



Dissertação

Mestrado em Healthcare Information System Management

*Os Ensaios Clínicos aplicados a software da
saúde: Análise das aplicações móveis para a
saúde mental.*

Valter José Lameiro Soares

Leiria, Setembro de 2019



Dissertação

Mestrado em Healthcare Information System Management

*Os Ensaios Clínicos aplicados a software da
saúde: Análise das aplicações móveis para a
saúde mental.*

Valter José Lameiro Soares

Dissertação de Mestrado realizada sob a orientação do Doutor Rui Pedro Charters Lopes Rijo, Professor da Escola Superior de Tecnologia e Gestão do Instituto Politécnico de Leiria

Leiria, Setembro de 2019

Dedicatória

À mulher da minha vida, Sílvia, pelo apoio incondicional em todos os momentos, principalmente nos de incerteza, muito comuns para quem tenta trilhar novos caminhos. Sem ti nenhuma conquista valeria a pena.

Aos meus pais "Zé" e Francelina, que dignamente me apresentaram à importância da família e ao caminho da honestidade e persistência.

Agradecimentos

Ao Prof. Rui Rijo, o meu reconhecimento pela oportunidade de realizar este trabalho ao lado de alguém que transpira sabedoria; meu respeito e admiração pela sua serenidade, capacidade de análise do perfil de seus alunos, e pelo seu Dom no ensino da Ciência, inibindo sempre a vaidade em prol da simplicidade e eficiência.

À minha família, em especial ao Nuno Paulo(irmão), Alexandrina (cunhada) e meus sobrinhos Nadine e Hélio pelo estímulo e paciência.

Resumo

Os problemas de saúde mental constituem um desafio global que afetam um grande número de pessoas de todas as idades, e de todos os estratos sociais. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) 4.4% da população mundial, cerca de 322 milhões de pessoas, sofrem de depressão. Sofrendo 3.6%, cerca de 264 milhões de pessoas, de ansiedade. Em Portugal estes dados são de 5.7%, 578.234 pessoas, que sofrem de depressão, e de 4.9%, 502.452 pessoas, que sofrem de ansiedade.

Com o avanço das novas tecnologias e comunicações assiste-se ultimamente a uma grande proliferação de produtos e serviços tecnológicos na área da saúde mental. Nesta área, medicamentos, terapias e técnicas de diagnósticos têm de ser submetidos a rigorosos e complexos ensaios clínicos antes de serem utilizados por humanos. Ora, na área das tecnologias e comunicações para a saúde mental, embora seja necessário seguir processos e normas rígidas, não se compara ao nível de complexidade de um ensaio clínico.

Efetuada o estudo de algumas das aplicações móveis existentes verificou-se que em quase todas as aplicações existentes, o nível de evidência científica era pouco, ou quase inexistente. Por isso, nesta dissertação verificamos quais as fases de desenvolvimento de um ensaio clínico e de que forma poderão ser aplicados às aplicações móveis da saúde mental, sendo proposto um modelo de ensaio clínico aplicado às aplicações móveis na saúde mental.

Palavras-chave: saúde mental, aplicações móveis, ensaios clínicos, *mHealth*

Abstract

Mental health problems constitute a global challenge that affects a large number of people of all ages and socioeconomic backgrounds [1]. According to the World Health Organization (WHO) about 4.4 % of the world population, *circa* 322 million people, suffer from depression. 3.6%, about 264 million people, suffer from anxiety problems. In Portugal, those data are 5.7%, 578,234 people, who suffer from depression and 4.9%, 502,452 people, who suffer from anxiety.

With the advancement of new technologies and communications there has recently been a great proliferation of technological products and services. Especially in the area of mental health.

In healthcare, medicines, therapies and diagnostics techniques must undergo rigorous and complex clinical trials before being used by humans. However, in the area of health technologies and communications, although strict procedures and standards need to be followed, it does not compare with the level of complexity of a clinical trial.

After studying some of the existing mobile applications, it was found that in almost all existing applications, scientific evidence level was low, or almost nonexistent. Therefore, in this dissertation, the phases of development of a clinical trial and how they can be applied to mental health mobile applications was verified and analyzed, proposing a clinical trial model applied to mental health mobile applications.

Keywords: mental health, mobile applications, clinical trials, mHealth

Lista de Figuras

Figura 1	Relação entre as fases do desenvolvimento e os tipos de estudo por objetivo que podem ser realizados durante cada desenvolvimento clínico de um novo medicamento.	7
Figura 2	Metodologia da Dissertação.	18
Figura 3	Os ensaios clínicos no desenvolvimento de novos medicamentos.	22
Figura 4	Processo de Pedido de Aprovação de Ensaio Clínico.	23
Figura 5	Modelo Cascata	24
Figura 6	Modelo de Prototipagem.	25
Figura 7	Modelo RAD.	26
Figura 8	Modelo Incremental.	26
Figura 9	Modelo Espiral.	27
Figura 10	Modelo de Montagem de Componentes / Desenvolvimento Concorrente.	28
Figura 11	Modelos Ágeis.	28
Figura 12	Introdução do Desenvolvimento de Software no processo de elaboração de Ensaios Clínicos	29
Figura 13	Evolução do Desenvolvimento de <i>Software</i> no processo de elaboração de Ensaios Clínicos	30
Figura 14	Proposta de Modelo de Desenvolvimento de <i>Software</i> no processo de elaboração de Ensaios Clínicos	31
Figura 15	Processo de Pedido de Autorização de Ensaio Clínico (INFAR-MED I.P.).	46
Figura 16	Processo de Pedido de Autorização de Ensaio Clínico (CEIC).	47

Lista de Tabelas

Tabela 1	Aplicativos móveis IoHT mais observados em diferentes áreas da saúde.	3
Tabela 2	Uma abordagem para classificar estudos clínicos de acordo com o objetivo.	6
Tabela 3	Lista de Aplicações Móveis encontradas no Google Play e App Store.	13
Tabela 4	Comparativo entre o desenvolvimento de estudo clínico individual e o desenvolvimento de software.	17
Tabela 5	Diferenças Ensaios Clínicos e Desenvolvimento de Software. . . .	17
Tabela 6	Comparativo do conteúdo do estudo em relação a um ensaio clínico	45

Lista de Siglas

Apps	Aplicações Móveis
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CNPD	Comissão Nacional de Proteção de Dados
CRO	Contract Research Organization
IA	Inteligência Artificial
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
IoHT	Internet of Healthcare Things (Internet das Coisas da Saúde)
IoT	Internet of Things (Internet das Coisas)
I.P.	Instituição Pública
MBI	Mindfulness-Based Interventions
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAEC	Pedido de Autorização de Ensaio Clínico
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PHQ-9	Patient Health Questionnaire
PwC	PricewaterhouseCoopers
QIDS	Quick Inventory of Depressive Symptomatology
RAD	Rapid Application Development
RNEC	Registo Nacional de Ensaio Clínicos
Web	World Wide Web
WHO	World Health Organization
XP	Extreme Programming

Índice

Dedicatória	III
Agradecimentos	V
Resumo	VII
Abstract	IX
Lista de Figuras	XI
Lista de Tabelas	XIII
Lista de Siglas	XV
1 Introdução	1
1.1 Objetivos	3
1.2 Ensaio Clínico	4
1.2.1 Fases de um Ensaio Clínico	4
1.2.2 Categorias e classificação de Ensaio Clínico	5
1.2.3 Desenvolvimento de Estudos Clínicos	7
1.3 Estrutura da Dissertação	11
2 Revisão da Literatura	12
2.1 Aplicações Móveis para a Saúde Mental	14
2.2 Estudos Clínicos em Aplicações Móveis para a Saúde Mental	14
2.2.1 <i>The SEAMLESS Study: Protocol for a clinical trial evaluating a SmartphonE App-based MindfuLnEss intervention for cancer SurvivorS</i>	15
2.2.2 <i>Can Your Phone Be Your Therapist? Young People’s Ethical Perspectives on the Use of Fully Automated Conversational Agents (Chatbots) in Mental Health Support</i>	15
2.2.3 <i>Guided Self-Help Works: Randomized Waitlist Controlled Trial of Pacifica, a Mobile App Integrating Cognitive Behavioral Therapy and Mindfulness for Stress, Anxiety, and Depression</i>	16
2.3 Oportunidades de Pesquisa	17
3 Metodologia	18
4 Modelo de desenvolvimento de ensaios clínicos para aplicações móveis para a saúde mental	21

4.1	Desenvolvimento de Ensaios Clínicos	21
4.2	Desenvolvimento de <i>Software</i>	24
4.2.1	Modelo Sequencial Linear ou Modelo em Cascata	24
4.2.2	Modelo de Prototipagem	25
4.2.3	Modelo RAD (<i>Rapid Application Development</i>)	25
4.2.4	Modelos Evolutivos de Processo de Software	26
4.2.5	Modelos Ágeis	28
4.3	Proposta de modelo	29
5	Conclusão	34
5.1	Metodologia	34
5.2	Principais Contributos	35
5.3	Principais Conclusões	35
5.4	Trabalho Futuro	35
	Bibliografia	37
	Anexos	43

INTRODUÇÃO

Os problemas de saúde mental constituem um desafio global que afetam um grande número de pessoas de todas as idades, e de todos os estratos sociais [1]. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) 4.4% da população mundial, cerca de 322 milhões de pessoas, sofrem de depressão. Sofrendo 3.6%, cerca de 264 milhões de pessoas, de ansiedade. Em Portugal estes dados são de 5.7%, 578.234 pessoas, que sofrem de depressão, e de 4.9%, 502.452 pessoas, que sofrem de ansiedade. Como muitas pessoas padecem de ambos os problemas (comorbilidade) é inapropriado adicionar ambos os dados [2]. A OMS define o bem-estar do individuo como estando englobado com a realização das suas habilidades, lidando com os problemas do dia-a-dia, a produtividade no trabalho e a contribuição para a comunidade [3].

