



Ana Sofia Teixeira Vasconcelos

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA COM DISPOSITIVOS MÉDICOS NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

Dissertação apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra realizada sob a orientação científica do Professor Doutor Sérgio Simões e do Professor Doutor Bruno Gago para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Biotecnologia Farmacêutica

junho de 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Sofia Teixeira Vasconcelos

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA COM DISPOSITIVOS MÉDICOS NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

Dissertação apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra realizada sob a orientação científica do Professor Doutor Sérgio Simões e do Professor Doutor Bruno Gago para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Biotecnologia Farmacêutica

junho de 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

AGRADECIMENTOS

Um profundo agradecimento à Blueclinical, na pessoa do Professor Doutor Luís Almeida, pela enriquecedora oportunidade profissional concedida através da realização do estágio curricular no Hospital Pedro Hispano enquanto Coordenadora de Ensaios Clínicos.

Um igual agradecimento ao Professor Doutor Bruno Gago e ao Professor Doutor Sérgio Simões, pela amabilidade, disponibilidade, ajuda e orientação ao longo desta dissertação de Mestrado.

A todo o corpo docente do Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pela a valiosa aprendizagem durante estes últimos dois anos.

Aos colegas do Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pelo companheirismo e cooperação.

Aos funcionários do Hospital Pedro Hispano, que me fizeram crescer pessoal e profissionalmente. Um obrigado à Dra. Georgeta Oliveira pelo entusiasmo no meu tema e motivação.

À minha Família.

Ao meu Pai pelo exemplo de esforço extremo.

Aos meus Padrinhos pelo afeto e ao Tio Artur pela sua missão de vida. Obrigado por mesmo longe estarem perto de mim.

Ao Pedro por tudo, mas principalmente pela calma que me transmite.

À minha Mãe e à minha Avó Isabel pelo imenso Amor e Educação. Por me darem Força todos os dias. Por me colocarem sempre em primeiro lugar. Pela segurança de que haverá sempre uma marquise à minha espera.

À Leonor e à Ilda, as únicas que sabem a dureza deste trajeto. Por levarmos isto até ao fim, Obrigado!

A todos quanto gosto.

Onde é que aprendeste o que é o infinito?

- Foi na contracapa de um livro da Anita.

Diz-me qual é o teu perfume favorito.

- Pão quente, Terra molhada e Manjerico.

In Casa no Campo, Capicua

“Multipliquei-me para me sentir, para me sentir precisei ser tudo, transbordei, não fiz
senão extravasar-me, despi-me, entreguei-me, e há em cada canto da minha alma um
altar a um Deus diferente.”

Álvaro de Campos

RESUMO

Qualquer pessoa doente é vulnerável, mas existem grupos de doentes especialmente vulneráveis, nomeadamente os grupos etários extremos: crianças e idosos. Estes dois grupos etários são responsáveis por uma elevada dependência de dispositivos médicos em consequência das suas francas limitações. Devem, como tal, ser grupos alvo de investigação clínica, sem que de forma alguma a sua integridade seja comprometida.

No entanto, atualmente, poucos dispositivos médicos possuem indicação específica para a população pediátrica, razão pela qual o uso *off label* de dispositivos para adultos, sem informações para orientar o uso seguro e efetivo em doentes pediátricos, é muito comum.

Para a aprovação de dispositivos médicos com uso pela população pediátrica, os dados provenientes de ensaios clínicos com o dispositivo médico na população adulta podem, em determinadas situações, ser usados na sua totalidade ou parcialmente, através de modelação estatística para suportar a segurança e/ou eficácia do dispositivo médico na população alvo de doentes pediátricos.

A decisão sobre quando extrapolar ou não e em caso afirmativo, se a extrapolação é total ou parcial é tomada com base na análise da “árvore de extrapolação”.

O processo de desenvolvimento de dispositivos médicos está bem definido desde os ensaios não clínicos e prototipagem, passando pelas duas fases de ensaios clínicos (piloto e pivotal) e terminando com os estudos pós – aprovação.

Torna-se agora imperativo que os dispositivos médicos com provável uso na população pediátrica, durante o seu desenvolvimento clínico, sejam também testados nesta população alvo.

Palavras Chave: Ensaios Clínicos; Dispositivos Médicos; Pediatria; Extrapolação; Tubo endotraqueal;

ABSTRACT

Any sick person is vulnerable, but there are particularly vulnerable groups: children and elderly people.

These two groups are responsible for a high dependence on medical devices because of their major limitations. Therefore, they must be target groups for clinical research, without compromise their own integrity.

However, currently, relatively few medical devices are specifically indicated for pediatric population, reason why off label use of medical devices for adults, without information to guide a safe and effective use in pediatrics, is very common.

For pediatrics' medical devices approval, clinical data from adults' clinical trials can, in certain situations, be used in whole or in part, through statistical modeling to support a safety and/or efficacy of the medical device in the target population.

The decision about when to extrapolate or not and, in case of extrapolation, partially or totally, is made considering an analysis of an "extrapolation tree".

Medical devices development process is well defined from non-clinical trials and prototyping, through both phases of clinical trials (pilot and pivotal), ending with post-approval studies.

It is now imperative that during clinical development of medical devices with potential use in the pediatric population, this target population is also considered and tested.

Key-Words: *Clinical Trials; Medical Devices; Pediatrics; Extrapolation; Endotraqueal tube;*

ABREVIATURAS

- ADME - Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção;
- AIM - Autorização de Introdução no Mercado;
- CEIC - Comissão de Ética para a Investigação Clínica;
- CNPD - Comissão Nacional de Proteção de Dados;
- CRO - *Contract Research Organization*;
- DM - Dispositivo Médico;
- ETT - *Endotracheal Tube*;
- EPO - *European Patent Office*;
- EUA - Estados Unidos da América;
- GCP - *Good Clinical Practices*;
- GLP - *Good laboratory Practices*;
- ICH - *International Conference on Harmonisation*;
- INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.;
- ISO - *International Organization for Standardization*;
- LMA - *Laryngeal Mask Airway*;
- PMEs - Pequenas e Médias Empresas;
- SNC - Sistema Nervoso Central;
- UDI - *Unique Device Identifier*;
- UE - União Europeia;
- VNI - Ventilação Não Invasiva;
- VMI - Ventilação Mecânica Invasiva;

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS, FIGURAS E DIAGRAMAS	3
PARTE I – INVESTIGAÇÃO CLÍNICA: CONSIDERAÇÕES GERAIS	5
1.1 Investigação Clínica – Definições de Estudos Clínicos com e sem Intervenção.....	5
1.2 Principais Intervenientes e respetivas funções nos Ensaio Clínicos.....	6
1.3 Processo de Implementação de Investigação Clínica com Dispositivos Médicos	7
1.4 Demonstração de Conformidade	9
1.5 Ensaio Não Clínicos.....	10
1.6 Ensaio Clínicos com Dispositivos Médicos	14
1.6.1 Estudos Exploratórios/Piloto	16
1.6.2 Estudos Pivotaís.....	18
1.6.2.1 Estudos de <i>Outcomes</i> Clínicos	18
1.6.2.2 Estudos de Desempenho Clínico.....	18
1.6.3 Estudos Pós-Aprovação.....	19
1.7 Investigação Clínica com Dispositivos Médicos VS Medicamentos	20
PARTE II – DISPOSITIVOS MÉDICOS: UMA VISÃO GERAL	23
2.1 Definição de Dispositivo Médico.....	23
2.2 Mercado Global dos Dispositivos Médicos.....	23
2.3 Regras e Normas de Classificação de Dispositivos Médicos	27
2.3.1 Dispositivos Médicos Não-Invasivos	28
2.3.2 Dispositivos Médicos Invasivos.....	30
2.3.3 Dispositivos Médicos Ativos	33
2.3.4 Regras Especiais	35
2.3.5 Dispositivos Médicos Combinados.....	37
2.4 Nova Realidade Regulamentar dos Dispositivos Médicos	37
PARTE III - INVESTIGAÇÃO CLÍNICA COM DISPOSITIVOS MÉDICOS NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA	41

3.1 Consentimento Informado em Pediatria	41
3.2 Investigação Clínica na População Pediátrica	42
3.2.1 Estratificação Etária da População Pediátrica	44
3.2.2 Extrapolação de Dados Adultos para Uso Pediátrico	46
3.2.2.1 Extrapolação Total e Parcial	47
3.2.2.1.1 Extrapolação Total.....	48
3.2.2.1.2 Extrapolação Parcial	48
3.2.3 Decisão de Extrapolação Pediátrica: “Árvore de Decisão de Extrapolação”	48
3.3 Metodologias Estatísticas para a Extrapolação Parcial.....	53
PARTE IV - CASO DE ESTUDO: DISPOSITIVO MÉDICO - LMA FASTRACH™	
ETT	55
4.1 O Sistema Respiratório - Visão Geral.....	55
4.2 Especificidades Anatômicas e Fisiológicas do Sistema Respiratório Pediátrico	56
4.3 Ventilação Mecânica	57
4.3.1 Ventilação Mecânica Não Invasiva	57
4.3.2 Ventilação Mecânica Invasiva.....	59
4.4 LMA Fastrach™ ETT e Máscara LMA Fastrach™ – Teleflex	60
CONCLUSÃO	74
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75
ANEXO I.....	83

ÍNDICE DE TABELAS, FIGURAS E DIAGRAMAS

Tabelas

Tabela 1: Avaliação Biológica dos Dispositivos Médicos	14
Tabela 2: Desenho do estudo: Medicamentos VS Dispositivos Médicos	21
Tabela 3: Fases de ensaios clínicos dos medicamentos VS Dispositivos médicos.....	22
Tabela 4: Resumo das regras para identificação da classe dos dispositivos médicos	28
Tabela 5: Comparação entre AMBU Aura-I/a Scope 2 e LMA Fastrach em relação ao tempo médio de intubação.....	63
Tabela 6: Comparação entre AMBU Aura-I/a Scope 2 e LMA Fastrach em relação ao tempo médio de inserção do Tubo Endotraqueal.....	64
Tabela 7: Comparação entre AMBU Aura-I/a Scope 2 e LMA Fastrach em relação ao número de doentes com intubações bem-sucedidas.....	64
Tabela 8: Comparação entre AMBU Aura-I/a Scope 2 e LMA Fastrach em relação ao número de doentes com intubações bem-sucedidas na primeira tentativa.....	64

Figuras

Figura 1. Distribuição geográfica mundial de ensaios clínicos com dispositivos médicos.....	26
Figura 2. Distribuição geográfica Europeia de ensaios clínicos com dispositivos médicos	26
Figura 3. Árvore de decisão de extrapolação de dados para a pediatria.....	50
Figura 4. Representação esquemática do sistema respiratório.....	56
Figura 5. Exemplo de Cânula Nasal	58
Figura 6. Exemplo de Máscara Facial.....	58
Figura 7. LMA Fastrach™ ETT e máscara LMA Fastrach™	61

Figura 8. Número de estudos com ETT em pediatria registados por ano no ClinicalTrial.gov.....	66
Figura 9. Estado dos estudos com ETT em pediatria registados no ClinicalTrial.gov.....	67
Figura 10. Classificação dos estudos com ETT em pediatria registados no ClinicalTrial.gov..	68
Figura 11. Promotores dos estudos com ETT em Pediatria registados no ClinicalTrial.gov..	69
Figura 12. Número de doentes a recrutar nos estudos com ETT em pediatria registados no ClinicalTrial.gov	70
Figura 13. Intervalos de idade que constam nos critérios de inclusão dos estudos com ETT na população pediátrica	70
Figura 14. <i>Outcomes</i> primários dos estudos com ETT na população pediátrica registados no ClinicalTrial.gov	72

Diagramas

Diagrama 1: Regras para Identificação da Classe dos Dispositivos Médicos Não Invasivos...	29
Diagrama 2: Classificações para Identificação da Classe dos Dispositivos Médicos Invasivos dos Orifícios do Corpo (exceto cirúrgicos)	30
Diagrama 3: Classificações para Identificação da Classe dos Dispositivos Médicos Invasivos Cirúrgicos de uso inferior a 60 minutos.....	31
Diagrama 4: Classificações para Identificação da Classe dos Dispositivos Médicos Invasivos Cirúrgico uso superior a 60 minutos e inferior a 30 dias.....	32
Diagrama 5: Classificações para Identificação da Classe dos Dispositivos Médicos Invasivos Cirúrgicos de uso superior a 30 dias.....	33
Diagrama 6: Classificações para Identificação da Classe dos Dispositivos Médicos Ativos....	35
Diagrama 7: Classificações para Identificação da Classe dos Dispositivos (Regras Especiais).	36

PARTE I – INVESTIGAÇÃO CLÍNICA: CONSIDERAÇÕES GERAIS

I.1 Investigação Clínica – Definições de Estudos Clínicos com e sem Intervenção

Segundo a Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, a investigação clínica é definida como sendo todo o estudo sistemático destinado a descobrir ou a verificar a distribuição ou o efeito de fatores de saúde, de estados ou resultados em saúde, de processos de saúde ou de doença, do desempenho e/ou segurança de intervenções ou da prestação de cuidados de saúde. [1]

Em Portugal, a investigação clínica é regulada pela lei n.º 21/2014, de 16 de abril, que aprova a lei da Investigação clínica e abrange regulamentarmente:

a) O regime da realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano, decorrente da transposição da Diretiva n.º 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril;

b) De forma parcial o regime da realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos decorrentes da transposição parcial da Diretiva n.º 2007/47/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de setembro. [1]

Esta Lei foi criada por forma a transformar Portugal num país mais competitivo na investigação clínica e veio clarificar o desenvolvimento de investigação com qualidade. Para além disto, a lei da investigação clínica foi criada com o objetivo de informar amplamente a população em Portugal sobre os ensaios clínicos (e não apenas os profissionais de saúde).

Podemos encontrar na Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, três grandes grupos de estudos chave em Investigação clínicas, sendo eles: estudo clínico sem intervenção, estudo clínico com intervenção e estudo clínico de dispositivo médico.

Um estudo clínico sem intervenção ocorre quando os dispositivos médicos (DM) são utilizados ou os medicamentos são prescritos de acordo com as condições previstas no procedimento de avaliação de conformidade ou na Autorização de Introdução no Mercado (AIM), respetivamente; Além desta condição, a decisão de prescrever um medicamento ou um dispositivo médico deve seguir a prática médica corrente e não estar restrita a um protocolo. A decisão de prescrição nada deve ter a haver com a possibilidade de o doente entrar no estudo. Neste caso não pode ser aplicado aos participantes qualquer outro procedimento complementar de diagnóstico ou de avaliação (exceto escalas de avaliação) e são utilizados métodos epidemiológicos para analisar os dados recolhidos.[1]

Um ensaio clínico ou estudo clínico com intervenção, tal como a designação indica corresponde a uma investigação em que ocorre uma alteração nos cuidados de saúde *standard* do participante com a finalidade de descobrir ou verificar efeitos na saúde. Essa alteração pode passar pela administração de medicamentos, a utilização de dispositivos médicos, a execução de técnicas cirúrgicas, a exposição a radioterapia, entre outros. [2]

De acordo com a Lei nº21/2014, de 16 de abril, um «Estudo clínico de dispositivo médico», é definido como sendo qualquer estudo com dispositivos médicos ou respetivos acessórios, que integram o âmbito de aplicação do Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho e cujo objetivo passe por verificar o nível de desempenho das funções que lhes foram atribuídas e efeitos secundários indesejáveis em condições normais de utilização. Estes estudos estendem-se também ao acompanhamento pós comercialização dos dispositivos médicos. [1]

1.2 Principais Intervenientes e respetivas funções nos Ensaio Clínicos

Para a realização de ensaios clínicos, existem diversas partes envolvidas, também designados como *stakeholders*. Os principais intervenientes nos ensaios clínicos são: os Participantes, o Promotor, as Autoridades regulamentares, os Centros de ensaios, a *Contract Research Organization* (CRO), o Monitor e a Equipa de investigação.

1. Participantes: são os elementos fundamentais e centrais dos ensaios clínicos, em torno dos quais toda a investigação é desenvolvida. São assim, as pessoas que voluntariamente consentem em participar nos estudos observacionais/ensaio clínicos. [4],[5]
2. Promotor: pessoa singular ou coletiva a quem é atribuída a responsabilidade total do ensaio clínico, desde a sua conceção, realização, gestão e financiamento. [6]
3. Investigador Principal: pessoa com formação reconhecida em saúde, e treinada em boas práticas clínicas o que lhe permite o exercício da atividade de investigação, devido às habilitações científicas e à habilitação legal para a prestação de cuidados de saúde. O Investigador principal é o responsável pela realização do ensaio clínico de acordo com as *Good Clinical Practices* (GCP) no centro bem como pela equipa de investigação que leva a cabo o ensaio clínico.[1]
4. Centro de Ensaio: correspondem geralmente a hospitais ou clínicas (públicos ou privados) que apresentam instalações e meios técnicos e humanos que se adequem à realização dos ensaios clínicos e que sejam selecionados após a fase de *feasibility* ou visita de qualificação. [1]

5. CRO: organização de investigação clínica, contratada pelo promotor e na qual o promotor delega as atividades de desenvolvimento do ensaio clínico, que assim entender (por exemplo monitorização e farmacovigilância). [7]
6. Monitor: corresponde ao principal ponto de contacto entre o promotor e centro de ensaios, mantendo o promotor informado sobre como tem decorrido o ensaio clínico, através da verificação dos dados. [7]
7. Autoridades Regulamentares: são responsáveis por rever e aprovar os protocolos dos ensaios clínicos bem como toda a documentação associada à submissão dos ensaios clínicos. A nível nacional esta responsabilidade é representada pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P (INFARMED), Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e Comissão Nacional de Proteção de dados (CNPD). [1],[5]

1.3 Processo de Implementação de Investigação Clínica com Dispositivos Médicos

Segundo o artigo nº33 da secção III da Lei nº21/2014 os dispositivos médicos alvo de investigação clínica, nomeadamente DM da classe III, bem como de dispositivos implantáveis e dispositivos invasivos das classes IIa ou IIb para utilização por longos períodos de tempo, necessitam de autorização por parte do INFARMED, I. P. No caso das restantes classes de dispositivos, tal não é aplicável. A realização de estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos de classes não mencionadas acima depende apenas de parecer favorável da CEC e de uma notificação ao INFARMED, I. P. [1]

O promotor dos estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos da classe III, bem como de dispositivos implantáveis e dispositivos invasivos das classes IIa ou IIb para utilização por longos prazos, apresenta o pedido de autorização ao INFARMED, I. P. e esta entidade dispõem de um prazo de 30 dias no máximo, para deliberar sobre o pedido em questão. Durante este período de 30 dias, o INFARMED, I. P. pode solicitar apenas uma vez ao requerente, informações complementares ou documentos, ficando esse prazo suspenso até que o promotor submeta as referidas informações e/ou documentação. Caso o INFARMED, I. P. apresente alguma objeção, o promotor pode, no prazo que lhe for fixado para tal, modificar o conteúdo do pedido de autorização. Se perante as objeções do INFARMED, I. P. ao pedido em causa, não houverem alterações por parte do promotor, este fica concluído com uma rejeição, não sendo permitido realizar-se o estudo clínico com intervenção de dispositivos médicos. [1]

A realização da investigação clínica depende do resultado da avaliação de riscos e benefícios, e será aprovada apenas no caso de se concluir que os potenciais benefícios individuais para o participante no estudo clínico superam os eventuais riscos e inconvenientes previsíveis. [3]

A notificação mencionada acima, necessária para a investigação clínica com dispositivos médicos deve compreender as seguintes informações:

- Uma descrição geral do dispositivo e respetiva finalidade, bem como o plano proposto para a investigação clínica a ser realizada com o dispositivo médico;
- A brochura do investigador, o consentimento informado e o parecer da CEIC;
- A prova de seguro que cobre os participantes;
- Uma declaração explicativa que confirme se do dispositivo médico em questão faz parte um medicamento ou uma substância derivada do sangue humano;
- Os locais onde se vão desenrolar os ensaios clínicos e duração prevista do ensaio clínico;
- A identificação do investigador principal, bem como da restante equipa de investigação de cada centro de ensaios;
- Uma declaração onde esteja discriminada a informação referente à utilização ou não de tecido de origem animal no processo de fabrico do dispositivo médico. Caso tal aconteça, é necessário que as medidas de gestão do risco de infeção estejam descritas.
- A declaração de que o dispositivo está conforme com os requisitos essenciais. Desta declaração não fazem parte os pontos que são alvo de investigação clínica, no entanto, é necessário garantir que a saúde humana está salvaguardada. [3]

Para o processo de desenvolvimento de um dispositivo médico é necessário compreender os princípios científicos subjacentes ao seu funcionamento e o mecanismo de ação pois podem ser relevantes na avaliação do desempenho e na escolha do desenho do estudo. Alguns dispositivos exigem habilidade e treino consideráveis para serem usados de forma segura e eficaz. O treino dado aos investigadores e restante equipa de investigação para manusear o dispositivo médico deve orientar o treino que será fornecido aos utilizadores quando o dispositivo for comercializado. Se não é suposto haver treino no dispositivo quando este for comercializado, então, para a equipa de investigação também nenhum treino de manuseamento deve ser realizado para garantir que o estudo reflete as condições de uso pretendidas.[8]

1.4 Demonstração de Conformidade

À exceção dos dispositivos médicos destinados a investigação clínica e os feitos por medida, só poderão ser colocados no mercado europeu e circular livremente, os dispositivos médicos que apresentem a marcação CE como prova da sua conformidade com os requisitos essenciais que lhe são aplicáveis. Esta marcação tem um grafismo inconfundível e deve estar visível no dispositivo médico. [9]

A avaliação de conformidade consiste na realização de procedimentos sistemáticos pelo fabricante, de forma a serem geradas evidências para comprovar que um dispositivo médico é seguro e funciona conforme o previsto estando em conformidade com os requisitos essenciais. [10]

A comprovação da conformidade dos requisitos relativos às características e ao desempenho funcional, nas condições normais de utilização do dispositivo, bem como a avaliação dos efeitos secundários e da aceitabilidade da relação benefício-risco, baseiam-se, regra geral, em dados clínicos. A avaliação de conformidade de um dispositivo médico deve ser baseada: [3]

- Numa avaliação crítica da literatura científica relevante disponível no que concerne à conceção, segurança, desempenho e finalidade do dispositivo, em que esteja demonstrada a equivalência do dispositivo em teste com o dispositivo prévio ao qual se referem os dados, e os dados devem apontar para o cumprimento dos requisitos essenciais aplicáveis;
 - Numa avaliação crítica dos resultados de todas as investigações clínicas efetuadas;
 - Numa avaliação crítica da combinação dos dados clínicos obtidos nos 2 pontos anteriores;
- No caso do procedimento de avaliação de conformidade se basear na revisão da literatura, o relatório final deve incluir:
- O plano seguido para seleção, recolha e apreciação dos estudos e dados relevantes;
 - A definição clara do objetivo da avaliação da literatura;
 - A identificação dos dados recolhidos e o reconhecimento das publicações científicas;
 - A relevância dos dados obtidos, a sua avaliação e as conclusões obtidas.

No caso dos dispositivos médicos de classe III e dispositivos médicos implantáveis, deve-se realizar investigação clínica, salvo se a confiança em dados clínicos existentes for adequadamente justificada. Sempre que a demonstração da conformidade com base em dados clínicos não seja considerada necessária, deve justificar-se adequadamente essa exclusão, com base em resultados da gestão de risco e tendo em consideração as especificidades da interação dispositivo-humano, o desempenho clínico pretendido e as afirmações do fabricante. [3]

1.5 Ensaio Não Clínicos

Inicialmente, para o desenvolvimento de um dispositivo médico é necessário entender quais as necessidades do mercado, ou seja, estabelecer uma ideia que facilmente será aceita porque vem colmatar uma necessidade da população. [11]

Durante esta fase a ideia é explorada em múltiplas perspectivas. É avaliada se está enquadrada nas tendências do mercado e é feita uma análise exaustiva de possíveis produtos competidores, bem como se existe patente. Caso já exista patente, é possível estudar e moldar a ideia de forma a torna-la diferente e ser pedida uma nova patente, no entanto tal tem de ser criteriosamente avaliado para ver se a ideia ganha alguma vantagem em relação ao conceito patenteado. Após se reunir o consenso favorável de *experts* da área, o conceito é validado. [12]

Depois da validação do conceito, são explorados os possíveis *designs* que o dispositivo poder ter, primeiramente em formato 2D e depois é realizado o desenho 3D dos vários *designs* que o dispositivo médico pode tomar de forma a prever possíveis problemas com componentes e montagens. [11]

A fase de desenvolvimento pré-clínico é essencial pois é nesta etapa que o *design* do dispositivo médico fica estabelecido e é validado, bem como o momento em que as matérias primas a usar e processo de fabrico são definidos e validados. Aquando da seleção do material que constituirá o dispositivo médico deve ser realizada uma revisão da literatura de forma a saber quais as matérias primas que já têm descritas as suas propriedades (por exemplo: biocompatibilidade). [13]

Nesta fase, para além da segurança e eficácia do dispositivo médico também é muito importante estabelecer como vai ser embalado. O material que constitui a embalagem do dispositivo médico é selecionado tendo em conta a funcionalidade do dispositivo, bem como a integridade e se é estéril, de forma a proteger o dispositivo de qualquer violação da esterilidade. O processo de esterilização (por exemplo por óxido de etileno, calor, raios - gama) também deve ser definido nesta fase, caso a caso. É importante que este fique estabelecido ainda antes da validação do *design*, para que os materiais que constituem o dispositivo médico sejam compatíveis com o material que vai embalar e a técnica de esterilização, caso se aplique. [14]

Prototipagem do Dispositivo Médico

Antes da elaboração da versão final de um dispositivo médico é criado pelo menos um protótipo do dispositivo, ou versão inicial de um dispositivo médico. Nesta fase, o protótipo do dispositivo não é para uso humano, mas sim para testes em animais ou manequins (bonecos que mimetizam a fisionomia humana) de forma a fornecerem informações importantes sobre o potencial uso do produto em pessoas. O processo de teste com protótipo tenta reduzir o risco de danos nas pessoas, não sendo possível, no entanto, eliminar totalmente o risco.[15]

Testes em animais

Para os dispositivos médicos, o foco dos testes em animais é avaliar a capacidade do dispositivo médico funcionar em tecido vivo sem o prejudicar (biocompatibilidade). A maioria dos dispositivos médicos é constituído por materiais biocompatíveis com tecidos humanos. Nos casos em que o material já foi anteriormente estudado e está descrito que é biocompatível, não são necessários testes adicionais em animais. Contrariamente, os dispositivos médicos com novos materiais requerem testes de biocompatibilidade em animais. [16]

A seleção do modelo animal tem em conta o tipo de dispositivo médico a ser testado. A escolha é sustentada numa quantidade razoável de evidência científica de que o modelo animal escolhido tem utilidade para o estudo que se pretende realizar com o dispositivo médico, sendo que em determinadas situações pode não haver um modelo animal estabelecido e aceite. [16]

Os estudos com o dispositivo médico em animais devem ser realizados de acordo com os requisitos das *Good Laboratory Practices* (GLP).

