



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Inês Margarida Matos da Silva

DESCENTRALIZAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS
EM PORTUGAL

Dissertação no âmbito do Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica
orientada pelo Professor Doutor Sérgio Paulo Magalhães Simões e
pela Dra. Ana Isabel Soares Pais apresentada à Faculdade de
Farmácia da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Inês Margarida Matos da Silva

DESCENTRALIZAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS EM PORTUGAL

Dissertação no âmbito do Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica orientada pelo Professor Doutor Sérgio Paulo Magalhães Simões e pela Dra. Ana Isabel Soares Pais apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2022

Agradecimentos

A realização deste trabalho não teria sido possível sem o apoio de algumas pessoas a quem quero expressar a minha gratidão.

Primeiramente, gostaria de agradecer ao Professor Doutor Sérgio Simões pela orientação ao longo desta dissertação de Mestrado.

Também quero agradecer à Dra. Ana Pais, pelo seu elevado conhecimento na área, pela disponibilidade, paciência, orientação e motivação para a realização deste trabalho e, por todos os ensinamentos e lições que levo comigo para o futuro.

Aos meus pais e avós, pelo apoio incondicional, pelo carinho e pelas palavras de incentivo e entusiasmo não só durante o trabalho, mas durante todo o meu percurso.

Às minhas irmãs, Daniela e Mariana, pela companhia de uma vida e que apesar todas as discussões, estiveram sempre lá. À Daniela, devo as opiniões e o incentivo diário. À Mariana devo a persistência e a motivação para concluir este trabalho.

Aos meus sobrinhos, Diana e Henrique, pelos sorrisos e pelas pausas merecidas que passei com eles.

Aos meus amigos, pelo apoio, carinho e atenção sempre que partilhei o entusiasmo, as preocupações e anseios que senti durante a realização deste trabalho.

A todos, o meu sincero OBRIGADA!

RESUMO

A Investigação Clínica é representativa de inovação em Saúde, sendo os Ensaio Clínicos um dos seus maiores exemplos, apresentando elevados níveis de evidência científica. Ainda assim, os Ensaio Clínicos são estudos bastante morosos e dispendiosos, uma vez que são desenhados levando em consideração apenas os Centros de Investigação Clínica onde decorrem.

Porém, tem surgido uma abordagem diferente para a sua realização, privilegiando os participantes e permitindo contornar as principais dificuldades dos Ensaio Clínicos como o recrutamento, a retenção e a adesão. Abordagem essa designada por Descentralização de Ensaio Clínicos, que permite opções de participação e condução do ensaio para lá dos Centros de Investigação, originando uma diminuição da sua dependência. A Descentralização de Ensaio Clínicos pode ser particularmente relevante para possibilitar o envolvimento de doentes com problemas de mobilidade, pessoas com doenças raras e a inclusão de participantes que vivem fora dos grandes centros. De igual forma, trazem vantagens para os promotores, com a possível redução de custos e diminuição do tempo de acesso ao mercado. A adoção de estratégias que permitem a Descentralização foi acelerada devido à pandemia COVID-19 com o objetivo de superar as limitações impostas para combate à pandemia, permitindo a progressão dos Ensaio Clínicos que estavam a decorrer mesmo em contexto pandémico.

Assim, este trabalho teve o objetivo de explorar o tema da Descentralização dos Ensaio Clínicos, analisar quais as condições e pontos de partida viáveis que podem possibilitar a sua implementação em Portugal.

Palavras-chave: Descentralização; Ensaio Clínicos; Portugal; Estratégias Descentralizadas.

ABSTRACT

Clinical Research is representative of innovation in Health, Clinical Trials being one of its greatest examples, presenting high levels of scientific evidence. Even so, Clinical Trials are quite lengthy and expensive studies, since they are designed taking into account only the Clinical Research Centers where they take place.

However, a different approach has emerged for its realization, privileging the participants and allowing them to circumvent the main difficulties of Clinical Trials such as recruitment, retention and adherence. This approach is called Decentralization of Clinical Trials, which allows options for participating and conducting the trial beyond the Research Centers, resulting in a reduction in their dependence. The Decentralization of Clinical Trials can be particularly relevant to enable the involvement of patients with mobility problems, people with rare diseases and the inclusion of participants who live outside large centres. Likewise, they bring advantages to the promoters, with the possible reduction of costs and reduction of the time of access to the market.

The adoption of strategies that allow Decentralization was accelerated due to the COVID-19 pandemic in order to overcome the limitations imposed to combat the pandemic, allowing the progression of Clinical Trials that were taking place even in a pandemic context.

Thus, this work aimed to explore the topic of Decentralization of Clinical Trials, to analyse the conditions and viable starting points that can enable its implementation in Portugal.

Keywords: Decentralization; Clinical Trials; Portugal; Decentralized Strategies.

ÍNDICE

RESUMO.....	3
ABSTRACT	4
Siglas e Abreviaturas	6
I. INTRODUÇÃO	8
Enquadramento Geral	9
Investigação Clínica	9
Ensaio Clínicos.....	10
Ensaio Clínicos em Portugal.....	12
Evolução e Atividade dos Ensaio Clínicos em Portugal.....	14
Etapas de um Ensaio Clínicos num Centro de Investigação Clínica	21
Principais Dificuldades dos Ensaio Clínicos	23
II. OBJETIVOS.....	27
III. MATERIAIS E MÉTODOS.....	28
IV. FUNDAMENTAÇÃO	30
Descentralização de Ensaio Clínicos.....	30
Diferentes Designações para Ensaio Clínicos Descentralizados.....	30
Necessidade da Descentralização de Ensaio Clínicos devido à COVID-19	31
Graus de Descentralização de Ensaio Clínicos	32
Estratégias Descentralizadas	34
Estratégias Tecnológicas.....	34
Estratégias Não-tecnológicas	41
Implementação de Ensaio Clínicos Descentralizados.....	45
Perspetiva dos Principais Intervenientes dos Ensaio Clínicos.....	45
Enquadramento Regulamentar dos Ensaio Clínicos Descentralizados.....	49
Caso de Sucesso – Suíça	52
Vantagens e Desvantagens dos Ensaio Clínicos Descentralizados	53
Vantagens.....	53
Desvantagens.....	55
V. DISCUSSÃO.....	60
VI. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	67
REFERÊNCIAS.....	68

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Enquadramento dos Ensaio Clínicos na Investigação Clínica.....	10
Figura 2 – Fases dos Ensaio Clínicos.....	12
Figura 3 – Importância dos Ensaio Clínicos nas diferentes áreas.....	13
Figura 4 – Iniciativas de apoio à Investigação Clínica.....	15
Figura 5 – Etapas de um Ensaio Clínicos num Centro de Investigação Clínica.....	23
Figura 6 – Principais Dificuldades dos Ensaio Clínicos.....	26
Figura 7 – Diferentes Designações para Ensaio Clínicos Descentralizados.....	31
Figura 8 – Grau de Descentralização de Ensaio Clínicos.....	32
Figura 9 – Estratégias Descentralizadas Tecnológicas.....	41
Figura 10 – Estratégias Descentralizadas Não- Tecnológicas.....	43
Figura 11 – Árvore de Decisão para avaliar que práticas e avaliações em EC podem ser feitas fora de ambiente hospitalar.....	49
Figura 12 – Vantagens e Desvantagens dos Ensaio Clínicos Descentralizados.....	59

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Número de EC submetidos referentes ao ano de 2021 por fase.....	19
Gráfico 2 – Número de Ensaio Clínicos Submetidos por tipo de Promotor no ano 2021..	20

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Resumo das Barreiras para os Ensaio Clínicos em Portugal.....	23
Tabela 2 – Resumo dos Pontos Fortes para os Ensaio Clínicos em Portugal.....	24
Tabela 3 – Informações gerais dos principais artigos utilizados relativas a Descentralização..	33
Tabela 4 – Informações gerais de outro tipo publicações utilizadas.....	34
Tabela 5 – Informações gerais dos principais artigos utilizados para informação relativa a Portugal.....	34
Tabela 6 – Principais Diferenças entre Ensaio Clínicos e Ensaio Clínicos Descentralizados.....	50
Tabela 7 – Resumos dos Principais Pontos relativos à Perspetiva dos Principais Intervenientes dos Ensaio Clínicos.....	53
Tabela 8 – Iniciativas Regulamentares dos Ensaio Clínicos Descentralizados.....	60

SIGLAS E ABREVIATURAS

AICIB - Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica

ATC - Anatomical Therapeutic Chemical

BPC - Boas Práticas Clínicas

CEIC - Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CI - Consentimento Informado

CTTI - Clinical Trial Transformation Initiative

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

EC - Ensaio (s) Clínico (s)

ECG - Eletrocardiograma

ECRIN - European Clinical Research Infrastructures Network

EMA - Agência Europeia do Medicamento

EUA - Estados Unidos da América

EUPATI - European Patient's Academy

FDA - Food and Drug Administration

IC - Investigação Clínica

ICH - International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

ME - Medicamento Experimental

OMS - Organização Mundial de Saúde

PRO - Patient Reported Outcomes

PtCRIN - Rede Portuguesa de Infraestruturas para a Investigação Clínica

RNEC - Registo Nacional de Estudos Clínicos

SNS - Serviço Nacional de Saúde

UE - União Europeia

I. INTRODUÇÃO

A Investigação Clínica (IC) é uma área dinâmica, na vanguarda da inovação e desenvolvimento em saúde, inquestionavelmente indispensável para o avanço da medicina. Associado ao acréscimo de densidade populacional e ao aumento da esperança média de vida, há um surgimento de novas patologias e problemas de saúde, em grande parte relacionada com o envelhecimento da população e cada vez mais há o aparecimento de doenças raras, dando origem a uma procura por novos medicamentos, terapias e procedimentos.¹

Os medicamentos, terapias e procedimentos experimentais têm de ser submetidos a rigorosos e complexos Ensaios Clínicos (EC), de forma a verificar os seus efeitos, sendo um dos maiores exemplos da IC.²

Os EC apesar de serem considerados como um dos estudos que demonstram maior nível de evidência e robustez,³ são considerados como os mais demorados e os mais dispendiosos.⁴ Por norma, os EC são desenhados levando em consideração os centros de investigação onde o estudo é conduzido, ou seja, onde é realizado o recrutamento e o acompanhamento dos participantes. Porém, tem surgido uma abordagem diferente para a sua realização que favorece os participantes, privilegiando o seu bem-estar e conforto.⁵

Desta maneira, é possível contornar as diversas dificuldades associadas à condução dos EC, como por exemplo o recrutamento dos participantes. Uma vez que, aproximadamente 80% não cumpre com os objetivos de recrutamento dentro do intervalo de tempo estipulado, podendo gerar atrasos significativos.⁶ Para além desta, existem outras dificuldades associadas à sua realização como a retenção e adesão.

Estas dificuldades inerentes aos EC, devem-se ao facto de que os múltiplos procedimentos e visitas a realizar de acordo com o protocolo sejam efetuados num centro de investigação específico. Desta forma, os participantes, ao serem incluídos num EC, são forçados a deslocar-se aos mesmos frequentemente, trazendo-lhes implicações a nível do tempo que é despendido para o efeito e de alguma forma, implicações financeiras.⁴ Estes condicionalismos originam, nos potenciais participantes, hesitação e um impacto negativo no interesse em participar nas atividades dos EC que lhes são propostas. Desta maneira, o desenvolvimento de EC, em torno dos participantes e da sua área de residência recorrendo a diferentes estratégias como visitas e monitorização à distância, poderia ajudar a atenuar estas dificuldades, através do aumento do seu conforto e diminuição das deslocações.⁷ Estas características podem ser particularmente relevantes para possibilitar o envolvimento de doentes com problemas de mobilidade, pessoas com doenças raras e permitir a inclusão de participantes que vivem fora dos grandes centros, onde normalmente se encontram os centros de investigação.^{5;7;8}

Passando, a existir uma diminuição da dependência dos centros, promovendo a Descentralização de Ensaio Clínicos.⁹

Esta tendência de Descentralização tem se vindo a observar na área dos ensaios clínicos ao longo da última década. Contudo, foi devido à pandemia COVID-19, em 2020, que foi notória a aceleração da adoção destas estratégias de forma a superar as limitações impostas para combate à pandemia, permitindo de alguma maneira a progressão dos EC que estavam a decorrer.¹⁰

Para a área dos EC, existe um dever permanente de constante inovação permitindo uma melhoria incessante na forma como são realizados os EC, sendo a Descentralização dos Ensaio Clínicos representativa disso, motivando o presente trabalho.

Assim, este trabalho pretende explorar o tema da Descentralização dos Ensaio Clínicos e analisar quais as condições que poderão possibilitar a sua implementação em Portugal.

Enquadramento Geral

Investigação Clínica

A IC é caracterizada por «(...)toda a investigação que é desenvolvida em humanos». ¹¹ Tem como objetivo «(...) a melhoria do conhecimento das doenças, o desenvolvimento de novas metodologias de diagnóstico e tratamento ou dispositivos médicos que permitam um melhor cuidado dos doentes». ¹¹

A IC é um termo abrangente e engloba todos os Estudos Clínicos, que por sua vez podem ser classificados em duas categorias: Estudos Clínicos Sem Intervenção e Estudos Clínicos com Intervenção. ¹¹

Os **Estudos Sem Intervenção** são estudos onde não ocorre nenhum tipo de intervenção que seja diferente da prática clínica corrente¹, tendo como objetivo «(...)avaliar a utilização de um produto ou (...)procedimento clínico, em condições de vida real, podendo incluir, por exemplo avaliação de risco/ benefício, utilização de recursos de saúde ou satisfação de doente e cuidador». ¹² Por outro lado, os **Estudos Com Intervenção**, requerem que haja algum tipo de intervenção, de modo a modificar a prática clínica comum corrente.¹



Figura 1 – Enquadramento dos Ensaio Clínicos na Investigação Clínica.

Ensaio Clínicos

Os EC o são exemplo mais conhecido de estudos com intervenção.

De acordo com a definição do Regulamento (UE) n.º. 536/2014 Do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril,¹³ «Ensaio clínico (...) satisfaz qualquer uma das seguintes condições:

- a) A aplicação ao sujeito do ensaio de uma determinada estratégia terapêutica é decidida antecipadamente, não se inserindo na prática clínica normal (...);
- b) A decisão de prescrever o medicamento experimental é tomada ao mesmo tempo que a decisão de incluir o sujeito (...) no estudo clínico;
- c) A aplicação ao sujeito do ensaio de procedimentos de diagnóstico ou de monitorização complementares em relação à prática clínica normal».¹³

Fases dos Ensaio Clínicos

Os EC sucedem aos Ensaio Pré-Clínicos, que englobam testes *in vitro* e *in vivo*, onde o Medicamento Experimental (ME) foi bem-sucedido nos parâmetros essenciais: Segurança e Eficácia. Geralmente, os Ensaio Pré-Clínicos têm uma duração de 3 a 6 anos.^{1;14;15}

Os EC podem ser classificados em quatro fases, consoante os respetivos objetivos:

- Fase I

Nesta fase, o ME é estudado numa pequena quantidade de voluntários (cerca de 10 a 100), por norma saudáveis, salvo para medicamentos com toxicidade elevada, como os citotóxicos.

Averigua-se a sua segurança inicial, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica. Têm a duração média de um ano e meio. ^{1;14;15}

- Fase 2

EC de fase 2, também designados como ensaios “exploratórios”, são realizados com maior número de voluntários, cerca de 100 a 600, que possuem a doença de interesse. Para além de averiguar a segurança, que é comum a todas as fases, tem como objetivo verificar a eficácia e determinar as doses ótimas, frequências de dose, vias de administração e *endpoints*.

No entanto, o número de participantes não é o suficiente para estabelecer a eficácia sendo necessários estudos de fase 3. Duram cerca de 2 anos. ^{1;14;15}

- Fase 3

Nas fases anteriores é demonstrada a segurança do medicamento e eficácia potencial. Em estudos de fase 3, também conhecidos como ensaios de “confirmação terapêutica”, é utilizada um maior número de participantes, cerca de 1000 a 5000, com a doença de interesse, a fim de demonstrar e / ou confirmar a eficácia e a segurança do ME. Caso a doença já tenha um medicamento padrão, este irá ser comparado ao ME. Adicionalmente, é realizada uma avaliação benefício-risco do novo medicamento.

Com uma duração média de cerca 3 anos. ^{1;14;15}

- Fase 4

Após a aprovação pelas entidades reguladoras (aprovação esta que demora cerca de meio ano a 2 anos), são exigidos estudos de fase 4, também conhecidos como estudos “uso terapêutico” ou “pós-autorização”. Estes estudos têm como objetivo: identificar reações adversas menos comuns e avaliar o custo e / ou eficácia do ME em doenças, populações ou doses semelhantes ou marcadamente diferentes da população original do estudo. Combatendo as limitações dos estudos de fase 3.

Dura cerca de 1 ano. ^{1;14;15}

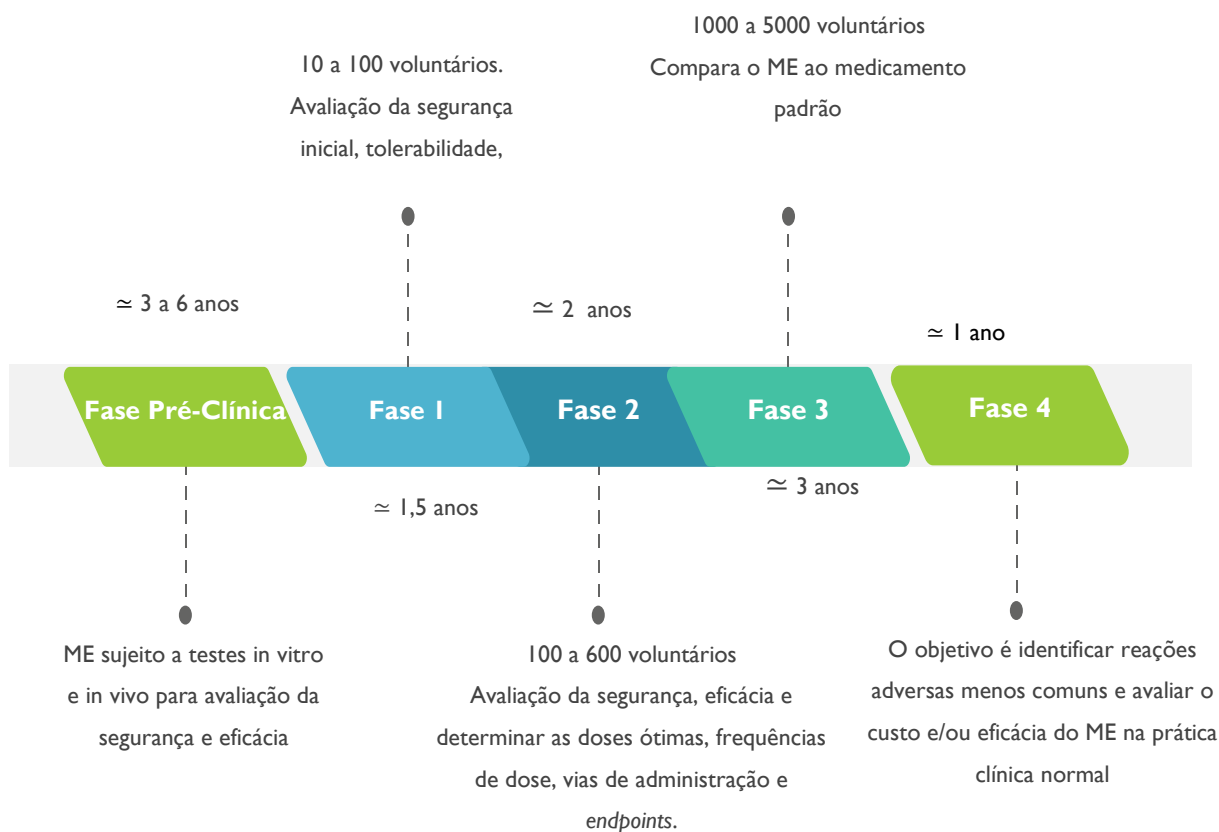


Figura 2 – Fases dos Ensaios Clínicos.

Fonte: Adaptado de APIFARMA/PwC, 2019. Ensaios Clínicos em Portugal ¹

Ensaios Clínicos em Portugal

Para Portugal, os EC são um aspeto inquestionável para o desenvolvimento das áreas da Ciência, da Saúde e Economia, sendo cruciais para o desenvolvimento do país. Permitindo:

- Ao nível da Ciência, ampliar o conhecimento científico, otimizar e aprimorar as equipas de investigação e constituir e potenciar redes de investigação internacionais e nacionais;
- Ao nível da Saúde, favorecer os doentes, na medida em que é assegurado o acesso precoce e gratuito a tratamentos, existindo a possibilidade para o aumento da sua qualidade e/ou tempo de vida;
- Ao nível da Economia, a criação de emprego e maior atratividade para investimento, também, contribuindo para a diminuição da despesa pública e para a sustentabilidade do Serviço Nacional de Saúde (SNS).¹

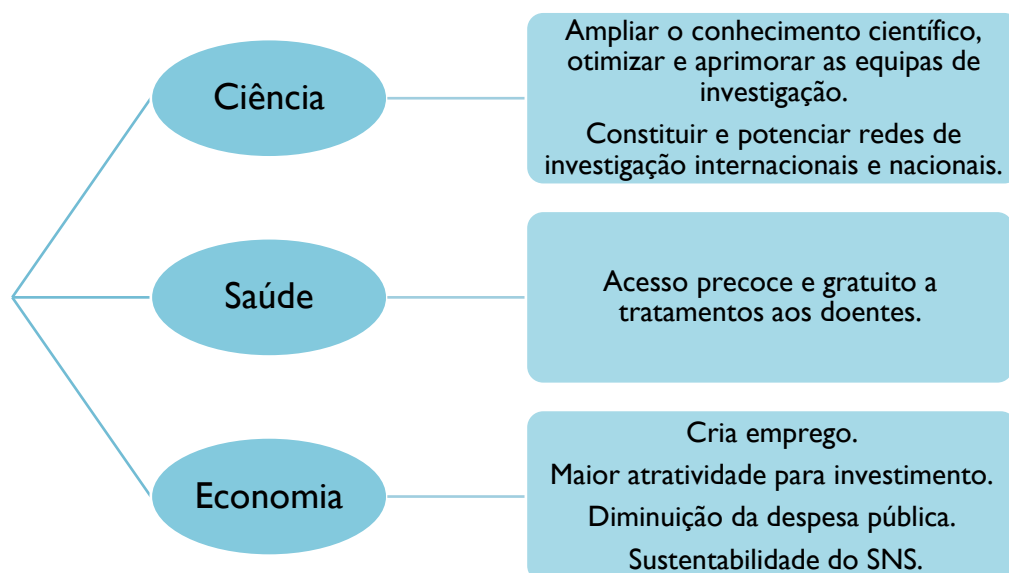


Figura 3 – Importância dos Ensaio Clínicos nas diferentes áreas.