Com o avanço das novas tecnologias e comunicações assiste-se ultimamente a uma grande proliferação de produtos e serviços tecnológicos. Assim como, a proliferação de intervenções digitais que visam complementar ou substituir os tradicionais serviços de saúde mental. Mais recentemente, vários agentes de conversação automáticos foram disponibilizados, que respondem aos utilizadores em maneiras que espelham uma interação na vida real [4], conhecidos vulgarmente por *chatbots*.

Quando ouvimos e pensamos em avanços tecnológicos, quatro conceitos, entre outros, surgem logo na nossa mente:

1. **Internet Of Things (IoT):** "Internet das Coisas" em português, não é mais do que a capacidade de dispositivos, sensores e objetos do nosso dia a dia poderem comunicar entre si [5];
2. **Inteligência Artificial (IA):** é a disciplina que estuda desenvolve modelos computacionais que simulam as capacidades do cérebro humano [6];

3. **Machine Learning**: estando intrinsecamente ligado ao ponto anterior, não é mais do que uma série de algoritmos de aprendizagem automática de máquinas [7];
4. **Big Data**: é um conjunto de tecnologias que armazenam e processam grandes volumes de dados de forma distribuída/paralela e com grande tolerância a falhas [8].

Uma importante área onde estes conceitos são muito eficazes e desenvolvidos é na saúde mental. Estes conceitos ao serem aplicados fizeram surgir novas denominações, tais como:

- *Internet of Healthcare Things* (IoHT) ou Internet das Coisas da Saúde: dispositivos da área da saúde com capacidade de comunicar entre si [9];
- *eHealth* e *mHealth*: ambos desempenham um papel em dar apoio à saúde por meios eletrónicos. A diferença entre ambos é que o *mHealth* refere-se a meios móveis, como *smartphones* e *tablets*. E *eHealth* refere-se a qualquer outro meio eletrónico, como por exemplo, os registos de saúde eletrónicos [10].

Diversas áreas da saúde já contam com uma panóplia de aplicações móveis (*Apps*), como podemos visualizar na tabela 1:

Área da Saúde	Apps
Aplicações de Diagnóstico	MediCode, CURRENT Medical Diagnosis and Treatment, John Hopkin's Antibiotic Guide, MS diagnosis and Management, Your.MD: Symptom Checker and Health Tracker, Conn's Current Therapy
Aplicações de Terapia e Aconselhamento	BetterHelp: Counseling and Therapy Online, Youper-Anxiety and Depression, Talkspace Counseling and therapy, Psychologist
Aplicações de Educação Médica	Harrison's Manual and Medicine, Diseases Dictionary, I-surgery Notebook, Netter's Anatomy Flash Cards, Oxford's Handbook of Clinical Specialities
Aplicações de Referências a Medicamentos	IBM Micromedex Drug Ref, RxDrugs, FDA Drugs, Lab Values, Mosby's Drug Reference, Drugs.com Medication Guide
Aplicações de Comunicações Clínicas	Clinical Reach, Practice Unite, Tradassan, Vocera, Emergency Medicine Program

Tabela 1: Aplicativos móveis IoHT mais observados em diferentes áreas da saúde.
 Fonte: IoT in Health-care: Recent Advances in the Development of Smart Cyber-Physical Ubiquitous Environments [9]

1.1 Objetivos

Na área da saúde, medicamentos, terapias e técnicas de diagnósticos têm de ser submetidos a rigorosos e complexos ensaios clínicos antes de serem utilizados por humanos. Ora, na área das tecnologias e comunicações para a saúde mental, embora seja necessário seguir processos e normas rígidas, não se compara ao nível de complexidade de um ensaio clínico. Com isto, esta dissertação tem o objetivo de estudar a forma como os ensaios clínicos poderão ser aplicados a aplicações móveis na área da saúde mental. Fazendo com que as aplicações móveis tenham um nível de qualidade e de evidência científica comparável com os estudos em medicamentos.

1.2 Ensaios Clínicos

Segundo a Lei da Investigação Clínica¹, no seu artigo 2º, alínea n), um ensaio clínico é definido como *"qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia"*. Pode ser também definido como um estudo prospetivo que compara os efeitos e valor de intervenções contra um controlo em seres humanos [11].

Trata-se de uma pesquisa realizada em seres humanos com o objetivo de responder a perguntas específicas sobre novas terapias, vacinas ou procedimentos de diagnósticos, ou novas formas de utilizar tratamentos conhecidos [12].

Os ensaios clínicos devem ser projetados, conduzidos e analisados de acordo com princípios científicos para alcançar os seus objetivos; e devem ser relatados apropriadamente [13].

1.2.1 Fases de um Ensaio Clínico

Os ensaios clínicos são divididos em diferentes fases [14]:

- **Fase I. Número reduzido de participantes, normalmente entre 6 a 10 voluntários saudáveis, ou pacientes muito doentes a quem faltam opções de tratamento.** Os estudos de fase I são efetuados de forma a permitir que cientistas e médicos compreendam os efeitos que um composto experimental tem em seres humanos. O objetivo é estudar o que acontece ao composto no corpo humano, numa perspetiva de segurança e tolerabilidade após ser ingerido, injetado ou infundido. Os participantes nos ensaios clínicos são monitorizados para que se verifique a ocorrência e severidade de quaisquer efeitos secundários que possam vir a experienciar.

- **Fase II. Uma vez confirmada a segurança inicial do medicamento em estudo nos ensaios de Fase I, os ensaios de Fase II são realizados em grupos maiores de pacientes, geralmente de 20 a 300, dependendo do tipo de doença.** Os estudos de Fase II são projetados para começar a avaliar a segurança e eficácia de um medicamento experimental em pacientes, e são frequentemente utilizados para determinar se diferentes dosagens do medicamento poderão produzir efeitos diferentes nos pacientes. São dadas várias doses do composto aos pacientes e são mo-

¹Lei n.º 21/2014, de 16 de Abril

nitorizados de perto de forma a que possam ser efetuadas comparações dos efeitos, e para determinar a dosagem mais segura e mais eficiente. Em muitos casos, são efetuados vários estudos de forma a testar o composto em diversas amostras de pacientes ou indicadores.

- **Fase III. Levada a cabo em grupos de pacientes maiores, entre 300 a 3000, ou mais, dependendo da doença que se encontre em estudo.** Estudos de fase III são concebidos para confirmar a segurança e eficácia do medicamento em investigação. Geralmente são envolvidos grandes números de pacientes de forma a que se proceda a uma confirmação adequada dos benefícios e segurança (do composto). Estes estudos, tal como os estudos das primeiras fases, podem envolver um ou mais braços de tratamento, o que irá permitir que a segurança e eficácia do novo medicamento em investigação seja comparada a outros tratamentos disponíveis, ou seja testada em combinação com outras terapias. A informação obtida nos estudos da terceira fase é utilizada para determinar como o composto é melhor prescrito para os pacientes no futuro.

- **Fase IV. Também conhecida como fase de ensaios vigiados pós-marketing** Os estudos da Fase IV concretizam-se após o medicamento receber aprovação da entidade reguladora (autorização de mercado) e são concebidos para dar informações mais abrangentes acerca da eficácia e segurança do novo medicamento num grande número de pacientes, subpopulações de pacientes, e para comparar e/ou combinar com outros tratamentos já disponíveis, estes estudos são concebidos para avaliarem os efeitos a longo prazo do medicamento. Nestas circunstâncias podem ser detetados efeitos secundários menos comuns.