Os dispositivos médicos podem causar stress mecânico ou biológico, pelo que é recomendável a identificação das possíveis respostas biológicas dos locais com os quais o dispositivo médico pode interferir, bem como dos locais adjacentes.

Na fase de estudo do dispositivo médico em animais é recomendável que seja incluído um grupo controlo, ou então é necessário explicar porque não há grupo controlo. O protocolo de estudos em animais deve simular tanto quanto possível o cenário clínico.

Além disso, é importante ter em conta que o número de animais selecionados para os estudos não-clínicos tem de ser suficiente para obter resultados preditivos. É necessário avaliar se o dispositivo pode ou não ter efeitos distantes do local de uso e caso seja possível, o estudo com animais deve incluir *endpoints* para avaliar outras camadas de tecido ou órgãos

mais distantes, para se compreender se do uso do dispositivo médico pode advir algum evento adverso sistémico. [16]

Avaliação de risco do Dispositivo Médico

A avaliação sob o ponto de vista biológico dos componentes materiais de um dispositivo médico deve ser conduzida no âmbito de um processo de gestão de risco.

Esse processo deve começar pela avaliação “macro” do dispositivo, incluindo os componentes materiais que o compõem, os processos empregues no fabrico, o uso clínico que terá o dispositivo, incluindo a localização anatómica onde este desempenhará a sua função e a frequência e duração da exposição. Considerando esta informação, devem ser identificados os potenciais riscos de biocompatibilidade. Tais riscos podem incluir toxicidade química, resposta biológica inaceitável a características físicas do dispositivo e aspetos de fabrico e/ou processamento que podem alterar as características físico-químicas do dispositivo, levando a mudanças na resposta de biocompatibilidade.[17]

Uma vez identificados os riscos, devem ser avaliadas as informações disponíveis em relação a estes e identificar as lacunas que permanecem no conhecimento. Tais lacunas devem ser colmatadas por testes de biocompatibilidade ou outras avaliações que abordem adequadamente os riscos.

Quando é necessária a avaliação de biocompatibilidade, é recomendável testar os dispositivos médicos na condição em que estes serão usados, sempre que possível. Se o dispositivo médico na sua forma final não puder ser usado para testes de biocompatibilidade, pode ser utilizado um dispositivo teste. O dispositivo teste deve ser representativo do dispositivo médico e como tal deve ser submetido aos mesmos processos de fabrico e esterilização (se aplicável), bem como apresentar as mesmas propriedades químicas, físicas e de superfície, e ter a mesma proporção de componentes materiais que o dispositivo médico na sua forma final. Em situações em que existam diferenças entre o dispositivo médico na sua forma concluída e o dispositivo teste, então devem ser fornecidas informações adicionais que descrevam como essas diferenças podem afetar os resultados do estudo.[17]

A avaliação do potencial risco de biocompatibilidade deve incluir a toxicidade química e a componente física, como as propriedades da superfície, forças mecânicas, térmicas ou eletromagnéticas do tecido circundante, porque o contacto com a pele pode levar a uma resposta indesejada.

A análise química dos materiais utilizados num dispositivo na sua forma final pode ser particularmente fácil caso existam dispositivos médicos aprovados com componentes iguais

para os quais os testes de toxicidade química já tenham sido realizados. Além disso, as análises químicas podem ser utilizadas para avaliar o risco toxicológico dos produtos químicos que eluem dos dispositivos. Em certos casos, com a adição de um novo material a uma formulação padrão, a informação de toxicidade individual para o produto adicionado pode ser insuficiente devido ao potencial de interações químicas entre o material e o produto químico adicionado. Assim, a avaliação de risco deve considerar o que é conhecido sobre o material adicional, o material de base e possíveis interações químicas entre os dois.[17]

Durante a avaliação de risco, de forma a serem reduzidos os testes necessários, incluindo testes em animais, devem ser consideradas todas as informações relevantes disponíveis:

- Literatura: deve se realizada uma revisão da literatura disponível para determinar os riscos de toxicidade para os materiais utilizados no fabrico do dispositivo médico, bem como para tentar identificar riscos específicos associados ao uso do dispositivo e possíveis medidas de mitigação desses mesmos riscos. A literatura pode também ser útil para identificar os possíveis produtos de degradação de um dispositivo, permitindo selecionar testes mais focados para a caracterização desses produtos químicos à medida que um dispositivo se degrada.
- Estudos em animais: os resultados de um estudo *in vivo* (animal) do dispositivo médico na sua forma final podem ser utilizados em vez de alguns testes de biocompatibilidade. Os testes realizados em modelos animais relevantes podem ser usados se o estudo foi projetado para incluir *endpoints* de biocompatibilidade. Se os dados de estudo em animais (como por exemplo: histologia ou necropsia) identificam respostas biológicas adversas, pode se justificar alguns testes adicionais de biocompatibilidade.[17]

Os estudos devem ser realizados de acordo com a *International Organization for Standardization (ISO) 10993* em *compliance* com as GLP. Da bateria de testes que podem ser realizados fazem parte: genotoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva, interação com o sangue, citotoxicidade, efeito local após implante, toxicidade sistémica, irritação e sensibilidade da pele. A necessidade destes testes depende da natureza do contacto do dispositivo médico com a pele e encontram-se sumariado na tabela I. [18]

Tabela I: Avaliação Biológica dos Dispositivos Médicos [17]

Medical device categorization by			Biological effect												
Nature of Body Contact	Contact Duration														
Category	Contact		Cytotoxicity	Sensitization	Irritation or Intracutaneous Reactivity	Acute Systemic Toxicity	Material-Mediated Pyrogenicity	Subacute/Subchronic Toxicity	Genotoxicity	Implantation	Hemocompatibility	Chronic Toxicity	Carcinogenicity	Reproductive/Developmental Toxicity#	Degradation@
		A – limited (≤24 h)													
		B – prolonged (>24 h to 30 d)													
		C – permanent (> 30 d)													
	Tissue [†] /bone/dentin	A	X	X	X	O	O								
		B	X	X	X	X	O	X	X	X					
		C	X	X	X	X	O	X	X	X		O	O		
	Circulating blood	A	X	X	X	X	O		O			X			
		B	X	X	X	X	O	X	X	X	X				
		C	X	X	X	X	O	X	X	X	X	O	O		
Implant device	Tissue [†] /bone	A	X	X	X	O	O								
		B	X	X	X	X	O	X	X	X					
		C	X	X	X	X	O	X	X	X		O	O		
	Blood	A	X	X	X	X	O		O	X	X				
		B	X	X	X	X	O	X	X	X	X				
		C	X	X	X	X	O	X	X	X	X	O	O		

Legenda:

X = *endpoints* recomendados pela ISO 10993-1:2009;

O = *endpoints* adicionalmente recomendados pela FDA;

1.6 Ensaios Clínicos com Dispositivos Médicos

Os objetivos da investigação clínica são, essencialmente, verificar se em condições normais de utilização, o nível de desempenho do dispositivo médico corresponde ao indicado, determinar eventuais efeitos secundários indesejáveis e avaliar se estes constituem riscos que impeçam a sua utilização na população. [3]

Quaisquer disposições sobre a proteção dos seres humanos devem obedecer à Declaração de Helsínquia e todas as etapas da investigação clínica devem ser efetuadas de acordo com os princípios da declaração. A Investigação Clínica só pode ser realizada caso sejam cumpridos os seguintes requisitos:

- Em conversa prévia com o investigador ou um membro da equipa de investigação, sejam explicados ao participante, de modo completo e em linguagem adequada, os objetivos e os riscos do ensaio clínico, bem como as condições em que este é realizado e que tem o direito de se retirar da investigação, a qualquer momento, sem ser prejudicado;

- Ser obtido o consentimento livre e esclarecido do participante, devendo a correspondente declaração escrita conter a informação sobre a natureza, o alcance, as consequências e os riscos da investigação;
- Estar assegurado o direito à integridade física e moral, bem como o direito à privacidade e à proteção dos dados pessoais;
- Os cuidados médicos dispensados e as decisões médicas tomadas em relação ao participante forem da responsabilidade de um médico devidamente qualificado ou, de um dentista habilitado; [3]

A investigação clínica deve ser realizada de acordo com um plano de investigação que é designado por protocolo do estudo. Este deve ser desenhado de forma a ser possível tirar conclusões sobre o que o fabricante afirma em relação ao dispositivo médico. De forma a garantir a validade científica das conclusões, os ensaios clínicos devem incluir um número de observações suficiente. [3]

Os dispositivos médicos em investigação são fornecidos gratuitamente pelo fabricante e após a finalização do ensaio clínico, o dispositivo médico poder ser disponibilizado gratuitamente pelo fabricante ao participante até à sua colocação no mercado, caso o investigador considere indispensável a continuação da sua utilização e não existam outras alternativas terapêuticas no mercado. [3]

Para novos dispositivos médicos, bem como para mudanças significativas nos dispositivos comercializados, o desenvolvimento clínico é geralmente marcado por três etapas: o estudo exploratório/piloto (primeiro em humanos, viabilidade), o estudo pivotal (segurança e eficácia do dispositivo) e a fase pós-comercialização (aperfeiçoamento do design, melhor compreensão da segurança e eficácia do dispositivo e atribuição de novos usos). Embora essas etapas possam ser distinguidas, é importante ressaltar que o processo de desenvolvimento do dispositivo médico pode exigir estudos exploratórios e pivotais adicionais à medida que são obtidas novas informações e novos usos ou indicações são desenvolvidos. [19]

Determinados dispositivos médicos, como os que requerem implante cirúrgico, não são apropriados para serem testados em voluntários saudáveis. [20]

O processo de avaliação da conformidade para dispositivos médicos implantáveis ativos bem como dispositivos médicos de classe III requer que seja realizada investigação clínica a menos que seja possível confiar nos dados existentes e tal deve ser devidamente justificado. No entanto, mesmo nesses casos, podem ser necessária investigação adicional para corroborar a evidência clínica existente em relação a aspetos de desempenho clínico, segurança e razão benefício/risco. Dependendo do resultado da gestão de risco a investigação

clínica também pode ser necessária para dispositivos médicos não implantáveis das classes I, IIa e IIb.[10]

Alguns fatores que podem influenciar a extensão de dados a obter na investigação clínica são:

- Classificação do dispositivo e se é uma tecnologia inovadora ou se já existem dados anteriores;
- Indicações terapêutica e População de doentes a serem tratados;
- Materiais / componentes que constituem o dispositivo médico;
- Período e natureza de exposição ao dispositivo;
- Potencial impacto da falha do dispositivo; [10]

1.6.1 Estudos Exploratórios/Piloto

O estudo exploratório/piloto do desenvolvimento de dispositivos médicos, consiste nos primeiros testes realizados com humanos e destina-se a compreender como o dispositivo funciona, identificar alguma eventual necessidade de melhoria do *design* do dispositivo, o seu nível de segurança e estabelecer o plano para o estudo fundamental. [19]

Estes estudos desenvolvem-se geralmente numa pequena população com a condição ou doença (10 - 30 pessoas). A avaliação do dispositivo médico durante a fase exploratória resulta numa melhor compreensão do dispositivo e respetivo funcionamento. [19]

Estes são geralmente estudos sem grupo de controlo, realizados num único centro. Nesta fase devem ser incorporadas medidas rígidas para minimizar o risco para os participantes, e o seu início depende da avaliação dos dados não clínicos. Os estudos preliminares para a avaliação de segurança geralmente concentram-se numa população restrita (quase exclusividade com a condição única em que o dispositivo médico pode ser utilizado). Estes estudos podem, no entanto, incluir doentes com diversas características demográficas, fatores de risco e diferentes estadios de doença, com o objetivo de ajudar a identificar eventos adversos imprevistos e quais as características dos doentes que são mais suscetíveis a suscitar problemas de segurança.[21]

O estudo exploratório/piloto deve ser robusto, de forma a reduzir a probabilidade do estudo pivotal necessitar de ser alterado o que aumentaria o tempo e o custo de desenvolvimento do dispositivo médico. [19]

Ao contrário dos estudos clínicos pivotais, os estudos piloto não são geralmente ensaios projetados para testar uma hipótese (exemplo de hipótese: o desempenho do produto

experimental excede o de um comparador). Em vez disso, geralmente concentram-se na recolha de dados para a otimização do projeto de investigação clínica subsequente ou para realizar modificações no *design* do dispositivo médico.[21]

Em relação às avaliações preliminares de desempenho estas originam dados sobre o benefício clínico do dispositivo, bem como informações críticas para o cálculo do tamanho da amostra nos ensaios pivotais. Do ponto de vista do utilizador, geralmente um profissional de saúde, a avaliação preliminar do desempenho passa pela recolha de dados sobre características do *design* como facilidade de uso, confiança e controlo, bem como pela adequabilidade do manual de instruções. O desempenho preliminar do dispositivo médico indica quão bem o produto atende às suas especificações de desempenho no uso clínico.[21]

Além disso nesta fase de testes um dos objetivos é atribuir significado clínico aos resultados que são selecionados como *endpoints* do estudo. Depois de se selecionar o resultado a ser medido e validar o significado clínico desse resultado é necessário desenvolver um método para o medir de forma confiável. Para muitos resultados clínicos (por exemplo, nível de colesterol), isso não representa um problema porque estão disponíveis instrumentos de medição validados, mais difícil é a avaliação de resultados subjetivos como a dor e qualidade de vida. É necessário que os promotores desenvolvam novos métodos para avaliar os resultados e tais metodologias podem ser validadas em estudos piloto.[21]

Estudo de viabilidade inicial

Um estudo de viabilidade inicial de um dispositivo médico enquadra-se na investigação clínica, sendo neste caso mais limitado. Estes estudos são executados antes do *design* do dispositivo médico ser finalizado, em casos como quando um dispositivo médico é inovador e o seu uso é necessário na população.

Nestes estudos é brevemente avaliado o conceito do *design* do dispositivo, no que diz respeito a segurança clínica inicial e funcionalidade do dispositivo médico. Estes estudos ocorrem num pequeno número de indivíduos (geralmente menos de 10) quando as informações não podem ser fornecidas através de avaliações não clínicas. As informações obtidas do estudo de viabilidade inicial podem orientar para serem efetuadas modificações do dispositivo. [22]

1.6.2 Estudos Pivotalis

Estes ensaios clínicos desenvolvem-se numa população maior, com a doença ou condição (150 - 300 doentes). O principal objetivo desta fase de ensaios clínicos é determinar a eficácia do dispositivo médico, bem como potenciais eventos adversos. [19]

1.6.2.1 Estudos de *Outcomes* Clínicos

Num estudo de *outcomes* clínicos, os participantes são alocados a um grupo do ensaio clínico e depois são realizados estudos planeados em intervalos temporais através de ferramentas validadas para avaliar *outcomes* clínicos de forma a determinar a segurança e eficácia do dispositivo médico. O desempenho clínico do dispositivo (ou seja, se o dispositivo tem o efeito pretendido na prática clínica) também é estudado, mas não é o foco principal do ensaio clínico. Os estudos de *outcomes* clínicos são usados para avaliar dispositivos médicos de diagnóstico cujo resultado tem impacto no tratamento subsequente. [19]

Nestes estudos geralmente são usados quatro tipos de comparadores:

1. Sem tratamento: quando as medidas objetivas de eficácia estão disponíveis e o efeito placebo é insignificante. Consiste na comparação de resultados entre grupos de doentes tratados e não tratados;
2. Controlo com placebo: comparação dos resultados com um dispositivo que se assemelha ao dispositivo médico em teste, mas não produz nenhum efeito aparente.
3. Controlo com tratamento ativo: quando já se encontra disponível no mercado um dispositivo médico para a indicação terapêutica em questão e como tal pode ser utilizado para comparação. Por vezes não são éticas as duas opções anteriores, dependendo do fim a que o dispositivo se destina.
4. Controlo histórico: em certas circunstâncias, como as que envolvem doenças com mortalidade elevada, os resultados do uso do dispositivo podem ser comparados quantitativamente com a experiência anterior adequadamente documentada de populações que não receberam tratamento ou que seguiram um regime estabelecido.[19]

1.6.2.2 Estudos de Desempenho Clínico

Para a maioria dos dispositivos médicos de diagnóstico, a investigação clínica não passa por um estudo de *outcomes* clínicos, mas sim um estudo de desempenho clínico. Um estudo de desempenho de um dispositivo de diagnóstico é caracterizado por medidas de desempenho que quantificam para cada valor em teste, quanto de acordo o resultado está

comparativamente com o padrão de referência clínica que é usado para avaliar os parâmetros. [19]

A escolha da(s) medida(s) apropriada(s) de desempenho clínico depende do uso pretendido para o dispositivo, do tipo de dispositivo de diagnóstico e do padrão de referência clínica. O objetivo de um estudo de desempenho clínico de um dispositivo de diagnóstico é, para além de estabelecer tal como o nome indica o desempenho do dispositivo, também concretizar uma análise favorável de risco / benefício relacionada com desempenho clínico do dispositivo na população alvo.

A eficácia e segurança de um dispositivo médico de diagnóstico geralmente não se dissociam. Quando o resultado dado por um dispositivo de diagnóstico está incorreto (por exemplo, o resultado é mal classificado como falso positivo ou falso negativo), os doentes podem ser prejudicados pela administração subsequente de um tratamento inadequado. Para condições dicotómicas (presentes / ausentes), a segurança e a eficácia de um dispositivo de diagnóstico são geralmente comprovadas pela sua capacidade de identificar corretamente a presença ou a ausência da condição alvo. [19]

1.6.3 Estudos Pós-Aprovação

A recolha de dados pós-comercialização é um componente essencial na avaliação do desempenho dos dispositivos médicos. Os estudos pós-comercialização fornecem informações sobre o uso real do dispositivo médico, com a recolha de dados do uso em subconjuntos de doentes nos quais não foram realizados testes na fase de ensaios clínicos (pré-aprovação) e além disso podem confirmar as informações recolhidas nos ensaios pivotais. [19]

Os dados recolhidos pós-comercialização (ex. eventos adversos) devem ser ativamente atualizados, bem como considerações para novos fins, uma vez que podem indicar uma necessidade adicional de investigação clínica.[10]

Do protocolo de um estudo Pós-Aprovação, devem constar informações como uma descrição do uso do dispositivo médico, indicação de uso, propósito do estudo, design do estudo, bem como objetivos e hipóteses a ser testadas, a população alvo, análise estatística e procedimentos. A autoridade regulamentar recomenda que o promotor submeta um relatório sobre o estado do estudo pós-aprovação a cada 6 meses durante os 2 primeiros anos e depois anualmente. [23]

1.7 Investigação Clínica com Dispositivos Médicos VS Medicamentos

Tal como nos dispositivos médicos, antes de qualquer ensaio clínico ser realizado, os resultados da investigação não-clínica devem ser suficientes para evidenciar que o produto é aceitavelmente seguro para seguir para a investigação em humanos. No caso dos medicamentos, nos primeiros ensaios clínicos de entrada no homem, as doses que são administradas foram determinadas por estudos muito rigorosos de farmacocinética, farmacologia e toxicologia na fase pré-clínica. [24]

Os estudos de segurança não-clínicos geralmente incluem estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, farmacocinética e toxicocinética, toxicidade na reprodução, genotoxicidade e para medicamentos que sejam destinados a uso de longa duração, uma avaliação do potencial carcinogénico. Outros estudos não clínicos, incluindo fototoxicidade, imunotoxicidade e toxicidade em animais juvenis devem ser ponderados caso a caso, conforme apropriado. [25]

O desenvolvimento clínico de um medicamento é composto por quatro fases temporais (Fase I - IV) e procura dar informações concretas sobre o mecanismo de ação, relação dose-resposta, potenciais vias de administração, farmacologia geral sistémica, (incluindo efeitos farmacológicos sobre os principais sistemas de órgãos) e conhecer a Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção (ADME) do fármaco. [24]

Fase I (Estudos de Farmacologia Humana): os estudos nesta fase não têm objetivos terapêuticos, são realizados em voluntários saudáveis, cerca de 20 - 100 pessoas e o tempo de duração corresponde normalmente a alguns meses. [25]

Fase II (Estudos de Terapêutica Exploratória): o principal objetivo destes ensaios é explorar a eficácia da terapêutica em doentes com a patologia alvo. São geralmente realizados num grupo de doentes composto por algumas centenas de pessoas selecionadas por critérios muito restritos, conduzindo a uma população homogénea, sendo a monitorização destes doentes muito apertada. A duração destes estudos vai desde alguns meses até 2 anos. [25]

Fase III (Terapêutica Confirmatória): correspondem a estudos realizados para confirmar a evidência de segurança e eficácia acumulada na Fase II e cujo objetivo principal é demonstrar ou confirmar o benefício terapêutico. Estes estudos destinam-se a fornecer uma base de fundamento adequada para aprovação da comercialização. A população envolvida nesta fase de ensaios clínicos varia entre 300 - 3 000 pessoas com a patologia alvo e a duração é normalmente de 1 a 4 anos. [24]

Fase IV (Uso Terapêutico): estes ensaios começam após a aprovação de comercialização e vão além da prévia demonstração de segurança e eficácia. Englobam todos os estudos realizados em largos milhares de pessoas após a aprovação. São estudos que muitas vezes são importantes para otimizar o uso do medicamento. [24]

Enquanto que os fármacos são cuidadosamente estudados ao longo de três fases distintas (pré-comercialização) começando com testes em voluntários saudáveis, no caso dos dispositivos médicos não é geralmente ético o seu uso em pessoas saudáveis (principalmente se for um dispositivo médico implantável) pelo que esta fase é suprimida e iniciam-se testes piloto na população com a patologia alvo e depois segue-se para a fase fundamental. Nos ensaios clínicos com dispositivos médicos a população envolvida é bastante menor quando comparado com os ensaios clínicos com medicamentos. Tanto para medicamentos como para dispositivos médicos, após a introdução no mercado é requisito necessário recolher dados de segurança e performance (fase IV no caso dos medicamentos e estudos pós-aprovação no caso dos dispositivos médicos). [20]

Nas tabelas 2 e 3 podemos ver sumariamente as principais diferenças na investigação clínica realizada para medicamentos e para dispositivos médicos.

Tabela 2: Desenho do estudo: Medicamentos VS Dispositivos Médicos [20]

Ensaio Clínico com Medicamentos	Ensaio Clínico com Dispositivos Médicos
Randomização muito comum com grupo de controlo	Geralmente não são randomizados
Grande número de pessoas	Pequeno grupo de pessoas
Pode ser comparado com outras terapias	Uso de placebo raro
Facilidade no “blind”	Dificuldade para “blind”
Dificuldade na identificação do braço de tratamento	Facilidade na identificação do braço de tratamento

Tabela 3: Fases de Ensaio clínicos de Medicamentos VS Dispositivos Médicos [20]

Medicamentos	Dispositivos Médicos
<p><u>Fase 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Voluntários saudáveis (20 - 100 pessoas); • Avaliação de segurança e tolerabilidade; • Confirmação de dose e determinação de eventos adversos <i>major</i>; 	<p><u>Fase Piloto</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduzido número de pessoas com a doença ou condição (10 - 30 doentes); • Determinação de informação preliminar de segurança e performance;
<p><u>Fase 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduzido número de pessoas com a doença ou condição (20 - 100 pessoas); • Confirmação de dose e eventos adversos <i>major</i>; • Avaliação da segurança e eficácia; 	<p><u>Fase Pivotal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Elevado número de pessoas com a doença ou condição (150 -300); • Determinação de efetividade e eventos adversos;
<p><u>Fase 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Elevado número de pessoas com a doença ou condição (300 - 3000 pessoas); • Avaliação da segurança e eficácia; • Determinação de interações fármaco-fármaco e eventos adversos <i>minor</i>; 	
<p><u>Fase 4</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudos pós aprovação; • Recolha de dados e eventos adversos a longo prazo; 	<p><u>Estudos Pós aprovação</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Recolha de dados e eventos adversos a longo prazo;

PARTE II – DISPOSITIVOS MÉDICOS: UMA VISÃO GERAL

2.1 Definição de Dispositivo Médico

Segundo o novo regulamento Europeu, um dispositivo médico define-se como qualquer instrumento, aparelho, utensílio, software, implante, reagente, material ou outro artigo destinado pelo fabricante a ser usado, sozinho ou combinado, em seres humanos, para um ou mais propósitos médicos específicos de:

- Diagnóstico, prevenção, monitorização, previsão, prognóstico, tratamento ou alívio de doença;
- Diagnóstico, monitorização, tratamento, alívio ou compensação por uma lesão ou incapacidade;
- Investigação, substituição ou modificação da anatomia ou de um processo fisiológico ou patológico;
- Fornecimento de informações por meio de exame *in vitro* de espécimes derivados do corpo humano (órgãos, sangue e tecido);

Um DM não atinge a sua ação principal por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, no ou sobre o corpo humano, mas pode ser auxiliado na sua função pretendida por esses meios. Os seguintes produtos devem também ser considerados como dispositivos médicos:

- Dispositivos para o controlo ou suporte da concepção;
- Produtos especificamente destinados à limpeza, desinfeção ou esterilização de dispositivos;[26]

2.2 Mercado Global dos Dispositivos Médicos

O papel dos dispositivos médicos é cada vez mais essencial para os cuidados de saúde dos cidadãos pois corresponde a um setor inovador e muito diversificado.

