho do dispositivo.
- Realização de estudos clínicos: O fabricante pode conduzir um estudo clínico adequado ao dispositivo e ao seu objetivo, caso não exista informação suficiente que suporte a sua conformidade com os requisitos obrigatórios e essenciais de segurança e de desempenho.
- Documentação e relatório clínico: O fabricante deve preparar uma documentação abrangente que inclua os resultados de toda a avaliação clínica. Essa documentação compõe o relatório clínico, que será submetido à autoridade reguladora competente.
- Avaliação pela autoridade reguladora: A autoridade reguladora, que pode variar dependendo do país da UE, avaliará o relatório clínico e outros documentos relevantes para determinar se o dispositivo atende aos requisitos obrigatórios. Essa avaliação inclui uma análise minuciosa dos dados clínicos e uma revisão da conformidade com os padrões de qualidade e segurança.
- Certificação e marcação CE: Se a avaliação for concluída com sucesso, o dispositivo receberá uma certificação de conformidade. A marcação CE indica que o dispositivo atende às normas europeias de segurança e desempenho e está autorizado a ser comercializado e a circular livremente na UE.

Os dados relevantes para a avaliação clínica de um dispositivo médico podem ser obtidos junto do fabricante, de terceiros ou da literatura científica existente. Estes dados podem dizer respeito

ao dispositivo específico que está a ser avaliado ou a dispositivos comparáveis. É da responsabilidade do fabricante identificar os dados que são relevantes para o dispositivo médico e determinar os tipos e a quantidade de dados necessários para a avaliação clínica, de acordo com o risco do dispositivo. (11)

Os dados clínicos são definidos como informações de segurança e desempenho. São obtidos após a utilização do dispositivo médico, quer em contexto de estudo clínico, quer em contexto de vida real. A avaliação clínica refere-se à análise e avaliação desses dados clínicos, com o objetivo de assegurar a conformidade do dispositivo com os requisitos de segurança e de desempenho relevantes. Este processo avalia ainda os eventos adversos e a aceitabilidade da relação benefício-risco. Independentemente da fonte utilizada, os dados clínicos utilizados devem garantir evidência clínica adequada para avaliar a conformidade. (5,6)

A pesquisa na literatura científica é uma das possíveis fontes de dados clínicos utilizados durante o processo de avaliação clínica de um dispositivo médico. A pesquisa bibliográfica pode ser utilizada para identificar dados clínicos publicados que não estejam na posse do fabricante, mas que possam ajudar a estabelecer o grau de segurança e de desempenho clínico do dispositivo médico. Os dados obtidos através da pesquisa bibliográfica podem estar diretamente relacionados com o dispositivo em questão (por exemplo, relatórios de investigações clínicas do dispositivo em questão que tenham sido efetuados por terceiros, relatórios de acontecimentos adversos, etc) ou podem ser dados clínicos de dispositivos comparáveis. (11)

Outra possível fonte de dados clínicos utilizados em contexto de avaliação clínica são dados gerados pela experiência clínica. Estes tipos de dados podem incluir:

- Relatórios de vigilância pós-comercialização, registos ou fichas médicas (que podem conter dados não publicados sobre segurança a longo prazo e desempenho);
- Bases de dados de acontecimentos adversos (na posse do fabricante ou das autoridades reguladoras);
- Pormenores de ações corretivas efetuadas no terreno que sejam clinicamente relevantes (por exemplo, recolhas, notificações, alertas de perigo, etc). (11)

Os dados de experiência clínica oferecem informações sobre cenários do mundo real que envolvem populações maiores e mais diversificadas, comparativamente às existentes nos estudos clínicos. Estas populações incluem frequentemente utilizadores finais com diferentes níveis de experiência. Em comparação com as investigações clínicas, os dados de experiência

clínica proporcionam uma perspectiva mais alargada. As principais vantagens dos dados de experiência clínica incluem:

- Identificação de acontecimentos adversos pouco comuns, mas críticos, relacionados com o dispositivo: Os dados ajudam a reconhecer eventos adversos que podem ser raros, mas que têm implicações significativas para a segurança do dispositivo;
- Informações sobre segurança e desempenho clínico a longo prazo: Os dados de experiência clínica fornecem informações valiosas a longo prazo, incluindo dados de durabilidade;
- Compreender a curva de aprendizagem do utilizador: Os dados dão informações sobre o processo em que os utilizadores finais se tornam proficientes com o dispositivo, ajudando assim a identificar áreas de melhoria ou potenciais necessidades de formação. (11)

Em geral, os dados da experiência clínica complementam outras formas de evidência na avaliação da segurança e do desempenho clínico dos dispositivos, especialmente nos casos em que estão envolvidas populações grandes e diversificadas e resultados a longo prazo. (11)

A avaliação clínica de dispositivos médicos pode ser realizada pelo fabricante ou pelo organismo notificado, dependendo da classe de risco do dispositivo. (2)

Um organismo notificado é uma organização nomeada por um Estado-Membro da UE para avaliar a conformidade dos dispositivos médicos antes da sua colocação no mercado. Estes organismos executam tarefas relacionadas com os procedimentos de avaliação da conformidade descritos na legislação relevante quando é necessário o envolvimento de terceiros. A Comissão Europeia mantém uma lista publicada destes organismos notificados, que o fabricante pode escolher. O fabricante tem liberdade para escolher qualquer organismo notificado presente na lista da Comissão Europeia, mesmo que este não esteja sediado no país de fabrico do dispositivo. (12)

O organismo notificado desempenha um papel fundamental na avaliação da conformidade dos dispositivos médicos com os requisitos regulamentares. Para dispositivos de maior risco, como aqueles das classes IIb e III, o organismo notificado está geralmente envolvido na avaliação clínica. No entanto, para dispositivos de menor risco, como aqueles das classes I (exceto com funções de medição e estéreis) e IIa, o fabricante pode ser responsável pela realização da avaliação clínica, seguindo as diretrizes e requisitos estabelecidos pelos regulamentos aplicáveis. É importante realçar que o organismo notificado tem a autoridade final para verificar a conformidade da avaliação clínica, independentemente de quem a tenha realizado. (2)

3.1.1. Marcação CE de conformidade

Antes de um dispositivo ser colocado no mercado, os fabricantes procedem a uma avaliação da conformidade desse dispositivo.

Quando um dispositivo médico conclui com êxito a avaliação de conformidade, os fabricantes são autorizados a apor a marca CE no dispositivo (Figura 4). (4)

Com exceção dos dispositivos feitos por medida e aqueles que se destinam à investigação clínica, é obrigatório que todos os dispositivos médicos apresentem a marcação CE como comprovativo da sua conformidade com os requisitos essenciais aplicáveis. Assim, a marcação CE é um pré-requisito para a comercialização e livre circulação dos dispositivos médicos no mercado europeu. Esta marcação possuiu um *design* específico e deve ser aplicada pelo fabricante de maneira legível e visível. (13)

Nos dispositivos de classe I (salvo as exceções anteriormente referidas) e IIa o próprio fabricante pode realizar a avaliação clínica, garantir a conformidade do dispositivo e seguidamente apor a marcação CE ficando obrigado a elaborar uma “Declaração de Conformidade”. Pelo contrário, no caso dos dispositivos de classes IIb e III, e dispositivos de classe I com requisitos de função de medição ou de esterilidade, em que a avaliação clínica é efetuada pelo organismo notificado, o processo de aposição da marcação é diferente. O organismo notificado realiza a avaliação técnica do dispositivo e emite o “Certificado de Conformidade”, que permite ao fabricante colocar o dispositivo no mercado com a marcação CE. O fabricante colabora com o organismo notificado durante o processo de avaliação e fornece os dados e documentação necessários para comprovar a conformidade do dispositivo. (2)

Quando se trata dos dispositivos de risco mais elevado supracitados, os dispositivos médicos exibem, para além da marcação CE, um código que corresponde ao número de identificação do organismo notificado. (13)

A Figura 4 demonstra um exemplo da marcação CE disponível em (2).