1.2.2 Categorias e classificação de Ensaio Clínicos

Os estudos efetuados para um ensaio clínico são categorizados em determinados tipos e deverão ser classificados de acordo com os seus objetivos, como podemos ver na tabela 2:

Tipo de Estudo	Objetivo do Estudo	Exemplo de Estudos
Farmacologia Humana	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar Tolerância • Definir/Descrever FC¹ FD² • Explorar o metabolismo das drogas e as interações entre as mesmas • Atividade Estimada 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos de tolerância à dose • Estudos únicos e múltiplos de FC¹ e/ou FD² • Estudos de interação entre drogas
Terapêutica Exploratória	<ul style="list-style-type: none"> • Explorar o uso para a indicação direcionada • Estimar a dosagem para estudos subsequentes • Fornecer base para o desenho confirmativo do estudo, parâmetros, metodologias 	<ul style="list-style-type: none"> • Os primeiros ensaios de duração relativamente curta em populações estreitas de pacientes bem definidas, usando parâmetros substitutos ou farmacológicos ou medidas clínicas • Estudos de exploração dose-resposta
Confirmação Terapêutica	<ul style="list-style-type: none"> • Demonstrar/confirmar eficácia • Estabelecer perfil de segurança • Fornecer uma base adequada para avaliar a relação benefício / risco para apoiar o licenciamento • Estabelecer relação dose-resposta 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos adequados e bem controlados para estabelecer eficácia • Estudos de dose-resposta aleatórios e paralelos • Estudos de segurança clínica • Estudos de resultados de mortalidade / morbidade • Testes simples em larga escala • Estudos comparativos
Uso Terapêutico	<ul style="list-style-type: none"> • Refinar a compreensão da relação benefício/risco em populações e/ou ambientes gerais ou especiais • Identificar reações adversas menos comuns • Refinar a recomendação de dosagem 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos comparativos de eficácia • Estudos de resultados de mortalidade/morbidade • Estudos de parâmetros adicionais • Testes simples em larga escala • Estudos farmacoeconômicos

Tabela 2: Uma abordagem para classificar estudos clínicos de acordo com o objetivo.
Fonte: General Considerations For Clinical Trials E8 [13]

¹farmacocinético : "o que o corpo faz ao fármaco"[15]

²farmacodinâmica : "o que o fármaco faz ao corpo"[15]

1.2.3 Desenvolvimento de Estudos Clínicos

Os ensaios clínicos devem ser projetados, conduzidos e analisados de acordo com princípios científicos para alcançar seus objetivos; e devem ser relatados apropriadamente [13].

As diversas fases têm uma progressão ao longo do tempo. Mas os tipos de estudo, nem sempre se desenrolam linearmente ao longo de cada fase. Poderemos verificar isso na figura 1 que mostra a correlação entre os tipos de estudo e as suas fases de desenvolvimento.

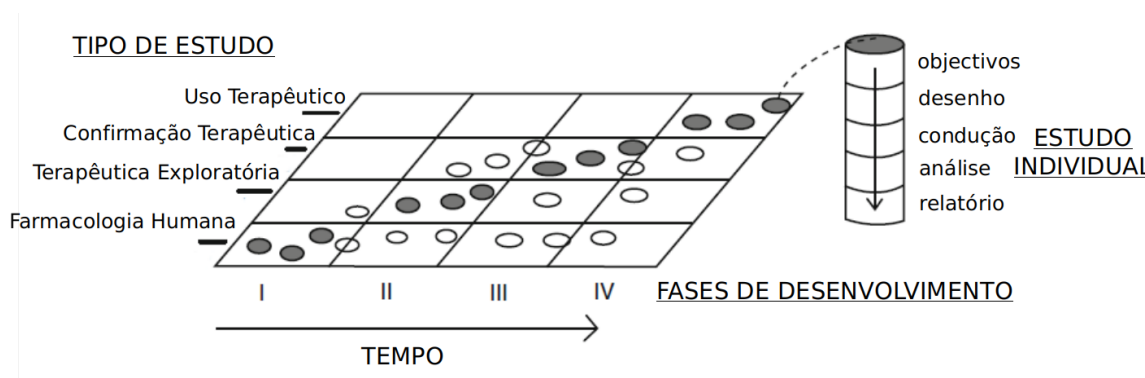


Figura 1: Relação entre as fases do desenvolvimento e os tipos de estudo por objetivo que podem ser realizados durante cada desenvolvimento clínico de um novo medicamento.

Fonte: *General considerations for clinical trials* [13] e *Fundamentals of Clinical Trials* [11]

Este gráfico matricial ilustra a relação entre as fases do desenvolvimento e os tipos de estudo por objetivo que podem ser realizados durante cada desenvolvimento clínico de um novo medicamento. Os círculos sombreados mostram os tipos de estudo geralmente realizados em uma determinada fase do desenvolvimento, os círculos abertos mostram certos tipos de estudo que podem ser realizados nessa fase do desenvolvimento, mas são menos comuns. Cada círculo representa um estudo individual. Para ilustrar o desenvolvimento de um único estudo, um círculo é unido por uma linha pontilhada a uma coluna inserida que descreve os elementos e a sequência de um estudo individual [13, 11].

Individualmente, um simples estudo clínico é composto pelas seguintes fases de desenvolvimento:

1. **Objetivos:** Os objetivos do estudo devem ser expostos de forma clara e poderão incluir caracterização exploratória ou confirmatória de segurança e/ou eficácia e/ou avaliação de parâmetros farmacocinéticos e de efeitos farmacológicos, psicológicos e biomédicos.

2. **Desenho:** Deve ser escolhido um desenho de estudo apropriado para proporcionar a informação desejada. Exemplos de desenhos de estudo incluem grupos paralelos, cruzamentos, fatoriais, aumento de dose, e resposta fixa dose-dose. Devem ser utilizados comparadores apropriados e incluídos números adequados de sujeitos para que se atinjam os objetivos do estudo. Objetivos primários e secundários e planos para a sua análise devem ser claramente especificados. Devem ser descritos os métodos de monitorização de eventos adversos por alterações nos sinais e sintomas clínicos, e nos estudos laboratoriais. O protocolo deve especificar os procedimentos para o acompanhamento dos pacientes que terminem o tratamento de forma prematura.

2.1. **Seleção de sujeitos:** O público-alvo deverá ser selecionado tendo em consideração o estágio de desenvolvimentos e a indicação a estudar (ex. sujeitos saudáveis, pacientes com cancro ou sujeitos com outras doenças em fase inicial de desenvolvimento) assim como conhecimento clínico e não clínico prévio. A variedade de grupos de pacientes ou voluntários saudáveis estudados em ensaios iniciais podem estar limitados a uma faixa estreita através de critérios de seleção restritos, porém, conforme avança o desenvolvimento da droga, as populações testadas devem ser alargadas de forma a refletirem o público-alvo. Dependendo do estágio de desenvolvimento e nível de preocupação com a segurança, poderá ser necessário conduzir estudos num ambiente monitorizado de perto (i.e. pacientes internados). Por princípio, os sujeitos dos ensaios não deverão participar concorrentemente em mais do que um ensaio clínico, podendo existir exceções justificáveis. Os sujeitos não devem ser inscritos repetidamente em ensaios clínicos sem usufruírem do tempo de descanso adequado à proteção da sua segurança e à exclusão de efeitos sobrepostos. Na generalidade dos casos, as mulheres em idade fértil deverão utilizar contraceção altamente eficaz. Os sujeitos masculinos deverão ter em consideração os potenciais perigos da exposição a drogas no ensaio para os seus parceiros sexuais ou para a sua progenitura. Quando indicado (e.g. ensaios com drogas potencialmente mutagénicas ou tóxicas para o sistema reprodutor), serão incluídos contraceptivos no ensaio.

2.2. **Seleção do grupo de controlo:** Os ensaios deverão ter um grupo de controlo adequado. As comparações poderão ser efetuadas com a utilização de placebos, sem tratamentos, controlos ativos ou de doses diferentes da droga em investigação. A escolha de comparador irá depender, entre outras coisas, do objetivo do ensaio. Controlos históricos (externos) podem ser justificá-

veis em alguns casos mas cuidados especiais são importantes para minimizar a possibilidade de inferência errônea.