Abrangendo uma ampla gama de produtos, desde por exemplo emplastros adesivos até equipamentos de raios-x mais sofisticados, o setor de dispositivos médicos desempenha um papel crucial a nível de diagnóstico, prevenção, monitorização e tratamento de doenças. Desempenha também um papel igualmente importante na melhoria da qualidade de vida de pessoas com deficiência ou com necessidade de reabilitação. [27]

O Presente e o Futuro do mercado global dos dispositivos médicos

Segundo o relatório de 2017 da Lucintel, uma empresa de consultoria de mercado, o futuro do mercado mundial dos dispositivos médicos aparenta ser muito promissor e é esperado que em 2023 as vendas nesta área possam ascender a 409.5 bilhões de dólares a nível mundial. Os principais fatores que levam ao crescimento deste mercado são o desenvolvimento tecnológico, o envelhecimento da população e as doenças crônicas.

As tendências que emergem têm vindo a afetar positivamente o desenvolvimento dos dispositivos médicos tornando-os cada vez mais automatizados, de pequenas dimensões e consecutivamente portáteis.

Segundo o mesmo relatório, desde 2012 até 2017 as grandes apostas em dispositivos médicos foram na área cardiovascular e ortopédica. Prevê-se que até 2023 o segmento de dispositivos médicos ortopédicos corresponderá ao segmento de mercado, nesta área, que terá maior crescimento.

O mercado de dispositivos médicos é segmentado de acordo com o tipo de função em: diagnóstico e monitorização, terapêutico, cirúrgico e outros. De acordo com a prospeção realizada, o segmento cirúrgico corresponderá ao setor de maior crescimento nos próximos anos.

É esperado que durante o período de previsão, a América do Norte permaneça como o maior mercado de dispositivos médicos, uma vez que corresponde a uma zona com grande público-alvo de doentes e com altas taxas de adoção de tratamentos avançados nessa região.[28]

EUA enquanto mercado de DM

Os EUA, além de liderarem o mundo na produção de dispositivos médicos, correspondem também ao maior consumidor de dispositivos médicos. Em 2015, o mercado de dispositivos médicos dos EUA foi avaliado em mais de 140 bilhões de dólares, o que representa aproximadamente 45% do mercado global.

Na última década, nos EUA, a quantidade de dispositivos médicos importados aumentou de forma constante sendo que a maioria das importações foram produtos de baixa tecnologia, como luvas e instrumentos cirúrgicos. Os exportadores mais significativos destes DM foram a China e o México. [29]

Nos EUA, as empresas de dispositivos médicos têm uma presença acentuada nos estados da Califórnia, Massachusetts e Minnesota.

Segundo os censos de Bureau, as empresas de dispositivos médicos são geralmente pequenas, cerca de 77% das empresas tinham em 2015 menos de 20 funcionários.

Uma característica particularmente importante desta indústria dos dispositivos médicos é sua tendência de fazer muitas modificações de produtos já existentes, acrescentando-lhes uma inovação significativa. Estima-se que um dispositivo médico é substituído por uma versão melhor a cada 18-24 meses.

Nos últimos 30 anos o *U.S. Patent and Trademark Office* emitiu mais de 75 000 patentes para dispositivos médicos. [30]

Europa enquanto mercado de DM

Em 2015, o mercado Europeu de dispositivos médicos, era composto por cerca de 25,000 empresas, destas 95% Pequenas e Médias Empresas (PMEs). [31] Atualmente, a trabalhar nesta área estão cerca de 675,000 pessoas. A Alemanha corresponde ao país Europeu com maior número de pessoas empregadas na área dos dispositivos médicos, e a Suíça e Irlanda correspondem aos países com maior número de empresas *per capita*. [32] Em 2014, a Alemanha foi o país com maior movimento de importação e exportação de dispositivos médicos. [31]

Em 2016, foram submetidos mais de 12 200 pedidos de patente ao *European Patent Office* (EPO), na área dos dispositivos médicos, o que corresponde a 7.7% do total de patentes requeridas, ou seja, o setor dos dispositivos médicos conta com a maior fatia dos pedidos de patente. Enquanto que na última década o número de pedido de patente ao EPO na área dos dispositivos médicos duplicou, os pedidos de patente de produtos farmacêuticos estabilizaram o seu crescimento. [32]

O mercado europeu dos dispositivos médicos tem vindo a crescer em média a 4.4% ao ano, ao longo dos últimos 9 anos. Em 2009, devido à forte crise económica a taxa de crescimento deste setor foi de apenas 1%. [32]

A União Europeia, Japão e Canadá foram na última década mercados de exportação extremamente lucrativos para dispositivos médicos. No entanto, atualmente, tornaram mercados estáveis e maduros e apresentam taxas de crescimento anuais relativamente baixas (3 a 5%). [29]

Existem alguns desafios a nível nacional e internacional, que podem ter impacto na capacidade de inovação e competitividade global e que se prendem essencialmente com a capacidade de encontrar o equilíbrio entre as necessidades do doente e a sustentabilidade financeira. [27] Um dos principais objetivos da Comissão Europeia é aumentar a

competitividade do setor dos dispositivos médicos, como tal, esta com regularidade reúne e dialoga com os representantes da indústria fabricante de dispositivos médicos, para explorar formas de ajudar as empresas a aumentar o seu crescimento. [33]

Ensaio Clínicos com Dispositivos Médicos

Uma pesquisa no portal clinicaltrials.gov com a expressão “*Medical Devices*”, indica 35 093 resultados (entre ensaios com recrutamento aberto, fechado ou já terminados), cuja distribuição geográfica se pode ver na figura 1. Dos 35 093 resultados encontrados, grande parte estão concentrados nos EUA, com 12 783 resultados e 10 951 resultados na Europa sendo nesta última o maior foco em países como a França e Alemanha. Restringindo a pesquisa a Portugal surgem 136 resultados de ensaios clínicos com Dispositivos Médicos.

É importante salvaguardar que nesta pesquisa os resultados não correspondem apenas a DM, mas também medicamentos que são necessários por protocolo de uso dos DM.

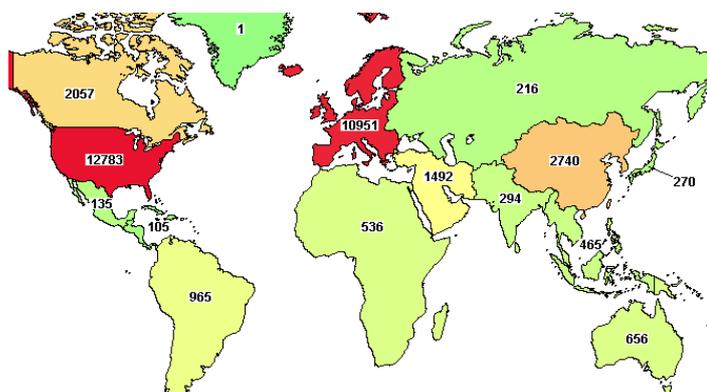


Figura 1. Distribuição geográfica Mundial de ensaios clínicos com dispositivos médicos

Fonte: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=medical+devices&cntryl=&statel=&recrs=> [Acedido a 05 de novembro de 2017]

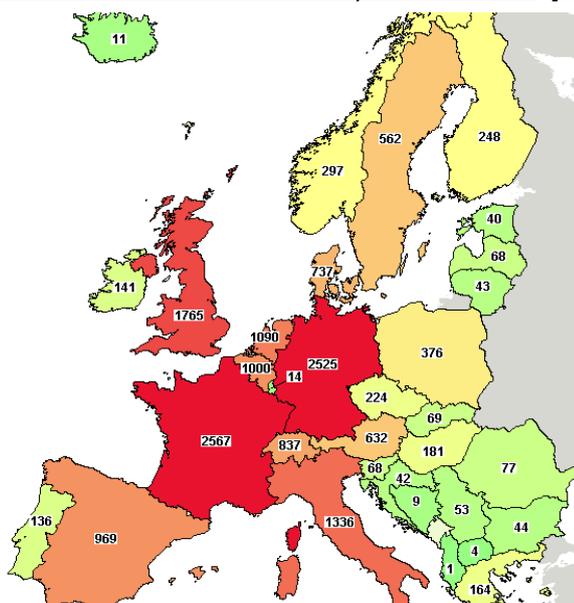


Figura 2. Distribuição geográfica Europeia de ensaios clínicos com dispositivos médicos

Fonte: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/map/click?map.x=922&map.y=287&term=medical+devices&mapw=1795> [Acedido a 05 de novembro de 2017]

2.3 Regras e Normas de Classificação de Dispositivos Médicos

De acordo com a diretiva 93/42/CEE do Conselho de 14 de junho a classificação de dispositivos médicos tem por base a ponderação de diversos critérios. As regras seguidamente aplicadas estão de acordo com a realidade da diretiva 93/42/CEE, uma vez que no caso do Regulamento UE 2017/745 do parlamento europeu e do conselho de 5 de abril de 2017 embora as regras sejam semelhantes, sofreram atualizações.

A classificação de dispositivos médicos envolve a ponderação de critérios, nomeadamente:

- Risco para o corpo humano;
- Duração do contacto corporal;
- Grau de invasão;
- Efeito sistémico vs local;

Segundo a *guidance* MEDDEV 2.4/1 rev. 9 junho 2010, os dispositivos médicos dividem-se em quatro classes, de acordo com a possibilidade do dispositivo médico causar dano ao doente e/ou utilizador.

- Classe I: representa menor perigo;
- Classe IIa ou Classe IIb: representa perigo moderado;
- Classe III: representa perigo elevado, podendo causar a morte ou morbilidades. [34]

Existem algumas considerações a ter em conta aquando da classificação dos dispositivos médicos, nomeadamente:

- Um acessório de um dispositivo médico deve ser classificado separadamente;
- Uma combinação com um dispositivo médico que inicialmente teria uma aplicabilidade, mas quando combinado com o novo dispositivo altera a função a que inicialmente se destina, deve ser classificado tendo por base a nova utilidade;
- Uma combinação de dispositivos médicos em que a utilização não altera a aplicabilidade e funcionalidade de ambos, deve manter a classificação conjunta segundo a classificação de nível mais elevado;
- Um *software* que possa ser classificado como dispositivo médico é considerado um dispositivo médico ativo, sempre que conduzir ou influenciar o uso de um dispositivo médico separado e deve ser classificado tendo por base a sua utilidade prevista para a combinação; [34]

Segundo a *guidance* MEDDEV 2.4/1 Rev. 9 junho 2010, os dispositivos médicos são classificados de acordo com regras padronizadas e bem definidas e desta forma dividem-se

entre dispositivos médicos não invasivos, invasivos, ativos e com regras especiais, tal como sumariado na tabela 4.

Tabela 4: Resumo das regras para identificação da classe dos dispositivos médicos [35]

Classificação do Dispositivo Médico	Regras
Dispositivo médico não invasivo	1,2,3,4
Dispositivo médico invasivo	5,6,7,8
Dispositivo médico ativo	9,10,11,12
Regras Especiais	13,14,15,16,17,18

2.3.1 Dispositivos Médicos Não-Invasivos

Regra 1 – Dispositivos médicos que não contactam com o doente ou interagem apenas com a pele intacta. (Diagrama 1)

Todos os dispositivos não invasivos pertencem à classe I, exceto no caso de se aplicar uma das regras seguintes. Um exemplo de um dispositivo médico ao qual se aplica esta regra é o colar cervical. [36]

Regra 2 – Condução ou armazenamento para eventual administração de sangue, líquidos ou transplante de tecidos corporais. (Diagrama 1)

1. Todos os dispositivos médicos não invasivos destinados à condução ou ao armazenamento de sangue, líquidos ou tecidos corporais, líquidos ou gases com vista à perfusão, administração ou introdução no corpo pertencem à classe IIa:
 - caso possam ser agrupados a um dispositivo médico ativo de classe IIa ou de uma classe superior; (exemplo: seringas para bombas infusoras)
 - caso se destinem a ser utilizados para o armazenamento ou a condução de sangue ou de outros líquidos ou para o armazenamento de órgãos, partes de órgãos ou tecidos corporais; (exemplo: dispositivo médico para armazenar por um longo período de tempo córneas)
 2. Em todos os outros casos, pertencem à classe I. (exemplo: colher para administrar xarope)
- [36]

Regra 3 - Dispositivos médicos não-invasivos que modificam a composição química ou biológica do sangue, líquidos corporais ou de outros líquidos com a intenção da infusão no corpo. (Diagrama I)

1. Todos os dispositivos não invasivos destinados a alterar a composição biológica ou química do sangue, outros líquidos corporais ou outros líquidos para perfusão no corpo pertencem à classe IIb. (exemplo: dialisador)
2. Caso o tratamento envolva filtração, centrifugação ou trocas de gases ou calor, pertencem à classe IIa. (exemplo: centrifugadora de sangue para preparação de transfusão) [36]

Regra 4 - Dispositivos não invasivos que contactam com pele lesada. (Diagrama I)

1. Todos os dispositivos não invasivos que entrem em contacto com a pele lesada pertencem à classe I caso se destinem a ser utilizados como barreira mecânica, para compressão ou para absorção de exsudados; (exemplo: pensos rápidos)
2. Pertencem à classe IIb, caso se destinem a ser utilizados sobretudo em feridas que tenham atingimento da derme; (exemplo curativos para feridas severas de decúbito)
3. Pertencem à classe IIa, todos os outros casos, incluindo os dispositivos que se destinam essencialmente a controlar o microambiente de uma ferida; (exemplo: adesivos de uso tópico) [36]

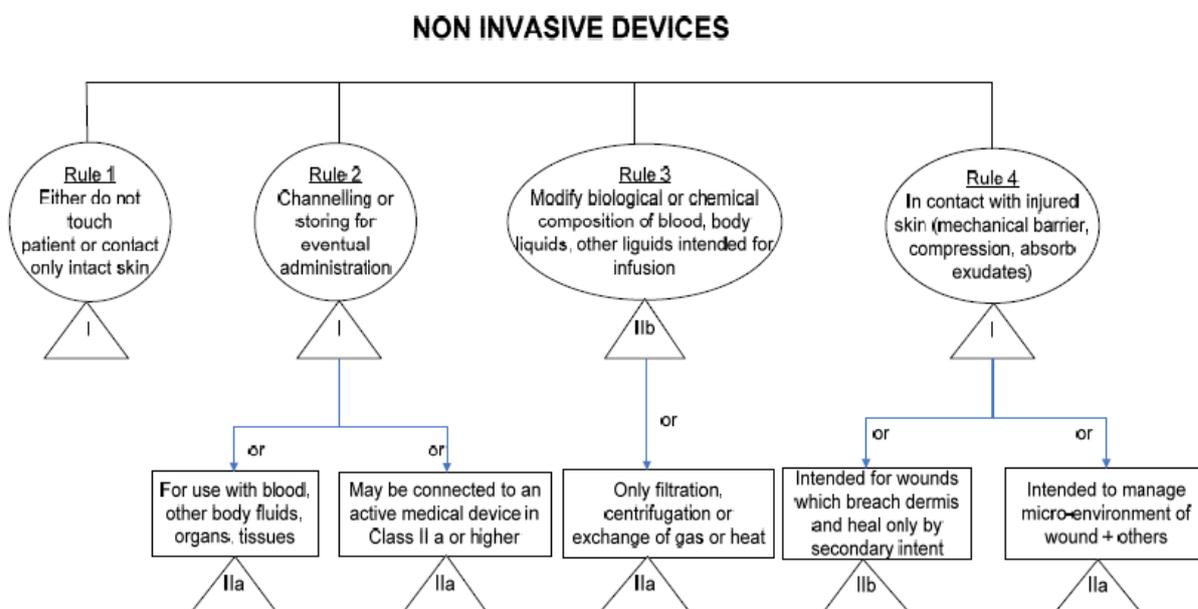


Diagrama I – Regras para Identificação da Classe dos Dispositivos Médicos Não Invasivos.[34]

2.3.2 Dispositivos Médicos Invasivos

Regra 5 – Dispositivos médicos invasivos utilizados nos orifícios corporais. (Diagrama 2)

Todos os dispositivos médicos invasivos usados em orifícios corporais (exceto os de tipo cirúrgico) e que não se destinam a ser ligados a um dispositivo médico ativo ou que se destinam a ser ligados a um dispositivo médico ativo da classe I:

1. Pertencem à classe I, se forem para utilização temporária; (exemplo luvas de exame)
2. Pertencem à classe IIa, se forem para utilização a curto prazo: (exemplo: lentes de contacto corretivas a curto prazo)
3. Pertencem à classe I, se forem para utilização a curto prazo e se utilizados na cavidade oral até à faringe, num canal auditivo até ao tímpano ou numa cavidade nasal; (exemplo: tampões para estancar perdas sanguíneas nasais)
4. Pertencem à classe IIa, os dispositivos médicos invasivos utilizados em orifícios do corpo, exceto os de tipo cirúrgico, que se destinem a ser ligados a um dispositivo médico ativo da classe IIa ou de classe superior; (exemplo: fibras óticas nos endoscópios, conectadas a lasers cirúrgicos)
5. Pertencem à classe IIb, se forem para utilização a longo prazo (exemplo: cateteres urinários para uso a longo prazo), exceto se utilizados na cavidade oral até à faringe, num canal auditivo até ao tímpano ou na cavidade nasal, e se não forem suscetíveis de absorção pela membrana mucosa, nestes casos pertencem à classe IIa. (exemplo: próteses dentárias fixas)

[37]

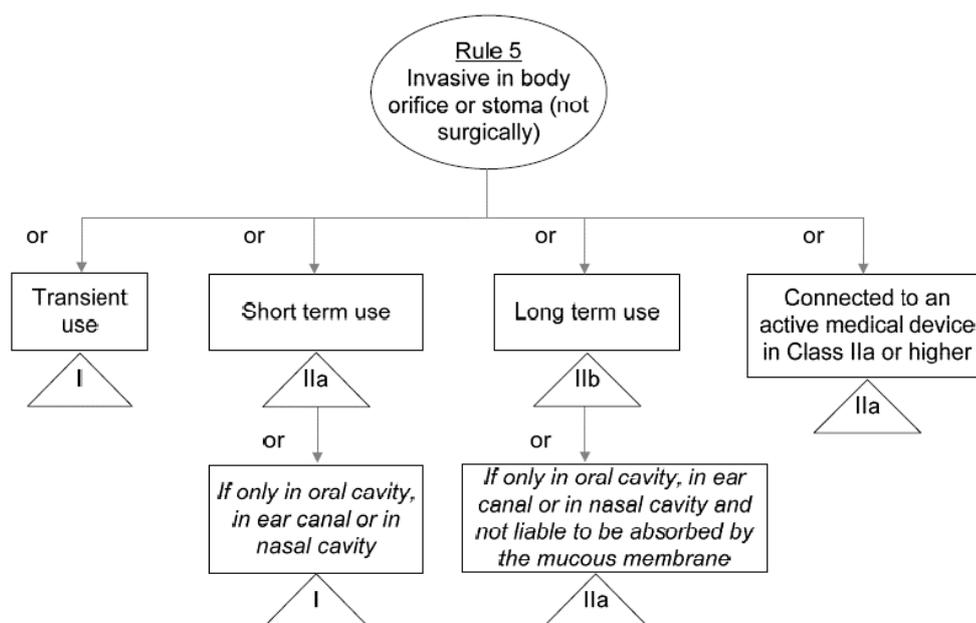


Diagrama 2 – Regras para Identificação da Classe dos Dispositivos Médicos Invasivos dos Orifícios do Corpo (exceto cirúrgicos). [34]

Regra 6 - Dispositivos médicos cirúrgicos de uso inferior a 60 minutos. (Diagrama 3)

1. Todos os dispositivos invasivos de carácter cirúrgico destinados a utilização temporária pertencem à classe IIa; (exemplo: agulhas de sutura)
2. a. São de classe IIb dispositivos que se destinam a fornecer energia sob a forma de radiações ionizantes, bem como dispositivos que se destinam a produzir um efeito biológico ou a serem absorvidos, totalmente ou em grande parte; (exemplo: cateter que incorpore radioisótopos)
b. Dispositivos que se destinam à administração de medicamentos por meio de um sistema próprio para o efeito, e se essa administração for efetuada de forma potencialmente perigosa, atendendo ao modo de aplicação, então neste caso o dispositivo pertence à classe IIb; (exemplo: caneta de insulina)
3. a. Caso se destinem especificamente a controlar, diagnosticar, monitorizar ou corrigir disfunções cardíacas ou do sistema circulatório central, através do contacto direto com essas partes do organismo, nestes casos pertencem à classe III; (exemplo: cateter cardiovascular)
b. Pertencem também à classe III, dispositivos médicos que contactem diretamente com o sistema nervoso central; (exemplo: neuro-endoscópios)
4. Pertencem à classe I instrumentos cirúrgicos reutilizáveis; (exemplo: bisturis) [37]

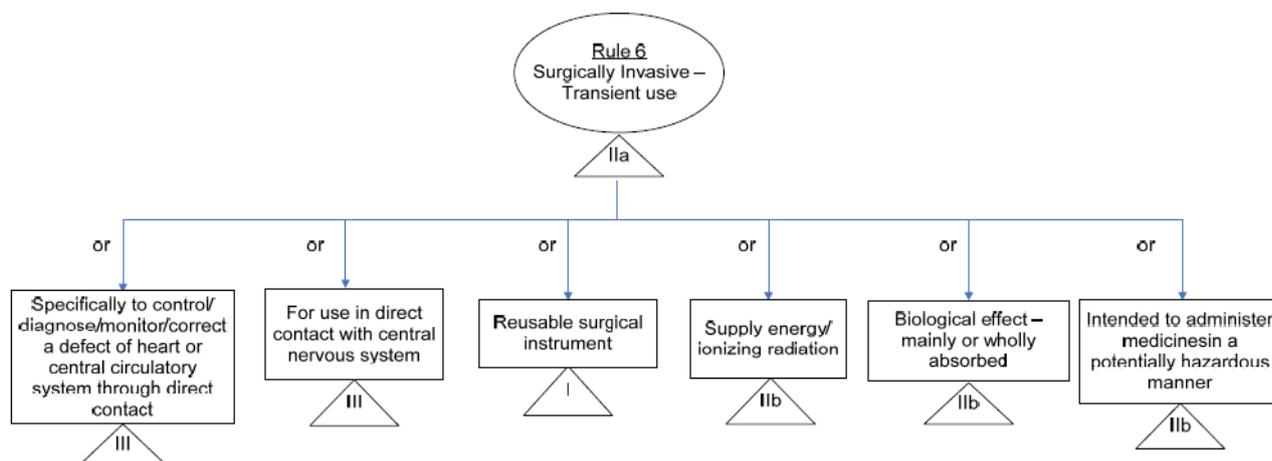


Diagrama 3 – Regras para Identificação da Classe dos Dispositivos Médicos Invasivos Cirúrgicos de uso inferior a 60 minutos.[34]

Regra 7 - Dispositivos médicos cirúrgicos para uso superior a 60 minutos e inferior a 30 dias.