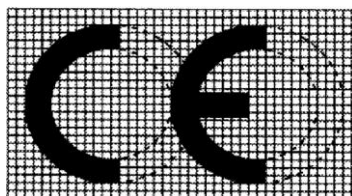


Figura 4 - Marcação CE de um dispositivo médico.

Do processo de avaliação clínica dos dispositivos médicos resulta, como mencionado anteriormente, o “Certificado de Conformidade”. (2)

Em suma, o certificado de conformidade é obrigatório para dispositivos das classes IIb e III. Para a classe I este certificado não é necessário. Para a classe IIa, este certificado poderá ser exigido, mas não é obrigatório. (2)

3.2. Fase de pós-comercialização

Após a colocação de um dispositivo médico no mercado, é iniciado um processo de vigilância pós-comercialização. Este sistema engloba uma série de atividades destinadas a monitorizar o desempenho do dispositivo médico após a sua disponibilização para toda a população. É um processo que está incluído na avaliação clínica. Estas atividades são especificamente concebidas para recolher informações sobre a utilização do dispositivo em contexto de vida real, identificar prontamente quaisquer problemas relacionados com a conceção ou utilização do dispositivo e avaliar com precisão o desempenho do dispositivo em cenários reais. (10)

Apesar dos processos serem rigorosos e devidamente definidos na fase de pré-comercialização, mesmo que os fabricantes ou distribuidores apliquem o plano de vigilância pós-comercialização como planeado, não é incomum que os dispositivos médicos apresentem problemas durante a sua utilização na população. (10)

A vigilância pós-comercialização desempenha um papel fundamental na garantia da segurança contínua e do desempenho dos dispositivos médicos, bem como na determinação de medidas adequadas se os riscos associados à utilização contínua do dispositivo ultrapassarem os benefícios. Além disso, a avaliação das experiências adquiridas através da vigilância pós-comercialização pode revelar oportunidades para melhorar o dispositivo médico. (14)

Dentro do tipo de atividades a desenvolver na fase de vigilância pós-comercialização, distinguem-se dois mecanismos diferentes (14):

- Vigilância reativa pós-comercialização, que corresponde à forma mais básica de vigilância pós-comercialização. A vigilância reativa pós-comercialização é feita através de recolha e avaliação do *feedback* reportado pelos doentes e/ou utilizadores dos dispositivos médicos. O *feedback* dos doentes e/ou utilizadores pode ser positivo ou negativo. Os comentários positivos podem incluir, por exemplo, experiências e sugestões de melhoria. Já as reações negativas podem incluir incidentes, erros de utilização ou utilização anormal.
- Vigilância proativa pós-comercialização, que consiste na deteção de problemas através da observação dos utilizadores durante momentos organizados pelos fabricantes e/ou distribuidores, como formações, apoio ao utilizador, literatura científica, conferências/feiras e informações de vigilância do mercado acessíveis ao público.

O fabricante deve dispor de um plano de vigilância pós-comercialização, que inclua, no mínimo, as seguintes etapas (14):

- Âmbito do plano de vigilância pós-comercialização: o fabricante deve indicar o dispositivo médico específico, tipo ou família de dispositivos médicos é que o plano é aplicável.
- Objetivo do plano de vigilância pós-comercialização: o fabricante deve indicar o que se pretende alcançar com a vigilância pós-comercialização desse dispositivo.
- Responsabilidades: o fabricante deve indicar os responsáveis e respetivas responsabilidades de todas as fases do processo de vigilância pós-comercialização.
- Recolha de dados: deve ser descrito o método de recolha de dados.
- Análise dos dados: deve ser descrito o método de análise dos dados.
- Utilização da análise de dados na gestão do risco e noutros processos: deve existir um sistema para introduzir os dados obtidos na vigilância pós-comercialização noutros processos, como a gestão do risco ou a avaliação clínica.
- Considerar, decidir e implementar as ações necessárias: com base na análise dos dados e na análise da gestão de risco definida pelo fabricante, devem ser consideradas e, se necessário, implementadas as ações de correção e/ou prevenção.

Durante a vigilância pós-comercialização, os fabricantes devem comunicar determinadas informações à autoridade competente. Os requisitos específicos de comunicação podem variar consoante o quadro regulamentar e o país. No entanto, em geral, espera-se que os fabricantes comuniquem à autoridade (14):

- Eventos adversos: Os fabricantes devem comunicar quaisquer eventos adversos ou incidentes associados à utilização dos dispositivos médicos. Isto inclui incidentes que resultaram em danos, lesões ou morte de doentes, bem como quaisquer quase-acidentes ou potenciais perigos que poderiam ter conduzido a eventos adversos.
- Ações corretivas de segurança: Se o fabricante tiver conhecimento de quaisquer deficiências ou problemas de segurança com os dispositivos médicos, é obrigado a comunicar e a implementar ações corretivas de segurança. Estas ações podem incluir recolhas de produtos, modificações ou outras medidas tomadas para resolver problemas de segurança e proteger os doentes e/ou utilizadores.
- Não conformidades e defeitos: Os fabricantes devem comunicar quaisquer não conformidades ou defeitos identificados nos seus dispositivos médicos que possam afetar a sua segurança, o seu desempenho ou a conformidade com os requisitos regulamentares. Isto

inclui problemas descobertos durante a vigilância pós-comercialização ou através de outros processos de controlo de qualidade.

- Atualizações da rotulagem ou das instruções de utilização: Se houver alterações ou atualizações à rotulagem, instruções de utilização ou outras informações importantes relacionadas com o dispositivo médico, os fabricantes devem comunicar essas atualizações à autoridade reguladora. Isto garante que os profissionais de saúde e os utilizadores têm acesso a informações exatas e atualizadas.
- Qualquer outra informação relevante: Os fabricantes podem ser obrigados a comunicar informações adicionais, conforme especificado pela autoridade reguladora. Isto pode incluir dados sobre o desempenho do dispositivo, estudos clínicos, estudos pós-comercialização e outras descobertas ou dados relevantes relacionados com a segurança e com o desempenho do dispositivo médico.

4. Investigação clínica com dispositivos médicos

Como anteriormente referido no âmbito da avaliação clínica, é essencial ocorrer a investigação clínica, tema que será desenvolvido em pormenor neste capítulo.

A investigação clínica com dispositivos médicos é caracterizada como qualquer estudo ou pesquisa que envolva um ou mais seres humanos, e é realizada no âmbito de uma avaliação clínica para efeitos de avaliação de conformidade. A investigação clínica tem em vista um dos seguintes objetivos:

- Determinar e verificar se um dispositivo, quando utilizado sob as condições para o qual foi previsto, desempenha as funções e alcança o desempenho previsto e especificado pelo fabricante;
- Determinar e validar os benefícios clínicos do dispositivo especificado pelo fabricante;
- Determinar e validar a segurança clínica do dispositivo, determinar eventuais efeitos secundários indesejáveis em condições normais de utilizações, e avaliar se estes constituem um risco superior ao benefício. (2,5)

A investigação clínica com dispositivos médicos na UE só pode ser realizada se estiverem reunidas um conjunto de diretrizes obrigatórias, destacando-se a necessidade de o Estado-Membro em que a investigação se irá realizar emitir uma autorização. O promotor, que pode ser o fabricante ou uma pessoa singular ou coletiva, é o responsável por conduzir a investigação clínica.