- 2.3. **Número de sujeitos:** A dimensão do estudo é influenciada pela doença a investigar, pelo objetivo principal do estudo e pelos *endpoints* a alcançar. A avaliação estatística da dimensão da amostra deve basear-se na magnitude esperada do efeito do tratamento, as variáveis dos dados, na probabilidade (pequena) de erro e no desejo de informações ou subconjuntos da população ou dos *endpoints* secundários. Em algumas situações, poderá ser necessária uma base de dados mais alargada para o estabelecimento da segurança de uma droga. Sugere-se uma experiência mínima para avaliar a segurança de um banco de dados de registo para obter uma nova indicação. Estes números não deverão ser considerados como absolutos e podem ser insuficientes em alguns casos (ex. quando é expectável utilização de longo prazo em indivíduos saudáveis).
- 2.4. **Variáveis de resposta:** As variáveis de resposta devem ser definidas prospetivamente, através da descrição de métodos de observação e quantificação. Devem ser utilizados métodos de observação objetivos sempre que possível e apropriado. Os *endpoints* do estudo são as variáveis de resposta escolhidas para avaliar os efeitos do medicamento relacionados com os parâmetros farmacocinéticos, medidas farmacodinâmicas, eficácia e segurança. Os *endpoints* primários devem refletir efeitos clinicamente relevantes e são tipicamente selecionadas com base no objetivo principal do estudo. Os *endpoints* secundários avaliam outros efeitos do medicamento, que podem estar ou não relacionados com as conclusões primárias. Os *endpoints* e o plano para a sua análise devem ser especificadas de forma prospetiva no protocolo. Um *endpoint* de substituição é destinado a relacionar-se com um resultado clinicamente importante, mas não mede por si só um benefício clínico. *Endpoints* de substituição podem ser utilizados como *endpoints* primários sempre que se verifique apropriado, nomeadamente quando existe uma probabilidade aceitável ou já conhecida de prever o resultado clínico. Os métodos utilizados para a medição destes *endpoints*, objetivos e subjetivos, deverão ser validados e corresponder aos padrões apropriados de exatidão, precisão, reprodução, fiabilidade e capacidade de resposta (sensibilidade à mudança ao longo do tempo).

- 2.5. **Métodos para a minimização ou avaliação de dados enviesados:** O protocolo deve especificar métodos de afetação para grupos de tratamento e ocultação (*blinding*).
- 2.5.1. **Aleatoriedade:** Ao conduzir um ensaio controlado, a afetação aleatória é o meio preferido para assegurar a comparabilidade dos grupos de teste e minimizar a possibilidade de uma seleção enviesada.
- 2.5.2. **Ocultação:** A ocultação é uma forma importante de redução ou minimização do risco de obtenção de resultados enviesados. Um ensaio onde o tratamento designado não é conhecido pelo participante devido à utilização de um placebo ou de outros métodos que disfarcem a intervenção é referida como ensaio clínico em ocultação simples. Sempre que o investigador e a equipa envolvida no tratamento ou na avaliação clínica dos sujeitos e na análise dos dados também não tenham conhecimento dos tratamentos atribuídos, este ensaio é denominado de ensaio em ocultação dupla.
- 2.5.3. **Conformidade:** Os métodos de conformidade utilizados para avaliar a utilização do medicamento pelo paciente devem ser especificados no protocolo, devendo esta utilização também ser documentada.
3. **Conduta:** A adesão ao protocolo do estudo é essencial. Se se verificar a necessidade de modificação do protocolo, a mesma deverá ser disponibilizada numa emenda ao protocolo. A notificação oportuna de eventos adversos durante um estudo é essencial e deve ser documentada. Estão disponíveis orientações sobre a comunicação rápida de dados de segurança às entidades competentes, e acerca do conteúdo dos relatórios de segurança, da privacidade e da confidencialidade dos dados.
4. **Análise:** O protocolo do estudo deve conter um plano de análise específico apropriado aos objetivos e conceção do mesmo, tendo em consideração o método de afetação do sujeito, os métodos de medição das variáveis de resposta, hipóteses específicas a testar, e abordagens analíticas a problemas comuns, incluindo abstinência precoce de estudos e violações de protocolo. A descrição do método estatístico a utilizar, incluindo o tempo previsto para auditorias internas planeadas, devem ser incluídas no protocolo.
5. **Relatório:** Os relatórios de estudos clínicos devem ser adequadamente documentados.

1.3 Estrutura da Dissertação

A presente dissertação começa por introduzir no primeiro capítulo a utilização de aplicações móveis na área da saúde mental, assim como o conceito de ensaio clínico e seus métodos de desenvolvimento.

No capítulo dois foi efetuada a revisão da literatura, o que permitiu a validação do estado da arte no que diz respeito às aplicações móveis na área da saúde mental e a sua qualidade e validação científica com ensaios clínicos.

No capítulo três são apresentadas oportunidades de investigação clínica em aplicações móveis da área da saúde mental.

No capítulo quatro é apresentada uma proposta de modelo de ensaio clínico para validação de aplicações móveis na área da saúde mental.

Por fim, no capítulo cinco são elaboradas as conclusões da dissertação.

REVISÃO DA LITERATURA

Na saúde mental, tradicionalmente, as visitas aos profissionais de saúde ocorre de forma pouco frequente e intermitente, o que representa uma pequena porção de tempo despendida pelo paciente, e torna a tarefa do profissional de saúde mais difícil, no que toca a avaliar os sintomas e a evolução da doença. Normalmente são utilizados questionários clínicos padronizados para avaliar os pacientes. Mas as respostas dos pacientes, por norma, quando são questionados em retrospectiva em relação ao seu estado de espírito, disposição, humor e queixas, podem ser influenciadas pelo chamado viés de recordação. Isto é, uma memória autobiográfica não confiável. Uma forma de combater este problema, e sendo uma alternativa aos métodos tradicionais é o uso de aplicações móveis, que podem providenciar avaliação de sintomas, terapias de conversação, psicoeducação, e monitoramento da eficiência do tratamento [1].

De forma a conhecer as aplicações que existem atualmente no mercado foram realizadas pesquisas durante os meses de Julho e Agosto de 2019, no 'Google Play' e 'App Store' por aplicações móveis na área da saúde mental. O resultado dessas pesquisas resultou na tabela 3:

Nome	Download/Like	Fonte	Promessa de cura ou ajuda	Estudos
Welltopia - The Premium Healthcare Centre	50+/23	Google Play	Sim	Não
Moodpath - Depression & Anxiety Test	500.000+/15.733	Google Play	Sim	[1, 16]
Youper - Emotional Health	500.000+/38.539	Google Play	Sim	[9, 16, 17]
Wysa: stress, depression & anxiety therapy chatbot	1.000.000+/20.647	Google Play	Sim	[1, 4, 16, 18, 19, 20, 21, 22]
UP! - Depression, Bipolar & Borderline Management	50.000+/1.316	Google Play	Sim	[16]
Pacific/Sanvello - Stress & Anxiety Help	1.000.000+/12.567	Google Play	Sim	[23]
Depression Test	100.000+/290	Google Play	Não	[24]
MoodTools - Depression Aid	100.000+/2.965	Google Play	Não	[24, 25, 26, 27, 28, 29]
InnerHour Self-Help & Therapy: Anxiety, Depression	100.000+/3.195	Google Play	Sim	Não
WellMind - NHS	10.000+/93	Google Play	Sim	[1]
Daylio - relaxio	24.100 rate	Apple Store	Não	[1]
Woebot: Your Self-Care Expert	100.000+/4.655	Google Play	Sim	[1, 4, 19, 20, 21, 30, 31]

Tabela 3: Lista de Aplicações Móveis encontradas no Google Play e App Store.

Com os resultados obtidos e depois de uma análise às aplicações foram escolhidas as que apareceram em resultados de estudos e artigos científicos.

2.1 Aplicações Móveis para a Saúde Mental

A vasta maioria das aplicações encontradas na área da saúde mental são chatbots que usam IA para fazer conversação com os pacientes/utilizadores. Tirando a *Welltopia* que é uma aplicação desenvolvida para uma clínica privada, e que funciona mais como agenda de registros, as restantes contêm questionários cientificamente validados, como por exemplo um breve questionário sobre stress no trabalho [32], PHQ-9 [33], PANAS [34] e QIDS [35], para os pacientes responderem. Em todas elas podem sempre contactar e/ou marcar consultas com profissionais de saúde qualificados.

Da lista de aplicações encontradas destacam-se o *Wysa* e o *Woebot*, porque das aplicações disponíveis são as mais utilizadas pelos utilizadores [4].

Jo Aggarwal, fundador da *Wysa*, afirma que o seu *chatbot* não substitui os terapeutas, mas que ajuda as pessoas a lidar com os seus problemas de stress e depressão, uma vez que os *chatbots* são escaláveis e podem ser um suplemento à terapia e intervenções, como por exemplo, linhas de apoio. Mais de 50% das chamadas recebidas são feitas por pessoas que já utilizaram a linha de apoio anteriormente, o que significa que não obtêm a ajuda e o esclarecimento pretendido [30].

Alison Darcy, fundador da *Woebot*, afirma que os *chatbots* têm uma vantagem sobre soluções digitais, tais como, simples aplicações e *e-books*: As pessoas não aderem a programas baseados na *Web*, porque não são muito cativantes. Por outro lado, os *chatbots* como permitem "fazer conversa", e, por serem fáceis de usar, prendem a atenção das pessoas [30].