Enquadramento Ético

Para a realização de EC é obrigatório o cumprimento das normas éticas com vista à proteção, segurança e o superior interesse dos participantes. Embora a existência de registos de EC seja precedente, foi apenas no século XX que começaram a ser impostas considerações éticas para a sua realização.

As experiências médicas cruéis por parte dos Nazis a Judeus ocorridas durante a Segunda Guerra Mundial entre os anos de 1939 e 1945, deram origem ao **Código de Nuremberga**, em 1947, que enumerou os dez princípios básicos da Investigação em Humanos. Este documento determina as normas do Consentimento Informado (CI), estabelece a ilegalidade da coerção, a proteção e segurança dos participantes e fundamentação científica plausível.

Mais tarde, em 1964, tendo sido revista posteriormente, sendo a última revisão em 2013, a **Declaração de Helsínquia**, realizada pela Associação Médica Mundial, desenvolveu os dez princípios referidos no Código de Nuremberga, aliando-os aos preceitos morais do Juramento de Hipócrates revistos na Declaração de Genebra em 1948.^{15;16}

Enquadramento Regulamentar

Em Portugal, a prática de EC, obedece à Lei n.º 21/2014 de 16 de abril, designada por Lei de Investigação Clínica, posteriormente, alterada pela Lei n.º 73/2015, que transpõe a Diretiva 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho.¹⁷

De igual forma, é aplicável toda a regulamentação nacional e europeia complementar a esta diretiva, incluindo a legislação e as normas orientadoras compiladas no Volume 10 da Eudralex.¹⁷

A nível da União Europeia (UE), foi aprovado o Regulamento (UE) n.º 536/2014 de 16 de abril do Parlamento Europeu e do Conselho, que revoga a Diretiva 2001/20/CE. Sendo, diretamente aplicável a todos os EC.¹⁷

A nível mundial, precisamente nos Estados Unidos da América (EUA), Suíça, Canadá, Japão e Europa, de forma a garantir que a realização dos EC é segura, eficaz e de alto rigor, foram criadas as normas pelo International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) ¹⁸, nomeadamente:

- E3 - Nota para Orientação sobre a Estrutura e Conteúdo dos Relatórios de Estudos Clínicos - tem como objetivo permitir a compilação num único relatório de estudo clínico que possa ser aceite por todas as autoridades reguladoras das regiões ICH. ¹⁹
- E6 - Boas Práticas Clínicas (BPC) - relata o padrão internacional de qualidade ética e científica para projetar, conduzir, registar e relatar ensaios clínicos. Tem como objetivo proporcionar um padrão unificado para as regiões ICH de modo a facilitar a aceitação mútua de dados clínicos pelas diferentes autoridades reguladoras. ²⁰
- E8 - Considerações Gerais para os Ensaios Clínicos - descreve princípios e práticas internacionalmente permitidos na realização de estudos clínicos que, posteriormente, irão facilitar a aceitação de dados e resultados pelas diferentes autoridades reguladoras. Fornece orientação sobre a qualidade na conceção e condução de estudos clínicos ao longo do ciclo de vida do produto e, também, fornece uma visão geral dos tipos de estudos clínicos realizados durante o ciclo de vida do produto e descreve os aspetos desses estudos que suportam a determinação de quais fatores de qualidade são críticos para garantir a proteção dos participantes, a integridade dos dados, a confiabilidade dos resultados e a capacidade dos estudos para atingir seus objetivos. ²¹

Evolução e Atividade dos Ensaios Clínicos em Portugal

A atividade dos EC em Portugal apresentou variações ao longo dos anos. Entre 2006 e 2011, Portugal observou um forte decréscimo do número de EC que foram submetidos às autoridades para aprovação, caindo de 160 para 88, sendo este último valor um mínimo histórico.¹

Nos últimos anos, com o objetivo de estimular a realização de EC em Portugal foram criadas diversas iniciativas em variadas vertentes desde as áreas de Regulamentação e Legislação à área de Organização e Infraestruturas, tais como:

- **2012** - Constituição da Rede Portuguesa de Infraestruturas para a Investigação Clínica (PtCRIN) – Representante da ECRIN (European Clinical Research Infrastructures

Network) em Portugal. Tem como objetivo o desenvolvimento e planeamento das infraestruturas de IC, de forma organizada, de acordo com a estratégia de saúde nacional e com os padrões europeus. ^{1;22;23}

- **2014** - Aprovação da Lei n.º 21/2014 – Lei da Investigação Clínica. Posteriormente completada pela Lei n.º 73/2015. ^{1;24}
- **2016** - Criação do Conselho Nacional dos Centros Académicos – Tem o objetivo de fortalecer a qualificação e o desenvolvimento científico em saúde mediante uma articulação mais eficiente da atividade assistencial, do ensino e da investigação. ^{1;23}
- **2016** - Criação do Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC) - Registo e divulgação de todos os estudos clínicos a decorrer em Portugal. ^{1;25}
- **2017** - Criação da European Patient's Academy (EUPATI) – Organização que reúne representantes de doentes, de promotores entre outros, tendo como objetivo disponibilizar informação sobre os processos de IC, promovendo a literacia e facilitando o envolvimento dos doentes. ^{1;23}
- **2018** - Constituição Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica (AICIB) – Tem o objetivo de apoiar, financiar e promover a IC em Portugal. ¹

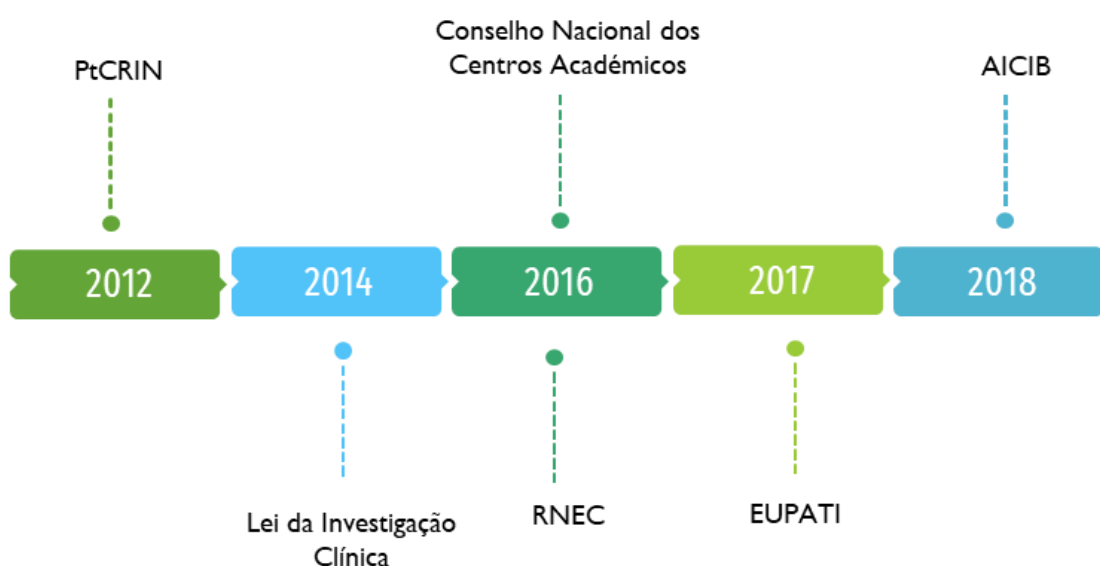


Figura 4 – Iniciativas de apoio à Investigação Clínica.

Iniciativas essas que, presumivelmente, levaram a um aumento da submissão de EC às entidades competentes.

Atividade dos Ensaios Clínicos em Portugal

Apesar de haver algumas oscilações, houve uma evolução positiva, na última década, tendo sido o último valor um recorde de 187 ensaios submetidos, valor que foi atingido em 2020.

Porém, houve uma ligeira descida em 2021, com 175 EC submetidos.²⁶

De acordo com os valores de EC submetidos referentes ao ano de 2021, todas as fases de ensaio estão representadas.

Os ensaios de fase 3 são os de maior expressão, com 99 ensaios dos 175 submetidos, mantendo o mesmo nº do que o ano anterior, e os ensaios de fase 4 são os menos representados com 5 dos 175.²⁶

Os de fase 1 são representados por 39 dos 175 e os de fase 2, por 32 dos 175.²⁶

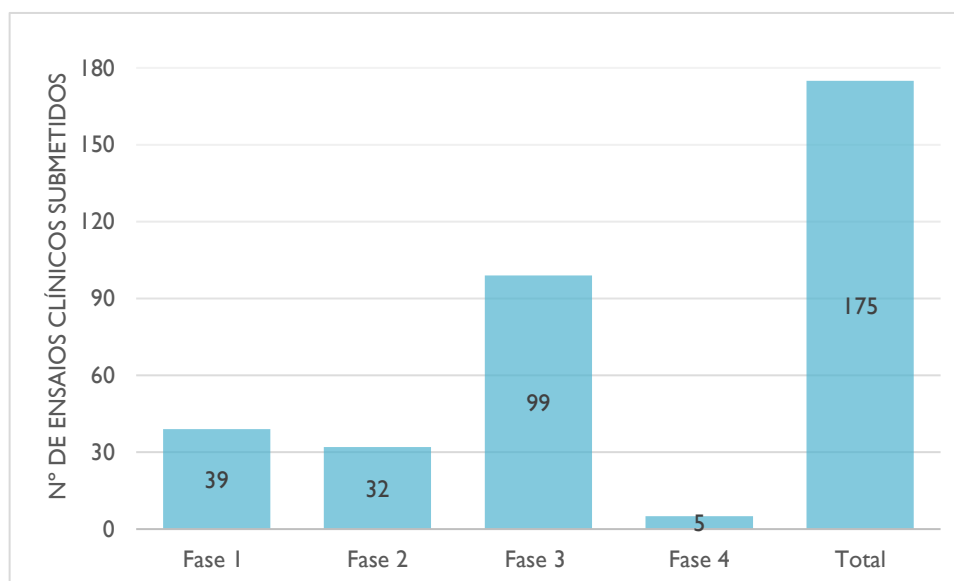


Gráfico 1 - Número de EC submetidos referentes ao ano de 2021 por fase.

Fonte: Adaptado de Portugal Clinical Trials. Portugal em Números²⁶

Apesar do número de ensaios ir variando de ano para ano, as proporções destes números de ensaios têm-se verificado recorrentemente.

No que diz respeito às áreas terapêuticas, de acordo com a classificação ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) embora haja ligeiras alterações, as cinco terapêuticas onde são submetidos mais ensaios são: Antineoplásicos e Moduladores (L), Anti-infecciosos (J), Sangue e Hematopoiéticos (B), Sistema Nervoso Central (N) e Sistema Cardio-Vascular (C).²⁶

No que diz respeito ao tipo de Promotores, a maioria dos ensaios realizados em Portugal, é da iniciativa da Indústria. Os números de 2021, apontam para 167 dos 175 submetidos pela iniciativa da Indústria. A minoria é da iniciativa do investigador/academia, com 8 ensaios dos 175.

As diferenças no total de EC submetidos no ano de 2020 (187 EC Submetidos) para 2021 (175 EC Submetidos), verificam-se nos de iniciativa do investigador/academia, o valor referente em 2020 era 20 dos 187.^{1:26}

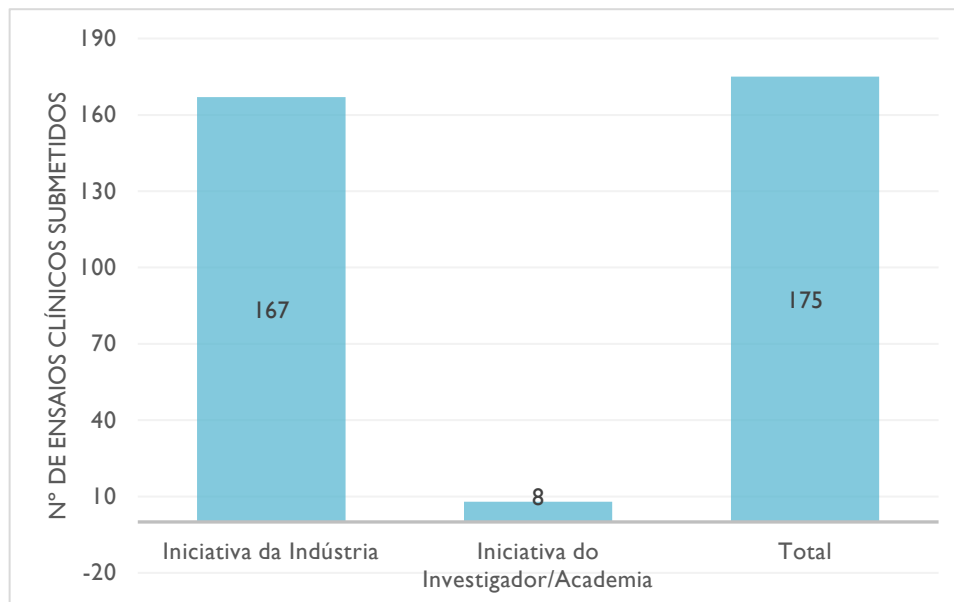


Gráfico 2 – Número de Ensaio Clínicos Submetidos por tipo de Promotor no ano 2021.
 Fonte: Adaptado de Portugal Clinical Trials. Portugal em Números ²⁶

Barreiras para os Ensaio Clínicos em Portugal

Em fevereiro de 2019, foi publicado um estudo acerca dos “Ensaio Clínicos em Portugal”, sendo um dos objetivos identificar quais eram os principais entraves ao desenvolvimento de EC no país, com vista a melhorar este setor. Assim sendo, as principais dificuldades identificadas para a progressão dos Ensaio Clínicos em Portugal foram agrupadas em 4 grupos: “Política e Estratégia”, “Incentivos, Formação e Carreira”, “Organização e Infraestruturas” e “Tecnologia e Informação”. ¹

↳ Política e Estratégia

- Há um baixo reconhecimento do papel da IC, tanto ao nível dos cuidados de saúde como ao nível da economia nacional, traduzindo-se na falta de prioridade para o SNS, não existindo destaque no orçamento de estado;
- A estratégia de Portugal para a promoção da realização de EC é incompetente devido aos escassos incentivos fiscais, em consequência as empresas multinacionais oferecem um financiamento inferior e baixos investimentos em comparação com outros países europeus;
- As campanhas para a divulgação e informação acerca dos EC é reduzida, transpondo-se para um iletrismo da população, o que dificulta o recrutamento de doentes;
- Os processos e requisitos envolvidos para a implementação e realização são complexos, extensos e não padronizados, instigando um atraso na aprovação e a perda de competitividade de Portugal comparativamente com outros países. ¹

↘ **Incentivos, Formação e Carreira**

- O investimento para a capacitação das equipas de investigação é reduzido, o que acarreta a falta de equipas especializadas. Também, o recrutamento de profissionais na área é baixo, transpondo-se para a baixa competitividade do país;
- A carreira nesta área é pouco incentivada, uma vez que não há compensação financeira notável, é necessário recorrer ao “tempo livre” por parte dos investigadores para se dedicar a esta vertente, levando à consequente sobrecarga destes profissionais.¹

↘ **Organização e Infraestruturas**

- Algumas administrações hospitalares contemplam a prática de IC como não essencial e, por isso, tomam decisões com objetivos a curto prazo, sem intuito de melhorar o profissionalismo ou definir parâmetros de desempenho a atingir, originado que a prestação de serviços nesta área seja realizada de forma exclusivamente assistencial, o que também fomenta uma falta de profissionalização na área;
- Existem limitações impostas pelo Ministério da Saúde para a contratação de recursos humanos, levando a sobrecarga dos trabalhadores envolvidos na área;
- As estruturas de coordenação e apoio aos EC são pouco eficientes. Existindo maior necessidade de acompanhamento por parte do promotor e um acréscimo na dificuldade para as iniciativas académicas;
- As diferentes unidades de saúde, instituições académicas e associações têm uma cooperação limitada, o que leva a uma articulação insuficiente e para além de haver falta de iniciativas conjuntas para impulsionamento da IC, há também falta instrução dos doentes e a sua referenciação para EC. ¹

↘ **Tecnologia e Informação**

- O uso de diferentes sistemas de informação nas diferentes unidades de saúde leva a uma dificuldade acrescida de não haver possibilidade de gestão de dados clínicos dos doentes, nem a sua integração noutros sistemas a nível nacional, o que origina algumas dificuldades:
 - Na estimativa do número de doentes a recrutar, resultando na perda de credibilidade caso não seja recrutado o número de doentes estimados;
 - Repetição de exames nas diferentes unidades de saúde por falta de acesso aos realizados noutras unidades.
- O SNS não possui sistemas que sejam capazes de alocar os custos administrativos e o funcionamento geral da unidade de EC, passando os promotores a suportar estes

custos, o que representa uma despesa adicional para os mesmos, reforçando a perda de competitividade;

- Não há uma separação intuitiva por parte do SNS, dos doentes apenas incluídos no SNS dos que fazem parte dos EC. Os doentes ao fazerem parte do EC, o custo do tratamento é suportado pelo promotor; quando não faz parte, o custo é assegurado pelo SNS. Não havendo uma clara separação, o SNS e o promotor pagam ambos os custos do tratamento. ¹

Pontos Fortes para os Ensaio Clínicos em Portugal

Por outra perspetiva, na realização de EC em Portugal, foram identificados vários pontos fortes que podem ser uma mais valia para a descentralização de EC. Sendo estes pontos fortes:

- A qualidade de profissionais de saúde que constituem as equipas de investigação, com grande capacidade de trabalho e competências;
- Os dados recolhidos no decorrer dos EC serem de boa qualidade;
- A tendência positiva observada nos últimos anos para o aumento de EC e projetos de investigação académicos;
- Existir uma boa relação entre os doentes e os profissionais de saúde, aumentando assim a confiança e tornando-se mais recetivos para a participação no EC, aumentando o recrutamento e a retenção. ^{1;27}

Tabela 1 – Resumo das Barreiras para os Ensaio s Clínicos em Portugal.

Barreiras para os Ensaio s Clínicos em Portugal
Política e Estratégia
<ul style="list-style-type: none">• Não há destaque no orçamento de estado para IC;• Escassos Incentivos Fiscais para a promoção da realização de EC. Empresas multinacionais oferecem um financiamento inferior em comparação com outros países;• Campanhas de divulgação de EC é reduzida, dificultando o recrutamento de doentes;• Processos e requisitos para a implementação e realização são complexos, extensos e não padronizados, provocando um atraso na aprovação e a perda de competitividade.
Incentivos, Formação e Carreira
<ul style="list-style-type: none">• Investimento reduzido para a especialização das equipas de investigação. Baixo recrutamento de profissionais;• Carreira pouco incentivada, não há compensação financeira notável.
Organização e Infraestruturas
<ul style="list-style-type: none">• Administrações hospitalares contemplam a IC como não essencial, sendo exclusivamente assistencial;• Ministério da Saúde impõem limites para a contratação de recursos humanos, levando a sobrecarga dos trabalhadores envolvidos na área;• Há maior necessidade de acompanhamento por parte do promotor e um acréscimo na dificuldade para as iniciativas académicas;• Diferentes unidades de saúde, instituições académicas e associações têm uma cooperação limitada.
Tecnologia e Informação
<ul style="list-style-type: none">• Uso de diferentes sistemas de informação nas diferentes unidades de saúde, implica que não há possibilidade de gestão de dados clínicos, trazendo dificuldades:<ul style="list-style-type: none">▪ Estimar o número de doentes a recrutar▪ Repetir de exames nas diferentes unidades• Não há capacidade de alocar os custos administrativos e o funcionamento geral da unidade de EC, passando os promotores a suportar estes custos, reforçando a perda de competitividade;• Não há separação dos doentes apenas incluídos no SNS dos que fazem parte dos EC. O SNS e o promotor pagam ambos os custos do tratamento.

Tabela 2 – Resumo dos Pontos Fortes para os Ensaio s Clínicos em Portugal.

Pontos Fortes para os Ensaio s Clínicos em Portugal
<ul style="list-style-type: none">• Profissionais de saúde de qualidade com grande capacidade de trabalho e competências;• Dados recolhidos são de boa qualidade;• Tendência positiva dos últimos anos relativamente aos EC e projetos de investigação académicos;• Boa relação entre os doentes e os profissionais de saúde, aumentando o recrutamento e a retenção.