Concluída a investigação, o promotor deverá apresentar, dentro dos prazos fixados no Regulamento (UE) 2017/745 dos dispositivos médicos, um resumo dos resultados da investigação clínica que o utilizador previsto possa compreender facilmente, juntamente com o relatório da investigação clínica, se for caso disso. (2)

A investigação clínica com dispositivos médicos não é exigida a todas as classes. Segundo o Regulamento (UE) 2017/745, no caso dos dispositivos implantáveis e dos dispositivos da classe III, são realizadas investigações clínicas, a não ser que o dispositivo tenha sido concebido através da modificação de um dispositivo já comercializado pelo mesmo fabricante, o fabricante tenha demonstrado que, o dispositivo modificado é equivalente ao dispositivo comercializado e essa demonstração tenha sido feita através de uma avaliação pelo organismo notificado, e a avaliação clínica do dispositivo comercializado seja suficiente para demonstrar a conformidade do dispositivo modificado com os requisitos de segurança e de desempenho aplicáveis. (2)

4.1. Princípios éticos – Declaração de Helsínquia

Quando é realizada uma investigação clínica com dispositivos médicos, existe um fator preponderante, a ética, que tem de ser tido em consideração e que, muitas vezes é um fator impeditivo de realizar determinados estudos clínicos. (15)

A ética desempenha um papel fundamental em todas as investigações clínicas com seres humanos, e define-se como os princípios morais que guiam a conduta pessoal e/ou profissional de um indivíduo. Uma vez que se trata de investigações clínicas com seres humanos, deve existir obrigatoriamente padrões éticos que provam o respeito, a proteção da saúde individual e conjunta e os direitos dos seres humanos. (5)

A Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial foi elaborada em junho de 1964, tendo sido revista e atualizada em junho de 2013, e visa promover e garantir os princípios éticos para a investigação médica em seres humanos. (16)

Dentro dos vários princípios descritos no documento, é referido que o principal objetivo da investigação que envolve seres humanos é compreender as causas, o desenvolvimento e os efeitos das doenças e melhorar as intervenções preventivas, de diagnóstico e terapêuticas (métodos, procedimentos e tratamentos). (17)

Em Portugal, e no que concerne os dispositivos médicos, a realização de investigação clínica através da realização de estudos clínicos com seres humanos requer obrigatoriamente uma aprovação prévia da Comissão de Ética Competente (CEC), que emite um parecer dentro de um prazo de 30 dias úteis. Sem essa aprovação, o estudo não pode ser realizado. No caso específico de estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos, a comissão responsável é a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC), que emite um único parecer, a menos que designe uma Comissão de Ética para a Saúde (CES). (18)

4.2. ISO 14155:2020: *Clinical Investigation of Medical Devices for Human subjects – Good Clinical Practice*

A investigação clínica em dispositivos médicos deve ser realizada de acordo com a norma ISO 14155:2020 (19). Este documento centra-se nos princípios de boas práticas clínicas relativamente ao planeamento, execução, documentação e comunicação de investigações clínicas que envolvam seres humanos. O seu objetivo é avaliar o desempenho clínico e a segurança dos dispositivos médicos. (19)

Esta norma é de grande importância porque promove práticas éticas em investigações clínicas. Ajuda a garantir a proteção dos seres humanos, a fiabilidade e viabilidade dos dados clínicos e a consistência e qualidade dos processos de investigação clínica. A conformidade com a ISO 14155:2020 ajuda os fabricantes, investigadores e autoridades reguladoras a manter elevados padrões de investigação clínica, a melhorar a segurança dos doentes e a facilitar a aceitação global de dados clínicos para fins regulamentares. (19)

A ISO 14155:2020 está dividida em 6 secções (19), nomeadamente:

- *Ethical considerations;*
- *Clinical investigation planning;*
- *Clinical investigation conduct;*
- *Suspension, termination and close-out of the clinical investigation;*
- *Responsibilities of the sponsor*
- *Responsibilities of the principal investigator*

4.3. ISO 10993: *Biological evaluation of medical devices*

A ISO 10993 é uma série de normas internacionais desenvolvidas que se centra na avaliação biológica de dispositivos médicos. A série fornece diretrizes e metodologias para avaliar os potenciais riscos associados às interações dos dispositivos médicos com o corpo humano. O objetivo final é garantir a segurança, a biocompatibilidade e a eficácia dos dispositivos médicos para os doentes e utilizadores. (20)

Os principais aspetos da ISO 10993 incluem:

- **Avaliação e testes:** A ISO 10993-1 descreve o processo geral de avaliação biológica de dispositivos médicos, enfatizando uma abordagem de gestão de riscos. Envolve a identificação de potenciais riscos biológicos, a seleção de testes adequados e a interpretação dos resultados. (20)
- **Avaliações específicas:** A série abrange avaliações específicas, tais como testes de genotoxicidade, carcinogenicidade, toxicidade reprodutiva, citotoxicidade, irritação, sensibilização, toxicidade sistémica e efeitos locais após implantação.
- **Esterilização por óxido de etileno:** A norma ISO 10993-7 aborda a avaliação de resíduos de esterilização por óxido de etileno em dispositivos médicos. (20)

- Preparação de amostras e caracterização de materiais: As normas ISO 10993-12 e ISO 10993-18 fornecem orientações sobre a preparação de amostras e a caracterização de materiais utilizados em dispositivos médicos. (20)
- Bem-estar animal: A norma ISO 10993-2 descreve os princípios para um tratamento ético aquando da utilização de animais em testes de dispositivos médicos. (20)

A conformidade com as normas ISO 10993 é normalmente exigida pelas agências reguladoras para a aprovação de dispositivos médicos. Os fabricantes devem seguir estas normas para garantir a segurança e a eficácia dos seus dispositivos médicos e para obter a aceitação do mercado e a confiança do público. (20)

4.4. Estudos clínicos com dispositivos médicos

Um estudo clínico com dispositivos médicos é um tipo específico de investigação clínica que visa avaliar segurança e o desempenho dos dispositivos médicos em seres humanos. O principal objetivo de um estudo clínico com dispositivos médicos é obter dados clínicos que assegurem a conformidade do dispositivo com os requisitos aplicados. (21)

A grande diferença entre um estudo clínico e a investigação clínica é que a investigação clínica é mais ampla, podendo englobar estudos com diferentes intervenções, nomeadamente com medicamentos. Já um estudo clínico foca-se exclusivamente na avaliação de dispositivos médicos. (21)

Os estudos clínicos que envolvem intervenção de dispositivos médicos devem ser conduzidos por profissionais de saúde, como médicos ou técnicos, que possuam qualificação científica e experiência adequada, especialmente em pesquisa, de preferência na área do estudo proposto. Além disso, é fundamental seguir as Boas Práticas Clínicas, de acordo com a norma ISO 14155:2020, bem como as orientações científicas e diretrizes relevantes da Comissão Europeia. (18)

Em Portugal, para além do parecer positiva da CEIC, a realização de estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos requer a autorização do Conselho Diretivo do INFARMED, I.P, caso envolvam dispositivos médicos de classe III, bem como dispositivos implantáveis e dispositivos invasivos das classes IIa ou IIb, destinados a longos períodos de uso. (18)

Embora os estudos clínicos sejam normalmente realizados para apoiar conceções inovadoras, novas tecnologias ou indicações de utilização alargadas, também desempenham um papel vital no desenvolvimento e comercialização de produtos de risco não significativo. Apesar de muitos dispositivos chegarem ao mercado após terem sido submetidos a testes de segurança e de desempenho, uma investigação clínica bem concebida pode melhorar o desenvolvimento e comercialização dos dispositivos. (6)