(Diagrama 4)

1. Todos os dispositivos cirúrgicos invasivos, com uma utilização de curto prazo pertencem à classe IIa (exemplo: agrafos cirúrgicos) excetuando as seguintes situações:
2. a. Pertencem à classe IIb, dispositivos que forneçam energia sob a forma de radiações ionizantes; (exemplo: dispositivos de braquiterapia)
b. Pertencem à classe IIb, dispositivos que se destinam a sofrer uma transformação química no corpo, exceto os que se destinam a serem colocados nos dentes ou para a administração medicamentosa.
3. a. No caso de se destinarem especificamente a controlar, diagnosticar, monitorizar ou corrigir disfunções cardíacas ou do sistema circulatório central e a entrar em contacto direto com essas partes do corpo, nestes casos pertencem à classe III; (exemplo: cateteres cardiovasculares)
b. Dispositivos que se destinam a ter um efeito biológico ou a ser total ou parcialmente absorvidos, pertencem à classe III; (exemplo: adesivos biológicos)
c. Dispositivos para uso em contacto direto com o sistema nervoso central, pertencem à classe III (exemplo: elétrodos corticais) [37]

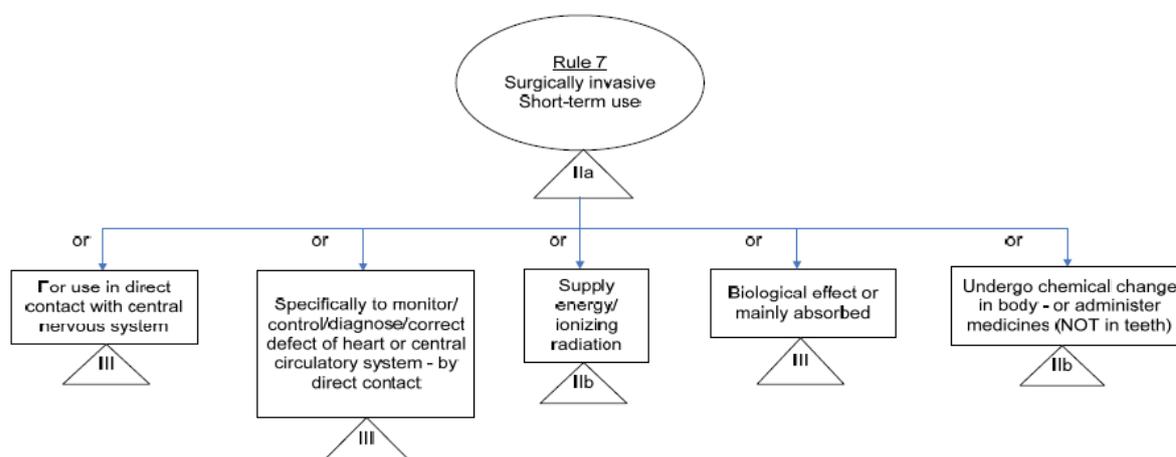


Diagrama 4 – Regras para Identificação da Classe dos Dispositivos Médicos Invasivos Cirúrgico de uso superior a 60 minutos e inferior a 30 dias. [34]

Regra 8 – Dispositivos médicos implantáveis e dispositivos médicos cirúrgicos de uso superior a 30 dias. (Diagrama 5)

1. Todos os dispositivos médicos implantáveis e dispositivos invasivos cirúrgicos utilizados a longo prazo pertencem à classe IIb, (exemplo: lentes intraoculares) exceto:

2. Quando se destinam a serem colocados nos dentes, neste último caso pertencem à classe IIa; (exemplo coroas dentárias)
3.
 - a. Pertencem à classe III, dispositivos médicos destinados a serem utilizados em contacto direto com o coração, sistema circulatório central ou sistema nervoso central; (exemplo: próteses de válvulas cardíacas)
 - b. Dispositivos que se destinam a ter um efeito biológico ou a ser total ou parcialmente absorvidos, pertencem à classe III; (exemplo: suturas absorvíveis)
 - c. Pertencem à classe III, dispositivos que se destinam a sofrer uma transformação química no corpo, exceto se destinados a serem colocados nos dentes ou para administração de medicamentos; (exemplo: sistemas recarregáveis de libertação de fármacos)
 - d. Pertencem à classe III, implantes mamários e sistemas de substituição de articulações do joelho, anca e ombro. [37]

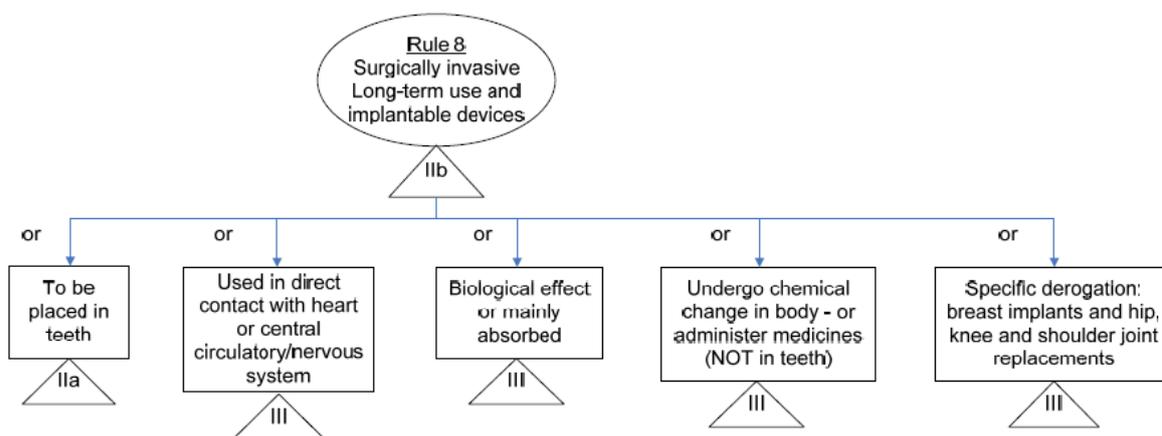


Diagrama 5 – Regras para Identificação da Classe dos Dispositivos Médicos Invasivos Cirúrgicos de uso superior a 30 dias. [34]

2.3.3 Dispositivos Médicos Ativos

Regra 9 – Dispositivos médicos ativos para administrar ou permutar energia. (Diagrama 6)

1. Todos os dispositivos terapêuticos ativos que se destinam a fornecer ou a permutar energia pertencem à classe IIa; (exemplo: estimuladores musculares)
2.
 - a. No entanto, se pelas suas características, forem suscetíveis de fornecer ou permutar energia para o corpo humano de forma potencialmente perigosa, tendo em conta a natureza, a densidade e o local de aplicação da energia, neste caso pertencem à classe IIb; (exemplo: incubadoras para bebés prematuros)

b. São de classe IIb dispositivos ativos destinados a controlar ou a monitorizar o funcionamento de dispositivos ativos de carácter terapêutico;[34]

Regra 10 - Dispositivos médicos ativos de diagnóstico (Diagrama 6)

1. Os dispositivos ativos de diagnóstico pertencem à classe IIa:
 - se a finalidade é fornecer energia que será absorvida pelo corpo humano, exceto se a sua função for a iluminação do corpo do doente no espectro visível; (exemplo: equipamento de ressonância magnética)
 - cuja função é visualizar a distribuição *in vivo* de produtos radio-farmacêuticos; (exemplo: PET)
 - caso se destinem a permitir o diagnóstico direto ou a monitorização de processos fisiológicos vitais; (exemplo: eletrocardiógrafos)
2. a. Caso os dispositivos médicos se destinem especificamente ao controlo de parâmetros fisiológicos vitais cujas variações possam dar origem a um perigo imediato para o doente, como é o caso das variações do ritmo cardíaco, da respiração e do funcionamento do SNC, os dispositivos pertencem à classe IIb; (exemplo: equipamentos de monitorização em cuidados intensivos com alarmes)
- b. Os dispositivos ativos destinados à emissão de radiações ionizantes, para efeitos de diagnóstico ou terapêutica radiológica interventiva, incluindo os dispositivos destinados ao respetivo controlo e monitorização ou que influenciam diretamente o seu funcionamento, pertencem à classe IIb; (exemplo: fontes de diagnóstico por raio-x) [34]

Regra 11 – Dispositivos médicos ativos usados para administrar ou remover fármacos, líquidos corporais ou outras substâncias para/do corpo humano (Diagrama 6)

1. Todos os dispositivos ativos destinados à administração e/ou eliminação de medicamentos, líquidos corporais ou outras substâncias para/do corpo humano pertencem à classe IIa; (exemplo: sondas alimentares)
2. Se o procedimento for realizado de forma potencialmente perigosa, atendendo à natureza das substâncias e à parte do corpo envolvida, bem como ao modo de aplicação, neste caso pertencem à classe IIb; (exemplo: Câmaras Hiperbáricas) [34]

Regra 12 - Restantes dispositivos ativos (Diagrama 6)

1. Todos os restantes dispositivos ativos pertencem à classe I; (exemplo: cadeira de rodas)

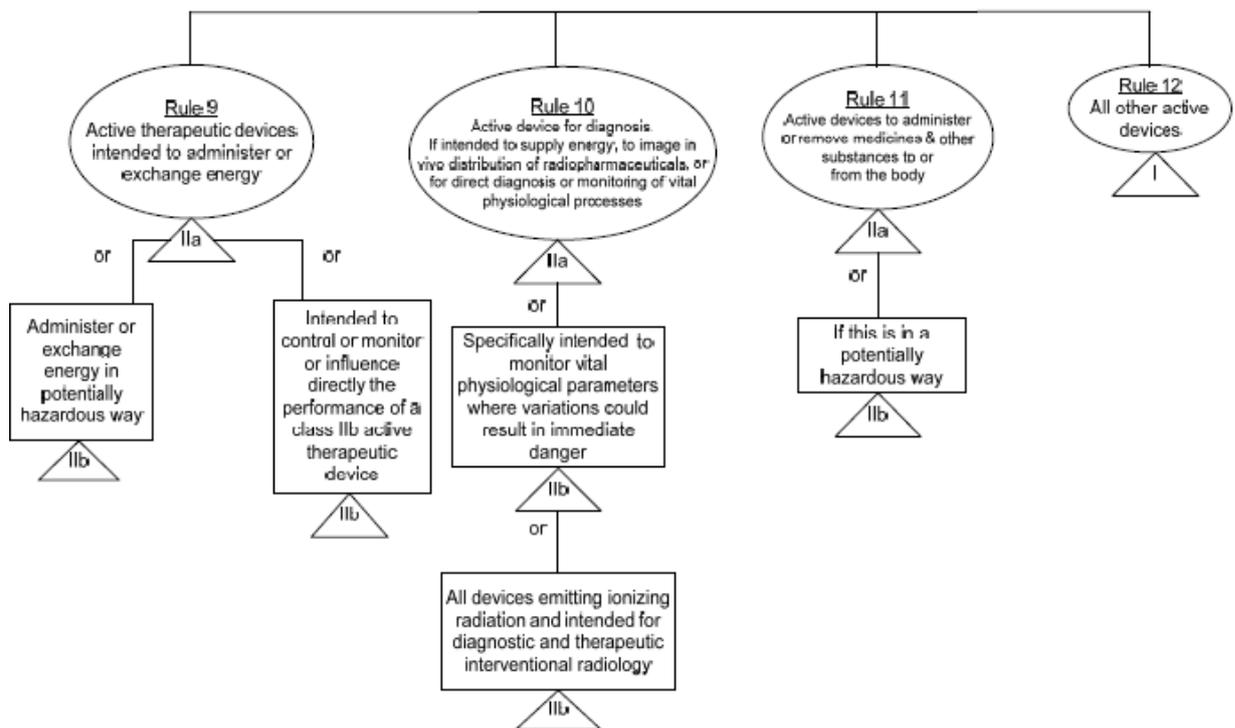


Diagrama 6 – Regras para Identificação da Classe dos Dispositivos Médicos Ativos.[34]

2.3.4 Regras Especiais

Regra 13 - Dispositivos Médicos que incorporam um medicamento ou um derivado de sangue humano (Diagrama 7)

1. a. Todos os dispositivos dos quais faça parte integrante uma substância que quando utilizada separadamente, possa ser considerada medicamento e que seja suscetível de exercer uma ação complementar à ação do dispositivo, sobre o corpo humano, pertencem à classe III; (exemplo: dispositivo de contra aceção intrauterino)
- b. Todos os dispositivos que incluam, como parte integrante, substâncias derivadas do sangue humano pertencem à classe III; (exemplo: Selantes cirúrgicos com albumina humana) [37]

Regra 14 – Dispositivos médicos usados na contraceção e na prevenção de doenças sexualmente transmissíveis (Diagrama 7)

1. Todos os dispositivos utilizados na contraceção ou na prevenção da transmissão de doenças sexualmente transmissíveis pertencem à classe IIb; (exemplo: Preservativo)
2. Caso se trate de dispositivos implantáveis ou de dispositivos invasivos destinados a uma utilização de longo prazo, pertencem à classe III.(exemplo: dispositivo intrauterino) [37]

Regra 15 – Dispositivos Médicos para desinfecção e limpeza (Diagrama 7)

1. a. Todos os dispositivos destinados especificamente a desinfetar, limpar, lavar e hidratar lentes de contacto pertencem à classe IIb; (exemplo: soluções para lentes de contato)
- b. Todos os dispositivos especificamente destinados a desinfetar dispositivos médicos invasivos pertencem à classe IIb; (exemplo: desinfetantes para equipamento cirúrgico)
2. Todos os dispositivos especificamente destinados a desinfetar outro tipo de dispositivos médicos que não lentes de contacto, nem dispositivos médicos invasivos pertencem à classe IIa; [37]

Regra 16 – Dispositivos de registo de imagens de diagnóstico por Raio – X (Diagrama 7)

Os dispositivos médicos especificamente destinados ao registo de imagens radiográficas pertencem à classe IIa; (exemplo: filme de raio-x) [37]

Regra 17 - Dispositivos Médicos que utilizam tecidos animais ou derivados (Diagrama 7)

Todos os dispositivos cujo fabrico integrou tecidos ou derivados de origem animal, classificam-se como dispositivos de classe III, exceto se apenas contactar com pele intacta; (exemplo: Dispositivos Médicos com ácido hialurónico animal) [37]

Regra 18 – Sacos para sangue ou componentes de sangue (Diagrama 7)

Os sacos para sangue pertencem à classe IIb. [37]

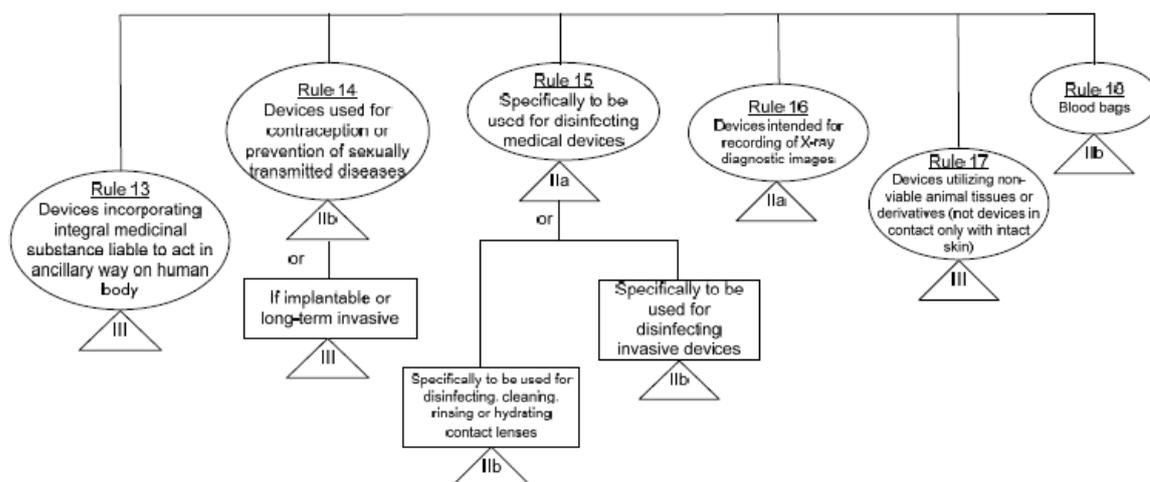


Diagrama 7 – Regras para Identificação da Classe dos Dispositivos (Regras Especiais)[34]

2.3.5 Dispositivos Médicos Combinados

De acordo com o MEDDEV 2. 4/1 Rev. 9 junho 2010, a regra de classificação que se aplica aos DMs combinados é a regra nº13, que abrange a utilização de dispositivos médicos com substâncias como parte integrante e que possam ser utilizados separadamente. [34]

Uma seringa que é usada para administrar um medicamento é considerada um dispositivo médico combinado, a menos que seja comercializada como um único produto, isto é, se a seringa já contiver o produto a administrar não é considerada um dispositivo médico combinado, mas é sim regido pela diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de novembro de 2001, que estabelece o código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. [38]

Um DM que contenha um medicamento, como parte integrante, mas, se utilizado separadamente tem uma ação acessória, então nesse caso este dispositivo será abrangido pela Diretiva 93/42/EEC do Conselho de 14 de junho. Um DM com um medicamento como parte integrante, é assim considerado apenas quando ambos são física e/ou quimicamente combinados no momento da administração. [39]

2.4 Nova Realidade Regulamentar dos Dispositivos Médicos

A 5 de abril de 2017 foram adotados 2 novos regulamentos para os dispositivos médicos e entraram em vigor no dia 25 de maio de 2017. Ambos os regulamentos vêm substituir as diretivas existentes.

O Novo Regulamento Europeu dos dispositivos médicos 2017/745 do parlamento Europeu e do conselho de 5 de abril de 2017, substituí as Diretivas 90/385/CEE e 93/42/CEE do Conselho. Atualmente encontramos-nos num período de transição para o novo regulamento europeu de três anos, até 26 de maio de 2020, data a partir da qual as novas regras irão ser exclusivamente aplicáveis.

O regulamento Europeu de dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* de 2017/746 do parlamento Europeu e do conselho de 5 de abril de 2017 vêm substituir a diretiva 98/79/EC. Neste caso o período de transição é superior comparativamente com a situação anterior, sendo aplicável um período transacional de 5 anos. [40]

Considerando que o novo regulamento de dispositivos médicos entrará em vigor definitivamente apenas em 2020, a presente monografia foi escrita de acordo com o enquadramento regulamentar atual.

Necessidade da criação do Novo Regulamento

As principais razões que levaram à adoção do novo regulamento prendem-se com alguns problemas de interpretação das atuais diretivas o que sucessivamente indicou a necessidade da criação de um novo documento mais explícito e claro.

Ao longo do tempo identificaram-se algumas fraudes, nomeadamente na produção de implantes mamários em silicone, colocando em questão se o sistema legal em vigor teria algumas falhas que deviam ser colmatadas com um novo regulamento que viesse reforçar a segurança do doente.

Para além disso, o novo regulamento surge de uma necessidade de revisão da legislação para consolidar o papel da UE no setor dos dispositivos médicos e defini-lo como líder global a longo prazo bem como para atualizar a legislação de acordo com todos os desenvolvimentos tecnológicos e científicos do setor que têm vindo a ocorrer ao longo dos últimos 20 anos. [40]

Mudanças com o novo regulamento

Com a entrada em vigor destes dois regulamentos, a estrutura regulamentar da área dos dispositivos médicos torna-se mais próxima da realidade atual, transparente e simultaneamente mais robusta. A transparência é aumentada através da criação de uma base de dados sobre dispositivos médicos abrangente na EU, denominada EUDAMED.

A EUDAMED será um sistema de informação legal sobre a aplicação de diretivas da União Europeia aos dispositivos médicos e irá assegurar que as leis nacionais de cada país, no que diz respeito aos dispositivos médicos, não vão comprometer a livre circulação dos dispositivos médicos no mercado interno. A criação da EUDAMED visa ainda ajudar as autoridades europeias a realizar fiscalizações no mercado de dispositivos médicos através da disponibilização de informações. [41]

Um dos principais objetivos do regulamento é garantir o bom funcionamento do mercado interno no que diz respeito aos dispositivos médicos, tendo em conta as pequenas e médias empresas ativas neste setor. Ao mesmo tempo este regulamento estabelece um padrão elevado de qualidade e segurança dos dispositivos médicos porque vem garantir que os dados gerados da investigação clínica são robustos e confiáveis e implementa um rigoroso mecanismo de controlo antes dos dispositivos médicos de alto risco entrarem no mercado, com uma avaliação minuciosa, por peritos a nível da união europeia. [26]

Os fabricantes de dispositivos médicos irão necessitar de apresentar mais dados de evidências clínicas para suportar a exigência na segurança e desempenho do dispositivo médico. Relativamente à coordenação entre os países da União Europeia terá de melhorar

significativamente no que diz respeito à vigilância quando o dispositivo médico já se encontra no mercado.

Os Organismos Notificados serão reestruturados pela Comissão Europeia de forma a tornarem-se o mais especializados possível, para certificar apenas e só classes e tipos específicos de dispositivos médicos. Se assim o entender, a Comissão Europeia poderá rever todos os processos de avaliação de conformidade para marcação CE antes da validação e apenas os organismos notificados recentemente criados e especializados poderão aprovar dispositivos médicos implantáveis de alto risco. O governo e as autoridades competentes poderão auditar os Organismos Notificados e estes poderão auditar os fabricantes dos dispositivos. [42]

Com o novo regulamento surgem algumas novidades muito práticas, entre elas, a obrigatoriedade de existência de um cartão do DM implantado que contém informação essencial sobre o dispositivo médico implantado no doente. [40] Os dispositivos médicos passarão a ser identificados por um sistema que consiste num código único do dispositivo médico (UDI) e que desta forma permite rastrear com maior facilidade os dispositivos médicos. [43]

Os novos regulamentos recaem sobre os dispositivos médicos, dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* e também sobre certos produtos de estética, tais como lentes de contato coloridas ou equipamentos para lipoaspiração, que precisam de ter tanta segurança quanto os restantes dispositivos médicos existentes. [43]

Implicações extra União Europeia

As novas regras têm implicações não só ao nível Europeu, mas também nas empresas americanas que contactaram representantes na Europa. Embora os fabricantes devam ter seguro de responsabilidade civil para os dispositivos médicos que produzem, os novos regulamentos exigem que o representante autorizado da empresa na Europa também verifique se o seguro é adequado ou faça um seguro adicional.

A alteração substancial da legislação dos dispositivos médicos na União Europeia levará a que nos próximos anos haja uma aproximação à realidade regulamentar que vigora nos Estados Unidos da América, nomeadamente através de um maior escrutínio ao nível da avaliação clínica dos dispositivos de maior risco.

Anteriormente à implementação do regulamento, o mecanismo de aprovação dos dispositivos médicos era significativamente diferente nos EUA comparativamente com a EU,

sendo mais célere a introdução destes no mercado da UE. Enquanto que na EU para a obtenção da marcação CE era necessário apenas evidência de que a performance do dispositivo médico estaria de acordo com o que o fabricante definiu. Nos EUA, para a introdução no mercado de um dispositivo médico inovador e de alto risco são sujeitos a um escrutínio mais demorados por parte da FDA.

A prova de performance exigida na EU podia ser alcançada com um estudo de braço único, enquanto que nos EUA, mesmo para uma prova de eficácia são muitas vezes exigidos ensaios de grandes dimensões, comparativos com mais do que um braço, onde é comparado o dispositivo médico novo, com o dispositivo standard. Obviamente, esta diferença tem um impacto muito significativo nos custos de desenvolvimento de um dispositivo médico, bem como no tempo aplicado. Assim os EUA perdiam para a EU, no que concerne ao tempo e dinheiro empregue no desenvolvimento de dispositivos médicos. Com o novo Regulamento Europeu, estas diferenças significativas terão tendência a aproximarem-se. [42]

PARTE III - INVESTIGAÇÃO CLÍNICA COM DISPOSITIVOS MÉDICOS NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

Todos os doentes são pessoas que se encontram em estado vulnerável, mas existem grupos de doentes particularmente vulneráveis, nomeadamente os grupos etários extremos (crianças e idosos), doentes em coma, deficientes, dementes, refugiados, populações em guerra, presidiários, entre outros.

Como todos os outros, estes doentes necessitam de novas terapêuticas sendo por isso potenciais sujeitos de investigação clínica, mas a muitos deles falta a cognição necessária (transitória ou permanente) para o exercício da sua autonomia e capacidade de decisão para prestar consentimento informado.

A investigação em pediatria é essencial para o progresso da saúde e bem-estar infantil. As crianças não podem ser consideradas “pequenos adultos” e até mesmo restringindo apenas à população pediátrica esta é muito heterogénica, o recém-nascido difere muito de um adolescente.

A responsabilidade de proteger as crianças de possíveis eventos adversos decorrentes de ensaios clínicos, não é sinónimo de privá-las dos seus benefícios, impedindo a sua participação em ensaios clínicos que aumentam as perspetivas de aceder a medicamentos ou dispositivos médicos especificamente desenvolvidos para estas classes etárias. [44]

3.1 Consentimento Informado em Pediatria

Sempre que um doente ou voluntário saudável participa em ensaio clínico, é necessário que este compreenda quais as condições da sua participação e que dê a sua autorização de participação voluntária sob a forma de um documento escrito denominado por consentimento informado.

A informação que consta no consentimento informado abarca os benefícios e os riscos passíveis de ocorrer com a participação do individuo no ensaio clínico. Além disso, no consentimento informado encontram-se explicados quais os procedimentos que serão realizados ao longo do ensaio clínico (por exemplo, colheitas sanguíneas, exames imagiológicos, ...)

A explicação oral do consentimento deve esclarecer o participante (neste caso, em idade pediátrica) bem como o seu representante legal, o que deve configurar modelos discursivos distintos, capazes de serem individualmente compreendidos. Neste caso, o

investigador deverá ter um cuidado acrescido na obtenção do consentimento, uma vez que se trata de uma população muito heterogénea e na qual a maturidade é atingida em diferentes idades, por diferentes crianças. Assim o Investigador que está a obter o consentimento, deve primeiramente avaliar o grau de compreensão/ capacidade de exercício de autonomia do sujeito alvo de futura investigação clínica e mediante isso atender ou não à sua vontade. Caso o menor demonstre um grau de maturação elevado, a sua vontade deve ser respeitada mesmo que contrária à vontade do representante legal, ou seja, uma eventual recusa da participação por parte do doente pediátrico deve ser vinculativa, considerado que este demonstra capacidade para o exercício da sua autonomia. Assim, um consentimento parental para a participação de um menor num ensaio clínico, apesar de ser estritamente obrigatório pode por si só não ser suficiente. [45]

A CEIC recomenda uma diferenciação na obtenção de consentimento informado, para ensaios clínicos na população pediátrica consoante a idade e maturação de cada doente pediátrico:

- Participantes de idade inferior a 5 anos: existe apenas um modelo para obtenção de consentimento informado de ambos os pais ou representante legal; [45]

- Participantes de idade superior ou igual a 5 anos e inferior a 16 anos: Para esta classe etária devem existir 2 documentos, sendo um para obter o de assentimento informado do participante e outro para obter o consentimento informado dos pais ou representante legal. No que diz respeito ao documento para obtenção do assentimento do participante este é geralmente diferente entre os 5-11 e 12-15, havendo assim 2 modelos diferentes com explicações adaptadas à faixa etária em questão. Quando é exigido o assentimento dos participantes é necessário ficar registado, sob forma de uma declaração escrita, assinada e datada pelo investigador, na qual garanta ter transmitido ao participante, em linguagem por si compreendida, toda a informação relevante para a compreensão do ensaio clínico. [45]

- Participantes com idade superior a 16 anos: nesta faixa etária já muito próxima da idade adulta, deve ser sempre obtido o consentimento do participante e dos seus pais/ ou representante legal; [45]

3.2 Investigação Clínica na População Pediátrica

Os doentes pediátricos devem receber dispositivos médicos que tenham sido devidamente avaliados quanto ao seu uso nesta população.