2.2 Estudos Clínicos em Aplicações Móveis para a Saúde Mental

Depois de identificadas as aplicações móveis existentes nas lojas tradicionais iremos neste capítulo identificar se existem estudos aplicados sobre as mesmas. Isto é, se foram feitos estudos similares a ensaios clínicos sobre a aplicação.

Feita a análise das aplicações móveis para a área da saúde mental, apenas duas continham estudos que incidiam sobre o uso e funcionamento da aplicação. Na tabela 6, em anexo I, podemos ver a relação das aplicações com os estudos clínicos efetuados.

2.2.1 The SEAMLESS Study: Protocol for a clinical trial evaluating a SmartphonE App-based MindfuLnEss intervention for cancer SurvivorS

Os pacientes com cancro, depois de ultrapassada a fase de tratamento com sucesso, precisam de apoio psicológico para os ajudar a lidar com fatores de stress, tais como a depressão e a ansiedade causada pelo medo de uma regressão. Intervenções baseadas em *mindfulness* (MBIs) são eficazes para tratar estes sintomas, mas nem todos os sobreviventes de cancro são capazes de participar nas intervenções cara-a-cara. Isto devido a dificuldades como: compromissos profissionais e familiares, efeitos colaterais relacionados com o tratamento, agenda, conflitos e geografia. Os MBIs baseados em aplicações móveis são uma maneira inovadora de fornecer tratamento psicossocial para o cancro, porque assim, podem ajudar os pacientes a superar várias dessas dificuldades devido aos mesmos poderem participar da maneira que mais lhes convém. No entanto, enquanto centenas de aplicativos de MBI estão disponíveis comercialmente, nenhum foi desenvolvido especificamente para doentes com cancro, nem foi feita nenhuma avaliação rigorosa da aplicação.

O estudo SEAMLESS tem como objetivo avaliar a eficácia de uma atenção personalizada de MBIs para sobreviventes de cancro, para o tratamento de:

- 1) sintomas de stress (resultado primário), bem como;
- 2) medo de regressão do cancro, ansiedade, depressão, fadiga e funcionamento físico geral (resultados secundários).

Além disso, o estudo tem como objetivo avaliar associações entre dados psicobiológicos registados por uma aplicação móvel com os resultados auto-relatados com escalas psicométricas validadas. Este é o primeiro teste de eficácia de uma MBI através de uma aplicação móvel personalizada em sobreviventes de cancro [36].

2.2.2 Can Your Phone Be Your Therapist? Young People's Ethical Perspectives on the Use of Fully Automated Conversational Agents (Chatbots) in Mental Health Support

Os *chatbots* estão amplamente disponíveis e acessíveis a qualquer pessoa com *smartphone* e acesso à *internet* e podem ser vistos como menos estigmatizantes em relação à tra-

dicional ajuda à saúde mental. Por esses motivos, eles podem representar o primeiro passo para a obtenção de ajuda.

No entanto, a limitação da capacidade dos *chatbots* recriarem a interação humana e oferecer tratamentos personalizados, combinado com o facto da falta de acesso a serviços de saúde mental em tempo real, levante a questão de saber se os *chatbots* poderão prejudicar os utilizadores, ao invés de os ajudar.

Os *bots* automatizados para a saúde mental deverão atender a três padrões mínimos: respeitar a privacidade dos utilizadores, serem baseados em evidências e garantir a segurança dos utilizadores. Os *chatbots* também devem ser o mais transparentes possível sobre o que eles podem oferecer atualmente.

O número crescente de *chatbots* indica que existe uma procura por ajuda na saúde mental que não está a ser atendida pelos serviços tradicionais. Isto significa que as pessoas podem confiar nos recursos digitais cada vez mais como um substituto para o apoio profissional para a saúde mental, realçando a importância de tornar estas plataformas mais eficientes e eticamente responsáveis. Mais importante, porém, juntamente com os esforços para melhorar os recursos digitais de saúde mental, é que continuemos advogando pelo financiamento de pesquisas e serviços profissionais, e trabalhar para combater o estigma associado à saúde mental. Isso é crítico se as intervenções devem ser oferecidas de forma oportuna, fornecendo ajuda eficaz para aqueles que podem ser mais vulneráveis e mais necessitados [4].

2.2.3 Guided Self-Help Works: Randomized Waitlist Controlled Trial of Pacifica, a Mobile App Integrating Cognitive Behavioral Therapy and Mindfulness for Stress, Anxiety, and Depression

Apesar das melhorias substanciais na tecnologia e a crescente procura por parte dos consumidores por ferramentas tecnológicas na área da saúde comportamental, pouco progresso foi feito para aliviar o fardo dos problemas na área da saúde mental. Esta situação poderá dever-se aos desafios inerentes à realização de ensaios clínicos tradicionais num cenário tecnológico em rápida evolução.

Este estudo fornece evidências de que o *Pacifica/Sanvello*, uma aplicação de auto-ajuda popular disponível no mercado, é eficaz na redução dos sintomas autorelatados de depressão, ansiedade e stress, particularmente entre indivíduos que utilizam registos de pensamentos e não estão sob medicação psiquiátrica [23].

2.3 Oportunidades de Pesquisa

Durante a elaboração do comparativo do conteúdo de estudos existentes com um ensaio clínico, e analisado o processo de desenvolvimento de software, foi possível verificar algumas semelhanças entre ambos, como pode ser analisado na tabela 4

Ensaio Clínico	Software
Objetivo	Definição de requisitos
Desenho	Projeto do sistema
Condução	Implementação
Análise	Teste do sistema
Relatório	Manutenção

Tabela 4: Comparativo entre o desenvolvimento de estudo clínico individual e o desenvolvimento de software.

Embora existam algumas similaridades entre os dois mundos existem algumas questões que se verificam nos ensaios clínicos que não se verificam no desenvolvimento de software, e vice-versa. Essas questões divergentes podem ser analisadas na tabela 5

Ensaio Clínico	Software
Simular o efeito " <i>placebo</i> "	Usabilidade
Efetuar o teste "droga com droga"	Acessibilidade
Testes farmacocinéticos e farmacodinâmicos	Credibilidade
Aleatoriedade	Interação

Tabela 5: Diferenças Ensaios Clínicos e Desenvolvimento de Software.

Analisada e efetuada a revisão da literatura sobre ensaios clínicos e aplicações móveis na área da saúde mental, verifica-se que existe uma grande falha na qualidade e evidência científica das aplicações móveis na área da saúde mental. De forma a preencher uma parte dessa lacuna propõem-se, no próximo capítulo, um modelo de desenvolvimento de um ensaio clínico em aplicações móveis para a área da saúde mental.

METODOLOGIA

Este capítulo apresenta a metodologia com que esta dissertação se enquadra. Seguidamente procede-se à descrição dos vários passos tomados na elaboração desta dissertação. Na figura 2 podemos visualizar com que método foi elaborado a presente dissertação.

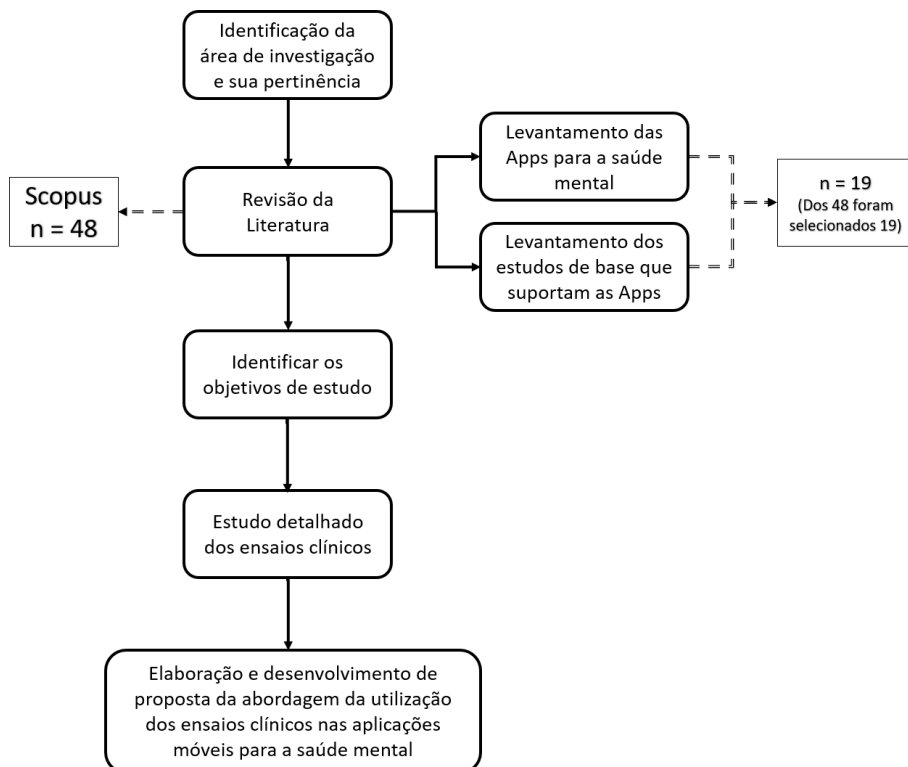


Figura 2: Metodologia da Dissertação.