Na indústria dos dispositivos médicos é possível fazer as mais variadas investigações clínicas com dispositivos médicos. Destacam-se, no entanto, os seguintes tipos de estudos:

- Estudos pilotos de segurança, desempenho e/ou *design* pré-comercialização;
- Estudos pivotais de segurança e desempenho pré-comercialização;
- Estudos pós-comercialização:
 - Para suportar a alargada indicação no rótulo;
 - Para suportar a avaliação comparativa entre dispositivos;
 - Estudos farmacoeconómicos para análise do custo-benefício;
 - Estudos observacionais ou analíticos de indicações específicas de segurança ou desempenho. (6)

Estudos piloto com dispositivos médicos

Os estudos-piloto, também conhecidos como estudos de viabilidade, são normalmente realizados num único centro com um número limitado de doentes. (6)

Quando se investiga um novo dispositivo experimental em seres humanos, o estudo inicial é frequentemente um pequeno estudo-piloto. Este estudo avalia a segurança em condições cuidadosamente controladas e fornece dados para apoiar testes de desempenho mais alargados numa população maior. Os estudos-piloto oferecem a primeira oportunidade de avaliar o desempenho do dispositivo em condições clínicas reais, tendo em conta o papel do doente e do utilizador. Estes estudos permitem ainda recolher informações sobre as características de conceção que podem necessitar de alterações para otimizar a utilização do dispositivo. (6)

Antes de conceber um estudo clínico para avaliar a segurança e o desempenho do dispositivo, os estudos-piloto permitem ao promotor recolher dados relacionados com o desempenho do dispositivo. Estes dados contribuem para a identificação e seleção de medidas clinicamente significativas que podem ser utilizadas como parâmetros de eficácia em ensaios pivotais subsequentes. (6)

De um modo geral, os estudos-piloto constituem uma etapa crucial do programa de estudos clínicos, fornecendo informações e dados valiosos para fundamentar a conceção e a execução de estudos analíticos rigorosos. (6)

Estudos pivotais de segurança e desempenho de dispositivos médicos

Nos casos em que são feitas comparações diretas com opções de tratamento alternativas, espera-se que a eficácia do novo dispositivo seja, pelo menos, tão boa como, se não melhor do que, os dispositivos ou tratamentos disponíveis. (6)

Os ensaios pivotais, que são fundamentais para apoiar os pedidos de aprovação pré-comercialização da Food and Drug Administration (FDA), são normalmente realizados em vários centros, permitindo a inclusão de uma população de doentes mais vasta e diversificada no estudo. Esta abordagem multicêntrica ajuda a garantir a generalização dos resultados e aumenta a robustez das provas que suportam a segurança e o desempenho do dispositivo. (6)

A investigação clínica realizada num dispositivo experimental antes da comercialização desempenha um papel crucial no estabelecimento das alegações que serão incluídas no rótulo do dispositivo após a receção da autorização de comercialização. (6)

É crucial considerar o objetivo de comercialização ao longo do processo de desenvolvimento do produto e garantir que todos os aspetos do rótulo são apoiados por dados fiáveis e abrangentes.

5. Dispositivos médicos *versus* Medicamentos

Em 1976 foi assinada a lei que dá posse à FDA sobre a jurisdição e comercialização de dispositivos médicos. Antes desta lei ser desenvolvida, foi criada uma *task force* que tinha como principal objetivo discutir a natureza da indústria dos dispositivos médicos nos Estados Unidos da América (EUA), de que forma é que estes produtos deveriam estar sujeitos a lei e quais os melhores mecanismos para proteger a saúde pública sem limitar a inovação deste setor. Esta *task force*, conhecida como Comité de Cooper, submeteu um relatório em 1970, do qual surgiu a legislação de 1976 dos dispositivos médicos. (6)

As alterações a esta legislação combinaram e reforçaram a jurisdição pré-existente relativa aos dispositivos médicos, estabelecendo um quadro para supervisionar a segurança e o desempenho dos dispositivos com base no nível de risco que apresentam. (6)

O Comité de Cooper concluiu que um dispositivo médico apresenta diferenças muito significativas face a um medicamento, tornando a aplicação da regulamentação do setor dos medicamentos inadequada e impraticável para os dispositivos médicos. Como alternativa, o comité propôs uma abordagem regulamentar inovadora que se baseava na avaliação do nível de risco colocado aos doentes pela utilização do dispositivo. (6)

O Comité de Cooper identificou várias diferenças entre os medicamentos e os dispositivos médicos. Estas diferenças incluem a grande diversidade de dispositivos médicos, abrangendo um amplo espectro de utilizações e princípios operacionais. Além disso, os dispositivos médicos são frequentemente objeto de inovação contínua, tanto na conceção como na aplicação. São principalmente utilizados por profissionais de saúde, são normalmente desenvolvidos por empresas mais pequenas e, normalmente, apresentam vendas anuais significativamente mais baixas do que os medicamentos. (6)

Segundo a FDA, as implicações regulamentares para dispositivos médicos e para medicamentos são significativamente diferentes. Para os medicamentos, o processo de aprovação exige a replicação dos resultados clínicos, isto é, a existência de mais do que um ensaio clínico que comprove a eficácia do medicamento. Já para os dispositivos médicos, um único estudo pivotal é normalmente considerado adequado para aprovação. (6)

As diferenças entre medicamentos e dispositivos médicos identificadas pelo Comité de Cooper permanecem válidas até aos dias de hoje. (6)

5.1. Estudos clínicos com dispositivos médicos *versus* ensaios clínicos com medicamentos

Um dos principais desafios que a indústria dos dispositivos médicos enfrenta é a diferença na concepção de um ensaio clínico com medicamentos e um estudo clínico com dispositivos médicos. O resultado de um estudo clínico com dispositivos médicos está dependente não só do produto e do doente a que este se destina, como também pela capacidade que o usuário, que pode ser um profissional de saúde ou o próprio doente, tem de o manusear o dispositivo de acordo com o fim para que este foi destinado. (6)

Nos ensaios clínicos com medicamentos, os principais fatores sob investigação são o próprio medicamento e a interação que este tem com o doente. Podem ser controladas outras variáveis, como exposições concomitantes a outros medicamentos, condições pré-existent e progressão da doença, contudo os resultados medidos dependem da interação entre o medicamento e o doente. (6)

Contrariamente a este cenário, quando se estuda a segurança e o desempenho de um dispositivo médico, a interação entre o dispositivo e o doente é normalmente mediada por um terceiro interveniente - o utilizador do dispositivo, que é normalmente um profissional de saúde, mas em alguns casos também pode ser o doente. Consequentemente, os resultados clínicos observados nos estudos com dispositivos médicos são influenciados não só pela interação dispositivo-doente, mas também pela capacidade de o utilizador manusear o dispositivo. (6)

A existência do utilizador como intermediário apresenta 2 desafios significativos na concepção de estudos clínicos com dispositivos médicos, que são menos comuns nos ensaios clínicos com medicamentos (6):

- Em primeiro lugar, os utilizadores raramente conseguem ser cegos em relação à intervenção terapêutica, e o seu envolvimento pode ter impacto no desempenho do dispositivo. O dispositivo tende a ter um melhor desempenho nas mãos de um utilizador experiente em comparação com um utilizador inexperiente - um fenómeno conhecido como curva de aprendizagem, que influencia o desempenho do dispositivo. Por conseguinte, a formação na utilização do dispositivo é um aspeto fundamental da investigação do desempenho do dispositivo médico e da sua posterior comercialização.
- Em segundo lugar, a variabilidade na capacidade do utilizador em manusear o dispositivo tem de ser avaliada com precisão e minimizada para garantir que o desempenho do

dispositivo é adequadamente estimado. Se a variedade da proficiência do utilizador não for tida em consideração, o desempenho do dispositivo pode ser estimado de forma incorreta.