Etapas de um Ensaio Clínico num Centro de Investigação Clínica

Em Portugal, um EC é realizado num Centro de Investigação Clínica, por norma inserido num hospital. Desenvolve-se ao longo de várias etapas sucessivas até à cessação das atividades a decorrer no centro.²⁸ Entre essas etapas estão:

1. Avaliação
2. Implementação
3. Condução
4. Encerramento²⁸

1. Avaliação

Nesta etapa, realiza-se a seleção do centro pelo promotor, através de um **Questionário de Exequibilidade**, cuja a finalidade é aferir as condições do centro como: qual a disponibilidade do investigador, quais as condições do centro e se existe a possibilidade de cumprir os objetivos requeridos para o EC.^{23;29}

Caso o Promotor considere que existem as condições necessárias à realização do EC, ocorre o processo de negociação do **Contrato Financeiro**, onde está descrita a verba a pagar pelo promotor para cada doente incluído no ensaio.²⁸

2. Implementação

Esta etapa corresponde à **Visita de Início**, que consiste numa reunião realizada com o promotor e a equipa de investigação que tem como finalidades: fornecer e esclarecer toda a informação relativa ao EC, treinar e capacitar a equipa, prover e analisar os documentos e materiais essenciais, elaborar os procedimentos para que o ensaio decorra de acordo com protocolo do estudo e as normas e orientações aplicáveis.

Também, é nesta etapa que se dá início ao **Recrutamento de Participantes**, que tem como propósito obter um determinado número de participantes previamente definido, num determinado período de tempo.²⁹ Uma pessoa ao decidir participar num EC, terá obrigatoriamente que assinar e datar CI. O CI é um documento escrito « (...) com explicação e respetiva compreensão quanto ao que se pretende fazer, o modo de atuar, razão e resultado esperado da intervenção consentida (...)»,³⁰ confirmando a participação voluntária num ensaio clínico.

3. Condução

A condução do EC inicia-se com a primeira consulta do participante, após a assinatura do CI. Inicialmente, ocorre a fase de *screening*, na qual o investigador avalia o participante através do seu historial clínico e realiza exames específicos de acordo com o protocolo do estudo para verificar a elegibilidade da participação.³¹

De seguida, realizam-se as designadas “**Visitas de Estudo**” que são calendarizadas consoante o descrito no protocolo. Estas visitas ocorrem num centro de investigação clínica, por norma localizado num hospital, para onde os participantes se deslocam e realizam as atividades e procedimentos de acordo com o estipulado no protocolo.

No decorrer das visitas de estudo, todos os dados pertinentes e relacionados com o EC são recolhidos, registados, analisados e mantidos, através de Documentos de Origem. Estes documentos, que podem ser registos clínicos, resultados laboratoriais e de exames complementares de diagnóstico, contêm os dados e os registos originais em que se baseia a informação que, posteriormente, é transmitida ao promotor, por meio de *Case Report Form* (CRF) para ser interpretada e verificada. Simultaneamente, deve ser garantida a privacidade dos dados e informações relativos aos participantes.³²

As visitas de estudo são realizadas com auxílio da equipa do ensaio clínico previamente selecionada e aprovada, que contém: investigadores, técnicos de diagnóstico, enfermeiros, coordenadores de ensaios e farmacêuticos. Estas visitas consistem na realização de consultas médicas, de enfermagem, exames complementares de diagnóstico e receção do tratamento.

No decorrer do EC, segundo a lei nº.73/2015, o promotor tem a responsabilidade de « (...) supervisionar o progresso de um ensaio clínico e de assegurar que é conduzido de acordo com o protocolo, os procedimentos operacionais padronizados, as BPC e a regulamentação aplicáveis (...)»²⁴, que é realizado através das **Visitas de Monitorização**. As visitas de monitorização são realizadas pelos monitores e são planeadas pelos promotores com o objetivo de verificar se todas as etapas de realização do EC estão a decorrer de acordo com o planeado.^{24:32}

Existem ainda outras formas de verificar se a condução do EC está a decorrer conforme o que é requerido através de Auditorias e Inspeções.

As **Auditorias** são realizadas de forma programada, por um auditor independente, designado pelo promotor. Têm como objetivo verificar a conformidade de atividades e documentos, o cumprimento do protocolo e de todo o circuito do medicamento.²⁴

As **Inspeções** são realizadas pelas entidades competentes e não são programadas.³³

Antes do encerramento do ensaio clínico, para além de muitas outras atividades, como recolha dos dados finais ²⁹, é efetuado o **Reembolso aos Participantes** de acordo com contrato financeiro. Um EC pode ser considerado concluído com sucesso, ou pode ser terminado prematuramente, maioritariamente por baixo recrutamento ou falta de segurança e/ou eficácia.^{29;34}

4. Encerramento

Nesta etapa, o promotor cessa as funções atribuídas ao centro de ensaio. Numa visita final, o monitor recolhe todos os materiais providenciados pelo promotor para a realização de EC e são discutidas as responsabilidades relativas ao local e ao tempo de armazenamento dos documentos associados ao estudo.²⁹

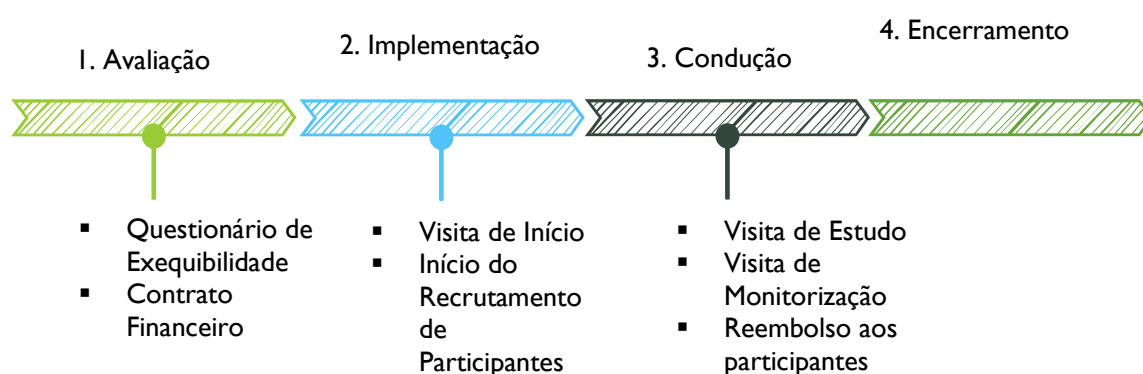


Figura 5 - Etapas de um Ensaio Clínico num Centro de Investigação Clínica.

Principais Dificuldades dos Ensaios Clínicos

Ao participar voluntariamente num EC, o participante está protegido por direitos que preservam a sua segurança, mas por outro lado, está sujeito a deveres, tais como cumprir com o tratamento prescrito, informar o médico do estudo de qualquer alteração que sofra durante o estudo e comparecer às Visitas de Estudo onde são realizados os vários procedimentos e onde recebe o tratamento experimental. ³⁵ Estas Visitas ocorrem no centro de investigação, que por norma estão inseridos em hospitais. Isto implica, que os participantes ao tenham que se deslocar obrigatoriamente e de modo frequente aos centros de investigação, trazendo-lhes diferentes implicações como por exemplo ao nível do tempo que é despendido para o efeito e o impacto destas consultas na sua vida diária, tendo um impacto negativo no seu desejo de participar no EC. ⁴ Assim, as principais dificuldades dos EC no que diz respeito aos participantes, compreendem essencialmente, o recrutamento, a retenção e a adesão.^{36;6}

Recrutamento

Um dos principais desafios dos EC é o recrutamento de participantes. É a mais preponderante causa de demora nos EC, uma vez que, aproximadamente 80% não cumpre com os objetivos de recrutamento dentro do intervalo de tempo estipulado. Este fator resulta em perdas monetárias para os promotores, para além da perda da qualidade dos dados, devido à redução do poder estatístico pelo baixo nível de recrutamento.

Esta demora no recrutamento de participantes tem diversas causas, sendo as mais relevantes:

- Os centros de ensaio preferirem recrutar apenas participantes cujo o local de residência seja próximo;
- O esforço que os participantes devem fazer para o estudo. Abrangendo as várias visitas presenciais aos centros. O que traz as mais variadas implicações como:
 - Os tempos de espera elevados;
 - Faltas ao emprego;
 - Alguns participantes precisam de trazer acompanhantes, trazendo-lhes um também incomodo. ^{6;37}

Retenção

Apesar do recrutamento de participantes ser essencial ao início do estudo, a retenção dos participantes é ainda mais crucial para o avanço dos EC, visto que ajuda a poupar tempo, dinheiro e recursos.

A retenção é caracterizada pela quantidade de participantes que é mantida após o recrutamento, sem que haja desistências. Porém, a sua participação nos ensaios é completamente voluntária e o direito de desistir do EC está sempre salvaguardado. Existem diversos fatores subjacentes à decisão de desistir de um EC, sendo os mais comuns: ³⁸

- Localização inconveniente;
- Conflitos de programação;
- Assuntos pessoais / familiares;
- Fisicamente incapaz;
- Restrições financeiras;
- Esquecimento das visitas;
- Medo e ansiedade;
- Não há melhorias da condição clínica;
- Efeitos adversos;
- Recusa em cumprir com os tratamentos.

Um dos problemas inerentes aos participantes de ensaios, relacionado com a retenção, é a **adesão**.

Adesão

Para que o EC tenha sucesso e que haja a obtenção de resultados válidos, é essencial que os participantes concretizem as atividades inerentes ao EC de acordo com as indicações que lhes foram atribuídas. Indicações estas que passam por:

- Cumprir com o tratamento prescrito;
- Apresentar-se no horário e local definido para a realização das visitas do estudo e exames necessários;
- Completar documentos com informações à cerca do seu estado entre as visitas do ensaio;
- Estar vigilante para os possíveis efeitos adversos que possam ocorrer e transmitir essas informações aos profissionais de saúde.³⁵

Para que os resultados do EC sejam considerados relevantes para obtenção de conclusões que possam ser extrapoláveis para o “mundo real”, é necessário um número de participantes mínimo.³⁵ Assim sendo, foi calculado que se 30% dos participantes não cumprirem com a adesão ao tratamento, seria necessário duplicar o número de participantes necessários calculado inicialmente, para que fosse possível obter conclusões válidas.³⁹ O que significa que, se os participantes não cumprirem com os seus deveres, implica mais gastos em termos de recursos aos promotores.

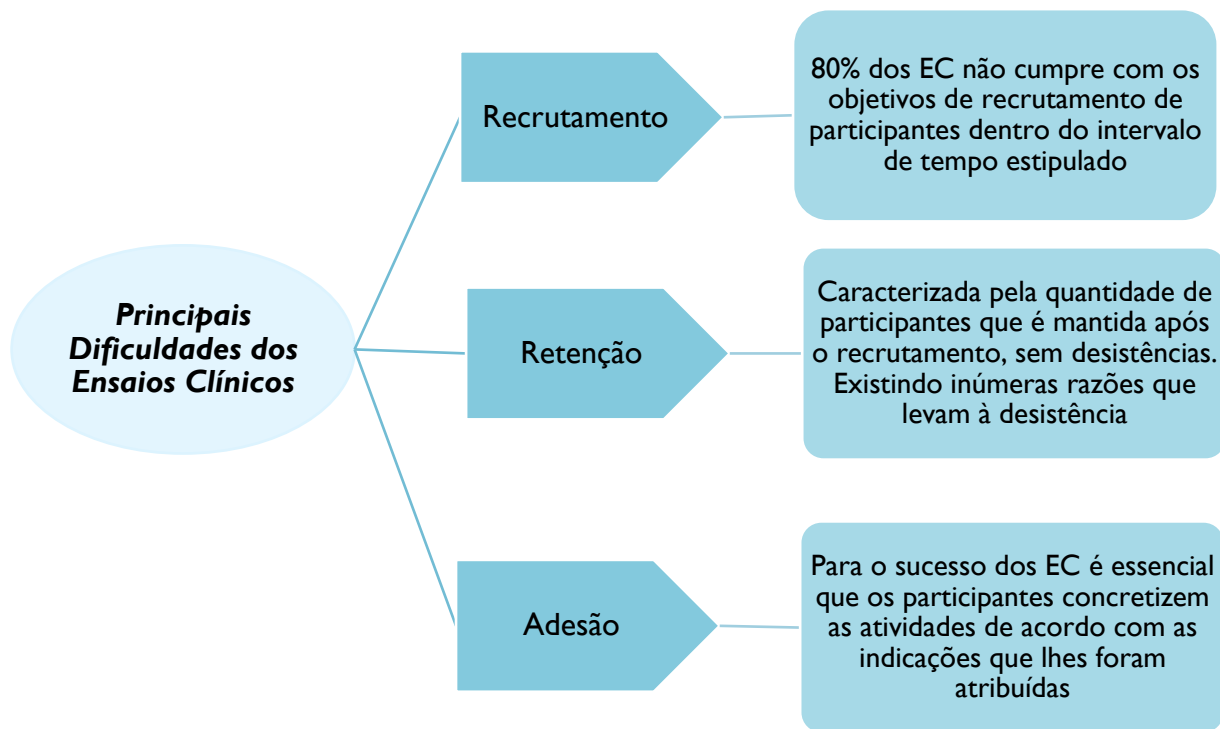


Figura 6 – Principais Dificuldades dos Ensaio Clínicos.

II. OBJETIVOS

Para a realização deste trabalho, foram delineados objetivos com o intuito de responder à pergunta de investigação: “Quais as condições para a Descentralização dos Ensaio Clínicos em Portugal?”.

- Objetivo Geral
 - Analisar quais as condições para a realização de EC Descentralizados em Portugal.
- Objetivos Específicos
 - Caracterizar o que são os EC Descentralizados;
 - Enumerar as estratégias tecnológicas e não tecnológicas que possibilitam a descentralização de EC;
 - Identificar quais as vantagens e desvantagens da descentralização de EC.

III. MATERIAIS E MÉTODOS

Conforme os objetivos propostos e com a finalidade de responder à pergunta de investigação “Quais as condições para a Descentralização dos Ensaios Clínicos em Portugal?” a realização desta dissertação apoiou-se numa revisão bibliográfica com recurso a bases de dados online, particularmente a PubMed, Science Direct e Biblioteca do Conhecimento Online (B-On).

A pesquisa foi realizada acerca do tema da Descentralização de Ensaios Clínicos e em contexto de pesquisa, foram utilizadas palavras-chave que estivessem presentes no Título e no Abstract/Resumo, nomeadamente: “Decentralized Clinical Trials” (Ensaios Clínicos Descentralizados), “Remote Clinical Trials” (Ensaios Clínicos Remotos), “Virtual Clinical Trials” (Ensaios Clínicos Virtuais).

No que diz respeito à seleção da literatura resultante da pesquisa pelas palavras-chave supramencionadas, foram considerados apenas artigos completos obtidos por livre acesso ou acedidos através de acordos institucionais com a Universidade de Coimbra, escritos em língua inglesa ou língua portuguesa, publicados em localização geográfica concreta dentro da Europa (devido à semelhança no contexto regulamentar) ou nos Estados Unidos (devido à maior quantidade de informação acerca do tema), com data de publicação nos últimos 5 anos (a partir do ano de 2016).

De acordo com os resultados obtidos, procedeu-se a uma seleção primária da literatura através da análise dos títulos e *abstract/resumos*, com o objetivo de eleger os artigos relevantes e que se adequavam ao que era ambicionado. Subsequentemente, através da leitura completa foi efetuada uma apreciação destes artigos.

Através desta leitura, foram ainda analisadas as respetivas referências bibliográficas, com a intenção de obter outros artigos com informação relevante para a execução deste trabalho.

Tabela 2 - Informações gerais dos principais artigos utilizados relativas a Descentralização.

Autor	Título	Ano	País de publicação	Revista
Van Norman	Decentralized Clinical Trials: The Future of Medical Product Development?	2021	EUA	JACC: Basic to Translational Science
De Brouwer et al.	Empowering clinical research in a decentralized world	2021	EUA	npj Digital Medicine
Kadokia et al.	Virtual Clinical Trials in Oncology— Overview, Challenges, Policy Considerations, and Future Directions	2021	EUA	JCO Clinical Cancer Informatics
Izmailova et al.	Remote Monitoring in Clinical Trials During the COVID-19 Pandemic	2020	EUA	Clinical and translational science
Ali et al.	Virtual Clinical Trials: Perspectives in Dermatology.	2020	Suíça	Karger- Dermatology (Basel, Switzerland)

<i>Coravos et al.</i>	Digital Medicine: A Primer on Measurement	2019	EUA	Digital Biomarkers
<i>Apostolaros et al.</i>	Legal, Regulatory, and Practical Issues to Consider When Adopting Decentralized Clinical Trials: Recommendations From the Clinical Trials Transformation Initiative.	2019	EUA	Therapeutic innovation & regulatory science
<i>Rosa et al.</i>	Using e-technologies in clinical trials	2016	EUA	<i>Contemporary Clinical Trials</i>

Em vista a complementar o presente trabalho com dados considerados importantes para a concretização das ideias apresentadas, foram também incluídas outras fontes de informação como livros de texto, páginas web de sociedades científicas nacionais e internacionais, leis e normas orientadoras e a conferências disponíveis em formato digital.

Tabela 3 – Informações gerais de outro tipo publicações utilizadas.

Autor	Título	Ano	País de Publicação	Tipo de Publicação
<i>Clinical Leader</i>	Best Practices For Implementing Decentralized Clinical Trials	2021	EUA	Página web
<i>Advarra</i>	Defining Decentralized Clinical Trials and Understanding Their Nuances	2021	EUA	Página web
<i>Barcelona Health Club e Suvoda</i>	What are Decentralized Clinical Trials and Why are They Here to Stay	2021	Não aplicável	Online Conference
<i>National Academies of Sciences Engineering and Medicine</i>	Virtual Clinical Trials: Challenges and Opportunities: Proceedings of a Workshop	2019	EUA	Livro
<i>CTTI: Clinical Trials Transformation Initiative</i>	CTTI Recommendations: Decentralized Clinical Trials	2018	EUA	Orientações

Posteriormente, foi realizada uma pesquisa acerca do tema Ensaio Clínicos em Portugal, onde foram consultados estudos publicados, páginas web de sociedades científicas nacionais, leis e normas orientadoras, com o objetivo de complementar o trabalho.

Tabela 4 - Informações gerais dos principais artigos utilizados para informação relativa a Portugal.

Autor	Título	Ano	Tipo de Publicação
<i>Carvalho et al.</i>	Clinical Trials in Portugal: How Can We Improve	2021	Artigo publicado na Revista Científica da Ordem dos Médicos
<i>APIFARMA e PWC</i>	Ensaio Clínicos em Portugal	2019	Estudo
<i>INFARMED I.P.</i>	Lei da Investigação Clínica – Lei nº 21/2014	2014	Lei

IV. FUNDAMENTAÇÃO

Descentralização de Ensaio Clínicos

A Descentralização de EC é um termo utilizado para se referir ao processo de modernização dos mesmos. No entanto, devido às variadas abordagens e possíveis componentes que podem ser utilizados sob o título de ‘Descentralização’, não existe um significado simples e único.⁴⁰

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) e a ‘Food and Drug Administration’ (FDA) adotaram a designação de Ensaio Clínico Descentralizado para qualquer ensaio que não siga um modelo de ensaio clínico “tradicional” centrado num só local e, em vez disso, utilize tecnologia móvel, prestadores de serviços de saúde móveis, telemedicina ou qualquer medida que modifique o papel habitual que um centro de ensaio desempenha durante a realização de um EC.⁴¹

Diferentes Designações para Ensaio Clínicos Descentralizados

Existem várias designações para EC Descentralizados, que muitas vezes são utilizados como sinónimos para se referir aos mesmos. As designações mais utilizadas são: “EC Virtuais” e “EC Remotos”.⁴²

Um “Ensaio Clínico Remoto” é um ensaio que é realizado à distância, através da tecnologia e transferindo as atividades para um ambiente mais local que são mais acessíveis aos participantes.⁴⁰

A designação “Ensaio Clínicos Virtuais” é empregue devido a utilização de elementos virtuais como telemedicina e aplicações para o telemóvel.⁴¹ Porém, este sinónimo pode gerar equívoco, não devendo ser usado para se referir a um Ensaio Clínico Descentralizado, uma vez que existe uma mesma designação que é utilizada para se referir a ensaios que acontecem durante a fase pré-clínica, nomeadamente os que recorrem à simulação computacional ou *in silico* para avaliar a segurança e eficácia de compostos promissores em participantes fictícios.⁴¹

O ponto fulcral dos EC Descentralizados é o facto de serem direcionados para aumentar o conforto dos seus participantes, facilitando vários aspetos que lhes são exigidos, provocando um encargo que muitas vezes impedem a participação ou continuação nos mesmos. De acordo com este aspeto disponibilizado pelos EC Descentralizados, existem vários autores que utilizam também como sinónimo o termo “*Direct to Participant Trials*” (o que se traduz para Ensaio Direto para os Participantes).⁴³

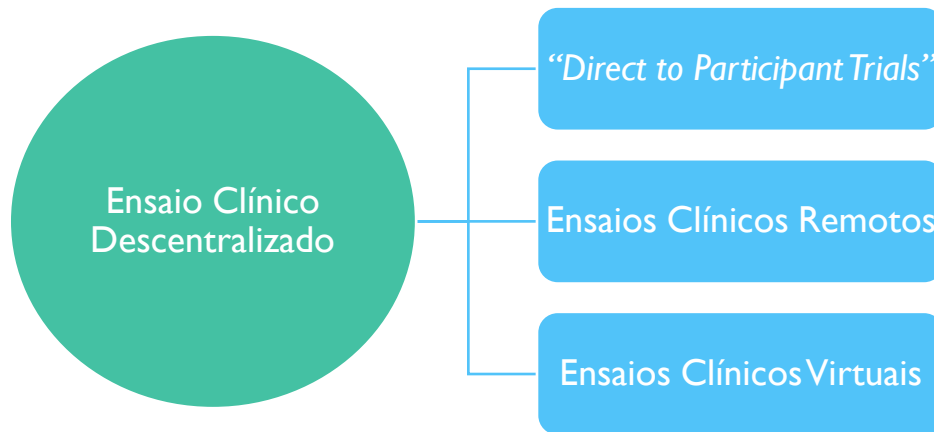


Figura 7 – Diferentes Designações para Ensaaios Clínicos Descentralizados.