Assumindo uma lógica idêntica ao desenvolvimento dos medicamentos, os programas de desenvolvimento de dispositivos médicos devem incluir a população pediátrica com a

patologia em questão, sempre que um produto está a ser desenvolvido para uma doença ou condição em adultos e que o seu uso seja espectável na população pediátrica. É um objetivo importante obter conhecimento dos potenciais efeitos dos dispositivos médicos em doentes pediátricos, no entanto, tal deve ser feito sem comprometer o bem-estar dos que participam em ensaios clínicos. Esta responsabilidade é compartilhada pela indústria farmacêutica, autoridades regulamentares e profissionais de saúde. [46]

A decisão de prosseguir com um programa de desenvolvimento pediátrico para um dispositivo médico e a natureza desse programa, envolvem a consideração de muitos fatores, tais como:

- Prevalência na população pediátrica da condição a ser tratada;
- Existência de tratamentos alternativos para a condição em questão na população pediátrica, incluindo a eficácia e segurança destes;
- Gravidade da condição a ser tratada;
- Se o dispositivo médico é novo ou semelhante a algum já conhecido e amplamente utilizado;
- Se o dispositivo médico é apenas para indicação pediátrica;
- Faixas etárias dos doentes pediátricos suscetíveis de usarem o dispositivo médico;

Durante o desenvolvimento clínico de um dispositivo médico, o momento em o ensaio clínico na população pediátrica se inicia depende, entre outros, dos fatores supracitados, e, portanto, pode diferir de acordo entre os seguintes cenários:

- Dispositivos médicos para doenças que afetam predominantemente ou exclusivamente doentes pediátricos: neste caso, todo o programa de desenvolvimento será conduzido na população pediátrica, excetuando a obtenção dos dados iniciais de segurança e tolerabilidade, que normalmente serão obtidos em adultos.

- Dispositivos médicos destinados a condições graves ou que colocam o doente em risco de vida e que ocorrem tanto em adultos como em crianças, para os quais atualmente não existem terapias: no caso de uma doença grave ou eventualmente fatal para a qual o dispositivo médico representa um avanço potencialmente importante, há necessidade de um início precoce de ensaios clínicos em pediatria. Neste caso, os ensaios clínicos com população pediátrica devem começar logo após a avaliação dos dados de segurança iniciais e provas razoáveis do potencial benefício na população adulta.

- Dispositivos médicos destinados a tratar outras doenças e condições: neste caso, há menos urgência do que nos dois casos anteriores pelo que os ensaios clínicos na população pediátrica geralmente começam em fases posteriores de desenvolvimento clínico. Caso haja

preocupação com a segurança do dispositivo médico, a população pediátrica entra nos ensaios clínicos apenas após uma experiência substancial pós-comercialização. [46]

Especialmente na população Pediátrica, os procedimentos invasivos repetidos podem ser dolorosos ou assustadores, pelo que o desconforto deve ser minimizado e para isso os ensaios devem ser projetados e conduzidos por uma equipa de Investigação experiente no tratamento de doentes pediátricos. Algumas considerações práticas para garantir que a experiência dos participantes em ensaios clínicos seja positiva e para minimizar o desconforto e o sofrimento são:

- Profissionais experientes e habilidosos para lidar com a população pediátrica e respetivas necessidades, devido à idade. A habilidade referida prende-se essencialmente com a realização de procedimentos interventivos;
- A condução do ensaio clínico numa unidade com ambiente acolhedor e com mobiliário, equipamentos e atividades/jogos apropriados à faixa etária; [47]

3.2.1 Estratificação Etária da População Pediátrica

Uma classificação da população pediátrica em categorias de idade como a seguinte fornece uma base para pensar sobre o *design* do ensaio clínico em doentes pediátricos.

As diferentes classes etárias de acordo com a *guideline International Conference on Harmonisation (ICH) E II* são:

- Recém-nascidos prematuros;
- Recém-nascidos (0 a 27 dias);
- Bebés ou lactentes (28 dias a 23 meses);
- Crianças (2 a 11 anos);
- Adolescentes (12 a 16-18 anos (dependendo da região)); [46],[48]

◆ Recém-nascidos prematuros

A complexidade e as considerações éticas envolvidas nos ensaios clínicos com recém-nascidos prematuros sugerem a necessidade de um desenvolvimento extremamente cuidadoso do protocolo. Apenas raramente será possível extrapolar a eficácia de ensaios clínicos em adultos ou em doentes pediátricos mais velhos para recém-nascidos prematuros.

A categoria de recém-nascidos prematuros não corresponde a um grupo homogéneo de doentes pois diferem muito consoante a semana de gestação em que nasceram. As características importantes que devem ser consideradas para esta categoria de doentes incluem:

- idade gestacional aquando do nascimento e idade após o nascimento (idade ajustada);
- problemas de ligação e deslocamento de proteínas (particularmente bilirrubina);
- imaturidade dos mecanismos de depuração renal e hepática;
- penetração de substâncias ativas no sistema nervoso central (SNC);
- estados únicos de doença neonatal (por exemplo, síndrome de dificuldade respiratória do recém-nascido, ducto patente arterioso, hipertensão pulmonar primária);
- suscetibilidades únicas do recém-nascido prematuro (por exemplo, enterocolite necrosante, hemorragia intraventricular, retinopatia da prematuridade);
- o reflexo de mamar e a deglutição ainda estão ausentes; [46]

Os recém-nascidos prematuros (principalmente os que nascem antes das 37 semanas), devido à grande incapacidade de autonomia que apresentam têm de ser sujeitos a condições especiais, como por exemplo, permanecer numa incubadora, de forma a que os seus sistemas de órgãos possam terminar o respetivo desenvolvimento. A incubadora permite-lhes estar a uma temperatura ótima, uma vez que estes seres são muito termolábeis e longe de agentes patogénicos pois o seu sistema imunitário é ainda muito imaturo. Além disso, nesta fase a sua alimentação ocorre por sonda naso-gástrica. Os últimos órgãos a terminarem o seu desenvolvimento são os pulmões razão pela qual os problemas respiratórios são as complicações mais frequentes nestes bebés. Nestes casos de imaturidade pulmonar é necessário proceder a oxigenação através de um ventilador até que os pulmões adquiram a maturidade completa. [49]

◆ Recém-nascidos (0 a 27 dias)

Os recém-nascidos são um pouco mais desenvolvidos do que os recém-nascidos prematuros, mas muitos dos princípios fisiológicos mencionados acima também se aplicam a estes. A barreira hematoencefálica ainda não está completamente desenvolvida e desta forma, as substâncias exógenas e endógenas podem ter acesso ao SNC resultando em toxicidade. Os mecanismos de depuração hepática e renal são imaturos e mudam rapidamente, ao longo das primeiras semanas de vida. Por outro lado, os recém-nascidos podem ser menos suscetíveis a alguns tipos de efeitos adversos (por exemplo, nefrotoxicidade com aminoglicosídeos) do que doentes em grupos etários mais velhos. [46], [50]

◆ Bebés e lactentes (28 dias a 23 meses)

Este é um período de maturação rápida do SNC, desenvolvimento do sistema imunitário e crescimento total do corpo. As vias de depuração hepática e renal continuam a

maturar rapidamente. Por volta de 1 a 2 anos de idade, a taxa de depuração de substâncias ativas pode exceder os valores de adultos. [46]

Corresponde ao período em que as crianças começam a caminhar e caso tenham algum déficit relacionado com o seu desenvolvimento motor podem necessitar de dispositivos médicos que auxiliem a marcha. Nesta fase há geralmente uma grande dependência da criança por dispositivos médicos, nomeadamente: fraldas, biberão e chupetas. [50]

◆ Crianças (2 a 11 anos)

A maioria das vias (hepáticas e renais) de remoção das substâncias ativas já se encontra maduras nestas idades e frequentemente a depuração excede os valores adultos. As crianças nesta faixa etária apresentam um grande desenvolvimento psicomotor que pode ser afetado negativamente pela presença de certas substâncias ativas capazes de penetrar no SNC. [46]

Devem-se ter em conta estratégias específicas nos protocolos de ensaios clínicos de forma a verificar quaisquer efeitos de dispositivos médicos sobre o crescimento e o desenvolvimento das crianças. [50]

O início da puberdade é altamente variável e ocorre mais cedo nas raparigas. A puberdade pode afetar a atividade de enzimas que metabolizam substâncias ativas. [51]

◆ Adolescentes [12 a 16 -18 anos (dependendo do país)]

Esta faixa etária corresponde a um período de crescimento rápido e desenvolvimento neuro cognitivo contínuo, bem como a um período de maturação sexual. Algumas substâncias ativas podem interferir com as ações das hormonas sexuais e impedir o desenvolvimento.

Muitas doenças também são influenciadas pelas mudanças hormonais em torno da puberdade e desta forma, as alterações hormonais podem, assim, influenciar os resultados dos ensaios clínicos.[46]

3.2.2 Extrapolação de Dados Adultos para Uso Pediátrico

A extrapolação de dados resultantes de ensaios clínicos com dispositivos médicos em adultos para uso destes em pediatria é muito comum e responsável pelo aumento da disponibilidade de dispositivos médicos com rotulagem apropriada para uso pediátrico. [52]

A extrapolação, quando apropriada, facilita o uso de dados relevantes disponíveis, fazendo uso de dados clínicos existentes que possam ser úteis para entender o desempenho do dispositivo em pediatria. A extrapolação permite que sejam usados dados que foram obtidos previamente com ensaios clínicos em adultos para apoiar a eficácia e ou segurança de

um dispositivo médico para uso pediátrico. O uso de dados clínicos obtidos em adultos, quando apropriado, reduz a realização de grandes ensaios clínicos pediátricos. No entanto a extrapolação de dados adultos é limitada a situações em que o curso da doença ou condição e os efeitos do dispositivo são semelhantes em doentes adultos e pediátricos. [53]

Existem muitos desafios envolvidos na realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos para indicações pediátricas, devido por exemplo às pequenas e/ou difusas populações pediátricas, ou seja, amostra insuficiente para a realização do ensaio clínico com resultados conclusivos. Além disso, existem mais variações na fisiopatologia, fisiologia, anatomia e fatores humanos em crianças e em subpopulações pediátricas comparativamente com os adultos. Em parte, devido a estes e outros desafios, relativamente poucos dispositivos possuem indicação específica para pediatria, razão pela qual, o uso *off label* de dispositivos para adultos, sem informações para orientar o uso seguro e efetivo em doentes pediátricos, não é incomum. [53]

A informação quantitativa fornecida pelos dados de ensaios clínicos conduzidos em adultos pode ser incorporada de duas formas. Por um lado, os dados recolhidos de adultos podem substituir os dados pediátricos, ou alternativamente, os dados recolhidos em adultos podem ser utilizados para complementar dados pediátricos recorrendo-se a um modelo estatístico. Na literatura estatística, este tipo de combinação de fontes de dados é conhecido como "*borrowing strength*". O modelo exato de combinação dos dados pode variar caso a caso. No entanto, para todos os modelos, a extensão de dados que são usados depende, em parte, da semelhança entre os dados que resultaram dos ensaios clínicos em adultos e os dados pediátricos que se espera serem recolhidos. [54]

Os dados resultantes dos ensaios clínicos em adultos e alguns dados de ensaios não clínicos podem fornecer informações sobre a segurança do dispositivo, e são relevantes para se compreender quais os potenciais riscos do uso do dispositivo médico na população pediátrica. Com base nas semelhanças e diferenças entre as populações-alvo e na qualidade dos dados existentes, podem ser necessários ensaios clínicos adicionais em doentes pediátricos para complementar os dados existentes e para fornecer evidências científicas válidas sobre a segurança do dispositivo.[53]

3.2.2.1 Extrapolação Total e Parcial

Os dados clínicos existentes podem ser usados na sua totalidade ou apenas parcialmente, através de modelação estatística, para suportar a segurança e/ou eficácia do dispositivo médico

na população de doentes pediátricos. Esses dois tipos de extrapolação são definidos seguidamente.

3.2.2.1.1 Extrapolação Total

Neste caso, os dados resultantes dos ensaios clínicos com o dispositivo médico em adultos são usados diretamente, ou seja, como “substituto completo” para os dados clínicos pediátricos, em apoio à determinação da eficácia ou segurança de um dispositivo médico com indicação para a população pediátrica.

Devido às diferenças entre doentes adultos e pediátricos, espera-se que a extrapolação completa de dados clínicos existentes para demonstrar a segurança seja rara.

A extrapolação total exige uma quantidade significativa de confiança na relevância e qualidade dos dados obtidos em adultos porque estes constituirão os únicos dados clínicos para suportar a eficácia e a segurança do dispositivo médico em doentes pediátricos. [53],[54]

3.2.2.1.2 Extrapolação Parcial

Na extrapolação parcial, os dados provenientes dos ensaios clínicos com o dispositivo médico na população adulta são combinados através de um modelo estatístico com os dados resultantes dos ensaios clínicos com o mesmo dispositivo médico na população pediátrica. Se o modelo estatístico exigir algumas variáveis que não estão disponíveis nas fontes de dados, a extrapolação parcial pode não ser apropriada. Se o modelo for determinado como apropriado, as inferências obtidas dele podem ser usadas para suportar a indicação pediátrica de um dispositivo médico. [53],[54]

3.2.3 Decisão de Extrapolação Pediátrica: “Árvore de Decisão de Extrapolação”

Poder usar a extrapolação depende em grande parte de dois fatores principais:

1. Semelhança nas características da população adulta e da subpopulação pediátrica para a qual se pretende extrapolar os dados;
2. Qualidade dos dados obtidos em adultos (por exemplo, em termos de *design* do ensaio clínico);

Quando tanto a qualidade dos dados como a semelhança entre as características dos adultos e da subpopulação pediátrica são suficientemente elevadas, existe um maior nível de certeza de que os dados existentes podem ser considerados para extrapolação para a subpopulação pediátrica pretendida.

A “árvore de decisão de extrapolação” é uma ferramenta amplamente usada para ajudar a determinar se a extrapolação de dados clínicos recolhidos em adultos pode ser apropriada e, em caso afirmativo, se a extrapolação deve ser total ou parcial. É importante ressaltar que uma conclusão da “árvore de decisão de extrapolação” de que os dados extrapolados podem ser usados não significa necessariamente que esses dados apoiem uma aprovação do dispositivo médico com indicação pediátrica. Se for determinado que os dados existentes podem ser extrapolados (total ou parcialmente) para suportar uma indicação pediátrica, estes serão considerados em conjunto com a totalidade das evidências que apoiarão ou não uma garantia razoável de segurança e eficácia. [53], [55]

Antes de se avançar para a abordagem da “árvore de decisão de extrapolação” é necessário explorar se a condição a ser tratada pelo dispositivo médico ocorre na subpopulação pediátrica para a qual se pretende a aprovação do mesmo e, em caso afirmativo, se estão disponíveis dados de adultos para extrapolação, relacionados com a segurança e/ou a eficácia do dispositivo médico.

As fontes de dados relevantes mais amplamente utilizadas são os resultados de ensaios clínicos anteriores do dispositivo médico para a indicação em adultos. Se esses estudos conduzidos em adultos tiveram *endpoints* semelhantes ao *endpoint* de principal interesse na população pediátrica, então os resultados destes estudos podem ser relevantes para a extrapolação. Se nenhum dado relevante estiver disponível a partir de estudos anteriores conduzidos em adultos, a extrapolação não deve ser usada.

Seguidamente, deve ser considerada a extensão em que os dados obtidos de estudos em adultos são semelhantes aos que se espera obter na população pediátrica. Se houverem grandes diferenças esperadas a extrapolação não é apropriada, isto porque as diferenças podem contribuir para um alto nível de incerteza quanto ao efeito esperado do dispositivo, de modo que os dados adultos podem não suportar uma indicação pediátrica. Por outro lado, se essas diferenças forem mínimas a extrapolação parcial pode ser considerada. Se não houverem diferenças esperadas, a extrapolação total pode ser uma opção caso se verifique a qualidade dos dados obtidos da população adulta. [56]

A decisão de extrapolar para a segurança e a decisão de extrapolar para a eficácia são realizadas, com base na “árvore de decisão de extrapolação” para cada um dos fatores separadamente.

Na figura 3 está representado o esquema a seguir aquando da decisão de extrapolação de dados clínicos de adultos para a pediatria. Cada questão deve ser cuidadosamente analisada, uma vez que a resposta pode equivocar as questões seguintes.

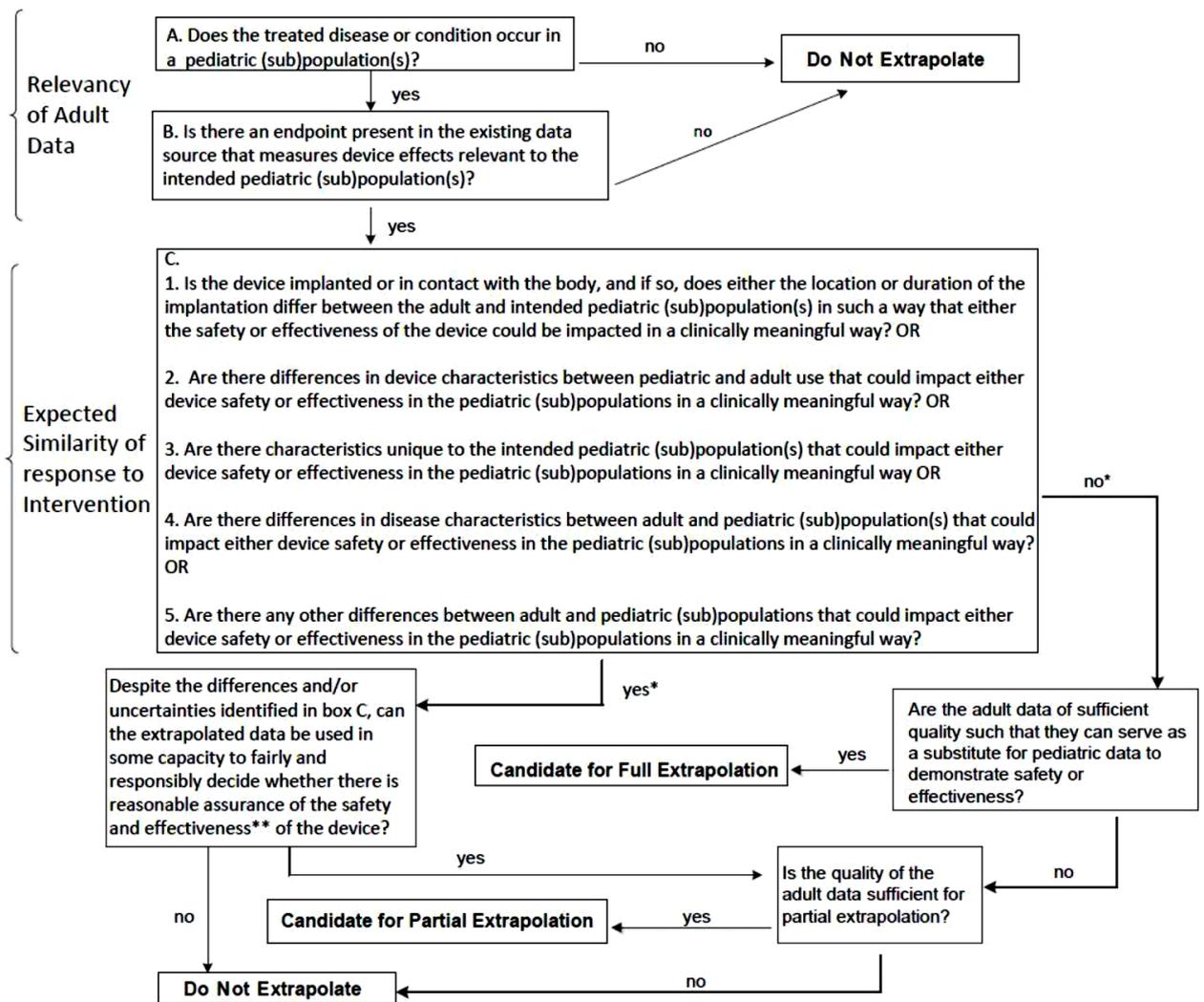


Figura 3. Árvore de decisão de extrapolação de dados para a pediatria [53]

*Se as cinco perguntas na caixa C forem respondidas "não", a direção é "não". Se pelo menos uma das cinco for respondida "sim", a direção é "sim".

As duas primeiras questões têm o objetivo de determinar se a extrapolação deve ou não ser considerada. Neste processo, estas são referidas como perguntas de "relevância" porque a resposta a estas determina se os dados adultos são relevantes para extrapolação.

Pergunta A: A doença ou condição em questão ocorre em subpopulações pediátricas?

Se a resposta for não, a extrapolação de dados adultos não é apropriada. Se a resposta for sim, pode-se prosseguir para a pergunta B. [53]

Pergunta B: Na fonte de dados existe algum *endpoint* que mede os efeitos do dispositivo e que seja relevante para a(s) população(s) pediátrica(s) pretendida(s)?

Se as respostas às perguntas A e B forem afirmativas, deve prosseguir - se para o bloco de questões C, uma vez que as próximas cinco questões são abordadas como um conjunto. As perguntas do bloco C servem para avaliar a "semelhança" e questionam se existem diferenças entre as populações adulta e pediátrica, ou diferenças entre as características do dispositivo para cada população, que podem afetar a segurança e eficácia do dispositivo médico proposto para os doentes pediátricos. Além disso, estas questões servem para determinar se o curso da doença e os efeitos do dispositivo são suficientemente semelhantes em doentes adultos e pediátricos.

Se as cinco perguntas forem respondidas "não" para segurança ou eficácia ou ambas, então a extrapolação completa pode ser considerada. Se alguma das perguntas do conjunto C for respondida "sim", deve-se determinar se os dados adultos fornecem informações úteis para uma extrapolação parcial.[53]

Pergunta C1: O dispositivo é implantável ou está em contato com o corpo e, em caso afirmativo, a localização ou a duração da implantação diferem entre o adulto e a subpopulação(s) pediátrica (s) pretendida (s) de tal forma que a segurança ou a eficácia do dispositivo pode apresentar uma diferença clinicamente significativa?

Se a localização ou a duração da implantação diferirem e se a diferença apresentar impacto na segurança ou eficácia do dispositivo, a extrapolação completa não é viável. No entanto, a extrapolação parcial ainda pode ser considerada se a qualidade dos dados de adultos for suficientemente alta. [53]

Pergunta C2: Existem diferenças nas características do dispositivo a ser usado na população pediátrica comparativamente com o dispositivo usado em adultos? Essas diferenças nas características podem afetar a segurança ou a eficácia do dispositivo na(s) (sub)população(s) pediátrica(s) de uma maneira clinicamente significativa?

Algumas modificações do dispositivo (por exemplo, design e materiais) são feitas para adaptar um dispositivo médico à população pediátrica. Essas modificações podem afetar a segurança ou a eficácia do dispositivo de forma clinicamente significativa. Caso tal se verifique, a resposta à pergunta C2 será sim e nesse caso a extrapolação completa não é viável. No entanto, a extrapolação parcial ainda pode ser viável. [53]

Pergunta C3: Existem características únicas da população pediátrica que podem afetar a eficácia ou a segurança do dispositivo de forma clinicamente significativa, quando usado nesta população?

Para alguns dispositivos médicos é necessário ter em conta algumas considerações especiais características da população pediátrica como por exemplo: o crescimento físico da criança durante o período de desempenho do dispositivo.

Se a resposta à pergunta C3 for sim, a extrapolação completa não é viável. No entanto à semelhança dos casos anteriores a extrapolação parcial ainda pode ser usada em certas circunstâncias. [55]

Pergunta C4: Existem diferenças nas características da doença entre adultos e a população pediátrica que podem afetar de uma forma clinicamente significativa a segurança ou a eficácia do dispositivo?

Podem haver diferenças nas características da doença entre adultos e crianças e estas podem afetar o desempenho do dispositivo. A prevalência ou a gravidade das características da doença podem diferir entre adultos e crianças, ou o curso natural da doença pode ser diferente.

Se a resposta à pergunta C4 for sim, a extrapolação completa não é viável. No entanto, como descrito acima, a extrapolação parcial ainda pode ser viável em certas circunstâncias. [55]

Pergunta C5: Existem outras diferenças entre adultos e subpopulação pediátrica que podem afetar a eficácia do dispositivo ou a segurança de forma clinicamente significativa?

Esta questão permite considerar outras diferenças que não são abordadas pelas quatro primeiras questões do bloco C.

Se todas as respostas às perguntas do bloco C forem "não", e se os dados recolhidos de ensaios clínicos em adultos forem de qualidade suficientemente alta, pode-se considerar a extrapolação total, e é possível que não seja necessário nenhum dado pediátrico para considerar a aprovação da indicação pediátrica para o dispositivo médico em questão.

Caso a resposta a qualquer ou a todas as questões do bloco C for "sim", a decisão sobre se a extrapolação parcial é apropriada dependerá de se é possível obter dados pediátricos prospetivos e / ou se é possível a construção de um modelo estatístico apropriado de forma a prever de forma confiável os dados.