Quando o utilizador, e por vezes até o doente, não podem ser cegos em relação à intervenção do dispositivo em estudo, pode haver enviesamento na avaliação do desempenho do dispositivo, sobretudo se o investigador clínico for simultaneamente responsável pelo tratamento e pela avaliação do desempenho do dispositivo. Por conseguinte, sempre que possível, a utilização de investigadores cegos em relação ao braço de tratamento é na avaliação do desempenho do dispositivo. (6)

Na Tabela 1 estão descritas as principais diferenças entre estudos clínicos com dispositivos médicos e ensaios clínicos com medicamentos. (15)

Tabela 1 - Comparação entre ensaios clínicos com medicamentos e estudos clínicos com dispositivos médicos.

Medicamentos	Dispositivos Médicos
<p style="text-align: center;">Fase I</p> <p>Visa avaliar a segurança e tolerância do medicamento, recorrendo a um número pequeno de voluntários saudáveis – entre 20 a 100 indivíduos. O objetivo é determinada a dose e os efeitos adversos mais frequentes.</p>	<p style="text-align: center;">Estudos pilotos</p> <p>São realizados com um número pequeno de indivíduos com a doença ou condição em estudo – 10 a 30 indivíduos, e tem como objetivo avaliar a segurança e eficácia dos dispositivos em estudo.</p>
<p style="text-align: center;">Fase II</p> <p>Visa avaliar a segurança e eficácia do medicamento, recorrendo a um número pequeno de indivíduos com a doença ou condição em estudo – 50 a 200 indivíduos. O objetivo é confirmar as conclusões retiradas na fase I sobre a dose e sobre os efeitos adversos mais frequentes.</p>	<p style="text-align: center;">Estudos pivotais</p> <p>Fase análoga à fase III nos medicamentos, cujo principal objetivo é obter dados para avaliar a segurança e eficácia dos dispositivos para entrada no mercado. Estes estudos pretendem ainda avaliar efeitos adversos ocorrentes com o uso do dispositivo, e são realizados numa população grande de indivíduos com a doença ou condição em estudo – 150 a 300 indivíduos.</p>

Fase III	Estudos de aprovação
Visa avaliar a segurança e eficácia do medicamento, recorrendo a um número grande de indivíduos com a doença ou condição em estudo – 100 a 1000 indivíduos. O objetivo é determinar interações entre medicamentos e efeitos adversos pouco frequentes.	São também designados de estudos pós-comercialização, e assemelham-se à fase IV dos medicamentos. Nos dispositivos médicos, recorre-se muitas vezes aos estudos observacionais, dos quais queremos obter resultados a longo prazo quanto ao uso do dispositivo, bem como verificar os acontecimentos adversos decorrentes do uso do mesmo.
Fase IV	
Diz respeito aos estudos de segurança pós-autorização, e tem como propósito recolher dados a longo prazo e efeitos adversos que decorram já com o medicamento no mercado.	

Conclui-se que os estudos clínicos com dispositivos médicos se dividem em 3 etapas: estudos piloto, estudos pivotais e estudos pós-comercialização, estes últimos também designados de estudos pós-aprovação. Habitualmente a investigação clínica com dispositivos médicos iniciam-se com estudos piloto quando se trata de um dispositivo novo a ser inserido no mercado. Caso se trate de um dispositivo com informação clínica já disponível, a investigação clínica pode partir de um estudo pivotal. (15)

O principal objetivo de um estudo clínico com dispositivos médicos é determinar a segurança e o desempenho do dispositivo. Uma das etapas cruciais no processo de avaliação clínica com dispositivos médicos são os estudos pós-comercialização, que visam recolher informação acerca do uso dos dispositivos após a sua introdução no mercado. Uma das principais diferenças entre o setor dos medicamentos e dos dispositivos médicos é o tipo de estudo realizado – na maior parte das vezes, recorre-se a estudos observacionais para recolher informação do dispositivo após a sua colocação no mercado. Nos dispositivos médicos nem sempre é possível recorrer a estudos aleatorizados, em parte devido à natureza do próprio dispositivo – os estudos aleatorizados requerem um longo período de análise, o que não é possível devido ao curto ciclo de vida do dispositivo (18 a 24 meses). (15)

A própria dimensão da amostra dos estudos com dispositivos médicos e dos ensaios com medicamentos é significativamente diferente, em parte devido à quantidade de utilizadores de dispositivos médicos ser muito inferior à quantidade de utilizadores de medicamentos. Por não ser possível a realização destes estudos aleatorizados devido à pequena dimensão da amostra e à natureza do dispositivo médico, é crucial que os braços de tratamento e controlo sejam o mais homogeneizados possível. (15)

Outra diferença bastante significativa entre os dispositivos médicos e os medicamentos é a inexistência, nos dispositivos médicos, do grupo placebo, também denominado de grupo controlo. Nos estudos clínicos com dispositivos médicos é colocada em causa a ética da utilização de um grupo placebo, uma vez que alguns dispositivos requerem procedimentos invasivos para a sua aplicação – a ética e a impraticabilidade associadas a este tipo de estudos colocam em questão a persistência e possibilidade da utilização de um grupo placebo. (15)

Aliada à dificuldade em realizar estudos aleatorizados realça-se a dificuldade em realizados estudos cegos ou duplamente cegos – a grande maioria dos dispositivos médicos requerem a presença e atuação do operador, motivo pelo qual se revela difícil que este não esteja ciente do grupo a que o indivíduo foi alocado. Para minimizar este efeito, recorre-se a estudos cegos do ponto de vista de quem faz a análise estatística – atualmente, é a única maneira de garantir a realização de estudos clínicos cegos com dispositivos médicos. (15)

6. Exemplos de estudos clínicos com dispositivos médicos

6.1. Estimulação do nervo vago associada à reabilitação da função motora dos membros superiores após Acidente Vascular Cerebral Isquémico (VNS-REHAB) (22)

Cerca de 80% dos indivíduos que sofrem um Acidente Vascular Cerebral (AVC) agudo sofrem de perturbações motoras nos membros superiores. Adicionalmente, uma percentagem significativa, que varia entre 50% e 60%, destes sobreviventes continua a enfrentar problemas persistentes 6 meses após o AVC. A incapacidade persistente do braço está associada a uma menor qualidade de vida e a um menor bem-estar, o que conduz à procura de tratamentos inovadores para melhorar a qualidade de vida.

Atualmente, existe uma escassez de tratamentos eficazes destinados a melhorar a recuperação da função dos membros superiores após um AVC. Uma possível abordagem para recapacitar o cérebro após um AVC envolve a modulação da atividade colinérgica e monoaminérgica nos neurónios do córtex motor. Esta modulação pode ser conseguida através da estimulação do nervo vago (VNS). Em estudos com roedores, quando associada a estímulos sensoriais ou ao treino motor, a estimulação do nervo vago já demonstrou induzir uma reorganização específica dos neurónios corticais.

Em modelos animais (roedores) de AVC isquémico, a combinação da estimulação do nervo vago com o treino de movimento melhorou significativamente a recuperação da função motora dos membros e triplicou a conectividade sináptica dos neurónios do córtex motor em comparação com o treino de movimento isolado.