Necessidade da Descentralização de Ensaaios Clínicos devido à COVID-19

Apesar de a Descentralização de EC estar em crescimento durante uma década prévia à pandemia COVID-19, foi em resposta a esta que surgiu a maior relevância para necessidade de descentralização.

Durante a pandemia em 2020, devido às restrições impostas como o confinamento obrigatório, as atividades relativas aos EC foram limitadas, originando a suspensão e interrupção de milhares de ensaios, no mundo inteiro. ⁴⁴Tendo sido afetados, principalmente, o nível do recrutamento de participantes. De igual forma, a retenção de participantes observou uma diminuição progressiva, impedindo a progressão dos EC. ⁴⁴

Os promotores, os centros de ensaios e as equipas de investigação trabalharam arduamente para realizar as mudanças necessárias para garantir a segurança dos participantes e o seguimento dos ensaios fosse possível, mesmo em contexto de pandemia, permitindo que a condução do EC fosse possível fora dos centros de ensaio.

Estas alterações extraordinárias, deixaram definitivamente um efeito duradouro na investigação que estava a decorrer, observando-se uma das maiores evoluções ao nível do desenho e condução de EC, nomeadamente, a difusão e aceleração da adoção de tecnologias de maneira a facilitar a Descentralização de Ensaaios Clínicos. ^{44:45}

Graus de Descentralização de Ensaio Clínicos

Os EC Descentralizados recorrem a variadas estratégias. Consoante o número de estratégias adotadas e o contacto que os participantes têm com a equipa de investigação, está associado um grau de Descentralização. Este grau compreende todos os EC: desde os que não incorporam poucas ou nenhuma estratégias descentralizadas; aos que incorporam algumas/grande parte das estratégias, mas existe algum contacto pessoal com a equipa de investigação; aos ensaios onde o contacto entre os doentes e a equipa de investigação é apenas realizado à distância.

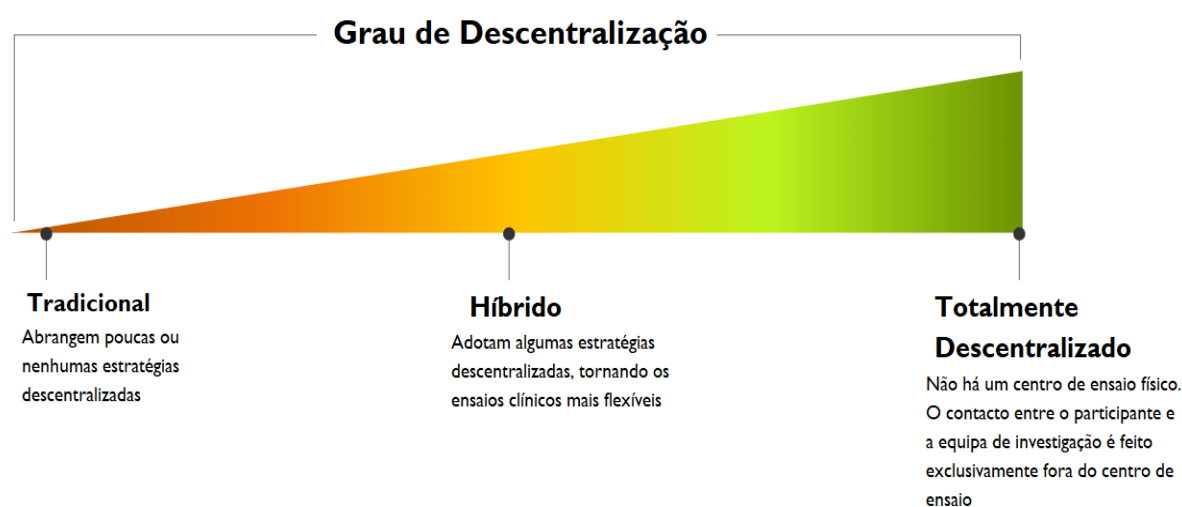


Figura 8 – Grau de Descentralização de Ensaio Clínicos.

Fonte: Adaptado de Advarra. Decentralized Clinical Trials ⁹

Ensaio Clínico Tradicional

Os ensaios clínicos tradicionais abrangem poucas ou nenhuma estratégias descentralizadas e são conduzidos em centros de EC. Os voluntários que queiram participar tem que se deslocar, obrigatoriamente, a um centro onde esteja a decorrer o ensaio. Neste tipo de EC, o tratamento experimental é fornecido no centro, durante a realização das visitas presenciais. De igual modo, apenas durante as visitas presenciais, são recolhidos dados relevantes, como os resultados de exames laboratoriais ou sinais e sintoma e, posteriormente, registados nos bancos de dados para monitorização. ³¹

Ensaio Clínico Híbrido

Ensaio Clínico Híbrido ou Parcialmente Descentralizado combina ferramentas dos EC Totalmente Descentralizados e ferramentas dos EC Tradicional permitindo a flexibilização do EC, beneficiando da maioria das vantagens dos EC Descentralizados e de maior estabilidade por parte dos EC Tradicionais.

Hoje em dia, e especialmente com a situação pandémica (COVID-19), a grande maioria dos EC atuais já incluem estratégias descentralizadas para realizar as atividades inerentes aos EC, facilitando alguns aspetos dessas atividades, tais como: consultas de telemedicina.

Nos EC Híbridos, pode continuar a existir um local central onde atividades mais específicas e complexas do ensaio continuam a ocorrer, como os exames complementares de diagnóstico e outros procedimentos que necessitam de equipamento próprio ou intervenção médica especializada.

Outras atividades mais simples, como a recolha de amostras de sangue e administração de medicação, podem ser realizadas noutra local mais conveniente para o participante, num centro de saúde ou laboratório local, ou até na própria casa do doente, através de visitas ao domicílio.

A realização de consultas, esclarecimentos e recolha de outros dados simples, como os relatos dos participantes, monitorização e potenciais dúvidas dos participantes, também pode ser feita de modo remoto, através de dispositivos móveis por chamadas de vídeo, de voz e mensagens de texto.

Assim sendo, o contacto entre a equipa de investigação e os doentes pode ser feito recorrendo às novas tecnologias ou em pessoa, através de visitas da equipa de investigação a casa do participante, ou quando se desloca aos locais de saúde de maior conveniência, tendo então a designação de Ensaio Clínico Híbrido.^{7:46}

Ensaio Clínico Totalmente Descentralizado

Num EC Totalmente Descentralizado não há existência de um local físico central onde ocorrem as atividades e procedimentos do ensaio clínico, porém pode recorrer a visitas conduzidas via telemedicina ou por telefone e ao uso de tecnologias móveis para registar os dados.⁴⁶ Assim, não existe o contacto em pessoa entre a equipa do estudo e o participante, funcionando exclusivamente fora do centro de EC.^{9:7}

Exemplos de Ensaio Clínicos Totalmente Descentralizados

O primeiro exemplo de Ensaio Clínico totalmente descentralizado foi o KALM em 2005. Ensaio Controlado por Placebo que avaliava a efetividade de Kava e Valeriana para ansiedade e insónia. Foi baseado apenas no acesso à internet. Os participantes foram recrutados através de mensagens de e-mail enviadas para subscritores de uma revista médica, que pediram para serem notificados sobre informações relativas à ansiedade ou insónia. O ensaio também foi anunciado através de dois sites especializados em saúde da mulher. Os potenciais participantes leram o consentimento informado e posteriormente responderam a um questionário para

confirmação da leitura do mesmo. A medicação foi enviada aos participantes via FedEx. Apesar de ter ocorrido uma adesão de cerca de 83% (391 participantes), não foi comprovada a superioridade da raiz de Kava e de Valeriana em comparação com o placebo. A equipa do ensaio conseguiu analisar a informação proveniente do estudo numa hora e entregar os resultados um dia após o estudo ser encerrado. Independentemente dos resultados científicos deste estudo, foi essencialmente demonstrada a viabilidade de conduzir estudos rigorosos, randomizados e com ocultação, diretamente com os participantes inteiramente via Internet.

43:47

Outro exemplo é o Ensaio REMOTE. O primeiro ensaio com um medicamento experimental realizado apenas com acesso à internet. Ocorreu no ano 2011 e foi promovido pela farmacêutica Pfizer.^{7:48} Foi um ensaio de fase 4 desenhado para replicar um EC 'físico' para bexiga hiperativa para testar a eficácia do Detrol, que já tinha sido previamente aprovado, no entanto, a farmacêutica queria perceber a viabilidade de realização do ensaio à distância.⁴³ Neste ensaio não ocorreram visitas físicas, o recrutamento foi realizado através da internet, foram realizados questionários online, utilizados diários eletrónicos e entregas domiciliárias de medicamentos por correio.⁷ O objetivo era recrutar 283 participantes. Inicialmente, demonstraram interesse em participar mais de 5000 participantes, no entanto apenas 237 participantes foram aprovados durante a fase de *screening*, 118 participantes participaram no período *run-in* (tempo decorrido antes do início de um estudo em que nenhum tratamento é administrado aos participantes). Apenas 18 participantes foram randomizados para receber tratamento, tendo falhado completamente o objetivo de recrutamento.⁴⁹ Foi posteriormente analisado que o protocolo "original" poderia ter sido simplificado e ajustado, havendo também algumas dificuldades na utilização e inserção de dados por parte dos participantes.^{43:49} O estudo foi encerrado prematuramente devido ao baixo número de participantes não existindo quaisquer preocupações acerca da segurança ou eficácia do medicamento.⁴⁸

Estratégias Descentralizadas

Os EC Descentralizados como referido previamente, utiliza tecnologia móvel, prestadores de serviços de saúde móveis, telemedicina, entre outros para a sua realização.

Assim sendo, existem dois grandes grupos de estratégias que podem ser utilizadas para a realização de EC Descentralizados: Estratégias Tecnológicas e Estratégias Não-Tecnológicas.

Estratégias Tecnológicas

As Estratégias Tecnológicas recorrem essencialmente às novas tecnologias, sendo um grande alicerce para a descentralização de EC. Da mesma forma, a elevada utilização e adesão às

novas tecnologias por parte da população é uma vantagem para a implementação deste modelo de EC. Assim, estas estratégias podem ser uma ferramenta importante para a resolução de algumas limitações nomeadamente, o recrutamento, a recolha de dados e divulgação de EC.⁵⁰

Atualmente, grande parte dos EC incorporam diversas estratégias tecnológicas para facilitar a realização das suas atividades.

Assim, as Estratégias Tecnológicas são:

- **Recrutamento Online**

Consiste na utilização de estratégias de recrutamento, recorrendo à internet, através de anúncios, campanhas de sites de saúde e redes sociais. Este tipo de estratégias tem sido cada vez mais explorado para auxílio às estratégias de recrutamento habituais, permitindo um recrutamento mais eficaz através do direcionamento de anúncios e/ou informações com vista a obter populações específicas desejadas de acordo com determinadas características, tais como a faixa etária, o sexo, a região, entre outras.^{6;50}

Num estudo publicado em 2020⁶, cujo o objetivo foi comparar a eficácia do recrutamento online com o método de recrutamento habitual / offline, foi verificado que as estratégias de recrutamento online eram superiores, uma vez que tinham tempos de recrutamento mais baixos, com uma melhor relação custo-efetiva. Porém, em termos de percentagem de doentes que realmente eram inscritos nos ensaios, o recrutamento offline obtinha melhores resultados, ao que os autores pensam que possa ser devido ao facto dos centros conseguirem ter um acesso direto aos registos médicos prévios, evitando possíveis falhas de *screening*.⁶

No ano de 2019, em Portugal, a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC), publicou um documento designado por “Considerações CEIC sobre a Divulgação de Ensaio Clínicos”⁵¹, onde é expressa a desaprovação da existência de publicidade de ensaios clínicos. No entanto, é destacado a importância do acesso da informação ao público geral, emitindo requisitos obrigatórios para essa divulgação, posteriormente sujeitos a avaliação por parte da CEIC. Requisitos estes entre os quais estão:

- «Ser realizada preferencialmente em locais específicos como Unidades de Saúde, (nomeadamente centros de saúde, hospitais, clínicas privadas) e associações de doentes, embora se possa, em circunstâncias específicas, aceitar a divulgação em formato digital alojada em sites dedicados»⁵¹;

- «A divulgação (...) não pode ser enganosa e não pode recorrer a técnicas de marketing desproporcionadas ou inaceitavelmente indutoras à participação (...)»⁵¹;
- Ser explícito que o medicamento do EC é um medicamento experimental, sem custos para o participante, e nunca ser referido como o medicamento ou medicação para tratamento;
- Ser explícito a possibilidade de ocorrência de reações adversas graves.⁵¹

• **Plataformas de Bases Dados Online e Registos Eletrónicos de Saúde**

Atualmente, existem plataformas organizadas de dados online que contêm informação clínica e científica acerca de determinadas doenças. Tendo como objetivo recolher e divulgar conhecimentos e informações importantes, contribuir para futuras investigações e caracterizar a população de doentes. Estas plataformas podem ser acedidas por doentes e profissionais de saúde.⁵²

Existem vários exemplos disso como: Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas⁵² e Infraestrutura Europeia de Registo de Doenças Raras.⁵³

As plataformas, ao compilarem uma enorme diversidade de dados relacionados com doenças específicas, podem, com permissão prévia, de forma rápida e eficiente, identificar um grande número de possíveis participantes e, por isso, conseguem identificar, selecionar e recrutar participantes para EC.⁵⁴

Existindo também a possibilidade de serem os participantes a procurar EC, através da pesquisa Online em Base de Dados específicas, tal como Portugal Clinical Trials, que é uma base de dados de estudos a decorrer em Portugal, podendo a pesquisa ser feita por patologia, região, fase e estado do estudo.⁵⁵

Os Registos Eletrónicos de Saúde são plataformas eletrónicas que contêm dados de saúde acerca do doente reunidos durante o atendimento médico, tais como “SClínico”, que permite aos profissionais de saúde do SNS, o acesso, a utilização e partilha de dados clínicos.⁵⁶ Estes registos têm a capacidade de melhorar a investigação clínica⁵⁷, podendo ser úteis na identificação de potenciais participantes para EC, agrupar e recolher dados clínicos relevantes e diferenciar custos entre a clínica comum e a de investigação.⁵⁰

Muitos EC já utilizaram estes registos com o objetivo de avaliar determinadas intervenções relatadas de acordo com os dados dos Registos Eletrónicos de Saúde e aferir desfechos clínicos com mínimo contacto com o doente.⁵⁷

Tendo como exemplo o “Salford Lung Study”, um EC de fase 3, que foi realizado no Reino Unido entre 2014 e 2016. Envolveu cerca de 3000 doentes recrutados que eram seguidos

através de cuidados primários para Asma ou Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) e que faziam terapia inalatória de manutenção regular. Neste estudo, os doentes foram aleatorizados para receber um “novo” inalador para tratamento da asma e DPOC. A monitorização dos dados deste ensaio foi realizada de modo regular durante 12 meses através dos registos eletrónicos de saúde, onde todos os contactos com profissionais de saúde eram identificados e analisados com o objetivo de seguir o estudo de forma remota.⁵⁸

- **Aplicações de saúde para dispositivos móveis**

Devido à popularidade do uso de *smartphones* e dispositivos inteligentes, existem avanços por parte dos promotores e instituições académicas para o desenvolvimento de aplicações de saúde, que tenham a possibilidade de ser instaladas nos dispositivos próprios dos doentes do ensaio.⁵⁰

Estas aplicações permitem a recolha de relatos diretos feitos pelo doente acerca da sua saúde, qualidade de vida ou estado funcional associado aos cuidados de saúde/tratamentos ou ‘Patient Reported Outcomes’ (PRO)⁵⁹, recorrendo a questionários online realizados através do telemóvel do próprio doente. Da mesma maneira, podem emitir lembretes para a toma de medicação e sincronizar com dispositivos médicos para capturar, armazenar e analisar informações.⁵⁰

A título de exemplo, existem softwares exclusivos para a criação destas aplicações de forma intuitiva e facilitada, com a capacidade de serem ajustadas e personalizadas aos diferentes estudos clínicos, como *ResearchKit* e *CareKit*, desenvolvidos pela empresa *Apple*. A *ResearchKit* é uma plataforma que possibilita a criação de apps, permitindo aos investigadores recolher e reunir dados fidedignos e importantes, facilitando a execução de estudos clínicos. Por outro lado, a plataforma *CareKit*, permite criar apps para que os participantes dos estudos possam registar os seus sintomas regularmente tendo a possibilidade de serem partilhados posteriormente com as equipas médicas, não se limitando às consultas. Estas plataformas já foram utilizadas para a criação de apps para estudos relacionados com diversas doenças como a Epilepsia, Parkinson, Melanoma e Apneia do Sono.⁶⁰

Também existem aplicações cujo o objetivo é divulgar EC que estejam a decorrer e ajudar possíveis futuros participantes a encontrar EC que sejam relevantes para a sua condição. Como por exemplo, a aplicação espanhola *MatchTrial*, desenvolvida com o propósito de oferecer informações acerca de todos os ensaios clínicos ativos para o tratamento de cancro em Espanha, tendo em vista diminuir o tempo de recrutamento. Esta aplicação para telemóveis, através do preenchimento de campos com informações relacionadas com o

doente e com a doença, consegue pesquisar nos bancos de dados internacionais como Clinicaltrials.gov e nacionais, neste caso o Registo Espanhol de Ensaio Clínicos, por EC com base no diagnóstico do doente e critérios de inclusão e exclusão do estudo. ⁶¹

- **Dispositivos Médicos – Wearables**

Há também esforços ao nível do desenvolvimento direcionados para a área de dispositivos médicos como os *wearables*. Um *wearable* ou dispositivo vestível é definido como um dispositivo eletrónico móvel usado como acessório ou incorporado na roupa do utilizador e que pode adotar a tecnologia de biossensores e comunicação wireless ⁶², possuindo assim a capacidade de recolher, armazenar e transmitir dados biológicos e fisiológicos de forma contínua e ao minuto, fora do ambiente hospitalar/médico. ⁶³

Para além disto, facilita o desenvolvimento de algoritmos para previsão, prevenção e intervenção de forma automática de ocorrências de saúde. Permitindo uma observação mais atenta e pormenorizada destes dados no decorrer da vida quotidiana do doente. ⁶³

O exemplo mais simples e acessível, que é possuído por um número considerável da população são os designados *smartwatches*. Estes relógios inteligentes, por norma estão equipados com diversos sensores com a capacidade de captar e medir aspetos fisiológicos, como o acelerómetro para a contabilização do exercício e avaliação de padrões de sono e o sensor de frequência cardíaca que contabiliza o número de batimentos cardíacos por minuto. ⁶⁴

Para avaliar o potencial de *smartwatches* na recolha de dados verídicos, foi investigada a sua capacidade para a deteção de fibrilhação auricular, através de um estudo publicado em 2019, que tinha como objetivo estimar qual a proporção de participantes que tinha notificação de “pulso irregular” e que fosse igualmente demonstrado através de Eletrocardiograma (ECG). Os resultados deste estudo concluíram que dentro dos participantes que receberam notificação de “pulso irregular”, 34% apresentavam fibrilhação auricular no ECG e 84% das notificações foram concordantes com fibrilhação auricular. Este estudo corrobora a possibilidade dos dados avaliados com este tipo de dispositivos serem credíveis. ⁶⁵

- **Telemedicina**

Em 1997, a Organização Mundial de Saúde (OMS), definiu o termo Telemedicina como a «(...) prestação de serviços de saúde, onde a distância é um fator crítico, por todos os profissionais de saúde através de tecnologias de informação e comunicação, para a troca de informações para o diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças e lesões, pesquisa e avaliação, e para a educação continuada de prestadores de cuidados de saúde, com vista à promoção da saúde dos indivíduos e da sua comunidade». ⁶⁶

A telemedicina é um termo que abrange todas as formas pelas quais os doentes e o médico podem usar a tecnologia para comunicar, sem presença física. Pode incluir chamadas telefónicas, chamadas de vídeo, e-mails e mensagens de texto.⁶⁷

Através destes meios de comunicação, que cresceu durante a pandemia COVID-19, é possível realizar as consultas dos EC sem o participante e a equipa de investigação estarem no mesmo espaço físico. Nestas teleconsultas, os doentes podem estabelecer um contacto direto com a equipa de investigação responsável pelo EC, cumprindo os mesmos objetivos de uma consulta presencial, sem ter os transtornos, como por exemplo as deslocações, que uma consulta presencial traz ao participante.

Em 2017, nos EUA, foi realizado um EC com doentes de cancro da próstata cujo o objetivo principal foi testar a viabilidade de substituir as visitas de estudo presenciais por visitas de telemedicina.