Se for determinado que os dados clínicos existentes não podem ser utilizados para concluir que existe uma garantia razoável de eficácia e/ou segurança, a hipótese de extrapolação deve ser rejeitada. [55]

Fatores que podem limitar a extrapolação de dados

Alguns fatores podem impedir ou limitar a extrapolação dos dados recolhidos em ensaios clínicos com adultos, nomeadamente:

- Pouco conhecimento da doença ou condição na população pediátrica;
- A fase do crescimento pode afetar a segurança na população pediátrica;
- A prática médica corrente pode ter sido alterada desde que foram realizados ensaios para obter a aprovação do dispositivo médico na população adulta e dessa forma os dados obtidos para a aprovação já não estão atualizados;
- Os modelos estatísticos disponíveis podem não conseguir ter em conta as diferenças entre as populações; [54]

A extrapolação adiciona alguma incerteza relativamente à eficácia e segurança do dispositivo médico, e que é tida em conta na avaliação por parte da entidade reguladora competente. Tanto na extrapolação total como na extrapolação parcial, persiste sempre alguma incerteza, mesmo que sejam usados modelos estatísticos que tenham em conta diferenças entre as populações e que aumentem a precisão das inferências. A extensão dessa incerteza depende das diferenças identificadas entre as duas populações, no que diz respeito ao dispositivo médico, bem como à qualidade dos dados extrapolados. [54]

3.3 Metodologias Estatísticas para a Extrapolação Parcial

Quando é determinado que o uso da extrapolação de dados é apropriado, existem várias opções de como extrapolar os dados recolhidos em adultos. As opções disponíveis variam entre se é necessário um estudo prospetivo com doentes pediátricos ou se é possível adquirir dados pediátricos robustos de outras formas, tais como: estudos prévios realizados ou dados de estudos pediátricos descritos na literatura. [57] A abordagem *bayesiana*, utilizada em extrapolação de dados, combina formalmente as informações prévias com as informações atuais. O fundamento da teoria *bayesiana* é considerar a informação prévia e os resultados que são obtidos dos ensaios como parte de um fluxo contínuo de dados, em que as inferências são atualizadas sempre que novos dados se tornam disponíveis, ou seja, aprende-se com a evidência à medida que esta se acumula. [58]

No caso dos dispositivos médicos, a informação prévia está frequentemente disponível a partir de ensaios clínicos com o DM na população adulta e nesse caso a informação prévia é baseada em evidências empíricas. [57]

Um plano de desenvolvimento clínico pediátrico de um dispositivo médico que emprega a abordagem *bayesiana* deve ter em consideração os seguintes pontos:

- compreender a doença em questão, a semelhança desta entre adultos e crianças e sua incidência e prevalência em crianças;
- compreender as diferenças de resposta esperadas ao uso do dispositivo médico em crianças, se houverem;
- ter em conta a possibilidade de obter informações de estudos anteriores (em adultos) e especificar a extensão adequada desse “empréstimo” de dados, conforme determinado pela qualidade do estudo e/ou semelhança das várias fontes de dados e opinião de especialistas;
- otimização do tamanho da amostra do ensaio clínico através do melhor uso de dados anteriores; [57],[58]

A abordagem *bayesiana* é a forma cientificamente válida de combinar a informação prévia com os dados gerados. [59] Recorrendo ao método estatístico *bayesiano*, é necessário tomar decisões em relação à informação prévia a utilizar e é posteriormente necessário justificar essas opções às entidades reguladoras. [60]

PARTE IV - CASO DE ESTUDO: DISPOSITIVO MÉDICO - LMA FASTRACH™ ETT

4.1 O Sistema Respiratório - Visão Geral

A respiração é um mecanismo automático, fundamental para manter o bom funcionamento do organismo e essencial para a vida. A inspiração ocorre assim que o reservatório pulmonar se dilata, seguindo-se uma grande diminuição da pressão no interior, pelo que o ar exterior entra para os pulmões. O aumento do reservatório pulmonar ocorre através da contração do diafragma que permite o alongamento do diâmetro vertical da caixa torácica, e da contração dos músculos intercostais externos, que elevam a extremidade anterior das costelas, aumentando as dimensões do tórax. A expiração, que consiste na saída de ar dos pulmões, ocorre de forma passiva, pois a atividade muscular não intervém. Para a expiração, os pulmões retraem-se e intervêm ainda a força elástica das cartilagens costais e a das paredes abdominais. [61]

Do sistema respiratório fazem parte vários constituintes, brevemente descritos a seguir:

O nariz é uma cavidade óssea e cartilaginosa, que se divide por um septo central, dando origem a duas fossas. Cada fossa nasal tem uma abertura anterior denominada por narina, e uma abertura posterior, que permite a comunicação com a faringe. A parte superior das fossas nasais é formada pela lâmina crivada do etmoide.

A faringe fica situada posteriormente às cavidades bucal e nasal. Permite a passagem do ar e do bolo alimentar, mas nunca em simultâneo, uma vez que o ato da deglutição inibe a atividade respiratória. À semelhança da laringe, a faringe é um componente do sistema respiratório e também do sistema digestivo. Situa-se na parte anterior do pescoço e é composta por várias cartilagens, nomeadamente, tiróide, cricóide, aritnóide e epiglote.

A traqueia é um canal cilíndrico rígido, com cerca de 15-20 anéis cartilagosos incompletos na parte posterior, localiza-se em continuação à laringe e bifurca-se inferiormente em dois brônquios (cada um dos quais dirige-se para um pulmão no qual penetra).

A constituição dos brônquios não difere da traqueia. Estes, no interior dos pulmões, vão-se ramificando em brônquios progressivamente com menor calibre, e terminam em canalículos muito finos, os bronquíolos, que se conectam com os alvéolos pulmonares. [62]

Os pulmões são um par de órgãos constituídos por tecido esponjoso denominado parênquima pulmonar. Estes, localizam-se em ambos os lados do tórax (desde a base do pescoço até ao diafragma) e são indispensáveis para permitir que ocorram as trocas gasosas,

de forma ao organismo receber oxigênio e eliminar o dióxido de carbono, o gás residual do metabolismo celular. Os pulmões apresentam individualmente uma forma semelhante a um semicone vertical, com uma base, um ápice voltado para cima, uma face externa, convexa, em relação com as costelas e uma face interna côncava. No centro encontra-se o hilo pulmonar, que consiste numa zona de passagem de órgãos que entram e saem do pulmão. Os pulmões estão cobertos pela pleura visceral que forma invaginações nos pulmões as quais são denominadas fissuras. Existem 2 fissuras completas no pulmão direito e 1 fissura completa no pulmão esquerdo. Isto leva a que o pulmão direito apresente 3 lobos e o pulmão esquerdo apresenta 2 lobos. [61]

Existe uma estreita relação entre a árvore brônquica e a anatomia da vasculatura pulmonar. A artéria pulmonar principal origina-se no ventrículo direito e divide-se em 2 ramos. A arborização das artérias pulmonares varia entre o lado direito e esquerdo, mas divide-se principalmente em artérias tronco, lobar, segmental e subsegmental, que geralmente seguem os ramos da árvore brônquica. [62]

Na seguinte figura observa-se uma representação esquemática da constituição geral do sistema respiratório.

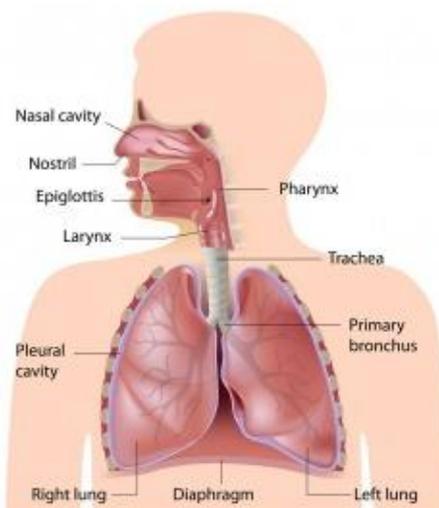


Figura 4. Representação esquemática do sistema respiratório

Fonte: <http://pedilung.com/pediatric-lung-diseases-disorders/anatomy-of-a-childs-lung/> [Acedido a 13.02.2018]

4.2 Especificidades Anatômicas e Fisiológicas do Sistema Respiratório Pediátrico

A anatomia do pulmão de uma criança é muito semelhante à de um adulto, no entanto existem algumas diferenças importantes que devem ser tidas em conta. As costelas em lactantes e crianças pequenas estão orientadas mais horizontalmente comparativamente com as costelas nos adultos e a cartilagem é mais flexível em crianças, tornando a parede

torácica menos rígida. Isso pode permitir que a parede torácica se retraia durante episódios de dificuldade respiratória e diminua o volume corrente. Os músculos intercostais não estão totalmente desenvolvidos até que a criança atinga a idade escolar. Isso pode dificultar a elevação da caixa torácica, especialmente quando está deitada. [63]

Uma das diferenças anatômicas mais óbvias entre um adulto e a criança é a língua. A língua de uma criança é maior do que o adulto, em relação à proporção de espaço livre na orofaringe, levando a uma probabilidade significativa de oclusão das vias aéreas. Este é o principal fundamento para as crianças maioritariamente respirarem pelo nariz, pois assim o fluxo de ar é direto.

As amígdalas e adenoides nas crianças apresentam maior tamanho, relacionado com a produção de anticorpos. A traqueia de uma criança é muito mais flexível e de menor diâmetro do que a de um adulto e tem anéis traqueais imaturos. A flexibilidade aumentada da traqueia pode ser problemática num doente pediátrico, pois a hiperextensão ou hiperflexão do pescoço podem levar à oclusão completa ou parcial da via aérea. O menor diâmetro da traqueia permite apenas um reduzido inchaço antes de ocorrer um comprometimento significativo do fluxo de ar. [64]

A epiglote na população pediátrica é maior e apresenta marcadamente a forma de “U”, tornando mais difícil o controlo do tubo endotraqueal, durante a intubação nesta população.

A posição da laringe adulta é aproximadamente ao nível da quarta ou quinta vértebras cervicais, enquanto que a laringe pediátrica está aproximadamente ao nível da primeira ou segunda vértebras cervicais. [64]

Na população pediátrica, os tecidos do trato respiratório são muito delicados e produção de muco reduzida. As obstruções do trato respiratório ocorrem com maior frequência devido ao reduzido calibre das vias aéreas.

As crianças também têm taxas respiratórias mais elevadas que os adultos, tornando-os mais suscetíveis a agentes patogénicos presentes no ar. [63]

4.3 Ventilação Mecânica

4.3.1 Ventilação Mecânica Não Invasiva

A ventilação mecânica não invasiva (VNI), também denominada por ventilação não invasiva de pressão positiva (VNPP), consiste na aplicação de um suporte ventilatório sem recorrer a métodos invasivos, evitando desta forma as complicações associadas à ventilação mecânica invasiva. [65]

Existem dois tipos de VNI, a ventilação por pressão negativa e a ventilação por pressão positiva. A ventilação não invasiva por pressão negativa, atualmente já não é usada, esta consistia em aplicar uma pressão negativa no tórax da pessoa que necessitava de ventilação e assim mimetizando a inspiração, induzia a expiração passivamente. A ventilação por pressão positiva na via aérea é a modalidade usada desde a década de 80. [65]

A VNI é usada com bons resultados em patologias como doenças pulmonares crônicas obstrutivas e doenças neuromusculares. No contexto hospitalar, a VNI pode ser aplicada a determinadas situações agudas como exacerbações da doença pulmonar obstrutiva crônica, na asma e na insuficiência respiratória, entre outras. [66]

Na VNI o circuito de ar é aberto, contrariamente à Ventilação Mecânica Invasiva (VMI). As fugas de ar são em parte intencionais e estas ocorrem por um orifício que se encontra no tubo que está conectado ao doente. Este mecanismo serve para eliminar o CO₂. As perdas de ar não intencionais, ocorrem maioritariamente devido a desajustes da máscara à face pelo que neste caso é preciosa a colaboração do doente. Assim, esta técnica não pode ser utilizada em pessoas que não se encontrem em plena consciência. [65]

As máscaras nasais (figura 5) ou faciais (figura 6) são dispositivos médicos frequentemente utilizados para a aplicação da VNI em contexto hospitalar. A máscara nasal é mais confortável para o doente, porém a libertação de ar pela boca pode limitar o seu uso em alguns doentes.

Deste procedimento, podem decorrer alguns eventos adversos, geralmente não graves, nomeadamente: secura das mucosas, congestão nasal, eritema e úlcera de pressão no dorso do nariz. [65]

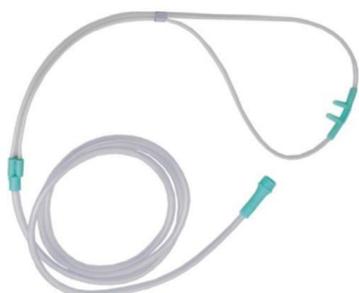


Figura 5. Exemplo de Cânula

Fonte: <https://www.indiamart.com/proddetail/nasal-cannula-adult-13974514373.html> [Acedido a 13.02.2018]



Figura 6. Exemplo de Máscara Facial

Fonte: <http://www.lumiarsaude.com.br/mascaras/oronasal-facial/-resmed> [Acedido a 13.02.2018]

Uma vez que a utilização da VNI mantém a via aérea intacta, neste caso, os mecanismos de defesa das vias aéreas estão preservados, permitindo ao doente a eliminação das secreções de forma fisiológica, a fala e a deglutição. Assim, esta técnica comparativamente com a Ventilação Invasiva é mais confortável para o doente, e está também associada a uma menor necessidade de sedação do doente e a uma menor incidência da atrofia dos músculos respiratórios, sendo de realçar a facilidade na aplicação da técnica e no desmame. O recurso à VNI diminui o tempo e os custos hospitalares de internamento. [67],[68]

A introdução de ventilação não invasiva na prática clínica pediátrica veio tentar atenuar a limitação da intubação de crianças com insuficiência respiratória aguda e / ou exacerbação de insuficiência respiratória crónica, além disso a VNI permite reduzir o tempo que as crianças permanecem nas unidades de cuidados intensivos, após extubação. Ao evitar-se a intubação endotraqueal, reduzem-se os danos na traqueia, cordas vocais e o risco de infeções do trato respiratório inferior. No entanto, nem todas as situações clínicas podem ser resolvidas com VNI, estando geralmente a VMI alocada a situações mais graves. [67],[68]

4.3.2 Ventilação Mecânica Invasiva

Contrariamente ao apresentado acima, neste tipo de ventilação mecânica, o procedimento é invasivo. O acesso às vias aéreas para a ventilação mecânica invasiva, pode ocorrer por:

- Intubação Nasotraqueal: indicada em doentes sem abertura adequada da boca ou quando o acesso à traqueia não é possível por via oral, ex. tumores de cavidade oral;
- Cricotireotomia: procedimento que consiste no acesso das vias aéreas através da membrana cricotiróidea indicada para situações de urgência em que não são possíveis as intubações naso e endotraqueal, por exemplo, fraturas extensas de face;
- Traqueostomia: indicada para substituir a intubação quando ultrapassa 10 dias e não há previsão de suspensão da VMI, ou para doentes sem nível de consciência adequada e que necessitem de aspiração de secreções pulmonares;
- Intubação endotraqueal: mais usada e indicada em doentes com abertura adequada da boca; [69]

A intubação endotraqueal pode ser feita em situações de urgência, como por exemplo no edema de glote, ou eletivamente, como nas cirurgias que requerem anestesia geral. Regra geral, as indicações, em quadros patológicos para intubação endotraqueal são: paragens

cardiorrespiratórias, insuficiência respiratória grave, obstruções das vias aéreas, presença de secreções pulmonares muito abundantes, entre outras. [69]

As complicações pós-intubação endotraqueal têm causas e gravidade muito diversas, e dependem também do tempo de intubação, quanto maior o tempo de intubação maior será o risco de estas existirem. Ocorrem por vezes, fratura de dentes, luxação da mandíbula, trauma de partes moles das vias aéreas, podendo resultar em hemorragia; [69]

A VMI faz uso de vários dispositivos médicos, de entre os quais pretendo destacar o tubo endotraqueal. A seguir é apresentada a informação que consta no manual de instruções de um tubo endotraqueal, com explicação detalhada dos procedimentos de intubação.

4.4 LMA Fastrach™ ETT e Máscara LMA Fastrach™ – Teleflex

O LMA Fastrach™ Tubo Endotraqueal (ETT) foi idealizado para ser usado conjuntamente com a máscara LMA Fastrach™. É constituído por um tubo com um cuff e um conector de 15 mm. É um dispositivo médico com marcação CE e cujo fabricante é a Teleflex Medical. [70]

O LMA Fastrach™ ETT apresenta um balão piloto com uma válvula e uma ponta apropriada para atravessar as cordas vocais sem causar trauma. O LMA Fastrach™ ETT tem marcas de profundidade para se saber qual é a distância até à ponta distal da via aérea e estas servem de referência durante a intubação. Todo o dispositivo médico é radiopaco e é fabricado em silicone reforçado com arame. A Teleflex Medical recomenda que este tubo endotraqueal, reutilizável, seja utilizado no máximo 10 vezes antes de ser destruído, sendo a autoclavagem por vapor o único método apropriado para a esterilização. [70],[71]

O LMA Fastrach™ ETT pode ser usado na intubação traqueal em associação com a máscara LMA Fastrach™ ou para intubação convencional através de laringoscopia direta ou indireta.

Na figura 7 encontra-se representada a máscara LMA Fastrach™ e tubo endotraqueal LMA Fastrach™, com legenda dos respetivos componentes.

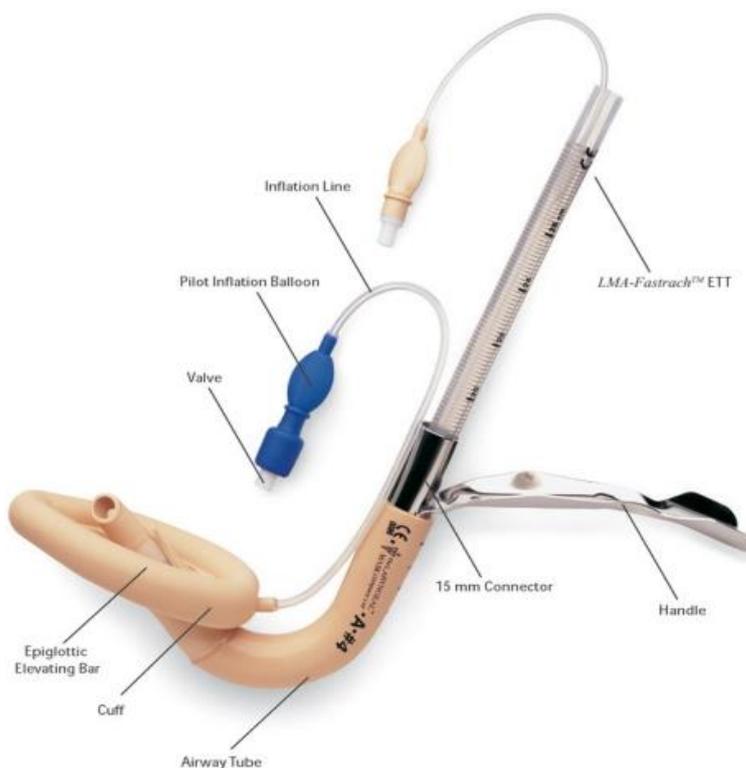


Figura 7. LMA Fastrach™ ETT e máscara LMA Fastrach™

Fonte: <http://westjem.com/case-report/lingual-ischemia-from-prolonged-insertion-of-a-fastrach-laryngeal-mask-airway.html> 18.02.2018 [Acedido a 16 fevereiro 2018]

Preparação para utilização

Segundo o manual de instruções, a escolha do tamanho correto do LMA Fastrach™ ETT deve ser:

- Tamanho 3: Crianças de 30 kg a 50 kg;
- Tamanho 4: Adultos de 50 kg a 70 kg;
- Tamanho 5: Adultos de 70 kg a 100 kg;

Antes do dispositivo ser utilizado, é importante realizar determinados procedimentos por forma a verificar se a sua utilização é segura. Caso se verifique alguma falha nesses testes pré-utilização, o dispositivo não deve ser utilizado.

1. Deve-se começar por esvaziar o *cuff* e posteriormente insuflar totalmente a válvula e o *cuff* de forma a verificar a sua integridade.
2. É necessário observar a via aérea do tubo, verificando se o *cuff* e o balão não apresentam quaisquer resíduos/fugas e que não estão danificados.
3. É preciso assegurar que o conetor está ligado ao LMA Fastrach™ ETT. [71]

Concluídas as verificações pré-utilização, deve-se preparar a inserção do tubo endotraqueal, começando por posicionar o conetor no interior do LMA Fastrach™ ETT antes

da aplicação de lubrificante na extremidade distal do tubo. Previamente ao processo de intubação, deve retificar-se que todas as próteses dentárias amovíveis foram removidas do doente. [71]

Processo de Intubação com o LMA Fastrach™ ETT e a máscara LMA fastrach™

Em seguida, é descrito o método de intubação utilizando o LMA Fastrach™ ETT com a máscara LMA Fastrach™.

1. Começar por esvaziar o cuff do LMA Fastrach™ ETT antes de o introduzir no tubo da via aérea da máscara LMA Fastrach™.
2. Passar o LMA Fastrach™ ETT pelo tubo da via aérea LMA Fastrach™ e distribuir o lubrificante ao longo da haste do tubo endotraqueal.
3. Posicionar a linha longitudinal do LMA Fastrach™ ETT de modo a ficar virada para a pega da máscara LMA Fastrach™ e de seguida, inserir com suavidade o LMA Fastrach™ ETT pelo tubo da via aérea do dispositivo. O LMA Fastrach™ ETT não deve passar mais de 15 cm além do marcador de profundidade transversal. A ponta do LMA Fastrach™ ETT não deve entrar na abertura da máscara.
4. Segurar firmemente na pega e elevar o dispositivo médico de forma a para movimentar alguns milímetros a laringe para a frente, para melhorar a vedação.
5. Fazer deslizar o LMA Fastrach™ ETT pela LMA Fastrach™ mais 1,5 cm após a marca dos 15 cm. Se não for sentida resistência, deve-se continuar a fazer avançar o LMA Fastrach™ ETT enquanto se segura o dispositivo firmemente até à conclusão da intubação.
6. Por fim, insuflar o cuff do LMA Fastrach™ ETT e confirmar a intubação através de meios convencionais (ex.CO₂ corrente no fim da expiração). [71]

Remoção da máscara LMA Fastrach™ após a intubação traqueal

A remoção da máscara LMA Fastrach™ é recomendada após intubação, no entanto, os riscos de manutenção desta devem ser ponderados em relação aos eventuais riscos associados à manobra de remoção do dispositivo. É necessário ter em atenção que poderá ocorrer o deslocamento do LMA Fastrach™ ETT (extubação acidental) se o procedimento de remoção da máscara LMA Fastrach™ não for realizado corretamente. [71]

Investigação clínica com o ETT Fastrach™ e LMA Fastrach™

Após pesquisa pelos termos “LMA Fastrach™ ETT e máscara LMA Fastrach™” no portal “clinicaltrials.gov” surgiram apenas 2 resultados, ambos ensaios clínicos, tendo um

destes os resultados divulgados. A informação destes ensaios clínicos encontra-se descrita com mais detalhe seguidamente.

ClinicalTrials.gov Identificador: NCT01656967 [72]

Título: Intubação ótica via AMBU Aura-I VS Intubação cega via LMA Fastrach – Ensaio clínico randomizado prospetivo

Promotor: Centro de Saúde e Ciências da Universidade do Texas, Houston

Tipo: Ensaio clínico, aberto, randomizado e de braços paralelos

Sinopse: O objetivo deste estudo é comparar dois dispositivos médicos, o Ambu® Aura-I e a máscara LMA Fastrach em relação ao tempo de intubação, facilidade de inserção, propriedades de vedação, taxa de sucesso de intubação, morbidades causadas pela intubação nas vias aéreas e conforto do doente.

População Alvo: 66 doentes de ambos os sexos, com idades compreendidas entre os 18 e os 80 anos, submetidos a anestesia geral para cirurgia eletiva. Excluía-se deste ensaio clínico, pessoas que apresentassem algum constrangimento prévio na via aérea.

Braços: A - AMBU Aura-I/aScope 2

B - LMA Fastrach

Data de inicio e fim do estudo: julho 2010 – janeiro 2013

Neste ensaio clínico a média de idades das pessoas randomizadas foi de 42,1 anos. 58,5 % dos participantes eram do sexo masculino e 41,5% do sexo feminino.

Resultados: Nas 4 tabelas seguintes são apresentados os resultados divulgados em relação aos parâmetros em análise no ensaio clínico, nomeadamente: tempo médio de intubação, tempo médio de inserção do ETT, número de doentes com intubações bem-sucedidas, número de doentes em que a inserção do ETT foi bem-sucedida à 1ª tentativa.

	AMBU Aura-I/a Scope 2	LMA Fastrach
Número de doentes em cada braço	29	31
Tempo médio de intubação	86.9 s	52.1s

Tabela 5. Comparação entre AMBU Aura-I/a Scope 2 e LMA Fastrach em relação ao tempo médio de intubação.

	AMBU Aura-I/a Scope 2	LMA Fastrach
Número de doentes em cada braço	29	31
Tempo médio de inserção do ETT	60.9 s	23.1s

Tabela 6. Comparação entre AMBU Aura-I/a Scope 2 e LMA Fastrach em relação ao tempo médio de inserção do Tubo Endotraqueal.

	AMBU Aura-I/a Scope 2	LMA Fastrach
Número de doentes em cada braço	33	33
Número de doentes com intubações bem-sucedidas	29	31

Tabela 7. Comparação entre AMBU Aura-I/a Scope 2 e LMA Fastrach em relação ao número de doentes com intubações bem-sucedidas.

	AMBU Aura-I/a Scope 2	LMA Fastrach
Número de doentes em cada braço	32	33
Número de doentes em que a inserção do ETT foi bem-sucedida à 1ª tentativa	26	27

Tabela 8. Comparação entre AMBU Aura-I/a Scope 2 e LMA Fastrach em relação ao número de doentes com intubações bem-sucedidas na primeira tentativa.

Após análise dos resultados, concluiu-se que globalmente a LMA Fastrach apresenta melhor performance comparativamente com a AMBU Aura-i/a Scope 2. Tanto o tempo de inserção do tubo endotraqueal, como o tempo total de intubação é substancialmente menor no Braço B. Além disso, o número de inserções bem-sucedidas com a LMA Fastrach, apesar de próximas consegue ultrapassar com a AMBU Aura-I/a Scope 2.

ClinicalTrials.gov Identificador: NCT03109678 [73]

Título: Comparação entre a LMA FASTERACH™ e a LMA Ambu Aura-i™

Promotor: Asklepios Kliniken Hamburg GmbH

Tipo: Ensaio clínico, aberto, randomizado e de braços paralelos

Sinopse: A máscara de intubação laríngea Fastrach TM é considerada o *gold standard* para intubação via máscara laríngea. Neste estudo a máscara de intubação laríngea Fastrach TM é comparada com a nova, máscara de intubação laríngea Ambu Aura-i™, de baixo custo.