A estimulação do nervo vago é feita através de um dispositivo, semelhante a um *pacemaker*, que envia impulsos regulares e ligeiros de energia elétrica para o cérebro através do nervo vago. (23) A implantação destes dispositivos envolve um procedimento cirúrgico, em que o dispositivo é colocado por baixo da pele na zona do peito. De seguida, um fio é cuidadosamente enfiado sob a pele para estabelecer uma ligação entre o dispositivo e o nervo vago. A ativação do dispositivo leva à transmissão de sinais elétricos ao longo do nervo vago, influenciando a atividade cerebral. (24)

Neste estudo pivotal, aleatório, cego e controlado foi comparada a eficácia da estimulação do nervo vago combinada com a reabilitação *versus* apenas reabilitação em indivíduos com incapacidade moderada a grave do braço após um AVC isquémico. O objetivo primário deste estudo foi avaliar a segurança e a eficácia da estimulação do nervo vago associada à reabilitação como modalidade de tratamento para melhorar a função do braço após um AVC. Para tal, foram incluídos 108 participantes, do sexo masculino e feminino com idade ≥ 22 anos e ≤ 80 anos com um episódio de AVC isquémico que ocorreu entre 9 meses e 10 anos antes da participação no estudo. Pessoas com comprometimento moderado a grave do braço definido como uma pontuação da escala de desempenho físico de Fugl-Meyer entre 20-50 eram elegíveis para inclusão no estudo.

Os participantes foram distribuídos de forma aleatória no momento da cirurgia de implementação do dispositivo de estimulação do nervo vago, dividindo-se em dois grupos:

- Grupo VNS, com 53 participantes, onde integraram participantes para reabilitação emparelhada com estimulação do nervo vago ativa, e
- Grupo controlo, com 55 participantes, onde integraram participantes para reabilitação emparelhada com estimulação simulada.

A distribuição nestes grupos foi base 1:1. Os participantes foram acompanhados entre 2 de outubro de 2017 e 12 de setembro de 2019.

Um investigador clínico não cego testou e programou o dispositivo com as definições de estimulação adequadas para cada grupo. Os participantes, os avaliadores de resultados e os médicos responsáveis pelo tratamento não tinham conhecimento da atribuição do grupo.

Para maximizar ao máximo a cegueira do tratamento, todos os participantes foram implantados com o dispositivo de estimulação do nervo vago, contudo apenas um grupo sofreu estimulação ativa através deste dispositivo, o grupo VNS. Adicionalmente, os participantes de ambos os grupos de tratamento receberam 5 estímulos de intensidade reduzida (0,8 mA e depois inferior) no início de cada sessão de terapia, seguidos de estimulação de acordo com a distribuição aleatória – grupo com estimulação ativa e grupo com estimulação simulada. Este procedimento foi concebido para minimizar o risco de os participantes adivinharem a atribuição do tratamento, expondo todos os participantes aos mesmos parâmetros de estimulação no início de cada sessão.

A terapia de reabilitação na clínica começou no dia seguinte à cirurgia de implantação do dispositivo, e foi efetuada 3 vezes por semana durante 6 semanas, resultando num total de 18

sessões. No grupo VNS, os participantes receberam estimulação de 0,8 mA (ou 0,7 e 0,6 mA em dois participantes, devido à não tolerância de 0,8 mA), com duração de 0,5 segundos, frequência de 30 Hz e largura de pulso de 100 μ s durante cada repetição de movimento. O grupo controlo recebeu estimulação sem corrente elétrica (0 mA).

Após a conclusão das 6 semanas na clínica, todos os participantes iniciaram exercícios diários em casa, conforme prescrito pelos seus médicos. Durante os exercícios em casa, os participantes ativaram o dispositivo de estimulação do nervo vago, passando um único íman sobre ele para o ativar. Após ativação, o nervo vago foi estimulado durante 30 minutos no grupo VNS, e no grupo controlo foi simulada a sua estimulação durante o mesmo período de tempo. A corrente de saída da estimulação manteve-se consistente com a utilizada durante a terapia em clínica. Para garantir a adesão e manter uma intensidade de exercício adequada, o médico efetuou chamadas telefónicas bimensais com os participantes.

No 1º dia e 90 dias após a conclusão da terapia de 6 semanas na clínica, foi efetuada a avaliação dos resultados. Estas avaliações incluíram a Avaliação de Fugl-Meyer para a Extremidade Superior (FMA-UE), o Teste de Função Motora de Wolf (WMFT) para as pontuações de função e tempo, o Registo de Atividade Motora (MAL), a pontuação da Escala de Impacto do AVC (SIS), a Qualidade de Vida Específica do AVC (SS-QOL), o EuroQol-5D (EQ-5D) e o Inventário de Depressão de Beck (BDI). Adicionalmente, no dia 30 após a conclusão da terapia na clínica, as avaliações WMFT e FMA-UE foram repetidas para avaliação adicional.

O *outcome* primário do estudo foi a alteração da pontuação da FMA-UE desde o dia de entrada no estudo até ao 1º dia após a conclusão da terapia em clínica. Neste contexto, uma resposta clinicamente significativa foi definida como uma melhoria de 6 pontos ou mais na pontuação FMA-UE. Investigações anteriores indicaram que uma alteração de 5,25 pontos na pontuação FMA-UE corresponde a uma melhoria significativa (mais de 50% de melhoria) na função do braço.

O *outcome* primário mostrou uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo VNS e o grupo controlo. No grupo VNS, a alteração média na pontuação FMA-UE foi de 5,0 ($\sigma = 4,4$), enquanto no grupo de controlo foi de 2,4 ($\sigma = 3,8$). Essa diferença foi considerada estatisticamente significativa com um valor de $p = 0,001$. 90 dias após a conclusão da terapia em clínica, uma maior proporção de participantes no grupo VNS teve uma resposta clinicamente significativa com base na pontuação FMA-UE, em comparação com o grupo de controlo. Especificamente, 47% dos participantes no grupo VNS apresentaram uma resposta

significativa, enquanto apenas 24% dos participantes no grupo de controlo o fizeram. Esta diferença foi considerada estatisticamente significativa, com um valor de $p = 0,01$.

Concluiu-se que no grupo de estimulação ativa do nervo vago (grupo VNS), o número de participantes que registaram uma melhoria clinicamente significativa na incapacidade do membro superior foi aproximadamente o dobro do número do grupo de controlo. Quase metade dos participantes no grupo VNS ativo (cerca de 50%) obteve uma resposta clinicamente significativa, o que indica um resultado positivo significativo do tratamento. Embora tenha sido observado uma melhoria no grupo de controlo, que está alinhada com resultados de ensaios anteriormente realizados, os participantes que receberam estimulação do nervo vago juntamente com a terapia demonstraram uma melhoria significativamente maior na função do braço. Através de múltiplas medidas, foi possível observar que a melhoria no grupo VNS foi 2-3 vezes superior em comparação com o grupo de controlo.

Este estudo tem algumas limitações que devem ser reconhecidas. A generalização resultados está limitada aos indivíduos que cumprem os critérios de elegibilidade específicos do estudo e pode ser estendida a pessoas com diferentes tipos de AVC ou outras condições neurológicas. Acrescenta-se que, ainda exista uma incerteza quanto à combinação de estimulação do nervo vago e reabilitação e à sua capacidade em produzir melhores resultados motores em indivíduos com comprometimento mais grave do membro superior ou perda sensorial significativa. Além disso, embora tenham sido observadas melhorias durante um período de pelo menos 90 dias, é incerto se os benefícios da estimulação do nervo vago em conjunto com a reabilitação se mantêm a longo prazo. Por último, vale a pena notar que uma maioria significativa dos participantes no deste estudo eram do sexo masculino, o que pode limitar a generalização dos resultados a diversas populações.