Neste ensaio era requerido que os doentes tivessem apenas uma visita no local para validar o recrutamento, onde receberam um smartphone para ser usado nas visitas do estudo por telemedicina (televisitas) tendo sido treinados sobre o uso do dispositivo.

Os exames realizados para obter os valores iniciais e os valores pós-estudo foram realizados num laboratório local selecionado pelo participante.

As televisitas foram realizadas mensalmente. Os doentes tinham que cumprir com um tratamento que consistia em metformina oral 850 mg diariamente durante 1 mês seguido de 850 mg duas vezes ao dia durante 5 meses. (A metformina demonstrou atividade promissora relativamente ao cancro da próstata em modelos pré-clínicos e estudos epidemiológicos).

Neste estudo foram incluídos 15 doentes com média de idade de 68 anos. A taxa conclusão foi de 100%, com 84 das televisitas bem-sucedidas. Este estudo demonstrou que a metformina foi associada a poucos eventos adversos e a atividade anticancerígena foi razoável. Porém, a atividade anticancerígena da metformina era um objetivo secundário.

A resposta dos participantes foi positiva sendo que todos concordaram ou concordaram fortemente que participariam num ensaio clínico por telemedicina no futuro.⁶⁸

A Associação Portuguesa de Telemedicina, em 2021, publicou um estudo⁶⁶ acerca das teleconsultas, uma modalidade de telemedicina, com o intuito de «(...) aferir a perceção dos médicos (...) no SNS quanto à teleconsulta» durante a COVID-19 e «(...) averiguar a sua viabilidade como complemento ou alternativa regular à consulta presencial(...)»⁶⁶. Segundo este estudo, as teleconsultas, foram realizadas predominantemente através de chamada telefónica. Apesar das teleconsultas realizadas por videochamada serem muito desejadas,

eram a ínfima minoria, utilizando “plataformas informais” como o WhatsApp, Zoom e Skype. Foram identificados alguns obstáculos relacionados com a componente clínica, tais como: «(...) impossibilidade de realizar o exame físico e a dificuldade na transmissão ou compreensão de informação clínica do utente ou cuidador (...)»⁶⁶, sendo que o recurso às videochamadas poderá ajudar a superar estes obstáculos. Além disto, foram verificados problemas técnicos como: «(...) a dificuldade na adaptação do utente ou cuidador às tecnologias de comunicação e as inadequadas ou inexistentes tecnologias de comunicação (...)»⁶⁶.

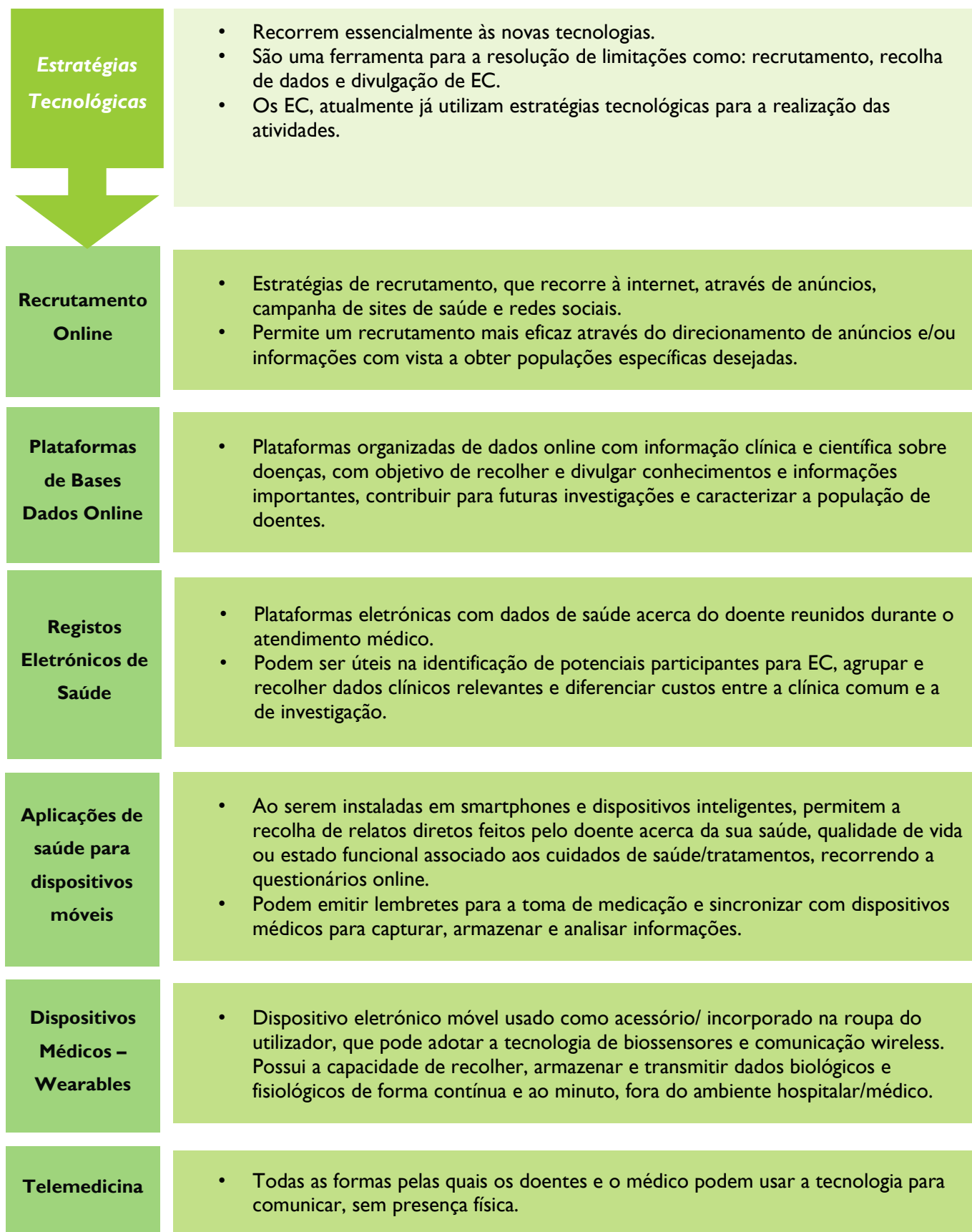


Figura 9 – Estratégias Descentralizadas Tecnológicas.

Estratégias Não-tecnológicas

As estratégias tecnológicas são as mais usadas para a comunicação entre os participantes e a equipa de investigação. No entanto, existem atividades inerentes aos EC, nas quais é necessário recorrer a outros métodos que não envolvem o digital, nomeadamente: a entrega de medicamentos aos doentes e a realização de exames e análises complementares.

Assim, as Estratégias Não-tecnológicas são:

- ***Uso dos Correios ou Transportadoras***

O envio de produtos e objetos por correios/transportadoras, nos últimos anos, teve um crescimento exponencial, através das compras online. Este método é cada vez mais utilizado, devido ao conforto e à segurança que as pessoas sentem em fazer as compras online, recebendo os produtos nas suas próprias casas.⁶⁹

Para a realização de EC Descentralizados, este método poderá ser uma estratégia viável, através do envio do ME e materiais, como por exemplo kits de auto-recolha de amostras para o domicílio dos participantes, garantido a comodidade dos participantes e permitindo realização de determinadas atividades dos EC.

Em Portugal, o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, em 2016, implementou o “Programa de Acesso ao Medicamento em Proximidade”, que permite a doentes crónicos acompanhados por unidades hospitalares, escolherem uma farmácia de proximidade para receberem os medicamentos de prescrição exclusivamente hospitalar, evitando deslocações, despesas e faltas ao trabalho. Com relatos de cerca de 95% dos doentes a considerarem excelente ou muito bom o programa de entrega dos medicamentos e 99% a garantirem a chegada adequada dos medicamentos às suas mãos.⁷⁰

De igual forma, durante a pandemia COVID-19, o INFARMED, considerou que dadas as circunstâncias, a dispensa direta no domicílio de medicamentos experimentais poderá ser aceite, mas garantindo que o investigador principal, equipa de investigação e a farmácia hospitalar, mantêm a supervisão deste processo.⁷¹

- ***Parecerias com os laboratórios/ centros de saúde locais e Visitas ao Domicílio***

Alguns exames complementares, administração de medicamentos e análises continuam a ser imprescindíveis para os EC, no entanto, não é exequível para o doente realizá-los sozinho devido à falta de conhecimento e/ou falta de material, entre outras impossibilidades.

Em substituição à recolha realizada nos centros de ensaio ou através dos kits de auto-recolha, esta poderá ser feita e analisada em laboratórios localizados na área de residência do

participante, que posteriormente possam enviar os resultados obtidos, ou que sejam apenas responsáveis pela colheita e envio de amostras para serem analisadas no laboratório central.⁷ Outra opção seria, à semelhança do que acontece nos centros de ensaio, onde existem profissionais de saúde, como enfermeiros, que são responsáveis pela recolha das amostras e administração de medicação, estas poderem ser realizadas em casa do participante, por meio de visitas ao domicílio.⁷ Por exemplo, em Portugal, o SNS dispõe do Serviço de Apoio ao Domicílio, que consiste na prestação de cuidados individualizados e personalizados.⁷²

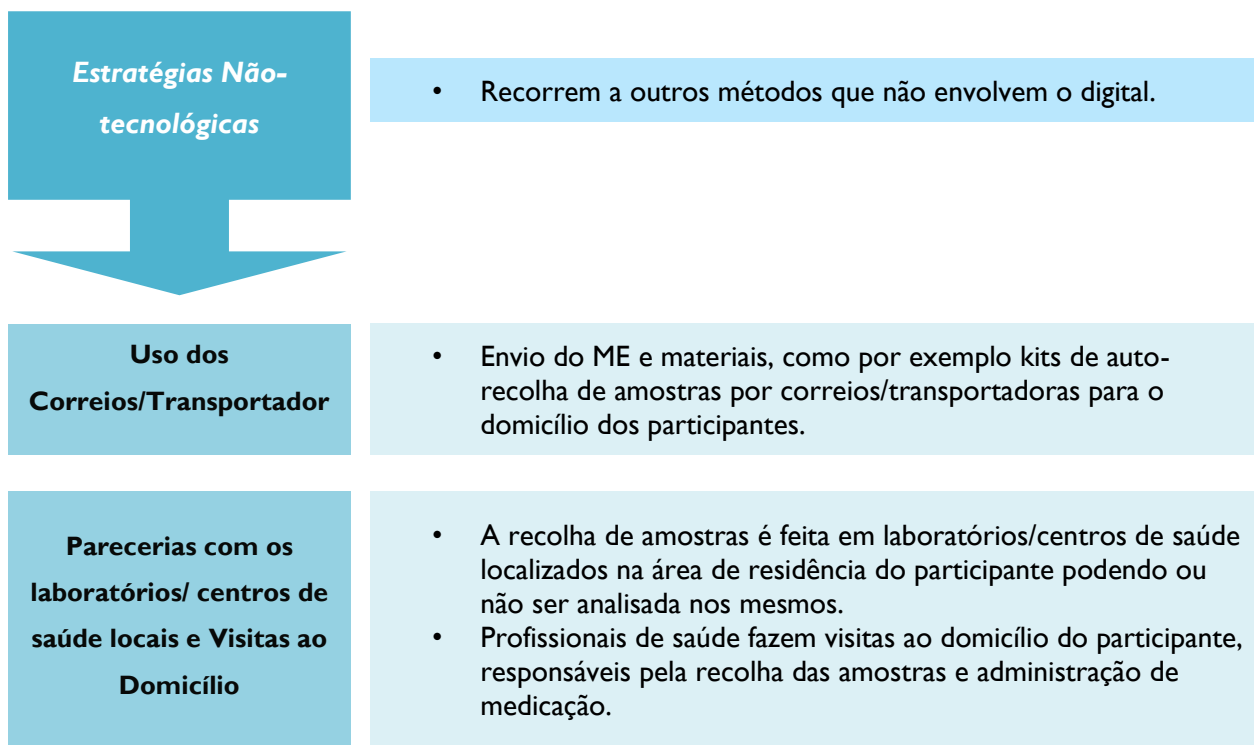


Figura 10 – Estratégias Descentralizadas Não-Tecnológicas.

Tabela 5 – Principais Diferenças entre Ensaios Clínicos e Ensaios Clínicos Descentralizados.

	Ensaios Clínicos Descentralizados	Ensaios Clínicos Tradicionais
Método de Recrutamento	Pode ser realizado num espaço físico próximo do participante e/ou através da internet	Exclusivo no Centro de Ensaio
População de participantes disponível	Não há limites geográfico, nem de mobilidade	Local e com disponibilidade de se deslocar ao Centro de Ensaio
Visitas presenciais dos doentes	Menos frequentes	Muito frequentes
Consentimento informado	Consentimento eletrónico	Presencial
Atividades do ensaio	Videoconferência ou na área de residência do participante	Centro de ensaio
Exame Físico	Fotos, vídeos, na área de residência do participante	Centro de ensaio
Testes de laboratório	Kits para auto-recolha, clínica na área de residência do participante	Centro de ensaio
Imagens Médicas	Clínica na área de residência do participante	Centro de ensaio
Colheita de dados	Dispositivos Médicos; Dispositivos Móveis (Apps); Telemedicina; Visitas ao domicílio e a centros locais	Pela equipa de investigação
Dispensa de medicação	Enviado para casa, administrado através de visitas ou domicílio ou em centros de saúde locais.	Centro de ensaio
Configuração de estudo	Pode ser um único centro de coordenação remoto com um investigador principal remoto.	Muitos centros de ensaio e equipas de investigação
Duração	Menos demorado.	Elevada
Custo	Custo-efetivo	Alto
Retenção de participantes	Alta	Baixa
Recrutamento	Maximizado	Restrito devido ao acesso ao centro

Fonte: Adaptado de Ali et al, 2020. *Virtual Clinical Trials: Perspectives in Dermatology* ⁴⁹

Implementação de Ensaios Clínicos Descentralizados

Para implementar um EC Descentralizado, é fundamental ter em consideração que poderão ser exigidas algumas alterações ao protocolo, desenho e condução de ensaios em comparação ao que é convencional.

A maneira mais simples de tornar possível a descentralização de ensaios é incorporar as estratégias descentralizadas num EC que possua o protocolo e as infraestruturas já bem estabelecidos e onde é garantida a segurança do participante. De forma, a permitir que se ganhe experiência na realização destes ensaios, tanto a nível da logística, como a avaliação da adesão pelos participantes e, também ter capacidade de proporcionar uma avaliação eficiente em relação à qualidade dos dados através da comparação entre os dois tipos de ensaio.⁴⁶

Existem diversos fatores que afetam a implementação da descentralização de EC em cada país, podendo retardar ou acelerar este processo, como: orientações regulamentares claras, infraestruturas de saúde existentes e os hábitos da prática comum.⁷³

Perspetiva dos Principais Intervenientes dos Ensaios Clínicos

Porém, para compreender se a descentralização é possível ou não, é necessário ter em conta a perspetiva dos principais intervenientes dos EC, nomeadamente, os participantes, o centro de estudo e o promotor.

- **Participante**

Para o **participante**, a descentralização de EC deve proporcionar uma melhoria na sua experiência e não deve complicá-la. No entanto, poderá existir alguma relutância por parte dos participantes devido à falta de aptidão para as novas tecnologias ou ao facto de estarem habituados realizar os contactos médicos presencialmente.⁷³ Assim, é essencial entender e antecipar quais as suas necessidades e dificuldades durante a realização destes ensaios. Devendo-se:

- Considerar toda amplitude da experiência do participante através do delineamento da prática habitual ao longo do estudo e, perceber qual a necessidade de interação do participante com as estratégias descentralizadas;
- Inquirir acerca da população-alvo pretendida para o estudo para identificar se existem benefícios associados à descentralização;
- Realizar testes rigorosos com as estratégias a implementar para garantir que cumprem o seu propósito;

- Caso os “wearables” façam parte das estratégias a adotar, é necessário considerar o tamanho, peso e a estética do dispositivo em relação aos participantes;
- Investir na formação e/ou guiões de uso que os participantes possam consultar de forma recorrente ao longo do ensaio.⁷⁴

- **Centros de Investigação Clínica**

De igual forma, as estratégias descentralizadas devem ser adequadas aos **Centros de Investigação**, o que se traduz na necessidade de perceber quais são as capacidades que os centros têm para a realização de EC Descentralizados. Sendo necessário realizar estudos de viabilidade nos centros, particularmente para ensaios em que se pretende recorrer à telemedicina. Existe, também, a necessidade de fornecer processos adicionais de formação para a equipa de investigação de forma a superar as diversas dificuldades que possam ocorrer.⁷⁴ Para países em que sistemas de saúde recorrem à assistência médica domiciliar, à telemedicina e aos registos médicos eletrónicos, a adoção da descentralização de EC poderá ser mais rápida e facilitada.⁷³

- **Promotor**

Relativamente ao **Promotor**, o uso de estratégias descentralizadas disponibiliza novas formas de condução dos protocolos dos EC. No planeamento de EC Descentralizados, é importante ter em consideração:

- Criação de softwares de simulações digitais para auxílio na implementação de EC Descentralizados capazes de introduzir possíveis aspetos em termos de melhoria e/ou erro;
- Definição de ferramentas e linguagem específica para que possam ser utilizadas na projeção de EC e escrita de protocolos;
- Dialogar com as equipas de investigação com o objetivo de perceber quais são os dados mais difíceis de obter e quais as características da população que é mais difícil recrutar;
- Estabelecimento de parcerias com o objetivo de projetar as diferentes estratégias descentralizadas a utilizar de modo a funcionem perfeitamente, reduzindo o atrito operacional e aliviando a carga do participante.⁷⁴

Verificou-se que, em países com maior adesão aos EC Descentralizados, como a Suíça e o Reino Unido, a maioria dos promotores associados eram de iniciativa académica, podendo ser isso outro fator para o sucesso da rápida expansão da descentralização.⁷³

Tabela 6 – Resumos dos Principais Pontos relativos à Perspetiva dos Principais Intervenientes dos Ensaio Clínicos.

Principais Pontos relativos à Perspetiva dos Principais Intervenientes dos Ensaio Clínicos
Participante
<ul style="list-style-type: none">○ Perceber as interações necessárias do participante com as estratégias descentralizadas e fazer as devidas adaptações;○ Perceber se para população-alvo existem benefícios associados à descentralização;○ Testar rigorosamente as estratégias;○ Investir em guias e na formação dos participantes para a utilização das estratégias.
Centros de Investigação Clínica
<ul style="list-style-type: none">○ Realizar estudos de viabilidade para determinar quais as capacidades de cada centro;○ Fornecer formação adicional para a equipa de investigação.
Promotor
<ul style="list-style-type: none">○ Criar softwares de simulação capazes de detetar pontos de melhoria e/ou erro;○ Definir ferramentas e linguagem específica para a projeção e escrita de protocolos de EC;○ Perceber, junto das equipas de investigação, quais os dados e população de mais difíceis de obter;○ Estabelecer parcerias para desenvolver as estratégias descentralizadas pretendidas.

Em setembro de 2018, a Clinical Trial Transformation Initiative (CTTI), uma iniciativa resultante da colaboração da FDA e a Duke University⁷, publicou as principais recomendações e considerações para a implementação de Ensaio Clínicos Descentralizados nomeadamente⁴⁶:

I. Abordagens e Design do Protocolo.

- a. Os ensaios podem não ser Totalmente Descentralizados, podendo adotar estratégias tecnológicas e não tecnológicas, ou seja, serem híbridos;
- b. Envolver todos os intervenientes, como as Agências Regulamentares e Investigadores, desde do início e de modo frequente;
- c. Abordar e mapear de forma proativa o fluxo de dados e comunicações;
- d. Implementar designs adequados de acordo com o objetivo, tais como:
 - i. Determinar quais atividades que devem ocorrer no centro de investigação, quais as que podem ser realizadas por profissionais de saúde locais ou móveis, e quais são passíveis de serem substituídas por soluções remotas;
 - ii. Implementar garantias, processos, formação e/ou procedimentos adicionais de forma a garantir que o protocolo seja cumprido;
 - iii. Atribuir responsabilidade pela gestão de documentos;
 - iv. Designar onde e como os documentos e informações eletrónicas serão armazenados;

- v. Planear a necessidade de suporte tecnológico, incluindo a formação e a resolução de todos problemas possíveis, garantindo a integridade dos dados com o uso de dispositivos móveis e de sistemas eletrónicos.
- II. Responsabilização pelo envio dos produtos, como o ME, ao participante.
 - a. Descrever e atribuir as responsabilidades e procedimentos relacionados com o envio no protocolo;
 - b. Envolver fornecedores/farmácias com experiência nestes processos.
- III. Profissionais de saúde locais ou móveis.
 - a. Considerar as visitas ao domicílio ou a localizações designadas como substituto para visitas aos centros de ensaio;
 - b. Delegar responsabilidades consistentes com o protocolo e apenas a pessoal qualificado.
- IV. Manter os padrões que já existem para EC em relação à delegação e supervisão pelo Investigador.
- V. Monitorizações de Segurança.
 - a. Deve ser mantido os mesmos padrões que existem para EC não Descentralizados;
 - b. Articular de forma clara os procedimentos de monitorização remota de segurança e formar a equipa de investigação;
 - c. Estabelecer protocolo da manutenção de registos para garantir a conformidade;
 - d. Desenvolver planos específicos de monitorização de segurança e de comunicação.