População alvo: 80 doentes de ambos os sexos, com idades compreendidas entre os 15-80 anos, que irão receber anestesia geral para uma cirurgia planeada.

Braços:

A - Experimental: *Aura-i / Rüsch - Blind tracheal intubation: Combination of laryngeal mask Ambu Aura-i™ with Rüsch Super Safety Silk™ tracheal tube.*

B - Experimental: *Aura-i / LMA ETT - Blind tracheal intubation: Combination of laryngeal mask Ambu Aura-i™ with LMA ETT™ tracheal tube.*

C - Experimental: *Fastrach / Rüsch - Blind tracheal intubation: Combination of laryngeal mask Fastrach™ with Rüsch Super Safety Silk™ tracheal tube*

D - Experimental: *Fastrach / LMA ETT - Blind tracheal intubation: Combination of laryngeal mask Fastrach™ with LMA ETT™ tracheal tube*

Data de inicio e fim: julho 2011 - março 2012

Resultados: Sem resultados publicados.

É possível desta forma concluir que os dispositivos médicos LMA Fastrach™ ETT e máscara LMA Fastrach™, apesar de no seu manual de instruções indicar que podem ser utilizados em crianças, não nos foi possível encontrar registos de ensaios clínicos em pediatria tendo os dois ensaios clínicos encontrados como objetivo estabelecer comparações com outros dispositivos médicos.

4.5 Investigação Clínica com Tubos Endotraqueais

Uma vez que não foram encontrados ensaios clínicos na plataforma “clinicaltrials.gov” com o tubo endotraqueal especificado neste trabalho e para compreender que investigação clínica é realizada com os ETT na população pediátrica foi feita uma revisão dos estudos presentes na plataforma anteriormente mencionada, “clinicaltrials.gov”, com o termo “endotracheal tube” conjuntamente com a aplicação do filtro “child”.

A minha escolha para o caso de estudo recai sobre um dispositivo médico para intubação uma vez que os pulmões correspondem aos últimos órgãos a tornarem-se maduros durante a gestação. Assim, quando um bebé nasce antes do tempo, geralmente necessita de ser intubado ou para oxigenação ou devido a alguma complicação. Dadas as extremas diferenças, entre um recém-nascido prematuro e um adulto, a utilização dos tubos endotraqueais deveria ser suportada na evidência recolhida nesta população. A análise seguinte teve como finalidade compreender se os tubos endotraqueais são alvo de investigação nesta população ou se os dados são extrapolados a partir de outras populações.

Dos 171 resultados que surgiram da pesquisa, 91 foram excluídos da análise uma vez que não se enquadravam no pretendido e como tal foram alvo de análise detalhada 80 estudos. Os 91 estudos que não foram alvo de análise detalhada apresentavam o propósito de medir *outcomes* primários que não estavam relacionados com propriedades do tubo endotraqueal, como por exemplo: diferentes pré-medicações para intubação endotraqueal, comparação de anestésias, comparação de surfactantes, comparação de laringoscópios, laringoscopia direta vs indireta, medicação para alívio de sintomas pós-extubação, prevenção de pneumonias associadas à ventilação, entre outras.

Dos 80 estudos analisados, os parâmetros tidos em conta foram: o ano de registo do estudo, o estado atual do estudo, o tipo de estudo, o promotor, o número de doentes previstos incluir, as idades pretendidas como critério de inclusão e o *outcome* primário. Os dados estão detalhados nos gráficos abaixo.

Em relação ao primeiro parâmetro analisado, ao longo dos últimos anos têm-se verificado um aumento do número de novos estudos por ano com tubos endotraqueais na população pediátrica podendo refletir uma consciencialização para importância da realização de estudos com este tipo de dispositivos na população pediátrica e não apenas a extrapolação de dados recolhidos na população adulta com os dispositivos. Tal como indicado na figura 8, o pico do número de ensaios com ETT em pediatria ocorreu no ano passado, em 2017 (n=15). Acredita-se que futuramente o número de ensaios clínicos e estudos observacionais com dispositivos médicos envolvendo a população pediátrica tenderá a aumentar, cada vez mais.

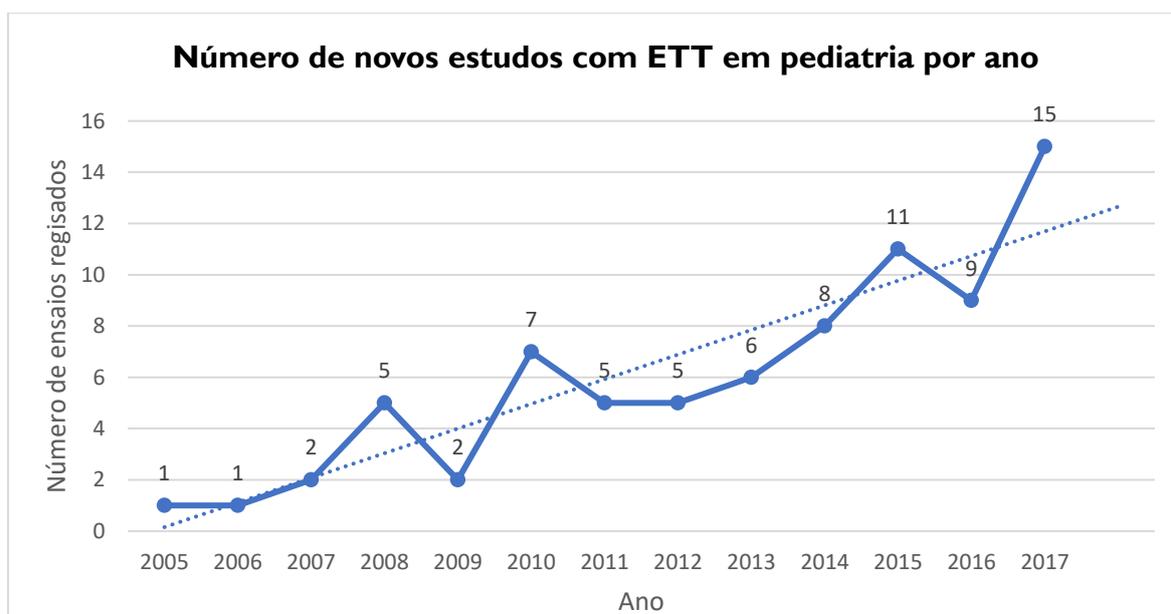


Figura 8. Número de estudos com ETT em pediatria registados por ano no ClinicalTrial.gov

No que diz respeito ao segundo parâmetro avaliado, ou seja, o estado dos estudos, 51% dos estudos encontram-se atualmente completos, isto é, os doentes já não se encontram sob procedimentos do estudo. Destes, 44% ainda não têm os dados disponíveis, ou seja, os resultados ainda não estão publicados na plataforma *clinicaltrials.gov*. Apenas 7% dos estudos já têm a sua análise estatística publicamente divulgada.

Atualmente, 33% dos estudos encontra-se ativos e 25% estão a recrutar doentes, sendo que 4% dos estudos se encontram a recrutar mais seletivamente, a este tipo de recrutamento seletivo atribui-se o nome de “recrutamento por convite”, ou seja, os participantes são selecionados de um grupo previamente definido pelos Investigadores, não estando estes estudos abertos a todos os que atendem aos critérios de elegibilidade. 8% dos estudos apresentam o recrutamento fechado uma vez que já foi atingido o número de doentes pretendidos. Neste último caso, os doentes que integram os estudos encontram-se sob os procedimentos do mesmo, mas novos doentes já não podem entrar.

1 estudo foi terminado antes do tempo previsto e não vai recomeçar. Os doentes não se encontram em tratamento.

2 estudos foram removidos, ou seja, terminaram antes de recrutar o primeiro participante.

Por fim, 11 dos estudos encontra-se com estado atual “desconhecido”, ou seja, tratam-se de estudos em que já passou a data prevista para estarem completos e nos quais não houveram atualizações ao seu estado nos últimos 2 anos, nem os seus resultados foram divulgados. A informação encontra-se graficamente apresentada na figura 9.

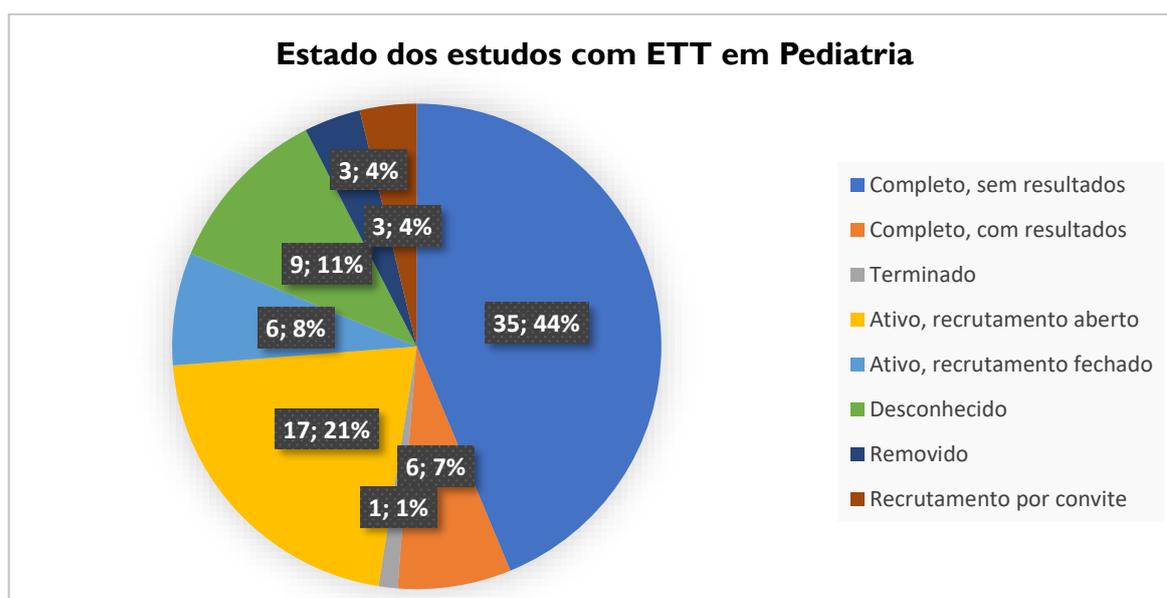


Figura 9. Estado dos estudos com ETT em pediatria registados no ClinicalTrial.gov

No que concerne ao terceiro parâmetro de análise, a classificação dos estudos, tal como indicado na figura 10, verifica-se uma maioria dos estudos interventivos (n=44), em relação aos estudos observacionais (n=36).

Dentro da categoria dos estudos interventivos, e como já era de esperar pela dificuldade de ocultação, com dispositivos médicos, há um número consideravelmente elevado de estudos abertos (n=19), onde é conhecido por toda a equipa e inclusive pelo doente e cuidador, a qual dos braços do ensaio o doente foi alocado.

Nos estudos interventivos fechados (n=25), a ocultação é por vezes apenas em relação ao doente, ou ao avaliador dos dados e muito raramente da equipa de investigação.

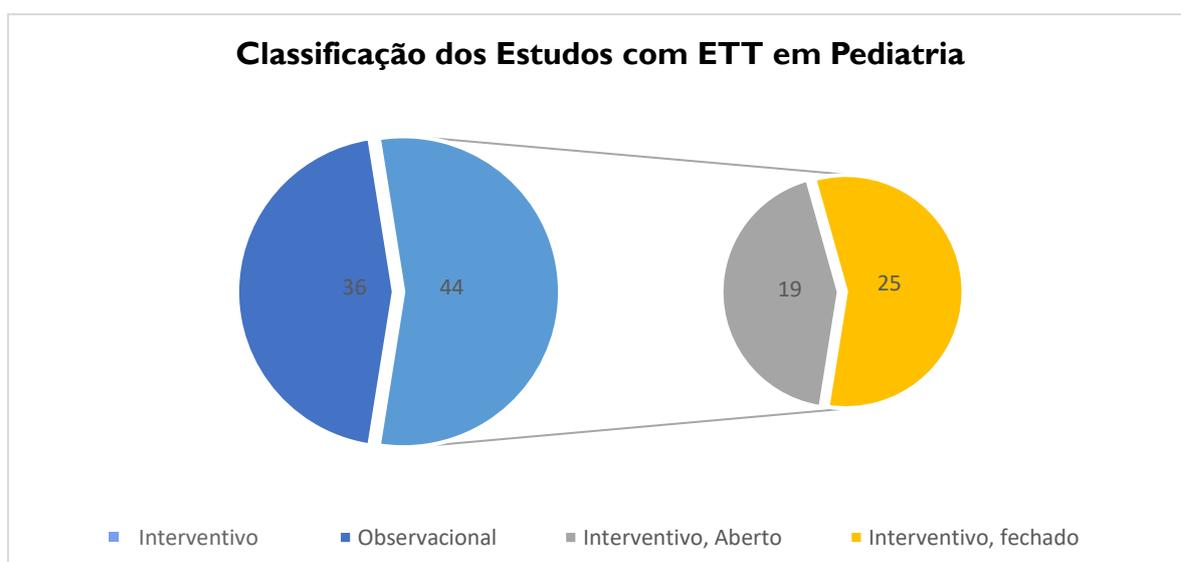


Figura 10. Classificação dos estudos com ETT em pediatria registados no ClinicalTrial.gov

Na figura 11 podemos observar que os promotores dos 80 estudos com ETT na população pediátrica analisados, que corresponde ao quarto parâmetro desta avaliação, são na maioria Hospitais (n= 48) e seguidamente Universidades, (n=27). A grande parte dos hospitais e universidades que atuam como entidades promotoras destes estudos localizam-se no Continente Americano (n=39), nomeadamente nos EUA (nos estados de Indiana, Ohio, Colorado, Texas, Chicago, Arizona, Nova York e Virgínia), no Canadá, no Brasil e na Colômbia.

De seguida, o Continente Europeu conta também com um número elevado de promotores destes estudos, (n= 21) em países como Alemanha, Noruega, Inglaterra, França, Suíça e Turquia (país euro-asiático).

Alguns promotores encontram-se no continente asiático (n=13), especificamente na Tailândia, Indonésia, China, Coreia, Israel, Arábia Saudita e Singapura.

No caso dos estudos que têm hospitais como Promotores, as equipas de investigação são na sua maioria do departamento de anesthesiologia.

Dos estudos avaliados, apenas 5 apresentam como promotores entidades distintas de Hospitais e Universidades, nomeadamente: *Samsung Medical Center*, *Chiesi Farmaceutici S.p.A*, *Fondazione per la Ricerca Ospedale Maggiore*, *Canadian institute of health research (CIHR)* e *Asklepius kliniken hamburg GmbH*.

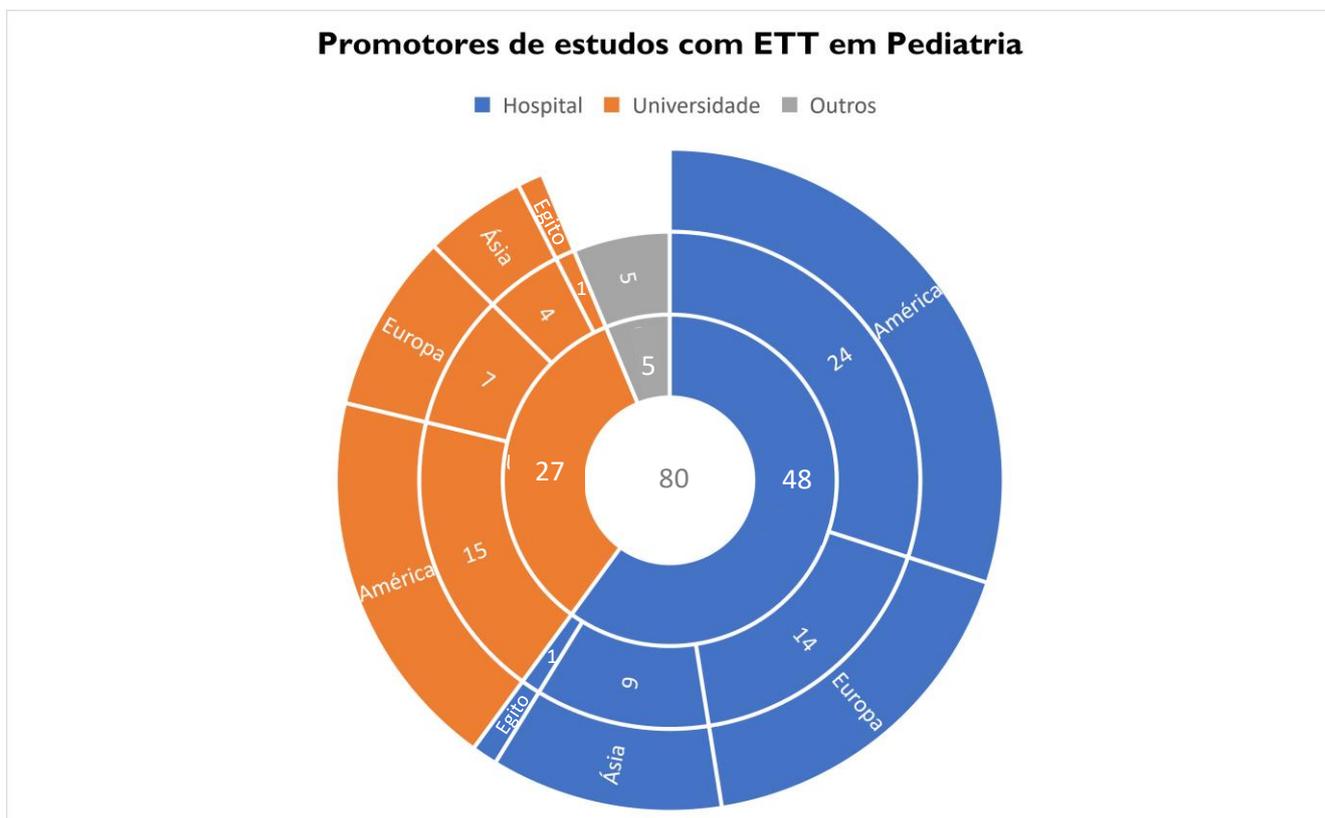


Figura 11. Promotores dos estudos com ETT em Pediatria registados no ClinicalTrial.gov

Em relação ao quinto parâmetro de análise, o número de doentes que constitui a população alvo de recrutamento (figura 12), como já foi abordado anteriormente, nos ensaios clínicos com dispositivos médicos não é espectável um número tão elevado de doentes comparativamente com os estudos/ensaios clínicos com medicamentos. Tal como podemos observar na figura 12 a grande maioria dos estudos tem como objetivo de inclusão até 100 doentes. O estudo com objetivo de inclusão > 10 000 doentes, representado no gráfico da figura 12 é observacional retrospectivo.

Dos 80 estudos analisados, a maioria (n=60) pretende incluir entre 50 a 1000 doentes.

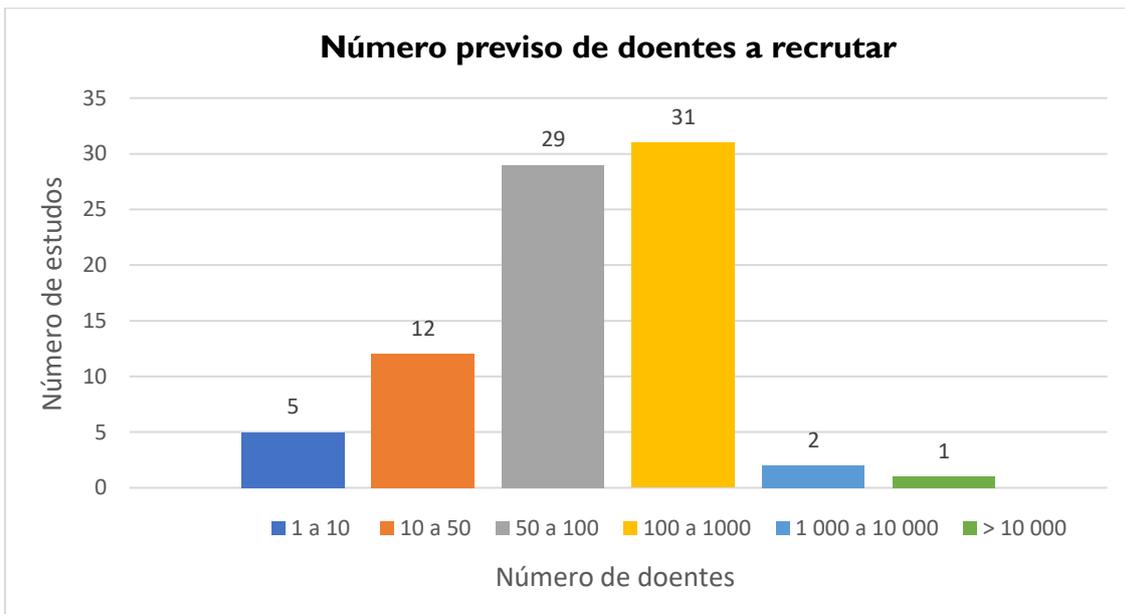


Figura 12. Número de doentes previsto a recrutar nos estudos com ETT em pediatria registados no ClinicalTrial.gov

No que diz respeito ao sexto parâmetro de avaliação, a idade como critério de inclusão (figura 13) apenas em 18 estudos se pretende testar o ETT em toda a população pediátrica dos 0 aos 18 anos. Os restantes estudos têm como objetivo investigar o comportamento do dispositivo médico somente em subpopulações, mais novas ou mais velhas da população pediátrica, sendo o grupo etário dos 2-6 anos o grupo preferencial de teste (n=22). Alguns estudos incluíam, mas não se restringiam apenas à população pediátrica, recrutando também adultos. Estes estão representados no gráfico pelo grupo “12 a 18 +”. Esta é uma escolha plausível pois nesta idade as crianças estão cada vez mais perto de ter a sua fisionomia semelhante a um adulto.

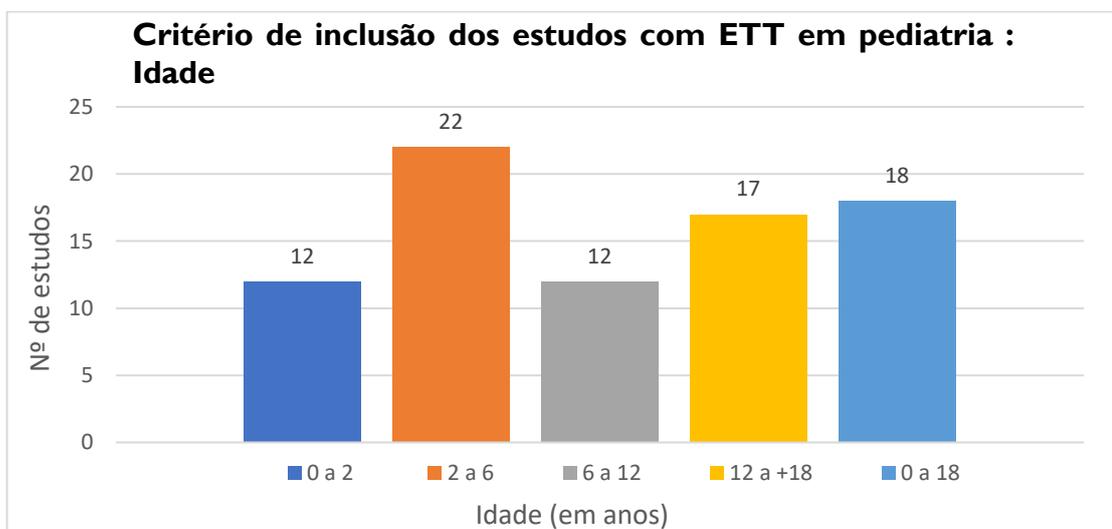


Figura 13. Faixas etárias que constam nos critérios de inclusão dos estudos com ETT na população pediátrica registados no ClinicalTrial.gov

Por fim, apresenta-se o parâmetro fulcral, o *outcome* primário a ser medido, em função do qual os estudos para esta análise foram selecionados. Os *outcomes* primários de interesse para a análise detalhada foram somente aqueles que estão diretamente relacionados com propriedades dos tubos endotraqueais.

O objetivo primário como maior percentagem na figura 14 (n=19%) é a comparação das características entre ETT e LMA, no que diz respeito a pressão, complicações de intubação, indução de vômito, satisfação do doente, eficiência na entrega de surfactante, entre outros.

Grande parte dos estudos, tinham como objetivo determinar uma forma mais precisa de prever qual o tamanho adequado do tubo endotraqueal para uma criança numa situação de emergência, que é um ponto crítico e por isso e devia ser o alvo central de investigação com os ETT. É também de extrema importância a correta seleção do tubo endotraqueal logo na primeira tentativa de intubação, pois caso o tamanho não seja o adequado terá de levar à sua remoção e à posterior seleção de outro tubo endotraqueal seguido de nova tentativa de intubação. Neste processo de sucessivas intubações e extubações até se conseguir perceber qual o tubo endotraqueal apropriado, perde-se tempo que é fundamental numa situação aguda como o início de ventilação mecanicamente assistida. Além disso, devido ao processo de intubação/extubação estão associados diversos eventos adversos, como ferimento das mucosas aéreas ou traumas dentários que poderão ser minimizados com apenas um procedimento de intubação.

Além disso, é também de vital importância, a correta colocação do ETT. Após intubação é necessário confirmar se o tubo se encontra devidamente posicionado, pois é fundamental para o início da VMI, no entanto ainda não existe uma técnica amplamente aceite e definida para confirmar a posição do ETT, pelo que alguns dos estudos analisados tinham como objetivo comparar técnicas de confirmação da intubação. Além da técnica para certificar se o ETT ficou bem colocado, era também objetivo primário de alguns dos estudos analisados perceber qual a melhor técnica para colocar o ETT de forma a uma intubação bem-sucedida, ou seja, no menor tempo possível, com o ETT colocado na posição correta e sem intercorrências.