Neste estudo os indivíduos que apresentavam incapacidade no braço, em média 3 anos após sofrerem um AVC isquémico, foram submetidos a reabilitação. Dentro da população em estudo, aqueles que receberam estimulação do nervo vago em conjunto com a reabilitação demonstraram melhorias clinicamente significativas na função motora do braço, que foram 2-3 vezes maiores em comparação com aqueles que receberam apenas reabilitação (e estimulação do nervo vago simulada).

Concluiu-se assim que a combinação de estimulação do nervo vago e reabilitação apresenta uma estratégia nova e promissora para ajudar os indivíduos a obter melhorias significativas na

função dos membros superiores afetados após um AVC. Esta descoberta realça o potencial da estimulação do nervo vago como uma abordagem terapêutica eficaz na reabilitação pós-AVC.

6.2. Avaliação do dispositivo médico FreeStyle® Libre para monitorização da glucose em crianças e adolescentes com Diabetes *Mellitus* tipo 1 (25)

A forma mais fiável de medir os níveis imediatos de glicemia é através de testes de glicemia capilar por picada no dedo. Este método tradicional é altamente eficaz na monitorização dos níveis de glicemia de um indivíduo. Recomenda-se que as crianças com Diabetes *Mellitus* (DM) testem os seus níveis de glucose sanguínea 4-10 vezes por dia. Embora os medidores de glicemia atuais sejam precisos, exijam pequenas amostras de sangue, e a auto-monitorização dos níveis de glucose sanguínea pode ser demasiado exigente para as crianças e para os pais. A dor e o desconforto associados à colheita de sangue capilar por picada no dedo, juntamente com a possibilidade de lesões nos dedos ao longo do tempo, contribuem para este facto. Além disso, a colheita individual de amostras capilares apenas fornece informações isoladas no tempo sobre as concentrações de glucose, e não fornece informações sobre o perfil glicémico entre os momentos de colheita.

Nos últimos 15 anos, foram desenvolvidos sistemas de monitorização contínua da glucose. Estes sistemas são capazes de medir os níveis de glucose no fluido intersticial, oferecendo informação contínua sobre as concentrações de glucose. Isto permite a identificação de flutuações da glucose que podem não ter sido detetadas apenas através da auto-monitorização por picada no dedo. No entanto, é importante notar que existe um atraso entre os níveis de glucose subcutânea e as concentrações de glucose capilar devido ao processo de transporte da glucose dos vasos sanguíneos para o espaço intersticial. Como resultado, pode haver uma disparidade nos níveis de glucose medidos.

Em 2013, foi introduzido no mercado um sistema de monitorização contínuo de glucose: o FreeStyle® Libre Flash Sistema de Monitorização da Glucose. O sistema Flash Glucose Monitoring (FGM) foi concebido para medir as concentrações de glucose no fluido intersticial. Este sistema é constituído por um filamento que é ligado perpendicularmente a um sensor de adesivo descartável, que é usado na parte de trás do braço. O sistema mede continuamente os níveis de glucose em intervalos de um minuto e armazena os dados no sensor durante um máximo de 8 horas.

O principal objetivo deste estudo, prospetivo, com um único braço, não aleatório e não cego, foi avaliar a precisão do FGM na estimativa dos níveis de glucose no sangue em crianças e

adolescentes diagnosticados com DM tipo 1. Este objetivo foi alcançado através da comparação das leituras de glicose obtidas pelo dispositivo FGM com os valores de glicemia capilar medidos com os medidores de glicemia dos próprios pacientes. Além disso, o estudo pretendia avaliar a facilidade de utilização do sistema FGM e examinar quaisquer casos de reações cutâneas que pudessem ocorrer durante a sua utilização.

O estudo seguiu os princípios das Boas Práticas Clínicas e a Declaração de Helsínquia. É importante notar que nem os fabricantes do dispositivo FGM nem os fabricantes dos medidores de glicemia utilizados no estudo estiveram envolvidos na concepção ou execução do estudo, e não houve qualquer apoio financeiro fornecido por eles.

Neste estudo participaram crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 4 e os 18 anos com DM tipo 1 há pelo menos 6 meses e tratados com múltiplas injeções diárias de insulina ou com uma infusão subcutânea contínua de insulina.

O estudo abrangeu um período de monitorização de 2 semanas, que correspondeu à duração ativa do sensor. Os participantes visitaram a clínica 2 vezes durante este período de tempo. Durante a primeira visita, os participantes receberam formação sobre como utilizar o dispositivo FGM. Sob a supervisão de um indivíduo especializado em diabetes, os pais/encarregados de educação aplicaram e ativaram o sensor. A intensidade da dor sentida durante a aplicação do sensor foi avaliada através de uma escala visual analógica.

67 indivíduos foram incluídos no estudo. Entre os participantes, 35 (52%) eram raparigas. A idade média dos participantes foi de 12,1 anos. A duração média da DM foi de 4,6 anos.

As principais conclusões do estudo "Evaluation of the FreeStyle® Libre Flash Glucose Monitoring System in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes" são:

- A experiência das crianças com o sistema FGM foi, no geral, positiva. A aplicação do sensor foi fácil e a maioria das crianças não referiu qualquer dor durante o processo.
- A utilização do sensor FGM foi confortável para a maioria dos participantes, e estes não se sentiram visualmente desconfortáveis com a colocação visível do sensor no braço.
- O sensor de FGM não perturbou significativamente as atividades diárias, incluindo tomar banho, dormir e participar em desportos.
- O problema mais comum encontrado foi o descolamento prematuro do sensor, muitas vezes devido à fricção com a roupa ou a um traumatismo acidental.

- Cerca de 50% dos doentes sofreram reações cutâneas relacionadas com o dispositivo, que se limitaram principalmente a vermelhidão local (eritema). No entanto, não foram observadas reações alérgicas durante o período de estudo.

No geral, o estudo sugere que o sistema de Monitorização Flash da Glicose FreeStyle® Libre é bem tolerado e proporciona uma experiência positiva a crianças e adolescentes com DM Tipo 1, tendo sido registados apenas pequenos inconvenientes e reações cutâneas controláveis.

7. Conclusão

A avaliação clínica de dispositivos médicos desempenha um papel vital para garantir a sua segurança e correta utilização por parte da população a que se destinam. A análise efetuada ao longo da monografia permitiu esclarecer a importância de metodologias de avaliação rigorosas, como a importância da investigação clínica, e a vigilância pós-comercialização, para reunir provas sólidas sobre o desempenho e os benefícios dos dispositivos médicos.

Ao longo da monografia foram identificados vários desafios e considerações relacionadas com o processo de avaliação clínica. Estes incluem a necessidade de protocolos de avaliação padronizados, métodos eficientes de recolha e análise de dados e o envolvimento de diversas populações de doentes. Além disso, a conformidade regulamentar, as considerações éticas e o papel dos profissionais de saúde no processo de avaliação foram destacados como fatores cruciais.

Perspetivando o futuro, e principalmente no setor europeu, surge a hipótese de serem efetuados avanços significativos e inovação no domínio da avaliação de dispositivos médicos. O Regulamento (UE) 2017/745 dos dispositivos médicos introduziu requisitos mais rigorosos relativamente aos dados clínicos e de vigilância pós-comercialização, com o objetivo de reforçar a segurança dos doentes e aumentar a transparência dentro deste setor. Esta mudança criará oportunidades para melhores práticas de avaliação e avaliações mais rigorosas dos dispositivos médicos antes destes chegarem ao mercado.