Como referido anteriormente, é necessário estabelecer quais atividades que devem ocorrer no centro de investigação, quais as que podem ser realizadas por profissionais de saúde locais ou móveis e quais são passíveis de serem substituídas por soluções remotas. Assim, foi proposta ⁷⁵ uma árvore de decisão (Figura II) cujo o objetivo é ajudar a perceber quais as práticas e avaliações relacionadas com os EC que podem ser feitas fora de ambiente hospitalar, de modo seguro e com resultados válidos. Contudo, transformar uma avaliação para a sua realização em modo remoto depende da disponibilidade das alternativas que existam, ou se a forma de avaliação remota alternativa poderá a vir ser desenvolvida. No entanto, para qualquer uma, é necessário que se faça a validação e testes de usabilidade para que possam ser utilizados nas atividades dos EC. ^{46,75}

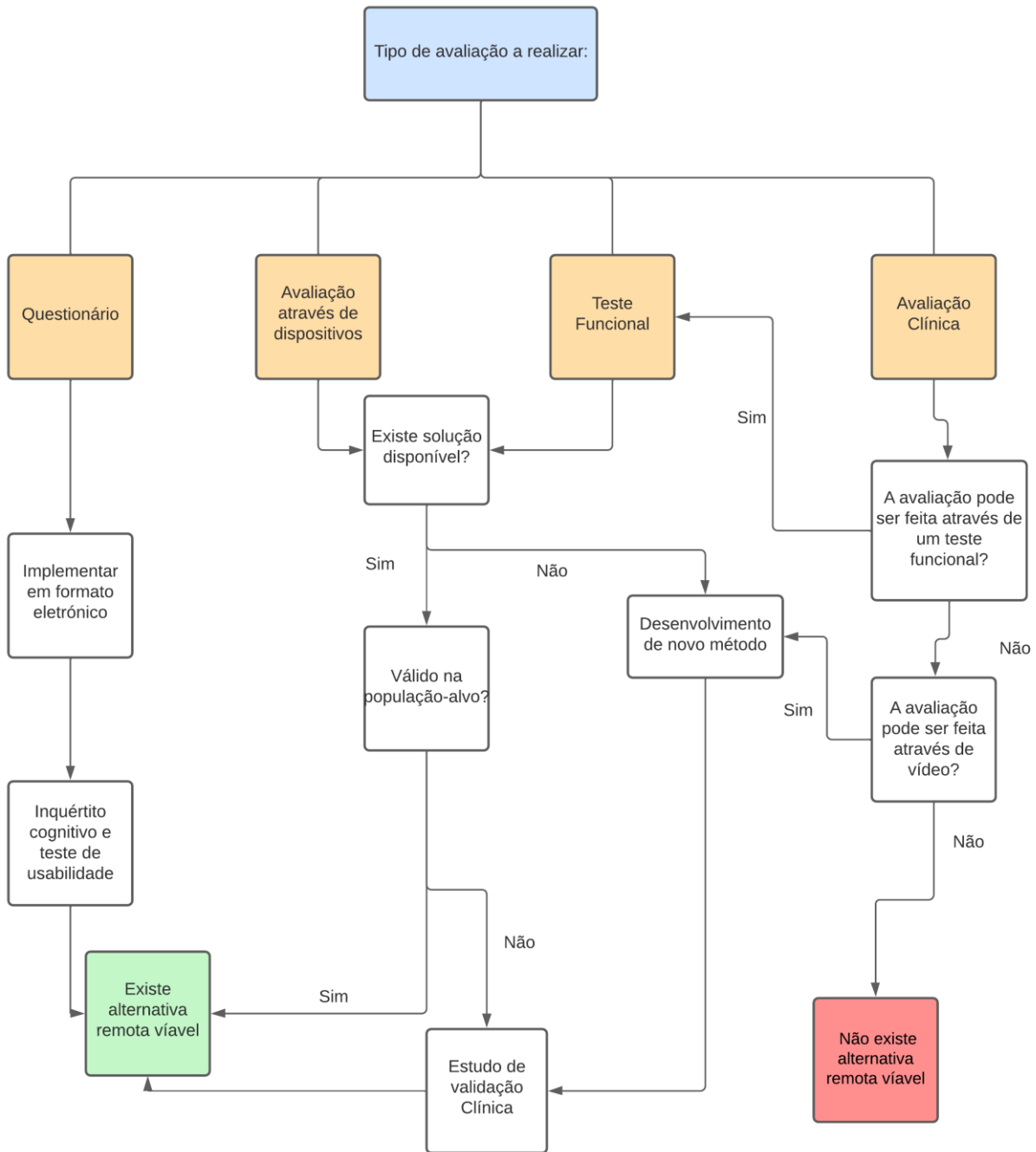


Figura 11 – Árvore de Decisão para avaliar que práticas e avaliações em EC podem ser feitas fora de ambiente hospitalar.

Fonte: Izmailova et al, 2020. Remote Monitoring in Clinical Trials During the COVID-19 Pandemic.⁷⁵

Enquadramento Regulamentar dos Ensaio Clínicos Descentralizados

Para a implementação dos EC Descentralizados, é imperativamente necessário o envolvimento das Autoridades Competentes que regulam e regulamentam a prática de EC, sendo que deve ser uma das primeiras considerações ao desenhar e implementar EC Descentralizados.⁷³ Assim, no que diz respeito à adoção de EC Descentralizados existem, atualmente, diversas normas e diretrizes, que orientam a sua prática, nas diferentes entidades regulamentares:

○ **FDA**

Em 2007, a FDA em conjunto com a Duke University, criaram a CTTI, cuja missão é desenvolver e promover a adoção de práticas que aumentem a qualidade e a eficácia dos EC. Em setembro de 2018, a CTTI emitiu as primeiras recomendações oficiais para a realização de Ensaio Clínicos Descentralizados, com o objetivo de responder a questões legais, regulamentares e práticas para o design e condução de EC Descentralizados nos EUA.⁴⁶ Porém, durante a pandemia, a 18 de março de 2020, a FDA, publicou novas diretrizes específicas promovendo a descentralização de EC.⁷ Desatualizando, em parte, as recomendações realizadas pela CTTI, que pretende publicar uma nova versão atualizada das recomendações para a descentralização consoante a experiência adquirida durante a pandemia.⁷⁶

○ **EMA**

No início da pandemia, a 20 de março de 2020, a EMA publicou a primeira versão das orientações sobre a gestão de EC, dirigida a promotores com o objetivo de esclarecer como deveriam ajustar o protocolo para garantir a progressão dos EC e a segurança dos participantes. Estas orientações abrangem mudanças concretas e desvios ao protocolo para lidar com situações extraordinárias, como a necessidade de isolar os participantes, o acesso limitado aos espaços públicos e a realocação de profissionais de saúde.⁷⁷

Posteriormente, a 31 de março de 2020, a EMA inclui a possível descentralização dos EC na Estratégia de Regulamentação para a Ciência até 2025. De acordo com o segundo objetivo principal dessa estratégia, “Promover a produção de evidências colaborativas - melhorando a qualidade científica das avaliações”, é proposto a inovação dos EC, através de várias ações subjacentes, tais como: avaliar criticamente novos endpoints (objetivos a cumprir) e o seu papel em facilitar o acesso a novos medicamentos. Da mesma forma, é proposto o desenvolvimento da estrutura regulamentar para produção de dados clínicos emergentes, através da modernização das BPC permitindo modelos descentralizados.⁷⁸

É de salientar que embora a EMA seja a autoridade regulamentar da União Europeia, cada país tem a sua agência regulamentar e diferentes leis, o que poderá ser uma dificuldade para a implementação da descentralização de EC. Por exemplo, existem certos países como a Hungria que tem condições específicas de assinatura do CI eletrónico, podendo a leitura e o esclarecimento do mesmo realizados remotamente, mas a assinatura é obrigatória ser feita em papel.⁷⁹

○ **INFARMED**

Em Portugal, a agência regulamentar para a realização de EC, é o INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.). Desta forma, com base nas medidas emanadas pela EMA, também o INFARMED emitiu “Medidas Excepcionais no âmbito da Realização de Ensaio Clínicos”⁸⁰, conjunto de medidas essas que:

- Recomendava a suspensão do recrutamento de doentes para a participação em EC;
- Possibilidade de interrupção do tratamento experimental;
- Suspensão de ensaios que envolvessem a imunossupressão ou cuja a terapêutica causasse imunossupressão;
- Necessidade de revisão do plano de visitas descrito no protocolo que deveriam ser realizadas por telefone ou outros meios tecnológicos;
- Dispensa direta no domicílio dos medicamentos experimentais, com o devido acompanhamento do processo.⁸⁰

○ **ICH**

A nível mundial, na 3ª revisão das BPC (E6 (R3)), ainda por publicar, virão a ser contemplados os princípios da diretriz intitulada “Considerações Gerais para Estudos Clínicos” (E8 (R1)).

Estes princípios incluem uma estrutura para a realização de EC de qualidade, para a cooperação das diferentes partes interessadas, desenho, gestão de ensaio e tendo como cerne, os fatores críticos para a qualidade dos ensaios. Quando concluído, ICH E6 (R3) terá no Anexo 2, considerações adicionais necessárias para ensaios clínicos de intervenção não ‘tradicionais’.⁸¹

Caso de Sucesso – Suíça

Um dos casos sucesso de implementação de EC Descentralizados foi a Suíça, onde foi observado o aumento mais acentuado na proporção de ensaios realizados num único país com uma abordagem descentralizada. Entre 2012 e 2016, apenas 1,4% os EC realizados num único país a decorrer eram Descentralizados, mas nos últimos anos o número subiu para 9,5%, passando a ser a segunda maior taxa de todos os países europeus, sendo o primeiro o Reino Unido e o terceiro a Dinamarca.

Relativamente a estes ensaios, mais de metade foram de iniciativa académica, tendo sido patrocinados por universidades suíças nas cidades de Basileia, Zurique e Berna.

Para apoiar a adoção de EC Descentralizados, em setembro de 2021, a entidade reguladora e o comité de ética da Suíça divulgaram um documento onde resumiram os principais desafios associados à descentralização e mostram em que condições tais ensaios clínicos podem ser realizados.⁷³

Tabela 7 – Iniciativas Regulamentares dos Ensaios Clínicos Descentralizados.

Iniciativas Regulamentares para os Ensaios Clínicos Descentralizados

<i>FDA</i>	2007 - Criação da CTTI 2018 - CTTI publicou as primeiras recomendações oficiais para a realização de EC Descentralizados 2020 - Publicação de novas diretrizes para a descentralização de EC face à pandemia COVID-19 2021 - CTTI anuncia a futura publicação de uma versão atualizada das recomendações para a descentralização consoante a experiência adquirida durante a pandemia
<i>EMA</i>	2020 - Publicou de orientações para gestão de EC face à pandemia COVID-19 2020 - Inclusão da possibilidade de descentralização dos EC na Estratégia de Regulamentação para a Ciência até 2025
<i>INFARMED</i>	2020 - Emissão de “Medidas Excecionais no âmbito da Realização de Ensaios Clínicos” face à pandemia COVID-19
<i>ICH</i>	2021 – Publicação do Esboço da 3ª revisão das BPC (E6 (R3)), que irá contemplar as “Considerações Gerais para Estudos Clínicos” (E8 (R1)). Possuindo um Anexo com considerações adicionais necessárias para ensaios clínicos de intervenção não tradicionais

Vantagens e Desvantagens dos Ensaio Clínicos Descentralizados

Vantagens

- Aumento do nível do Recrutamento e Diminuição do Tempo de Recrutamento

Ao recorrer às estratégias descentralizadas mencionadas anteriormente, o recrutamento poderá aumentar no número de doentes recrutados e diminuir o tempo gasto para o efeito.⁷

Isto poderá ocorrer devido a uma divulgação mais ampla e acessível recorrendo, por exemplo, a websites de associações para informar possíveis participantes que, de outra forma, poderiam não ter conhecimento da ocorrência de EC que sejam relevantes para a sua condição.⁶

Desta forma, poderiam estar mais suscetíveis à participação, uma vez que as atividades relacionadas com os EC podem ser ajustáveis ao seu estilo de vida e realizadas de acordo com a conveniência para o participante.⁷

Estes fatores, traduzem-se na possibilidade de recrutar uma maior quantidade e diversidade de pessoas, que por norma não participariam nos EC, conseqüentemente encurtando o tempo despendido neste processo, constituindo uma mais valia para a significância dos resultados e conclusões do EC.⁸

- Aumento da Retenção e Adesão

Para manter a retenção de participantes e a sua adesão ao protocolo, a prática atualmente utilizada, tal como o retorno financeiro aos participantes, ainda é válida e consegue cumprir com o seu propósito. Porém, poderá ser notada uma grande evolução nestes dois aspetos, quando se começar a privilegiar a capacidade de manter contacto com os participantes, através de meios de comunicação à distância e incorporação das atividades do EC à sua rotina, originando menos transtorno e sobrecarga. Isto é, por exemplo recorrer a consultas de telemedicina em substituição da consulta presencial e, os exames complementares de diagnóstico e análises serem realizadas em localizações e horários mais convenientes para o participante. Promovendo, desta forma, um maior envolvimento por parte do participante, contribuindo para o aumento da adesão ao protocolo e à terapêutica.^{7;50;82}

- Facilidade na Recolha de Dados

De modo a garantir a retenção e adesão dos participantes, a recolha de dados clínicos relevantes pode ser realizada através de formas que não provoquem grandes constrangimentos para os mesmos.

Ao incluir métodos descentralizados nos EC, tais como o uso de aplicações para o telemóvel e/ou dispositivos médicos, como os *wearables*, é possível inclusão destas tarefas de recolha de dados na rotina diária do utilizador e também facilitar este aspeto através da realização de atividades importantes para o EC em localizações e em horários que lhe sejam convenientes.⁴⁶

- Possibilidade de acompanhar a doença durante a sua progressão natural

No decorrer de EC, as visitas que o doente realiza normalmente são agendadas em intervalos de tempo específicos que são estabelecidos de acordo com o protocolo e não de acordo com a progressão natural da doença. Assim sendo, os resultados são tendenciosos e limitados não traduzem o que acontece na vida real e a uma escala maior. Porém, no decorrer de EC Descentralizados a obtenção de dados relativos à doença pode ser realizada de forma contínua, recorrendo a ferramentas digitais como: aplicações para telemóveis, sensores, dispositivos médicos, telemedicina, entre outras. Permitindo, assim, obter evidências mais robustas e resultados mais fidedignos, o que por sua vez, irá proporcionar uma avaliação e análise mais correta, reduzindo o viés dos resultados.^{14; 82}

- Aumento da Segurança sentida pelo doente

Uma vez que, as interações podem ocorrer mais frequentemente, em localizações e horários mais convenientes para os participantes, esse aspeto poderá levar a que os mesmos se sintam mais confortáveis e seguros para participar no ensaio, reforçando a retenção e adesão.^{45;7}

- Acesso mais rápido ao mercado e por sua vez aos doentes

Ao encurtar o tempo de recrutamento e por outro lado aumentar o número de doentes recrutados e a retenção e adesão dos participantes, irá obter-se uma maior quantidade de dados de qualidade e que estão de acordo com a progressão natural da doença, o que poderá implicar uma melhor extrapolação à restante população.¹⁴ Consequentemente, o pedido de Autorização de Introdução ao Mercado às

autoridades é realizado mais cedo e como os resultados também são mais significativos, a chegada ao mercado pode ser mais rápida e precoce com baixa necessidade de se fazerem estudos de pós-autorização.

- Redução de Custos

A redução de custos na realização desta modalidade de ensaios clínicos é evidenciada, essencialmente, a longo prazo ⁴⁶ e está associada a diferentes fatores, todos eles interligados. Tais como:

- Melhoria do recrutamento dos participantes em termos de maior quantidade de participantes em menos tempo; ⁷
- Aumento da retenção e da adesão dos participantes, dessa maneira existe uma maior poupança em termos de recursos especialmente materiais; ^{7;82}
- As deslocações dos participantes ao centro de ensaio são diminuídas e a necessidade de reembolso de despesas associadas a essa deslocação também diminui.⁷

Uma vez que existe uma maior automatização da recolha de certos dados, como os PRO e dados que podem ser medidos através de dispositivos médicos, não é necessária uma equipa de investigação numerosa, podendo dar origem a uma certa poupança monetária. ⁷

Desvantagens

- Experiência e Conhecimento Limitados

Embora a descentralização de EC tenha observado um crescimento estável durante alguns anos prévios à pandemia, foi esta que impulsionou o seu desenvolvimento, o que implica não existir muita experiência associada à sua realização. ¹⁰

De igual forma, o facto de não existir experiência/conhecimento em relação à conceção, faz com que os promotores dos EC sejam relutantes em explorar EC Descentralizados. ⁸³

- Grande Investimento Inicial

A escassa experiência, torna o investimento inicial, por parte dos promotores, de elevada quantia, com o objetivo de criar ou desenvolver diferentes estratégias que sejam capazes de cumprir com o seu propósito, proporcionando a descentralização. Apesar de uma das vantagens ser a redução de custos, essa redução só se verifica a longo prazo quando as estratégias já estão bem estabelecidas. ⁴⁶

O investimento inicial é necessário a nível logístico e a nível tecnológico. Logisticamente, para implementar um EC Descentralizado é preciso recorrer, por exemplo, à criação e adoção de novos sistemas de gestão de qualidade, planeamento e design de EC e à formação adicional da equipa de investigação. A nível tecnológico, seria imprescindível investir em serviços e produtos que permitissem a recolha, a monitorização, o armazenamento e a transferência de dados, o que inclui o desenvolvimento de aparelhos tecnológicos e respetiva validação.⁴⁶

- Barreiras Legais e Reguladoras

Ao nível da regulamentação, não há propriamente obstáculos, uma vez que legislação para este tipo de ensaios era praticamente inexistente previamente à COVID-19, sendo esse o principal problema. No entanto, durante a pandemia, as Autoridades Competentes viram-se obrigadas a emitir recomendações oficiais para que os EC a decorrer não fossem prejudicados, e que fosse garantida a proteção dos participantes e o cumprimento das BPC.^{75:10} Ainda assim, essas orientações emitidas para a prática deste tipo de EC são abstratas e pouco esclarecedoras, encontrando-se em fases muito iniciais, necessitando de uma reestruturação e elucidação sobre quais as medidas que devem ser ou não mantidas após a pandemia.^{49:10;84}

No geral, as Agências Regulamentares estão interessadas em colaborar no desenvolvimento de EC Descentralizados, porém, esta mudança de paradigma poderá ser demorada, uma vez que a maioria dos procedimentos não está bem estabelecido e é necessário garantir a validação das estratégias descentralizadas.^{43:10}

- Privacidade e Segurança dos Dados

A utilização de estratégias tecnológicas, como as aplicações para o telemóvel ou outras cujos os dados possam ser transmitidos através de, por exemplo, a internet, podem ter problemas de privacidade e/ou confidencialidade, que são difíceis de antecipar ou são desconhecidos. Acabando por ser necessário o desenvolvimento de sistemas de cibersegurança que garantam a segurança e a privacidade dos dados.^{7:50}

Na União Europeia, existe o Regulamento Geral da Proteção de Dados, que é um grande obstáculo para atividades de monitorização de dados remotamente. Além disto, os centros de EC, como os hospitais, onde os dados clínicos recolhidos são registados em plataformas informáticas específicas, não permitem que sejam acedidos remotamente.

Assim, podendo haver a possibilidade de os dados clínicos ser acedidos remotamente é essencial que seja garantida a confidencialidade dos que acedem, e que, a rede de conexão em que acedem é completamente segura.⁷⁹

- *Imaturidade Digital*

Os avanços tecnológicos para possibilitar a realização de EC Descentralizados, está em grande parte nas fases primordiais do seu desenvolvimento, sendo que para além disto, é necessário que haja validação dos mesmos e posteriormente autorização por parte das entidades competentes para poderem ser utilizados em EC.

De igual forma, existe uma certa limitação ao nível dos aparelhos, uma vez que provavelmente seria necessário haver fontes externas (como bateria e internet) para que funcionassem corretamente, o que implica uma dificuldade acrescida.⁷

Todavia, a constante e rápida inovação tecnológica, ao ser considerada e utilizada no início do EC, poderá depressa ficar desatualizada, o que traria implicações futuras para os dados recolhidos e armazenados.⁵⁰

- *Falta de Autonomia dos Doentes*

A recolha de informação importante durante um EC Descentralizado é realizada através de, por exemplo, aplicações de telemóvel, kits de auto-recolha, dispositivos médicos, entre outros. Isto implica que os doentes/seus cuidadores possuam capacidade e destreza com a utilização destes métodos, o que muitas vezes não acontece.

A população mais idosa, é um dos exemplos de população mais recrutada, e muitas vezes a menos instruída, especialmente a nível tecnológico, não tendo conhecimentos ou habilidades para a utilização de novas tecnologias, que são um pouco complexas.

A utilização de um kit de auto-recolha de amostras biológicas como por exemplo, saliva ou urina, implica que haja uma educação prévia por parte da equipa de investigação de como, onde e quando recolher. O que irá depender e muito da autonomia do participante ou da disponibilidade/perícia do cuidador, de fazer de um modo correto, que corresponda aos critérios de qualidade para serem admitidos. Assim sendo, o uso de estratégias inovadoras para a implementação de EC Descentralizados, tem de ter em consideração o tipo de estratégia e a população alvo a que se destina.⁸⁵

- Recolha de Dados Verdadeiros e de Qualidade

Como referido anteriormente, é necessário que haja uma capacidade de autonomia eficaz para a realização de determinada recolha de dados e realização de procedimentos.