1. Identificação da área de investigação e da sua pertinência

Com a proliferação das tecnologias de informação e comunicação, e com uso cada vez mais frequente de dispositivos móveis (*smartphones*) por parte das pessoas, tem havido um incremento do interesse por aplicações móveis em todas as áreas da saúde (*mHealth*). Uma área da saúde onde existe um enorme benefício com estas aplicações móveis é a área da saúde mental devido à facilidade com que os profissionais de saúde deste ramo podem prestar apoio aos pacientes, assim como, recolher dados importantes para análise [37].

Fazendo uma analogia entre medicamentos e aplicações móveis para a área da saúde mental, podemos facilmente concluir que o nível de rigor associado à criação e desenvolvimento dos mesmos não têm comparação possível. Por isso, foi identificada aqui uma área de investigação de forma a poder melhorar a qualidade, a evidência e o rigor científico das aplicações móveis para a saúde mental, através de ensaios clínicos aplicados à criação e desenvolvimento de aplicações móveis.

2. Revisão da literatura

A metodologia usada para efetuar a revisão da literatura foi a de pesquisar estudos existentes acerca de ensaios clínicos de, e para, aplicações móveis, assim como, as aplicações móveis que existiam disponíveis para a área da saúde mental. Por isso, pesquisou-se no *Scopus* e no *Google Scholar*, nos meses de Junho e Agosto, pelas expressões *Clinical Trials*, *mobile applications* e *mental health*. Foram exibidos quarenta e oito resultados no *Scopus* e mais de mil e quinhentos resultados no *Google Scholar*.

2.1. Levantamento das *Apps* existentes para a saúde mental

De forma a reduzir e refinar o número de resultados pesquisou-se no *Google Play* e na *Apple Store* por aplicações móveis na área da saúde mental. Depois de ordenadas por número de downloads foram selecionadas as que reuniram os requisitos de prometer cura ou ajuda, e que fossem passíveis de ser usadas em estudos e ensaios clínicos.

2.2. Identificação dos estudos de base que suportam as *Apps*

Com os resultados inseridos na tabela 3 fez-se a pesquisa por ensaios clínicos ou outros tipos de estudo em que a aplicação móvel fosse usada e/ou estudada. Foram encontradas 19 artigos. Durante a revisão da literatura foram ainda identificados dois estudos recentes em que são feitos verdadeiros ensaios clínicos às aplicações móveis em questão.

3. Identificação dos objetivos do estudo

Esta dissertação tem o objetivo de estudar e propor uma forma de como os ensaios clínicos poderão ser aplicados a aplicações móveis na área da saúde mental.

4. Estudo detalhado dos ensaios clínicos

A metodologia utilizada para o estudo detalhado dos ensaios clínicos foi a de consulta, em meios científicos, tais como, estudos, artigos e páginas de algumas entidades e farmacêuticas; de como são efetuados os ensaios clínicos em Portugal, e no mundo. No capítulo da Introdução foi estudado detalhadamente como funcionam e são realizados ensaios clínicos para o medicamento.

5. Elaboração e desenvolvimento de proposta de abordagem da utilização dos ensaios clínicos nas aplicações móveis para a saúde mental

A metodologia adotada para a elaboração e o desenvolvimento de uma proposta de abordagem da utilização de ensaios clínicos nas aplicações móveis para a área da saúde mental foi a de integrar a metodologia do desenvolvimento de software nas várias fases de desenvolvimento de um ensaio clínico.

MODELO DE DESENVOLVIMENTO DE ENSAIOS CLÍNICOS PARA APLICAÇÕES MÓVEIS PARA A SAÚDE MENTAL

Elaborada a revisão da literatura e identificadas oportunidades de pesquisa, neste capítulo vai ser proposto um modelo de desenvolvimento de ensaios clínicos para aplicações móveis na área da saúde mental.

4.1 Desenvolvimento de Ensaios Clínicos

Um ensaio clínico é qualquer investigação, conduzida, no ser humano, com o objetivo de descobrir/verificar os efeitos (clínicos ou farmacológicos) de um ou mais medicamentos experimentais ou de analisar a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia [38]. Como já vimos no capítulo 1, um ensaio clínico é dividido em quatro fases. No desenvolvimento das fases vários processos ocorrem, como se pode ver na figura 3.

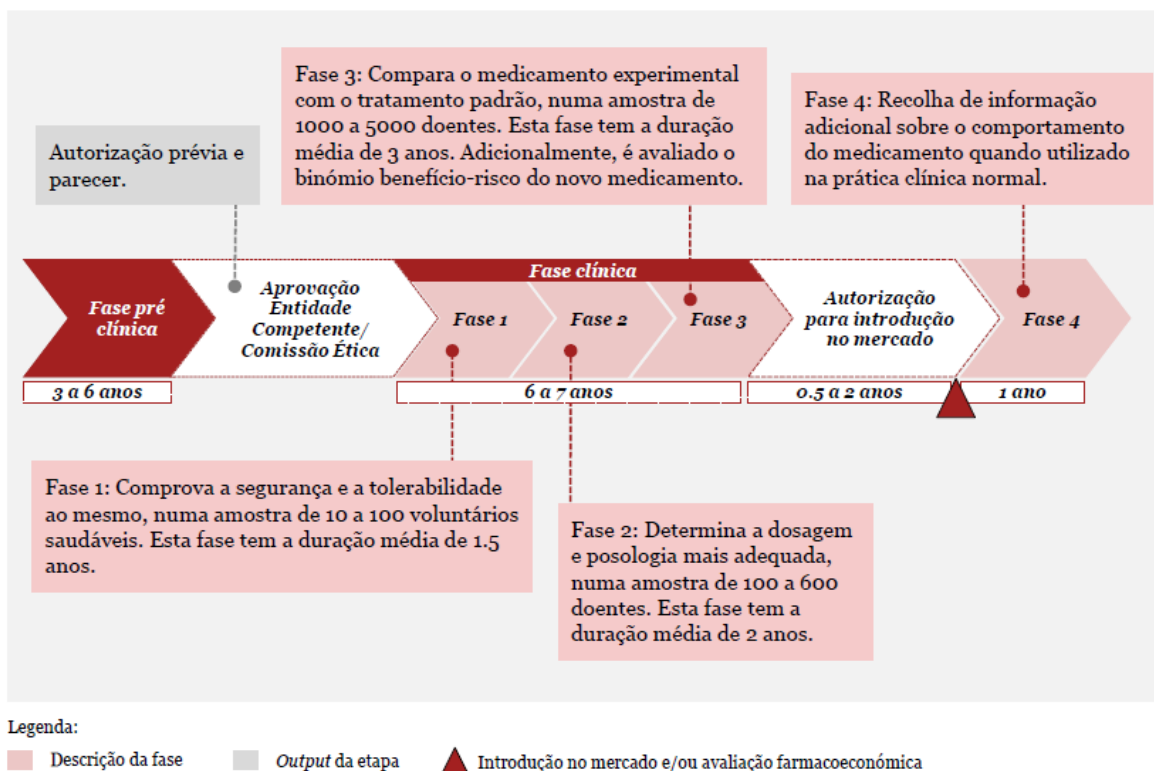


Figura 3: Os ensaios clínicos no desenvolvimento de novos medicamentos.
 Fonte: Innovation.org –“Drug Discovery and Development” e análise PwC [38]

O desenvolvimento de um novo fármaco obedece a um processo de investigação bastante rigoroso e moroso, estruturado em duas grandes etapas: descoberta e desenvolvimento. Este processo pode durar entre 10 e 15 anos e envolver um investimento superior a 1000 milhões de euros [39]. A realização de ensaios clínicos em Portugal carece, cumulativamente, de autorização do *INFARMED, I.P.* e de parecer favorável da *CEIC*. Desta forma, as propostas de ensaios clínicos devem ser submetidas a estas duas entidades, via *RNEC*, de acordo com os requisitos legais aplicáveis e orientações pormenorizadas estabelecidas por cada uma. Cabe à *CNPD* autorizar o tratamento de dados de saúde efetuado no âmbito do ensaio clínico [40]. Como podemos visualizar na figura 4 o processo começa com a avaliação de exequibilidade, que tem como objetivo confirmar a viabilidade de um ensaio clínico. Nesta fase são efetuados os primeiros contactos com os investigadores e são discutidas as informações acerca de todas as áreas e considerações acerca dos estudos. A documentação relativa a esta fase do processo é discutida com o investigador ou enviado para o centro de ensaio. Caso o investigador tenha que ter acesso a informação confidencial, por norma, é-lhe pedido que assine um acordo de confidencialidade. Através do questionário de exequibilidade que é enviado para o investigador, são colocadas questões, como recrutamento, viabilidade dos procedimentos dos estudos, condições do centro, competição com outros ensaios, entre outros [41]. Ora, neste passo está incluído todo o pré-processo de início de um ensaio

clínico, que envolve, entre outros, os seguintes passos:

- **Identificação do centro de ensaio:** Este é o passo inicial. O promotor ou o representante do mesmo, o CRO (*Contract Research Organization*) tem a responsabilidade de identificar o centro de ensaio e/ou investigador. Geralmente são seleccionados centros que beneficiem de experiência prévia em ensaios clínicos, que sejam referenciados por outros investigadores ou *opinion leaders* ou que sejam sugeridos por outros departamentos da empresa farmacêutica [41];
- **Visita de pré-estudo:** Este passo já ocorre após a avaliação de exequibilidade. É discutida toda a informação relativa ao medicamento, protocolo, logística, recursos humanos, entre outras. Discutem-se também as próximas visitas de monitorização a realizar durante o ensaio. Em suma, discutem-se todos os aspetos da gestão do ensaio clínico. Também é na visita de início que se obtém junto do investigador ou do coordenador do centro os documentos necessários para o processo de submissão do ensaio clínico [41].

Efetuada a avaliação de exequibilidade começa-se a preparação do processo, que consiste em fazer o registo no RNEC, e efectuar os pedidos junto do *INFARMED, I.P.*, *CEIC* e *CNPD*, como se pode verificar na figura 4. Os pedidos são diferentes para cada uma das entidades. Está detalhado na figura 15, no anexo II, com os passos para efectuar o *PAEC* (Pedido de Autorização de Ensaio Clínico) no *INFARMED, I.P.* e na figura 16, no anexo III, o *PAEC* para o *CEIC*.

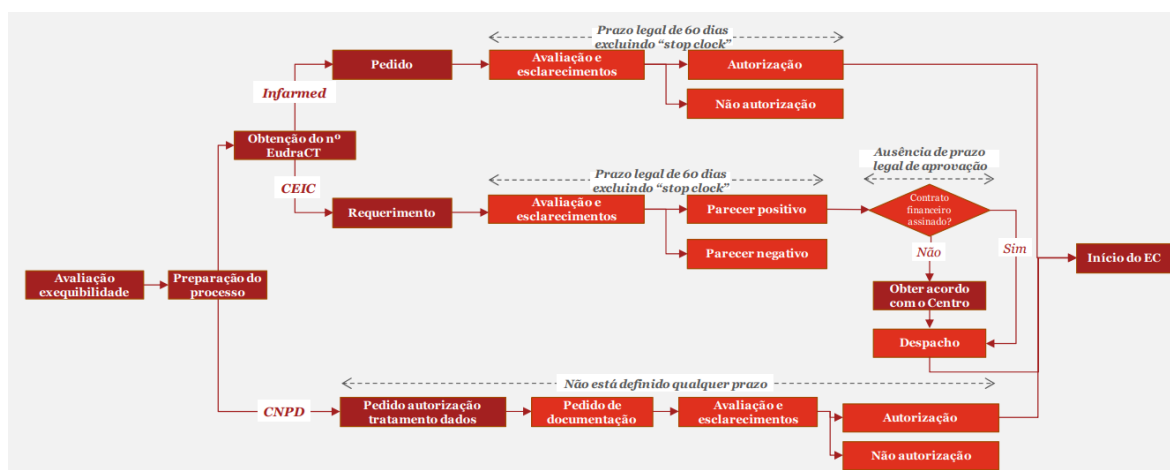


Figura 4: Processo de Pedido de Aprovação de Ensaio Clínico.
Fonte: PwC [39]

4.2 Desenvolvimento de *Software*

No processo de desenvolvimento de *software* existem modelos já desenvolvidos que descrevem como as várias fases do processo são executadas e interagem entre si. Mas, quando é referida a palavra "modelo", não se está a impor a obrigatoriedade de executá-lo no seu sentido estrito. Por outras palavras, um "modelo" é um guia de orientação das atividades no desenvolvimento de *software*, e não uma forma de como elas deverão ser executadas. Na literatura existem vários modelos e métodos propostos. Vamos rever em seguida os mais utilizados atualmente.

4.2.1 Modelo Sequencial Linear ou Modelo em Cascata

Este modelo começou por ser documentado por Benington em 1956 [42] e posteriormente modificado por Royce em 1970 [43]. Este modelo corroborou todos os modelos existentes e definiu uma base sólida para serem definidos e analisados requisitos antes de começar qualquer projeto ou processo de desenvolvimento. O modelo original de Benington recomendava que o processo de desenvolvimento ocorresse por etapas. Mas Royce previu que pudessem ocorrer imprevistos no final de cada etapa e aquando do início da próxima. Por isso, Royce alterou o modelo de forma a que as etapas anteriores pudessem ser revisitadas [44]. Podemos verificar isso na figura 5.

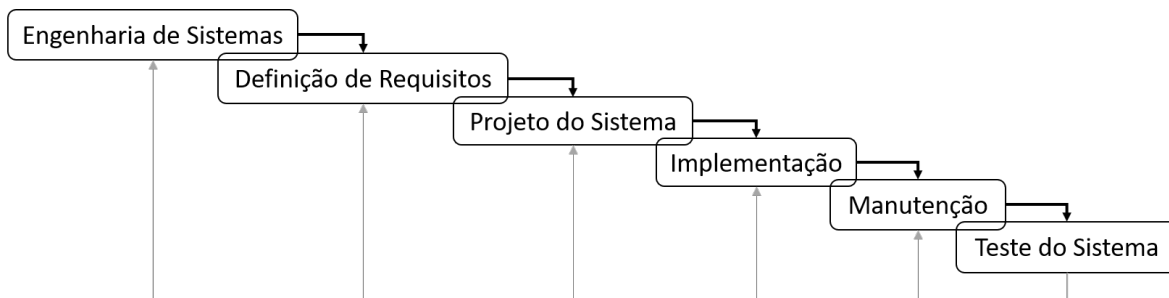


Figura 5: Modelo Cascata.

Adaptado de: *Software Development Lifecycle Models* [44]

4.2.2 Modelo de Prototipagem

Neste modelo cada ciclo é usado, não para desenvolver o produto completo, mas sim para construir uma série de versões provisórias denominadas de protótipos. Cada um desses protótipos, ou seja, cada vez que um ciclo se realiza, vão-se cobrindo mais requisitos até se chegar ao produto final [45].

O modelo começa com uma reunião com os envolvidos para definir objetivos, identificar as necessidades já conhecidas e esquematizar as áreas onde ainda faltam definições. Uma iteração de prototipagem é planeada rapidamente e ocorre a modelação. Um projeto rápido leva à construção do protótipo a ser implantado e avaliado pelo cliente, conforme se pode ver na figura 6 [46].

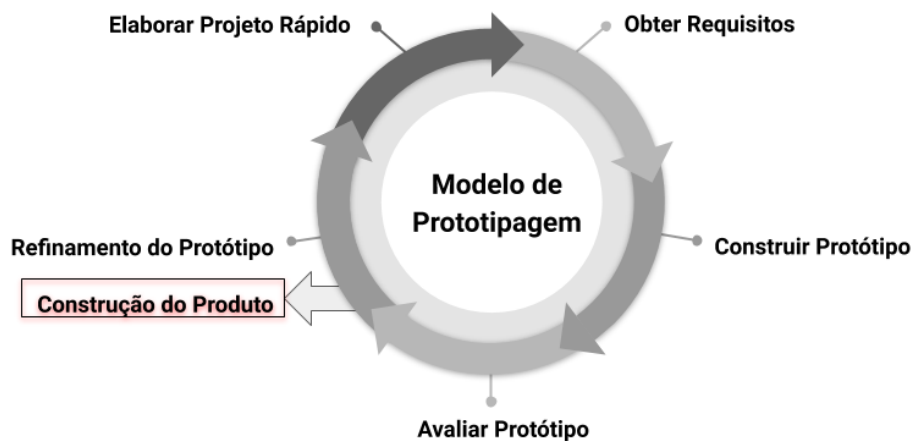


Figura 6: Modelo de Prototipagem.

Adaptado de: Modelos de Processo de Software, Universidade de São Paulo [47]

4.2.3 Modelo RAD (*Rapid Application Development*)

O modelo RAD, definido por James Martin em 1991, é uma metodologia que utiliza o mecanismo de prototipagem de forma a promover o desenvolvimento iterativo do projeto. O RAD promove uma atmosfera de colaboração entre todas as partes envolvidas no projeto. Isto porque, como existem várias equipas de projeto, todos participam

ativamente no protótipo, criando casos de teste e realizando testes de unidade, o que torna a tomada de decisão descentralizada para cada uma das equipas [44]. Na figura 7 podemos ver um simples diagrama do modelo.