Diversos estudos apresentavam também o objetivo de compreender quais os efeitos adversos mais comuns após uso de ETT, comparando em relação à ventilação não invasiva, no que diz respeito a dores de garganta, disfagia, infeções nosocomiais, acumulação de secreções e danos traqueais. Outros estudos tinham como objetivo estabelecer uma comparação das

características dos ETT com e sem *cuff* ou formas de monitorizar e medir as alterações de pressão no *cuff*.

Do grupo “outros” fazem parte quatro estudos cujos *outcomes* primários eram menos comuns, mas igualmente relacionados com propriedades do ETT: efeito da gravidade na colonização bacteriana do tubo endotraqueal, influência do movimento da cabeça na deslocação do EET, Traqueostomia vs colocação de ETT e extubação precoce vs tardia.

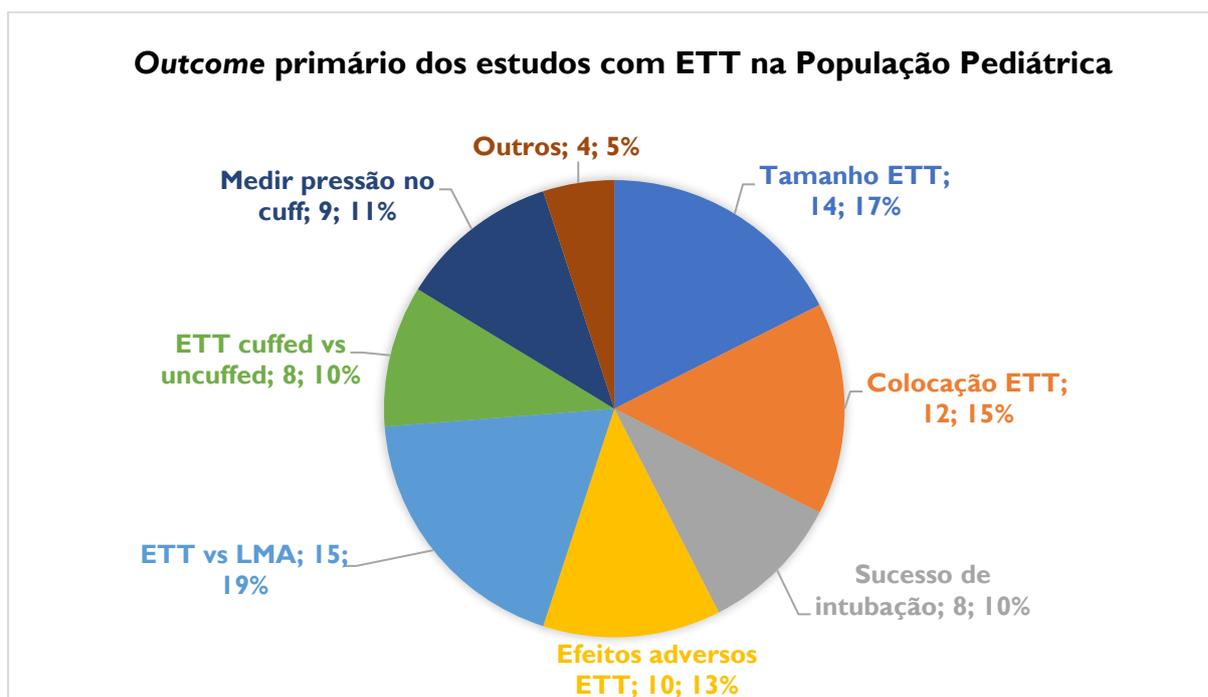


Figura 14. *Outcomes* primários dos estudos com ETT na população pediátrica registados no ClinicalTrial.gov

Como já mencionado anteriormente, a seleção do tamanho apropriado de um tubo endotraqueal (ETT) em pediatria é uma das questões críticas do processo de intubação porque um tamanho inadequado (grande ou pequeno) do ETT pode causar graves danos, e pode resultar numa ventilação insuficiente/hipoxemia.

Alguns médicos calculam o tamanho do ETT com recurso aos dados demográficos da criança, como a altura, peso e idade, no entanto este método foi alvo de muitas críticas devido à grande variabilidade no desenvolvimento das crianças. A equação de cole continua a ser um dos métodos mais prevalentes, apesar do seu limitado poder de previsão.

De entre os estudos cujo *outcome* primário era determinar as corretas dimensões do ETT para as crianças, destaco o seguinte uma vez que apresenta já os seus resultados divulgados.

Sendo a mão geralmente aceite como um indicador de crescimento, foi realizado um estudo para prever o tamanho adequado do tubo endotraqueal, medindo o diâmetro transversal da epífise do radio distal, sob o pressuposto de que as taxas de crescimento das cartilagens em todo o corpo são muito semelhantes. A hipótese a testar era que o diâmetro transversal da epífise do radio distal seria um bom indicador para a determinação do comprimento do tubo, porque se acredita que a epífise do radio distal tem um crescimento idêntico ao do diâmetro da traqueia nas crianças. [74]

O estudo envolveu 58 crianças com idades compreendidas entre os 3 e os 10 anos, que foram entubadas, para procedimentos de anestesia. Os tubos endotraqueais foram selecionados de acordo com a equação de *cole*, (*internal diameter [ID] in mm = [age in years + 16] / 4*). Após intubação, a respiração foi monitorizada, através de auscultação sobre a laringe com estetoscópio. Outro médico (*blinded* para o diâmetro de tubo escolhido) procedeu à medida, através de ultrassonografia, do diâmetro transversal da epífise do radio distal. Após o tratamento de dados, concluíram que o coeficiente de correlação foi de $R=0.814$. [74]

O resultado deste estudo foi positivo, uma vez que o coeficiente de correlação foi de 0.814 e pode ser facilmente aplicado em situações de intubação pré-operatória. No entanto não pode ser aplicável numa situação de emergência, em que é necessária uma ação rápida de intubação de uma criança. Estamos assim perante um tema que tem margem para investigação uma vez que ainda não há um consenso, nem uma forma standard para executar a escolha do tubo endotraqueal a ser usado em pediatria.

CONCLUSÃO

Durante anos, a facilidade da extrapolação de dados recolhidos em adultos prevaleceu sobre a inclusão de doentes pediátricos nos ensaios clínicos levando a que a esmagadora maioria dos dispositivos médicos fossem usados “*off label*” na população pediátrica, ou seja, estes dispositivos eram usados sem previamente terem sido gerados dados resultantes de investigação na população pediátrica.

Para melhorar a prestação de cuidados de saúde às crianças, é imperativo a apresentação de soluções inovadoras de dispositivos médicos relevantes para a população pediátrica. Os dispositivos médicos devem ser especializados e desenvolvidos de forma orientada para esta população. Apesar de ainda não ser uma preocupação fundamental, têm-se visto uma crescente consciencialização da importância de incluir a população pediátrica nos ensaios clínicos.

Os ensaios clínicos com dispositivos médicos envolvem um menor número de pessoas e também estão sujeitos a menos fases de estudo, pelo que a inclusão da população pediátrica nestes estudos poderá estar facilitada, comparativamente com o desenvolvimento dos medicamentos e de outras tecnologias.

Uma solução para a falta de dispositivos médicos desenvolvidos especificamente para a população pediátrica passaria por uma abordagem mais assistencial e de primazia deste processo, no sentido de agilizar a componente regulamentar, melhorar os incentivos e financiamento para indústrias que apostem no desenvolvimento de dispositivos médicos pediátricos, preservando a exigência na garantia da segurança e eficácia dos novos produtos aprovados que seguem para comercialização.

Com a entrada em vigor do Novo Regulamento Europeu, desde o ano passado, os fabricantes de dispositivos médicos passam a ter de apresentar dados clínicos com maior detalhe de forma a comprovar que o dispositivo médico é seguro e funciona conforme o estipulado. A segurança do doente é reforçada, pelo que é expectável que num futuro próximo iremos transitar para o uso em pediatria de dispositivos médicos estudados previamente na população pediátrica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Lei nº 21/2014, de 16 de abril. **Diário da República, Série I.** 75 (2014-04-16) p. 2450 - 2465
- [2] ARONSON, J. - What is a clinical trial? **British Journal of Clinical Pharmacology.** ISSN 03065251. 58:1 (2004) 1–3.
- [3] Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de junho. **Diário da República, Série I.** 115 (2009-06-17) p. 3707 - 3765
- [4] Decreto-Lei nº 46/2004, de 19 de agosto. **Diário da República, Série I-A.** 195 (2004-08-19) p. 5368 - 5378
- [5] Committee on Strategies for Responsible Sharing of Clinical Trial Data; Board on Health Sciences Policy; Institute of Medicine - **Sharing Clinical Trial Data Maximizing Benefits, Minimizing Risk.** Washington (DC): National Academies Press (US); 2015. ISBN-13: 978-0-309-31629-3
- [6] CenterWatch - **Roles and Responsibilities in Clinical Trials** [Acedido a 06 de outubro de 2017]. Disponível na Internet:
http://www.centerwatch.com/pdfs/sl1604_ch4.pdf
- [7] VAN HUIJSTEE, M; HOMEDES, N. - **Putting Contract Research Organisations on the Radar.** *International Psychiatry* 9:2 (2011) 32-34.
- [8] Premier Research - **Medical Device Development: Pathways to Approval in the U.S. and the EU.** [Acedido a 06 de abril de 2018]. Disponível na Internet:
https://premier-research.com/wp-content/uploads/conf/2017/05/PRWP27_MedDevice_0617_web_b.pdf
- [9] Infarmed - Dispositivos Médicos - "Avaliação da conformidade de dispositivos médicos". [Acedido a 1 de fevereiro de 2018]. Disponível na Internet:
<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/avaliacao-da-conformidade>
- [10] EUROPEAN COMMISSION - **GUIDELINES ON MEDICAL DEVICES - Guidelines on clinical investigation: a guide for manufacturers and notified bodies - MEDDEV 2.7/4** (2010)
- [11] The Manufacturer - **Behind the scenes: R&D in medical device design** [Acedido a 11 de junho de 2018]. Disponível na Internet:
<https://www.themanufacturer.com/articles/behind-the-scenes-rd-in-medical-device-design/>

- [12] NAMSA - **MEDICAL DEVICE DEVELOPMENT: CONCEPT AND FEASIBILITY, PART 1** [Acedido a 2 de junho de 2018] Disponível na Internet: <https://www.namsa.com/consulting/regulatory/human-factorsnamsafdaguidancemedical-devicemedicaldevicereprocessingclinical/>
- [13] NAMSA - **MEDICAL DEVICE DEVELOPMENT: DESIGN VALIDATION AND PRECLINICAL, PART 1.** [Acedido a 3 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.namsa.com/toxicology/medical-device-development-design-validation-and-preclinical-part-1/>
- [14] NAMSA - **MEDICAL DEVICE DEVELOPMENT: DESIGN VALIDATION AND PRECLINICAL, PART 2.** [Acedido a 4 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.namsa.com/toxicology/medical-device-development-design-validation-and-preclinical-part-2-2/>
- [15] FDA - **Step 2: Preclinical Research – Prototype.** [Acedido a 3 de fevereiro de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Devices/ucm405380.htm>
- [16] FDA - **Why are animals used for testing medical products?.** [Acedido a 2 de janeiro de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm194932.htm>
- [17] FDA - **Use of International Standard ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process** (2016) [Acedido a 22 de fevereiro 2018]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm348890.pdf>
- [18] VIVO Science - **Testing of Medical Devices.** [Acedido a 28 de dezembro 2017]. Disponível na Internet: <https://www.vivo-science.com/our-offers/medical-devices/>
- [19] FDA - **Design Considerations for Pivotal Clinical Investigations for Medical Devices** - Guidance for Industry, Clinical Investigators, Institutional Review Boards and Food and Drug Administration Staff (2013) [Acedido a 01 de março 2017]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/downloads/Training/CDRHLearn/UCM377490.pdf>
- [20] CHITTESTER, B. - **Medical Device Clinical Trials – How Do They Compare with Drug Trials?** GxP Lifeline (2014) 1–4.
- [21] MEDICAL DEVICE AND DIAGNOSTIC INDUSTRY - **Using Pilot Studies to Chart a Course in Clinical Research.** [Acedido a 30 de dezembro de 2017]. Disponível na

- Internet:<https://www.mddionline.com/using-pilot-studies-chart-course-clinical-research>
- [22] **FDA - Investigational Device Exemptions (IDEs) for Early Feasibility Medical Device Clinical Studies, Including Certain First in Human (FIH) Studies - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff (2011)**
[Acedido a 13 de fevereiro de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm279103>
- [23] **FDA - Guidance for Industry and FDA Staff - Procedures for Handling Post-Approval Studies Imposed by PMA Order (2013)**
[Acedido a 20 de fevereiro de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm071013.pdf>
- [24] International Conference on Harmonisation - **GENERAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS E8 - ICH Harmonised Tripartite Guideline (1997)**
- [25] **FDA - Step 3: Clinical Research.** [Acedido a 05 de outubro de 2017]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Drugs/ucm405622.htm>
- [26] **THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION - REGULATION (EU) 2017/745 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC.** Official Journal of the European Union (2017) [Acedido a 03 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>
- [27] **EUROPEAN COMMISSION – Medical Devices.** [Acedido a 10 de novembro de 2017]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices_pt
- [28] **Lucintel - Medical Device Market Report: Trends, Forecast and Competitive Analysis.** [Acedido a 26 de maio de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.lucintel.com/medical-device-market-2018.aspx>
- [29] **International Trade Administration – USA – 2016 Top Markets Report Medical Devices: Overview and Key Findings Introduction (2016)** [Acedido a 03 de abril de 2018]. Disponível na Internet: http://trade.gov/topmarkets/pdf/Medical_Devices_Top_Markets_Report.pdf

- [30] Medpac - **An overview of the medical device industry**. In: Medicare and the Health Care Delivery System Congress. [S.l.]: [s.n.], June 2017. [Acedido a 17 de maio de 2018]. Disponível na Internet:
http://medpac.gov/docs/default-source/reports/jun17_ch7.pdf?sfvrsn=0
- [31] MedTech Europe - **The European Medical Technology Industry** (2015). [Acedido a 04 de maio de 2018]. Disponível na Internet:
http://www.eucomed.org/uploads/Modules/Publications/the_empti_in_fig_broch_12_pages_v09_pbp.pdf
- [32] MedTech Europe - **The European Medical Technology Industry** (2018). [Acedido a 05 de maio de 2018]. Disponível na Internet:
http://www.eucomed.org/uploads/Modules/Publications/the_empti_in_fig_broch_12_pages_v09_pbp.pdf
- [33] U.S. National Library of Medicine – **Medical Devices studies**. [Acedido a 10 de novembro de 2017]. Disponível na Internet:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=medical+devices&cntryl=&statel=&recrs=>
- [34] EUROPEAN COMMISSION - **MEDICAL DEVICES: Guidance document - Classification of medical devices** - MEDDEV 2. 4/1 Rev. 9 June 2010
- [35] Health Products Regulatory Authority - **Guide to Classification of a Medical Device**. [Acedido a 26 de janeiro de 2018]. Disponível na Internet:
<https://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/guidance-documents/adv-g0004-guide-to-classification-of-a-medical-device-v2.pdf?sfvrsn=10>
- [36] WeelKang Tech Consuting - **Guidelines for Classification of Medical Devices** [Acedido a 08 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.ce-marking.org/Guidelines-for-Classification-of-Medical-Devices.html>
- [37] Health Sciences Authority - **MEDICAL DEVICE GUIDANCE - GN-13: Guidance on the Risk Classification of General Medical Devices Revision 1.1** (2014). [Acedido a 08 de junho de 2018]. Disponível na Internet:
http://www.hsa.gov.sg/content/dam/HSA/HPRG/Medical_Devices/Overview_Framework_Policies/Guidances_for_Medical_Device_Registration/GN-13-RI.1%20Guidance%20on%20the%20Risk%20Classification%20of%20General%20Medical%20Devices.pdf
- [38] COMISSÃO EUROPEIA - **DIRECTIVA 2001/83/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 6 de novembro de 2001 - Que estabelece**

- um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. Jornal Oficial das Comunidades Europeias L 311/67, 28 novembro.
- [39] COMISSÃO EUROPEIA - **DIRECTIVA 93/42/CEE DO CONSELHO de 14 de Junho de 1993, relativa aos dispositivos médicos.** Jornal Oficial nº L 169 de 12 de Julho.
- [40] EUROPEAN COMMISSION - **Regulatory Framework - The New Regulations on Medical Devices.** [Acedido a 29 de novembro de 2017]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/regulatory-framework_pt
- [41] IDABC - EUDAMED: European Database on Medical Devices. [Acedido a 06 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <http://ec.europa.eu/idabc/en/document/2256/5637.html>
- [42] MAAK, Travis G.; WYLIE, James D. - Medical device regulation: A comparison of the United States and the European union. **Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.** . ISSN 1067151X. 24:8 (2016) 537–543. doi: 10.5435/JAOS-D-15-00403.
- [43] European Commission - PRESS RELEASES - New EU rules to ensure safety of medical devices. **Fact Sheet.** April (2017).
- [44] CEIC - **ENSAIOS CLÍNICOS EM POPULAÇÕES VULNERÁVEIS.** [Acedido a 25 de Novembro de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.ceic.pt/documents/20727/57508/Ensaios+Cl%C3%ADnicos+em+Popula%C3%A7%C3%B5es+Vulner%C3%A1veis/af22ac97-4474-4d0f-98bb-6707920dff28>
- [45] Comissão De Ética Para A Investigação Clínica - **Documento Orientador CEIC sobre Consentimento Informado (CI) para participação em ensaios clínicos em pediatria.** [Acedido a 19 de março de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.ceic.pt/documents/20727/57550/Documento+Orientador+CEIC+sobre+Consentimento+Informado+%28CI%29+para+participa%C3%A7%C3%A3o+em+ensaios+cl%C3%ADnicos+em+pediatria/15385b28-a792-4f2b-9a57-efc184f7951c>
- [46] INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION - **ICH Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population - Note for guidance (2001)** [Acedido a 18 de abril de 2018]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf
- [47] BAVDEKAR Sandeep B. - Pediatric clinical trials. **Perspectives in Clinical Research.**4(1); doi:10.4103/2229-3485.106403. (2013)

- [48] **USE OF MEDICINES IN CHILDREN.** - National Medicines Information Centre. Vol.15 n. °2 (2009), 1-6.
- [49] Medscape – **Prematurity.** [Acedido a 26 de maio de 2018]. Disponível na Internet: <https://emedicine.medscape.com/article/975909-overview>
- [50] BARTOLOTTA, TE; SHULMAN, BB - Child development. **Current problems in pediatrics.** . ISSN 00459380. 23:2 (2010) 44–49. doi: 10.1016/0045-9380(93)90002-T.
- [51] Pan American Health Organization - **Monitoring Child developMent (0-6 Years).** 2 nd ed. ISBN 9789275332375.
- [52] MdiCONSULTANTS The Global Regulatory Experts - **Leveraging Existing Clinical Data for Extrapolation to Pediatric Uses of Medical Devices.** [Acedido a 14 de dezembro de 2017]. Disponível na Internet: <http://mdiconsultants.com/leveraging-existing-clinical-data-extrapolation-pediatric-uses-medical-devices/>
- [53] FDA - **Leveraging Existing Clinical Data for Extrapolation to Pediatric Uses of Medical Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff.** (2016) [Acedido a 13 de novembro de 2017]. Disponível na Internet:<https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm444591.pdf>
- [54] THE WEINBERG GROUP - **FDA Provides Device Makers with Clarity Regarding the Use of Existing Clinical Data to Support Pediatric Claims, Part Two.** [Acedido a 01 de fevereiro de 2018]. Disponível na Internet: <https://weinberggroup.com/blog/fda-clarifies-when-existing-clinical-data-support-pediatric-claims-2/>
- [55] FIRST CLINICAL RESEARCH - **Leveraging Existing Clinical Data for Extrapolation to Pediatric Uses of Medical Devices** [Acedido a 07 de abril de 2018]. Disponível na Internet: http://firstclinical.com/regdocs/doc/?db=FDA_Guidance_Leveraging_Existing_Clinical_Data_for_Extrapolation_to_Pediatric_Uses_Medical_Devices
- [56] IMARC - **LEVERAGING ADULT CLINICAL DATA FOR PEDIATRIC MEDICAL DEVICES.** [Acedido a 26 de janeiro de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.imarcresearch.com/blog/leveraging-adult-clinical-data-for-pediatric-medical-devices>
- [57] FDA - **Guidance for the use of Bayesian statistics in medical device clinical trials. Guidance for Industry and FDA staff.** (2010) 1–50. [Acedido a 21 de abril de 2018]. Disponível na Internet:

<https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm071121.pdf>

- [58] LOUIS, B.; THOMAS, A. - **Bayes and Empirical Bayes Methods for Data Analysis**. 3rd ed. [S.l.] : Chapman and Hall/CRC, 2000. ISBN 978-1584886976.
- [59] BERRY, D. - A guide to drug discovery: Bayesian clinical trials. **Nature Reviews Drug Discovery**. ISSN 14741776. 5:1 (2006) 27–36.
- [60] GAMALO-SIEBERS, M. *et al.* - Statistical modeling for Bayesian extrapolation of adult clinical trial information in pediatric drug evaluation. **Pharmaceutical Statistics**. ISSN 15391612. 16:4 (2017) 232–249.
- [61] Medscape – **Lung Anatomy**. [Acedido a 13 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://emedicine.medscape.com/article/1884995-overview#a2>
- [62] TOMASHEFSKI, J.; FARVER, C. - **Anatomy and Histology of the Lung**. In: Dail and Hammar's Pulmonary Pathology, Springer-Verlag New York, 2009, ISBN: 978-0-387-72139-2. P. 1–30.
- [63] HULL, J.; FORTON, J.; THOPSON, A. - **Pediatric Respiratory Medicine**. 2^aEd. United Kingdom:Oxford University Press, 2015 ISBN 978-0-?9-968706-0
- [64] ROBERT, W. *et al.* - **Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children**. 9^aEd. Elsevier, 2018. ISBN: 978-0-323-55595-1
- [65] VICARIO, S.; ALKHAIRY, R.; BUIZZA W. - **Two-parameter leak estimation in non-invasive ventilation, 2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)**, Seogwipo, 2017, pp. 153-156.
- [66] Medscape – **Noninvasive Ventilation**. [Acedido a 23 de maio de 2018]. Disponível na Internet: <https://emedicine.medscape.com/article/304235-overview>
- [67] PAVONE, M. *et al.* - Non-invasive positive pressure ventilation in children. **Early Human Development**. . ISSN 03783782. 89:SUPPL3 (2013) S25–S31.
- [68] CROSSINGHAM, L. - In defence of ward-based non-invasive ventilation. **Journal of the Intensive Care Society**. . ISSN 1751-1437. 19:1 (2018) 4–5.
- [69] MECHLIN, W. ; HURFORD, W. - Emergency Tracheal Intubation: Techniques and Outcomes. **Respiratory Care**. . ISSN 0020-1324. 59:6 (2014) 881–894.
- [70] TELEFLEX - **LMA[®] Fastrach[™] ETT**. [Acedido a 2 de março de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.lmaco.com/products/lma-fastrach%E2%84%A2-ett-0>
- [71] TELEFLEX - **Instruções de Utilização - LMA Fastrach[™] ETT**. [Acedido a 2 de março de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.lmaco-ifu.com/sites/default/files/node/873/ifu/revision/3790/ifu-lma-fastrach->

[ett-su-pan2117000bpt.pdf](#)

- [72] NIH U.S. National Library of Medicine - **AMBU AScope2 Fiberoptic Intubation Versus Fastrach Intubating LMA**. [Acedido a 4 de abril de 2018]. Disponível na Internet:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01656967?term=NCT01656967&rank=1>

- [73] NIH U.S. National Library of Medicine - **A Comparison of the Intubating Laryngeal Mask FASTER™ and the Intubating Laryngeal Mask Ambu Aura-i™**. [Acedido a 4 de abril de 2018]. Disponível na Internet:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03109678?term=NCT03109678&rank=1>

- [74] KIM, H. *et al.* - Prediction of endotracheal tube size for pediatric patients from the epiphysis diameter of radius. **Korean Journal of Anesthesiology**. ISSN 20057563. 70:1 (2017) 52–57.

ANEXO I

Para a elaboração da análise representada nos gráficos e tabelas presentes no Ponto 4.5 foram utilizadas informações de ensaios clínicos e estudos observacionais presentes na plataforma ClinicalTrials.gov cujos códigos identificadores dos estudos se encontram seguidamente:

NCT02321956	NCT02160522
NCT01237756	NCT02202798
NCT01628978	NCT01457248
NCT03031548	NCT01888679
NCT01288248	NCT01885793
NCT02754531	NCT02376179
NCT01877980	NCT00663637
NCT03129893	NCT02450929
NCT03280498	NCT01252173
NCT03013036	NCT02350933
NCT03013036	NCT01285804
NCT03045094	NCT03319303
NCT01838421	NCT01738321
NCT00570414	NCT00780624
NCT03388710	NCT02962505
NCT02461017	NCT02376101
NCT02725164	NCT03156166
NCT02181894	NCT01695980
NCT00221377	NCT00491660
NCT01851317	NCT00690508
NCT02460055	NCT01437137
NCT01141660	NCT00599651
NCT00968058	NCT03310840
NCT00866255	NCT02494765
NCT01042600	NCT01233011
NCT03240354	NCT03389776
NCT01936662	NCT01471431
NCT01535300	NCT02920580
NCT02772081	NCT03109678
NCT03081221	NCT02768831
NCT00338559	NCT03468452
NCT02164734	NCT02789930
NCT00687583	NCT02620540
NCT02131974	NCT03366311
NCT02645019	NCT01535742
NCT01173237	NCT02189590
NCT01227161	NCT02607644
NCT03088761	
NCT02640248	
NCT01649882	
NCT03040440	
NCT01870622	