Uma vez que, grande parte da recolha de informação é realizada sem supervisão atenta da equipa de investigação, poderá incorrer a submissão de informação falsa, ou de nenhuma informação ou de procedimentos realizados de forma incorreta, traduzindo-se na ocorrência de dados em falta, dados falsos e fraca qualidade de dados, não tendo um bom impacto nas conclusões a traçar nos EC. ^{43:85}

- Medicamento Experimental

Ao ser utilizado um ME nos EC, existem aspetos como a segurança e a estabilidade que ainda estão a ser averiguados. Para ser possível a administração do ME em casa do participante é necessário ter em conta não só a estabilidade do ME durante o transporte e armazenamento, se é bem-acondicionado de forma a que não perca a estabilidade original, o que nem sempre poderá ser possível. Como, também, exige uma preocupação adicional para a possibilidade de ocorrência de reações adversas graves. ^{46:86}

Além disto, existem formas de administração do medicamento, como via intravenosa e subcutânea, em que o participante não tem conhecimentos nem condições para a efetuar a toma desses medicamentos de forma correta. ⁸⁵

- Não é aplicável a todo o tipo de Ensaio ou Doença

Os EC Descentralizados necessitam de uma abordagem adequada ao propósito do estudo aquando a sua implementação. Apesar de existirem doenças/condições que beneficiariam deste tipo de abordagem de EC, como por exemplo doenças relacionadas com a falta de mobilidade, existem outras em que o recurso a EC Descentralizados poderia não usufruir de tantos benefícios.

Sendo que, para cada abordagem teriam que analisar cuidadosamente e criteriosamente todos os aspetos relacionados, como o tratamento experimental, a doença em estudo e a população alvo. ⁴⁶

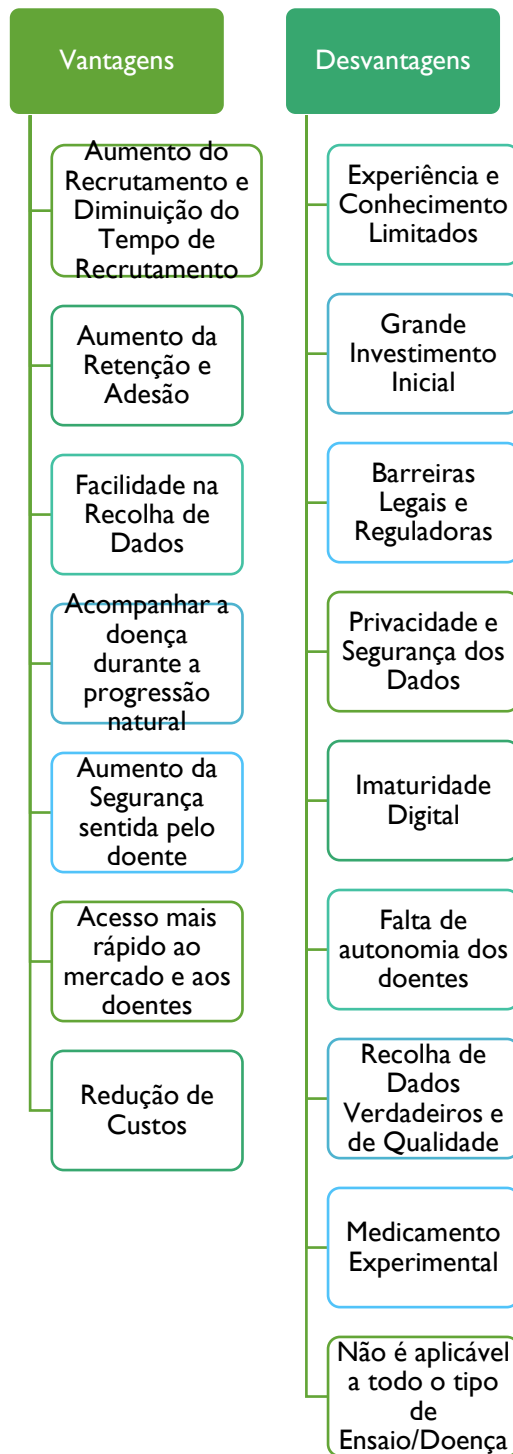


Figura 12 – Vantagens e Desvantagens dos Ensaio Clínicos Descentralizados.

V. DISCUSSÃO

O desenvolvimento da Descentralização de EC teve um crescimento estável durante alguns anos prévios à pandemia. No entanto, foi no decorrer desta que surgiu a necessidade da rápida evolução e expansão das estratégias que tornam possível a descentralização.

Assim sendo, a comunicação e os cuidados de saúde à distância foram tornados a prioridade, com o objetivo de manter a segurança dos participantes e a qualidade dos dados obtidos permitindo criar opções de participação para além dos centros ensaios, tornando-os mais flexíveis, consoante as estratégias adotadas.

Mediante a análise das Vantagens e das Desvantagens associadas à Descentralização de Ensaios, é possível perceber que existem, ainda, muitas barreiras para a sua implementação, porém, algumas podem ser minimizadas com investimento financeiro técnico e humano.

Análise das Desvantagens

Muitos dos entraves, apesar de serem de difícil superação, são inerentes e surgem naturalmente associados à inovação e à implementação de novos elementos que precisam de ser concebidos e desenvolvidos para possibilitar a descentralização de EC, nomeadamente: “Experiência e Conhecimento Limitados”, “Grande Investimento Inicial” e “Imaturidade Digital”.

Atualmente, existem cada vez mais organizações, predominantemente internacionais, que estão a orientar esforços, a investir e gerar soluções descentralizadas de forma a que a descentralização de EC seja um processo menos complexo e em que as desvantagens acima mencionadas sejam atenuadas. A título de exemplo, como já referido previamente, existe a CTTI, uma iniciativa norte-americana que foi responsável pela emissão das primeiras recomendações oficiais para a realização de EC Descentralizados e que continua a trabalhar e a desenvolver processos associados à descentralização. Da mesma forma, há mais cooperação entre os diferentes intervenientes nos EC, nomeadamente empresas/organizações farmacêuticas, empresas de tecnologia e software, associações de doentes, profissionais de saúde, entre outros, para que o desenvolvimento e aperfeiçoamento das diferentes estratégias seja realizado mais prontamente e que cumpra com o propósito desejado.

Relativamente à informação, às estratégias descentralizadas, ao equipamento e à formação acerca dos EC Descentralizados, estes aspetos encontram-se em crescimento, especialmente desde do ano de 2020, com a pandemia COVID-19, em que a descentralização se tornou imprescindível para o seguimento dos EC e em que muitos dos procedimentos foram,

obrigatoriamente, implementados para manter a segurança, tal como as consultas de telemedicina e o envio de medicação para o domicílio dos doentes.

Ainda associados à inovação que a descentralização implica, existem outras barreiras que facilmente serão contornadas, após a aquisição de mais experiência e investimento.

Com o intuito de ultrapassar a desvantagem originada pela “Privacidade e Segurança dos Dados”, esta poderá ser superada através do desenvolvimento de softwares mais específicos e baseados em *blockchain*. *Blockchain* é uma forma de gestão de dados descentralizada, em que duas ou mais partes envolvidas podem trocar informações online, sem a necessidade de um servidor centralizado para manter o banco de dados compartilhados o que torna a troca de informações mais segura sem ser interrompidas por um mau funcionamento do sistema ou sofrer interferência maliciosa. ⁷

No que diz respeito às entidades competentes, em termos das “Barreiras Reguladoras e Legais”, atualmente, verifica-se uma mudança lenta do paradigma, mas receptiva à mudança, com ênfase no diálogo e na discussão das diferentes possibilidades oferecidas. Como é o caso da EMA, que inclui a possível descentralização dos EC na Estratégia de Regulamentação para a Ciência até 2025 ⁸⁷, tal como mencionado anteriormente.

Existem ainda outras dificuldades que poderão nunca ser ultrapassadas, como o facto de “Não ser aplicável a todo o tipo de Ensaio ou Doença”. Sendo que isto implica que cada desenho de protocolo seja adaptado e flexível para cada EC, ou doença, ou até participante, necessitando de recorrer a estratégias descentralizadas apropriadas consoante o objetivo pretendido. Contudo, este fator poderá não ser considerado propriamente uma desvantagem, uma vez que todos os protocolos de EC Descentralizados ou não, irão necessitar de adaptações para que sejam cumpridos os seus principais objetivos.

No que diz respeito à dificuldade relativa à “Falta de Autonomia do Doente” e à “Recolha de dados verdadeiros e de qualidade”, poderá ser resolvida através da seleção de doentes com capacidades e condições para realizar determinados procedimentos e inserir/recolher dados em determinados dispositivos móveis. Da mesma forma, poderá ocorrer uma formação prévia dos doentes para procedimentos mais simples, assim como para a inserção/recolha de dados. Ainda assim, existe a possibilidade do recurso a estratégias, tais como, as “Parecerias com os laboratórios/ centros de saúde locais” e “Visitas ao Domicílio”, onde a recolha de amostras e dados estaria assegurada por profissionais de saúde.

Também associado à estratégia das “Parecerias com os laboratórios/ centros de saúde locais e Visitas ao Domicílio”, poderá ser resolvida a dificuldade inerente ao transporte do ME relativamente à sua estabilidade e armazenamento, uma vez que se poderia recorrer a esta estratégia para garantir que a qualidade do ME se mantém, caso esse aspeto seja um

inconveniente. No que diz respeito, às Reações Adversas Graves que possam ocorrer, devem ser elaborados procedimentos específicos e serem tomadas as precauções necessárias perante as diversas situações.

Análise das Vantagens

Embora as vantagens dos EC Descentralizados sejam em número reduzido, comparativamente às desvantagens, é relevante perceber que a característica das vantagens que estes EC oferecem é muito superior.

Para o participante, existem variados benefícios associados à sua comodidade durante a realização dos EC, uma vez que é em torno dele que os mesmos passam a ocorrer. Através da utilização de estratégias descentralizadas como por exemplo: Dispositivos Médicos, Visitas ao Domicílio e recurso à Telemedicina, permitem a *“Facilidade na Recolha de Dados”*, devido à integração desta tarefa no dia-a-dia do doente. De igual forma, existe um *“Aumento da Segurança Sentida”* pela possibilidade de existirem contactos médicos mais frequentes e facilitados.

Ao existir um aumento do conforto e segurança sentidos pelo participante, existe a perspetiva de *“Aumento do Recrutamento e Diminuição do Tempo de Recrutamento”*, de *“Aumento da Retenção e Adesão”* ao protocolo, sendo estas as principais dificuldades dos EC. Para o Promotor, isto será uma vantagem a longo prazo pela *“Redução de Custos”*. Além disto, o Promotor poderá observar um *“Acesso [do ME] mais rápido ao mercado”*.

Para a ciência, este modelo de EC traz *“A Possibilidade de Acompanhar a Doença durante a sua Progressão Natural”*, devido à utilização de métodos de recolha de dados contínuos como os dispositivos médicos, trazendo novas informações e dados que possam ser relevantes para futuras investigações. E, ainda, o facto de *“Aumentar o Recrutamento”* permite que haja a diversidade na população em estudo, reforçando a angariação de mais conhecimento.

A restante população, também, poderá usufruir da Descentralização dos EC, para a melhoria da sua qualidade de vida. Visto que, poderá ter o acesso a terapias novas mais rapidamente devido ao *“Acesso mais rápido ao mercado”*. Da mesma maneira, os estudos acerca destas terapias inovadoras podem ser apoiados com dados mais fidedignos reforçando a segurança e a eficácia. Isto, devido à maior participação e diversificação de doentes no EC (aumento do recrutamento, retenção e adesão) e a *“A Possibilidade de Acompanhar a Doença durante a sua Progressão Natural”*. Além disto, o custo para aquisição do novo medicamento por parte da população poderá diminuir devido à *“Redução de Custos”* experienciadas pelos promotores.

Ensaio Clínicos Descentralizados em Portugal

A perspetiva da implementação da descentralização de EC em Portugal é algo certamente inovador. Apesar da adoção de determinadas estratégias descentralizadas, como as previamente mencionadas terem sido postas em prática durante o confinamento, como combate à Pandemia COVID-19, é importante perceber como decorre a prática atual de EC em Portugal, em termos de barreiras e pontos fortes, como os referidos anteriormente, para ser possível compreender quais são as condições para a Descentralização de EC em Portugal. Para implementação dos EC Descentralizados ser uma possibilidade, o cenário ideal seria que não existissem barreiras para a sua prática, apenas focando nas dificuldades associadas à descentralização, porém esse cenário é pouco provável. Todas as barreiras atualmente existentes, para serem superadas precisam de mais incitação e tempo. Porém, existe a possibilidade de poderem ser atenuadas pelos EC Descentralizados, uma vez que a sua implementação está associada a variadas vantagens, previamente mencionadas.

Para averiguar quais as condições da descentralização de EC em Portugal, é necessário perceber de que forma as estratégias descentralizadas se poderiam processar no país, uma vez que essas estratégias são o que poderá tornar possível a prática da descentralização de EC, tendo já sido referidos alguns exemplos.

Relativamente às Estratégias Tecnológicas:

O “**Recrutamento Online**” seria uma mais valia, nomeadamente, através das redes sociais, uma vez que a maioria da população portuguesa tem acesso à internet e inclusive está presente nas redes sociais.⁸⁸ Seria também vantajoso para a barreira apresentada no grupo “Política e Estratégia”, relativamente às reduzidas campanhas de divulgação e informação acerca do EC, contribuindo para o iletrismo da população e consequentemente dificultar no recrutamento de doentes. De igual forma, seria interessante utilizar a ferramenta de direcionamento de anúncios para alcançar a população-alvo pretendida para o estudo. No entanto, com as considerações da CEIC, descritas anteriormente, como «Ser realizada preferencialmente em locais específicos como Unidades de Saúde, (nomeadamente centros de saúde, hospitais, clínicas privadas) e associações de doentes, embora se possa, em circunstâncias específicas, aceitar a divulgação em formato digital alojada em sites dedicados(...)»⁵¹. Segundo estas orientações, o recurso às redes sociais não é uma maneira viável de anunciar e incentivar a população para a participação em EC. Ainda assim, recorrer a uma maior divulgação dos EC utilizando a internet, seria muito vantajoso para divulgar EC e consequentemente aumentar os níveis de recrutamento.⁵¹

Relativamente, “**Plataformas de Bases Dados Online**”, em Portugal, atualmente, existe a divulgação de EC, através Portugal Clinical Trials, que é uma base de dados com informações acerca dos estudos que estejam a decorrer em Portugal, podendo ser consultada por qualquer pessoa que tenha interesse.⁵⁵

Em termos dos “**Registos Eletrónicos de Saúde**”, uma das barreiras apresentadas ao nível da tecnologia e informação nos EC em Portugal foi: « O uso de diferentes sistemas de informação nas diferentes unidades de saúde [que] leva a uma dificuldade acrescida de não haver possibilidade de gestão de dados clínicos dos doentes, nem a sua integração noutros sistemas a nível nacional (...)»¹. O que implica que em Portugal, no que diz respeito à partilha e gestão de dados clínicos para inclusão em EC, esta estratégia descentralizada não seria possível de ser utilizada como uma estratégia fidedigna para a descentralização, uma vez que na prática atual de EC já é uma tarefa difícil. Porém, esta barreira seria superada se houvesse uma adoção de um sistema informático único para as diferentes unidades e serviços de saúde.

No que diz respeito às “**Aplicações de Saúde para Dispositivos Móveis**”; “**Dispositivos Médicos – Wearables**”; “**Telemedicina**”. As aplicações de saúde são uma área em crescimento e no que respeita a esta estratégia, facilmente, através de simples adaptações e traduções para a língua portuguesa, seria possível recorrer a apps que já estão utilização, para a realização de EC em Portugal. Assim como, a utilização de Dispositivos Médicos para a recolha e monitorização de dados. Através de uma simples adoção do seu uso e respetiva validação, seria possível em termos de aplicação de EC Descentralizados em Portugal.

O recurso à telemedicina em Portugal, como referido no estudo mencionado anteriormente, possui alguns inconvenientes, que de igual forma, poderão ser uma dificuldade para a realização de consultas de EC, sendo necessária uma adequação e respetivo investimento em tecnologia para possibilitar a sua realização.

Ainda assim, associado às novas tecnologias que poderão vir a ser utilizadas, existem fatores, tais como, a falta de aptidão para o manuseamento das tecnologias por parte da população que participa em EC em Portugal, que por norma é envelhecida.⁸⁹

Desprovidas de investimento, tanto ao nível educacional como ao nível monetário, estas estratégias poderão encontrar mais obstáculos, caso sejam adotadas para a implementação de EC Descentralizados.

No que se refere às Estratégias Não-tecnológicas:

O “**Uso dos Correios ou Transportadoras**” para envio de medicação e materiais de EC, durante o confinamento geral, resultado da pandemia COVID -19, este método foi utilizado

como uma medida proposta pelo INFARMED⁸⁰ para mitigar as alterações sofridas no setor dos EC. Ainda assim, como previamente mencionado, existem outras metodologias em Portugal que conseguem tornar possível este aspeto da descentralização de EC tais como o “Programa de Acesso ao Medicamento em Proximidade”.⁷⁰

Relativamente, às “**Parecerias com os laboratórios/ centros de saúde locais**”, Portugal possui uma vasta rede de Centros de Saúde e Laboratórios de fácil acesso e em proximidade à população. No entanto, é de salientar que uma das desvantagens apresentadas para a realização de EC é que «As diferentes unidades de saúde, instituições académicas e associações têm uma cooperação limitada (...)»¹, nesse âmbito, seria necessário trabalhar a cooperação e entreaajuda dos diferentes locais prestadores de serviços de saúde, de modo a possibilitar esta estratégia.

As “**Visitas ao Domicílio**”, no domínio de consultas para EC, é uma situação que já se verifica em Portugal, embora noutros contextos, possa ser adaptada para a utilização em EC, permitindo a descentralização.

Apesar de Portugal ainda necessitar de muito investimento para a realização de EC, existem condições favoráveis para a realização de EC Descentralizados. Atualmente, a realização de EC Híbridos já é uma realidade, visto que já existe a adoção de algumas estratégias descentralizadas, como o envio de medicação e materiais por correios ou transportadoras, visitas ao domicílio e de algum modo, consultas de telemedicina, permitindo oferecer flexibilidade para a condução do EC. Para a possibilidade de ocorrer um EC Totalmente Descentralizado, seria necessário existir grande autonomia por parte dos doentes, boas plataformas de comunicação e dispositivos médicos de qualidade, que Portugal ainda não consegue oferecer.

Para Portugal, a implementação de EC Descentralizados necessita, essencialmente, de um grande investimento a diversos níveis, como a formação especializada e dedicada exclusivamente à descentralização, nomeadamente, equipas de enfermagem e médicas próprias, o que poderia também resolver as barreiras em termos da «falta de equipas especializadas»¹ e da «(...) sobrecarga dos trabalhadores (...)»¹. De igual forma, seria fundamental recorrer ao desenvolvimento de dispositivos médicos, apps de saúde e softwares próprios para os EC, tudo isto tendo em conta a realidade portuguesa, que apresenta uma população envelhecida, com pouca aptidão para utilizar as novas tecnologias e que vive fora dos grandes centros.

Em adição, o facto de retirar a condução dos EC dos centros de estudos que predominantemente se encontram inseridos em hospitais, poderá fazer levar a superar a barreira de «Algumas administrações hospitalares (...) tomam decisões com objetivos a curto prazo, sem intuito de melhorar o profissionalismo ou definir parâmetros de desempenho a atingir, originado que a prestação de serviços nesta área seja realizada de forma exclusivamente assistencial (...)»¹.

Além da aplicação das estratégias descentralizadas, existem outros fatores que influenciam o sucesso e a rápida adoção da descentralização de EC em cada país, como previamente mencionado no tópico “Implementação de Ensaio Clínicos Descentralizados”, como: orientações regulamentares claras. Tendo isto em conta, para Portugal, um bom ponto de partida para a adoção de EC Descentralizados seria a emissão de recomendações à semelhança de outros países, acerca da descentralização, por parte de entidades reconhecidas na área da investigação clínica, como por exemplo o INFARMED e a CEIC.

Apesar de, em Portugal, os EC da iniciativa do Investigador/Academia serem uma minoria, é notório o sucesso da descentralização para ensaios cujo os promotores são de iniciativa académica, como é o caso da Suíça e do Reino Unido ⁷³ e, por isso, para o êxito da descentralização, seria uma mais valia investir em estratégias descentralizadas por parte de promotores, nomeadamente de instituições académicas, possibilitando a cooperação entre vários departamentos das instituições. Posteriormente, a quantidade de inovação e conhecimento gerada neste campo poderá atrair investimento por parte de outras entidades como a Indústria Farmacêutica, sendo um benefício adicional para Portugal.

VI. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho descreve a possibilidade de uma realidade diferente para os Ensaio Clínicos em Portugal, através da análise das condições para a Descentralização de EC no contexto português.

Existe, assim, uma margem de progresso na perspectiva de torná-los possíveis, com a realização de EC Descentralizados, através de uma adoção, em maior número, das diversas estratégias descentralizadas tanto 'Tecnológicas' como 'Não-tecnológicas', o que poderá trazer vantagens para a condução de EC em Portugal.

Torna-se relevante compreender de que forma poderá ser realizado e implementado um protocolo de EC Descentralizado, no contexto português, constituindo uma área de relevo a ser investigada em trabalhos futuros.

Salienta-se os contributos desta pesquisa, que traz para a compreensão da definição de EC Descentralizados, das suas estratégias e das suas vantagens e desvantagens, e ainda, da sua possível adaptação para Portugal.