A par destas oportunidades, há desafios a enfrentar. A natureza acelerada dos avanços tecnológicos apresenta desafios para acompanhar a avaliação de novos dispositivos médicos. As entidades reguladoras, os prestadores de cuidados de saúde e os fabricantes terão de adaptar os seus processos de avaliação para incluir as tecnologias em rápida evolução e garantir abordagens centradas no doente.

Além disso, a crescente complexidade dos dispositivos médicos e a necessidade de conhecimentos multidisciplinares exigem o desenvolvimento de equipas de avaliação competentes e multidisciplinares.

Embora a avaliação clínica dos dispositivos médicos seja essencial para a segurança dos doentes e para otimizar os resultados dos cuidados de saúde, são necessários esforços contínuos para enfrentar os desafios e aproveitar as oportunidades de inovação. Ao aperfeiçoar continuamente as metodologias de avaliação, ao promover a colaboração e ao adaptar-se aos avanços

tecnológicos, o mercado europeu pode abrir caminho para um futuro em que os dispositivos médicos sejam avaliados de forma exaustiva, o que permitirá melhorar práticas de cuidados de saúde.

Esta monografia destacou a importância crítica da avaliação clínica no setor dos dispositivos médicos. O processo de avaliação constitui uma etapa crucial para garantir a segurança, o desempenho e a qualidade global dos dispositivos médicos antes da sua introdução no mercado. Através de avaliações exaustivas, a avaliação clínica fornece informações valiosas sobre o desempenho e os benefícios dos dispositivos, beneficiando tanto os doentes como os profissionais de saúde.

Uma das principais conclusões desta monografia é que a avaliação clínica desempenha um papel fundamental na identificação de potenciais riscos associados aos dispositivos médicos. Ao submeter os dispositivos a testes e análises rigorosas, os processos de avaliação ajudam a descobrir quaisquer eventos adversos ou preocupações de segurança que possam surgir durante a utilização no mundo real. Isto permite intervenções atempadas, tais como melhorias na conceção ou medidas de segurança adicionais a serem implementadas, salvaguardando assim o bem-estar dos doentes.

Além disso, a avaliação clínica facilita a tomada de decisões baseadas em provas no que concerne à escolha dos cuidados de saúde mais adequados para cada doente. Ao gerar dados fiáveis sobre a segurança e o desempenho dos dispositivos médicos, os estudos irão permitir que os profissionais de saúde façam escolhas informadas ao selecionar e recomendar dispositivos adequados à situação de cada doente.

Em conclusão, a importância da avaliação clínica no setor dos dispositivos médicos não pode ser subestimada. Através de análises rigorosas, garante a segurança dos doentes, permite a tomada de decisões com base em dados clínicos relevantes e impulsiona a inovação. À medida que a tecnologia continua a evoluir e novos dispositivos são introduzidos, processos de avaliação robustos e padronizados devem ser mantidos para garantir que os dispositivos médicos atendam aos mais altos padrões de qualidade e segurança.

Referências bibliográficas

1. European Commission. Medical Devices sector - Overview [Internet]. Available from: https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/overview_en
2. Regulamento (UE) 2017/745 do Parlamento Europeu.
3. Bento Freitas AS. Dispositivos Médicos: Enquadramento Regulamentar e Documentação Técnica [Internet]. 2014. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios_de_Especialidade/Titulo_Especialidade/Especialidade_AR/Especialistas_Anteriores/2014/2014_Ana_Silvia_Bento_Freitas.pdf
4. European Medicines Agency. Medical Devices [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/medical-devices>
5. Isabel Tomás Bartolomeu M. Investigação Clínica com Dispositivos Médicos - Estado da Arte em Portugal. [Lisboa]: Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias; 2017.
6. Karen M. Becker, John J. Whyte. Clinical Evaluation of Medical Devices: Principles and Case Studies. 2nd ed. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2006.
7. Registrar Corp. FDA UDI and GUDID Compliance Solutions [Internet]. Available from: <https://www.registrarcorp.com/pt/fda-medical-devices/udi/>
8. INFARMED IP. Novo Sistema de Informação para Dispositivos Médicos (SIDM) [Internet]. Lisboa; 2020. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3464134/Novo+Sistema+de+Informa%C3%A7%C3%A3o+para+Dispositivos+M%C3%A9dicos+%28SIDM%29/c835cd3b-258f-15bd-745b-08e8fed045f8?version=1.0>
9. International Organization for Standardization. ISO 13485:2016(en) Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes [Internet]. 2016. Available from: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:13485:ed-3:v1:en>
10. Badnjević A, Pokvić LG, Deumić A, Bećirović LS. Post-market surveillance of medical devices: A review. Vol. 30, Technology and Health Care. IOS Press BV; 2022. p. 1315–29.

11. Medical Device Clinical Evaluation Working Group. Clinical Evaluation [Internet]. 2019 Oct. Available from: <https://www.imdrf.org/sites/default/files/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-191010-mdce-n56.pdf>
12. European Commission. Notified bodies [Internet]. Available from: https://single-market-economy.ec.europa.eu/single-market/goods/building-blocks/notified-bodies_en
13. INFARMED IP. Avaliação da conformidade [Internet]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/avaliacao-da-conformidade>
14. World Health Organization. Guidance for post-market surveillance and market surveillance of medical devices, including in vitro diagnostics [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015319>
15. AICIB, APORMED, INFARMED IP. Webinar: “Dispositivos Médicos: a outra face da investigação clínica” [Internet]. 2022 Sep 28. Available from: <https://www.bigmarker.com/inscricao/Webinar-Dispositivos-Medicos>
16. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Internet]. Helsinki; 2013. Available from: https://ordemosmedicos.pt/wp-content/uploads/2017/09/WMA_Declaration_of_Helsinki_draft_for_public_consultation.pdf
17. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles For Medical Research Involving Human Subjects [Internet]. 2022. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
18. RNEC. Como realizar um estudo clínico com intervenção de dispositivos médicos em Portugal [Internet]. Available from: <https://www.rnec.pt/pt/como-realizar1>
19. International Organization for Standardization (ISO). ISO 14155:2020: Clinical Investigation of Medical Devices for Human subjects – Good Clinical Practice [Internet]. 2020. Available from: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14155:ed-3:v1:en>

20. EKG Labs. An Overview of ISO 10993 and Biocompatibility [Internet]. Available from: <https://www.ekglabs.com/overview-iso-10993-and-biocompatibility/>
21. Qserve Group. Where do Clinical Evaluation and Clinical Investigation meet? [Internet]. 2018. Available from: <https://www.qservegroup.com/eu/de/i319/where-do-clinical-evaluation-and-clinical-investigation-meet>
22. Dawson J, Liu CY, Francisco GE, Cramer SC, Wolf SL, Dixit A, et al. Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor function after ischaemic stroke (VNS-REHAB): a randomised, blinded, pivotal, device trial. *The Lancet*. 2021 Apr 24;397(10284):1545–53.
23. American Association of Neurological Surgeons. Vagus Nerve Stimulation [Internet]. Available from: <https://www.aans.org/en/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments/Vagus-Nerve-Stimulation>
24. Mayo Clinic. Vagus nerve stimulation [Internet]. 2023. Available from: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/vagus-nerve-stimulation/about/pac-20384565>
25. Massa GG, Gys I, Op 't Eyndt A, Bevilacqua E, Wijnands A, Declercq P, et al. Evaluation of the FreeStyle® Libre Flash Glucose Monitoring System in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Horm Res Paediatr*. 2018 Apr 1;89(3):189–99.