Em suma, e respondendo à pergunta “Quais as condições da Descentralização de Ensaio Clínicos em Portugal?” é possível compreender que Portugal tem capacidades e algumas condições para a realização de Ensaio Clínicos Descentralizados. No entanto, ainda não existe a possibilidade de utilizar todas as estratégias descentralizadas mencionadas devido a algumas das barreiras apontadas. No entanto, é expectável que com a progressão nesta área, muitas das dificuldades sejam colmatadas. Ainda assim, existem pontos de partida viáveis para que seja plausível a Descentralização de Ensaio Clínicos em Portugal.

REFERÊNCIAS

1. PWC; APIFARMA - **Ensaio clínico em Portugal** [Em linha] [Consult. 4 mar. 2022]. Disponível em [WWW:<URL:https://internet.apifarma.pt/publicacoes/siteestudos/Documents/PwC_APIFARMA_Relatorio_Ensaio_Clinico_Fev2019.pdf>](https://internet.apifarma.pt/publicacoes/siteestudos/Documents/PwC_APIFARMA_Relatorio_Ensaio_Clinico_Fev2019.pdf).
2. SOARES, Valter - **Os Ensaio Clínicos aplicados a software da saúde: Análise das aplicações móveis para a saúde mental**.
3. GALVÃO, Cristina Maria - Níveis de evidência. **Acta Paulista de Enfermagem**. ISSN 0103-2100. 19:2 (2006) 5–5. doi: 10.1590/S0103-21002006000200001.
4. JETTE, Alan M. - The Next Generation of Clinical Trials. **Physical Therapy**. ISSN 0031-9023. 99:11 (2019) 1429–1430. doi: 10.1093/PTJ/PZZ133.
5. SOMMER, Carsten *et al.* - Building clinical trials around patients: Evaluation and comparison of decentralized and conventional site models in patients with low back pain. **Contemporary clinical trials communications**. ISSN 2451-8654. 11:2018) 120–126. doi: 10.1016/j.conctc.2018.06.008.
6. BRØGGER-MIKKELSEN, Mette *et al.* - Online Patient Recruitment in Clinical Trials: Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Medical Internet Research**. ISSN 1438-8871. 22:11 (2020) e22179. doi: 10.2196/22179.
7. NORMAN, Gail A. VAN - Decentralized Clinical Trials : The Future of Medical Product Development? **JACC: Basic to Translational Science**. ISSN 2452302X. 6:4 (2021) 384–387. doi: 10.1016/j.jacbts.2021.01.011.
8. CLINICAL TRIALS TRANSFORMATION INITIATIVE - **CTTI Recommendations: Decentralized Clinical Trials** [Em linha] Disponível em [WWW:<URL:https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_DCT_Recs.pdf>](https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_DCT_Recs.pdf).
9. ADVARRA - **Decentralized Clinical Trials** [Em linha] [Consult. 6 jan. 2022]. Disponível em [WWW:<URL:https://www.advarra.com/solutions-for/clinical-technology-by-need/decentralized-clinical-trials/>](https://www.advarra.com/solutions-for/clinical-technology-by-need/decentralized-clinical-trials/).
10. BARCELONA HEALTH CLUB; SUVODA - What are Decentralized Clinical Trials and Why are They Here to Stay. Em [Em linha] Disponível em [WWW:<URL:https://youtu.be/Ejag2rP0m4>](https://youtu.be/Ejag2rP0m4).
11. AICIB - **Investigação Clínica - Definição** [Em linha] [Consult. 20 jun. 2022]. Disponível em [WWW:<URL:https://aicib.pt/investigadores-profissionais-de-saude/investigacao-clinica/>](https://aicib.pt/investigadores-profissionais-de-saude/investigacao-clinica/).
12. AICIB - **Estudos Clínicos Sem Intervenção E Dados Da Vida Real** [Em linha]

[Consult. 14 jul. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://aicib.pt/investigadores-profissionais-de-saude/investigacao-clinica/estudos-clinicos-sem-intervencao-e-dados-da-vida-real/>.

13. Regulamento (UE) n° 536/2014 Do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril de 2014 - **Jornal Oficial da União Europeia**. 2014).

14. CORAVOS, Andrea *et al.* - Digital Medicine: A Primer on Measurement. **Digital Biomarkers**. ISSN 2504-110X. 3:2 (2019) 31–71. doi: 10.1159/000500413.

15. UMSCHIED, Craig A.; MARGOLIS, David J.; GROSSMAN, Craig E. - Key Concepts of Clinical Trials: A Narrative Review. **Postgraduate Medicine**. ISSN 0032-5481. 123:5 (2011) 194–204. doi: 10.3810/pgm.2011.09.2475.

16. MARIA VALE; CEIC - Ética da Investigação. [s.d.]).

17. INFARMED, I. P. - **Ensaio clínico** [Em linha] [Consult. 10 dez. 2021]. Disponível em WWW:<URL:https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos>.

18. EUPATI - **Conselho Internacional sobre Harmonização** [Em linha] [Consult. 25 mar. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://toolbox.eupati.eu/glossary/conselho-internacional-sobre-harmonizacao/?lang=pt-pt>.

19. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **ICH E3 Structure and content of clinical study reports** [Em linha] [Consult. 25 mar. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://www.ema.europa.eu/en/ich-e3-structure-content-clinical-study-reports>.

20. **ICH-E6 Good Clinical Practice (GCP)** - [Em linha] Disponível em WWW:<URL:https://ich.org/page/formal-ich-procedure>.

21. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **ICH E8 General considerations for clinical studies | European Medicines Agency** [Em linha] [Consult. 25 mar. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://www.ema.europa.eu/en/ich-e8-general-considerations-clinical-studies>.

22. PTCRIN - **Vision, Mission & Objectives - PTCRIN** [Em linha] [Consult. 17 jun. 2022]. Disponível em WWW:<URL:http://www.ptcrin.pt/p18-vision-mission-objectives-en>.

23. LADEIRO, Joana Gomes - **Critérios para um Centro de Investigação Clínica** [Em linha]. [S.l.] : Universidade de Coimbra, 2020 Disponível em WWW:<URL:http://hdl.handle.net/10316/93001>.

24. REPÚBLICA, Assembleia Da - **Lei n.º 73/2015** [Em linha], atual. 2015. Disponível em WWW:<URL:https://dre.pt/application/file/a/69880974>.

25. RNEC - **Registo Nacional de Estudos Clínicos** [Em linha] [Consult. 17 jun. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://www.rnec.pt/pt_PT>.

26. PORTUGAL CLINICAL TRIALS - **Portugal em Números** [Em linha] [Consult. 12 dez. 2021]. Disponível em WWW:<URL:<http://portugalclinicaltrials.dev.fever.pt/pt/portugal-em-numeros/>>.
27. CARVALHO, Marta *et al.* - Clinical Trials in Portugal: How Can we Improve? **Acta Médica Portuguesa**. ISSN 1646-0758. 34:2 (2021) 80. doi: 10.20344/amp.15155.
28. PORTUGAL CLINICAL TRIALS; IQVIA - **Boas Práticas na gestão de Estudos Clínicos - O Papel do CIC** [Em linha] Disponível em WWW:<URL:https://www.portugalclinicaltrials.com/media/xmom223z/portugalclinicaltrials_processos.pdf>.
29. MEDEIROS, Andreia - **Ensaio Clínicos em Portugal e no Contexto Europeu** [Em linha]. [S.l.] : Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, 2013 [Consult. 2 mar. 2022]. Disponível em WWW:<URL:<https://core.ac.uk/download/pdf/48578656.pdf>>.
30. EPORTUGAL.GOV.PT - **Consentimento Informado** [Em linha] [Consult. 1 fev. 2022]. Disponível em WWW:<URL:<https://eportugal.gov.pt/cidadaos/cuidador-informal/consentimento-informado>>.
31. ATLANTIC RESEARCH GROUP - **Decentralized vs. Traditional Clinical Trials** [Em linha] [Consult. 6 jul. 2022]. Disponível em WWW:<URL:<https://atlanticresearchgroup.com/decentralized-vs-traditional-clinical-trials>>.
32. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - **Guideline for Good Clinical Practice E6(R2)**
33. INFARMED I.P. - Lei n.º21/2014, de 16 de Abril. **Legislação Farmacêutica Compilada**. 2014) 1–41.
34. RNEC - **Como submeter a Notificação de Conclusão e de Relatório Final** [Em linha] [Consult. 25 mar. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://www.rnec.pt/pt_PT/como-submeter-a-notificacao-de-conclusao->.
35. EUPATI - **Assessing participant adherence during clinical trials** [Em linha] [Consult. 15 dez. 2021]. Disponível em WWW:<URL:<https://toolbox.eupati.eu/resources/assessing-participant-adherence-during-clinical-trials/>>.
36. BURROWS, Andrew; CLINICAL & MEDICAL AFFAIRS - **REPORT: The 8 biggest challenges facing clinical trial professionals** [Em linha], atual. 30 nov. 2016. [Consult. 15 dez. 2021]. Disponível em WWW:<URL:<https://informaconnect.com/report-biggest-challenges-clinical-trials-pt-1/>>.
37. RUTTER, Anemone; ZAK PHARMA - **7 Reasons your Clinical Trial isn't recruiting enough patients** [Em linha] [Consult. 13 dez. 2021]. Disponível em

WWW:<URL:https://zak-services.com/7-reasons-clinical-trials-not-recruiting-enough-patients/>.

38. ADVARRA - **Retention in Clinical Trials: Keeping Patients on Protocols** [Em linha] [Consult. 13 dez. 2021]. Disponível em WWW:<URL:https://www.advarra.com/resource-library/retention-in-clinical-trials-keeping-patients-on-protocols/>.

39. PULLAR, T.; KUMAR, S.; FEELY, M. - **Compliance in clinical trials**

40. ADVARRA; BABAIAN, David - **Defining Decentralized Clinical Trials and Understanding Their Nuances** [Em linha], atual. 24 mar. 2021. [Consult. 30 jun. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://www.advarra.com/blog/defining-decentralized-clinical-trials-and-understanding-their-nuances/>.

41. PRA HEALTH SCIENCES - **Decentralized Clinical Trials: Speaking the Same Language** [Em linha], atual. 20 mai. 2021. [Consult. 18 nov. 2021]. Disponível em WWW:<URL:https://www.americantelemed.org/blog/prahhealthsciencesdct/>.

42. BRANY - **Clinical Trials: virtual, remote, or decentralized?** [Em linha] [Consult. 11 jan. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://www.brany.com/clinical-trials-virtual-remote-or-decentralized/>.

43. NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES ENGINEERING AND MEDICINE - **Virtual Clinical Trials: Challenges and Opportunities: Proceedings of a Workshop** [Em linha]. Washington, D.C. : National Academies Press, 2019 Disponível em WWW:<URL:https://www.nap.edu/catalog/25502>. ISBN 978-0-309-49488-5.

44. DORN, Aaron VAN - COVID-19 and readjusting clinical trials. **The Lancet**. ISSN 01406736. 396:10250 (2020) 523–524. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31787-6.

45. THREAD; LOKAVANT - **How Decentralized Approaches Mitigate Pandemic-Driven Enrollment Challenges** [Em linha] [Consult. 20 set. 2021]. Disponível em WWW:<URL:https://dct.threadresearch.com/hubfs/Reports/THREAD_Lokavant_Report_V2_25JAN2021.pdf>.

46. APOSTOLAROS, Maria *et al.* - Legal, Regulatory, and Practical Issues to Consider When Adopting Decentralized Clinical Trials: Recommendations From the Clinical Trials Transformation Initiative. **Therapeutic innovation & regulatory science**. ISSN 2168-4804. 54:4 (2019) 779–787. doi: 10.1007/s43441-019-00006-4.

47. JACOBS, Bradly P. *et al.* - An Internet-Based Randomized, Placebo-Controlled Trial of Kava and Valerian for Anxiety and Insomnia. **Medicine**. ISSN 0025-7974. 84:4 (2005) 197–207. doi: 10.1097/01.md.0000172299.72364.95.

48. ORRI, Miguel *et al.* - Web-based trial to evaluate the efficacy and safety of tolterodine

- ER 4mg in participants with overactive bladder: REMOTE trial. **Contemporary Clinical Trials**. ISSN 15517144. 38:2 (2014) 190–197. doi: 10.1016/j.cct.2014.04.009.
49. ALI, Zarqa; ZIBERT, John Robert; THOMSEN, Simon Francis - Virtual Clinical Trials: Perspectives in Dermatology. **Karger - Dermatology (Basel, Switzerland)**. ISSN 1421-9832. 236:4 (2020) 375–382. doi: 10.1159/000506418.
50. ROSA, Carmen *et al.* - Using e-technologies in clinical trials. **Contemporary clinical trials**. ISSN 1559-2030. 45:Pt A (2016) 41–54. doi: 10.1016/j.cct.2015.07.007.
51. CEIC - **Considerações CEIC sobre a Divulgação de Ensaios Clínicos: Princípios Orientadores** [Em linha] Disponível em WWW:<URL:https://www.ceic.pt/documents/20727/57550/Considerações+CEIC+sobre+a+Divulgação+de+Ensaios+Clínicos+3Ago+2019/b1059cce-f785-4df6-a418-088e4670d554>.
52. SOCIEDADE PORTUGUESA DE CARDIOLOGIA - **Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas** [Em linha] [Consult. 3 jan. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://spc.pt/2019/10/28/registo-nacional-de-sindromes-coronarias-agudas/>.
53. COMISSÃO EUROPEIA - **Infraestrutura Europeia de Registo de Doenças Raras (ERDRI)**
54. TAN, Meng H.; THOMAS, Matthew; MACEACHERN, Mark P. - Using registries to recruit subjects for clinical trials. **Contemporary Clinical Trials**. ISSN 1551-7144. 41:2015) 31–38. doi: 10.1016/J.CCT.2014.12.012.
55. PORTUGAL CLINICAL TRIALS - **Ensaios Clínicos em Portugal** [Em linha] [Consult. 4 jul. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://portugalclinicaltrials.com/pt>.
56. SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE - **SCLínico | Cuidados de Saúde Hospitalares (CSH)** [Em linha] [Consult. 20 jun. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://www.spms.min-saude.pt/2020/07/sclinico-hospitalar/>.
57. MCCORD, Kimberly A.; HEMKENS, Lars G. - Using electronic health records for clinical trials: Where do we stand and where can we go? **CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne**. ISSN 1488-2329. 191:5 (2019) E128–E133. doi: 10.1503/CMAJ.180841.
58. WOODCOCK, Ashley *et al.* - The Salford Lung Study protocol: a pragmatic, randomised phase III real-world effectiveness trial in asthma. **BMC Pulmonary Medicine**. 2015). doi: 10.1186/s12890-015-0150-8.
59. WELDRING, Theresa; SMITH, Sheree M. S. - Article Commentary: Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs). **Health Services Insights**. ISSN 1178-6329. 6:6 (2013) HSI.SI1093. doi: 10.4137/HSI.SI1093.
60. APPLE - **ResearchKit e CareKit** [Em linha] [Consult. 3 jan. 2022]. Disponível em

WWW:<URL:https://www.apple.com/pt/researchkit/>.

61. MATCH TRIAL - **What is Matchtrial?** [Em linha] [Consult. 2 mar. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://matchtrial.health/en/cancer-clinical-trial-finder-matchtrial/>.
62. LU, Tsung-Chien *et al.* - Healthcare Applications of Smart Watches. A Systematic Review. **Applied clinical informatics**. ISSN 1869-0327. 7:3 (2016) 850–69. doi: 10.4338/ACI-2016-03-R-0042.
63. DUNN, Jessilyn; RUNGE, Ryan; SNYDER, Michael - Wearables and the medical revolution. **Personalized medicine**. ISSN 1744-828X. 15:5 (2018) 429–448. doi: 10.2217/pme-2018-0044.
64. IZMAILOVA, Elena S. *et al.* - Evaluation of Wearable Digital Devices in a Phase I Clinical Trial. **Clinical and Translational Science**. ISSN 17528062. 12:3 (2019) 247. doi: 10.1111/CTS.12602.
65. PEREZ, Marco V. *et al.* - Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 381:20 (2019) 1909–1917. doi: 10.1056/NEJMoa1901183.
66. O'NEILL, Catarina; MATIAS, Margarida V. - Estudo da opinião dos médicos sobre o uso de teleconsulta no Serviço Nacional de Saúde durante a 1ª fase da pandemia COVID-19. 2021) 1–20.
67. WEB MD - **What Is Telemedicine?** [Em linha] [Consult. 10 jan. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://www.webmd.com/lung/how-does-telemedicine-work#1>.
68. GALSKY, Matthew D. *et al.* - Telemedicine-Enabled Clinical Trial of Metformin in Patients With Prostate Cancer. **JCO Clinical Cancer Informatics**. ISSN 2473-4276. 1 (2017) 1–10. doi: 10.1200/cci.17.00044.
69. SOUSA, Joana; MOAI CONSULTING - Impacto da pandemia COVID-19 na prestação de cuidados de saúde em Portugal. [s.d.].
70. SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE - **Entrega Medicamentos em Proximidade** [Em linha] [Consult. 13 jan. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://www.sns.gov.pt/noticias/2019/12/27/entrega-medicamentos-em-proximidade/>.
71. SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE - **Covid-19 |Ensaio Clínicos** [Em linha] [Consult. 13 jan. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://www.sns.gov.pt/noticias/2020/03/27/covid-19-ensaios-clinicos/>.
72. CENTRO DE FORMAÇÃO ASSISTÊNCIA E DESENVOLVIMENTO - **Serviço de Apoio ao Domicílio** [Em linha] [Consult. 14 jan. 2022]. Disponível em WWW:<URL:http://www.cfad.pt/ApoioaoDomicílio/ServiçodeApoioaoDomicílio.aspx>.

73. CLINICAL TRIALS ARENA; CASTAÑEDA, Reynald; HILLMAN, Andrew - **Factors that impact decentralisation beyond clinical trial design** [Em linha], atual. 16 jun. 2022. [Consult. 20 jun. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://www.clinicaltrialsarena.com/analysis/factors-impact-decentralisation/>.
74. BROWN, Sam *et al.* - **Best Practices For Implementing Decentralized Clinical Trials** [Em linha], atual. 12 jan. 2021. [Consult. 9 mar. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://www.clinicalleader.com/doc/best-practices-for-implementing-decentralized-clinical-trials-0001>.
75. IZMAILOVA, Elena S.; ELLIS, Robert; BENKO, Christopher - Remote Monitoring in Clinical Trials During the COVID-19 Pandemic. **Clinical and translational science**. ISSN 1752-8062. 13:5 (2020) 838–841. doi: 10.1111/cts.12834.
76. CLINICAL TRIALS TRANSFORMATION INITIATIVE - **CTTI Updates DCT Recommendations in Response to COVID-19** [Em linha] [Consult. 6 jan. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://ctti-clinicaltrials.org/type/news/ctti-updates-dct-recommendations-in-response-to-covid-19/>.
77. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Guidance for medicine developers and other stakeholders on COVID-19** [Em linha] [Consult. 6 jan. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/guidance-medicine-developers-other-stakeholders-covid-19#clinical-trials-affected-by-the-pandemic-secti>.
78. MEDICINES AGENCY, European - **EMA Regulatory Science to 2025 Strategic reflection** [Em linha] [Consult. 2 mar. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf>.
79. ZLATANOVA, Maya - **Decentralized Clinical Trials Across Europe: Regulatory and Other Practical Considerations** [Em linha] [Consult. 7 jan. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://globalforum.diaglobal.org/issue/september-2021/decentralized-clinical-trials-across-europe-regulatory-and-other-practical-considerations/>.
80. SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE; INFARMED, I. P. - COVID-19 : Medidas excecionais no âmbito da realização de Ensaio Clínicos , durante o período de risco para a saúde pública. 2:2020).
81. ICH - **ICH-E6 Good Clinical Practice (GCP) - Explanatory Note** [Em linha] [Consult. 2 mar. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6-R3_GCP-Principles_Draft_2021_0419.pdf>.

82. BROUWER, Walter DE *et al.* - Empowering clinical research in a decentralized world. **npj Digital Medicine**. ISSN 2398-6352. 4:1 (2021) 102. doi: 10.1038/s41746-021-00473-w.
83. COERT, Romée Melanie Helena *et al.* - Stakeholder Perspectives on Barriers and Facilitators for the Adoption of Virtual Clinical Trials: Qualitative Study. **Journal of medical Internet research**. ISSN 1438-8871. 23:7 (2021) e26813. doi: 10.2196/26813.
84. KADAKIA, Kushal T. *et al.* - Virtual Clinical Trials in Oncology—Overview, Challenges, Policy Considerations, and Future Directions. **JCO Clinical Cancer Informatics**. ISSN 2473-4276. 5 (2021) 421–425. doi: 10.1200/CCI.20.00169.
85. NIEDERHÄUSERN, Belinda VON *et al.* - Validity of mobile electronic data capture in clinical studies: a pilot study in a pediatric population. **BMC Medical Research Methodology**. ISSN 1471-2288. 17:1 (2017) 163. doi: 10.1186/s12874-017-0438-x.
86. SWISSMEDIC; SWISSETHICS - Decentralised clinical trials (DCTs) with medicinal products - Switzerland. October (2021) 1–8.
87. MEDICINES AGENCY, European - **EMA Regulatory Science to 2025 Strategic reflection**
88. **Os Portugueses e as Redes Sociais: dados importantes** - [Em linha] [Consult. 7 mai. 2022]. Disponível em WWW:<URL:<https://tautau.pt/2020/10/21/os-portugueses-e-as-redes-sociais-dados-importantes/>>.
89. PORTAL DO INE - **Projeções de População Residente em Portugal** [Em linha], atual. 31 mar. 2020. [Consult. 7 jun. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaquas&DESTAQUESdest_boui=406534255&DESTAQUESmodo=2&xlang=pt>.