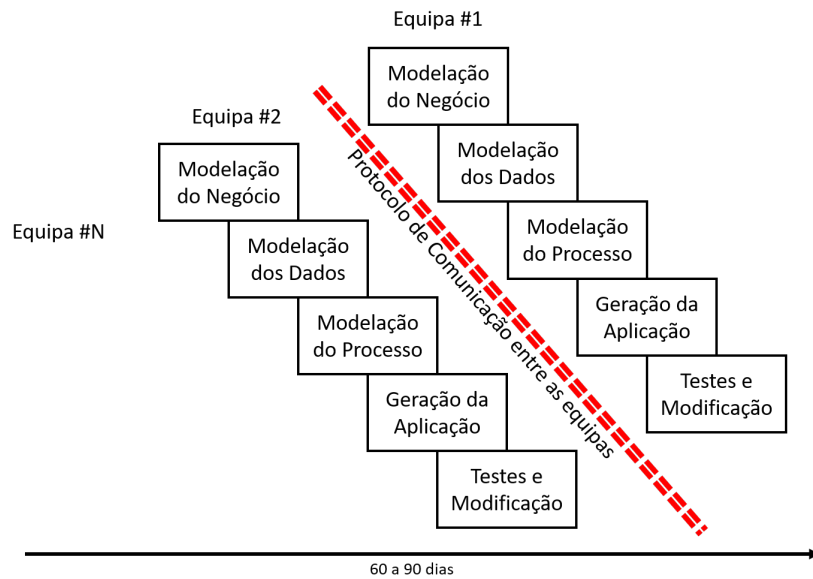


Figura 7: Modelo RAD.

Adaptado de: Modelos de Processo de Software, Universidade de São Paulo [47]

4.2.4 Modelos Evolutivos de Processo de Software

Modelo Incremental

O modelo incremental, também conhecido com modelo em cascata incremental, não é mais do que uma aproximação do modelo em cascata ao modelo em espiral [44]. Na figura 8 podemos ver o diagrama do modelo.

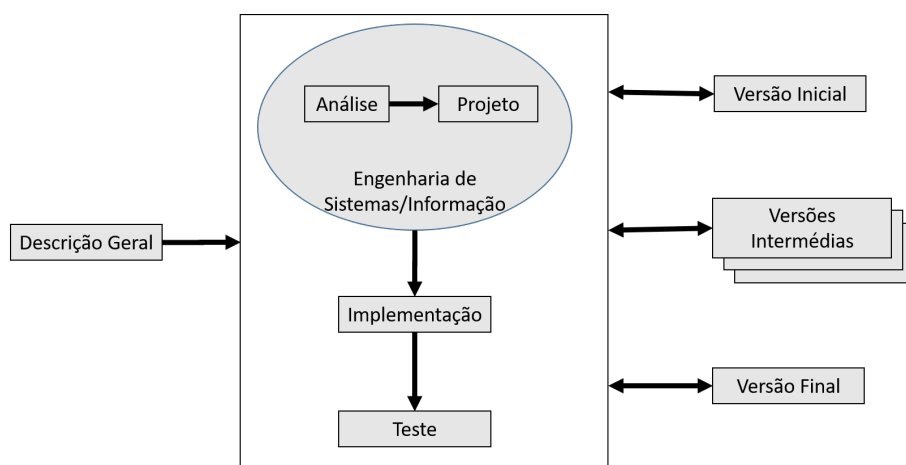


Figura 8: Modelo Incremental.

Adaptado de: Modelos de Processo de Software, Universidade de São Paulo [47]

Modelo Espiral

Boehm, em 1986, modificou o modelo em cascata [48] para que em cada iteração de fases exista um incremento no lançamento de versão. Isto significa começar de forma simples, e a cada iteração ir adicionando valor ao projeto. Comparando com o modelo em cascata, este modelo lida melhor com requisitos que estejam sujeitos a alterações ou sejam incertos [44, 49]. A figura 9 apresenta o modelo.

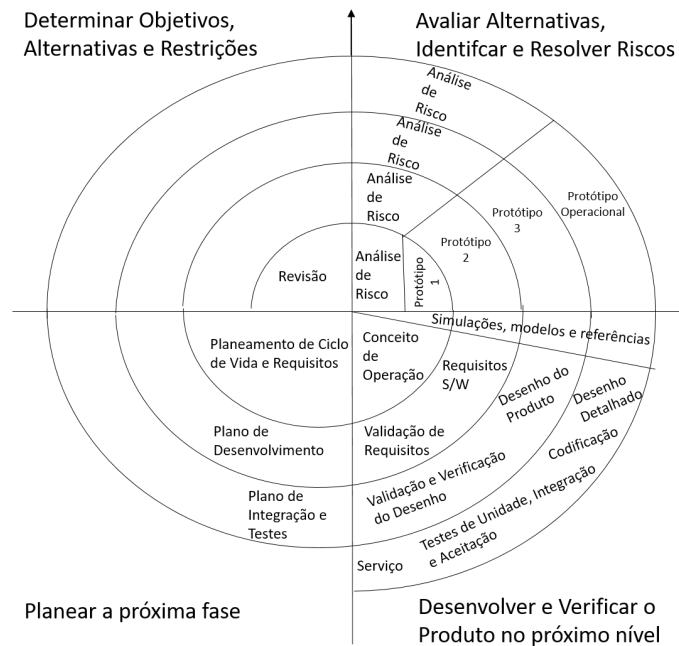


Figura 9: Modelo Espiral.

Adaptado de: *Software Development Lifecycle Models* [44]

Modelo de Montagem de Componentes / Desenvolvimento Concorrente

Este modelo não é mais do que uma adaptação do modelo em espiral, para acompanhar a evolução da tecnologia orientada a objetos [47]. Este modelo compõe aplicações a partir de componentes de software previamente definidos. O modelo de desenvolvimento baseado em componentes leva à reutilização de software, e a reusabilidade fornece vários benefícios. Como no desenvolvimento de sistemas através de componentes cria-se o software utilizando componentes pré-construídos, não se precisa assim, partir do zero. Duas consequências diretas dessa definição são: a possibilidade de aumentar a produtividade da equipa e de reduzir os custos do projeto [44]. Podemos visualizar na figura 10.



Figura 10: Modelo de Montagem de Componentes / Desenvolvimento Concorrente.
Adaptado de: *Software Development Lifecycle Models* [44]

4.2.5 Modelos Ágeis

Utiliza uma abordagem de planejamento incremental e com iterações. Cada iteração é como um pequeno projeto de curta duração (uma a quatro semanas) que inclui todas as fases de desenvolvimento. No fim de cada iteração deverá ser lançada uma nova versão com novas funcionalidades incluídas. No final do processo deverá haver comunicação com o cliente do projeto, para serem definidas novas alterações e/ou entregas. Os modelos na figura 11 são os mais conhecidos e utilizados [49].

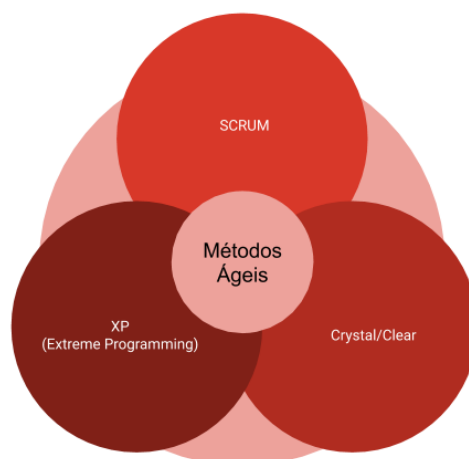


Figura 11: Modelos Ágeis.
Adaptado de: http://www.macoratti.net/17/09/net_slcd1.htm

4.3 Proposta de modelo

Como já vimos anteriormente, a criação e o desenvolvimento de aplicações móveis para a área da saúde mental, não tem a complexidade nem o nível de evidência científica, que a investigação e criação de medicamentos tem. Por isso, de forma a aproximar estas duas realidades, e a dar um nível superior de evidência científica e qualidade às aplicações móveis para a área da saúde mental, neste capítulo irá ser proposto um modelo de desenvolvimento de ensaios clínicos para a área em questão.

Anteriormente, na figura 1, já vimos a relação entre tipos de estudo e o seu percurso durante as fases de desenvolvimento dos ensaios clínicos. Ora, de forma a utilizar os métodos adotados na elaboração dos ensaios clínicos vamos incorporar o desenvolvimento de software, antes mesmo de iniciarmos qualquer tipo de ensaio clínico.

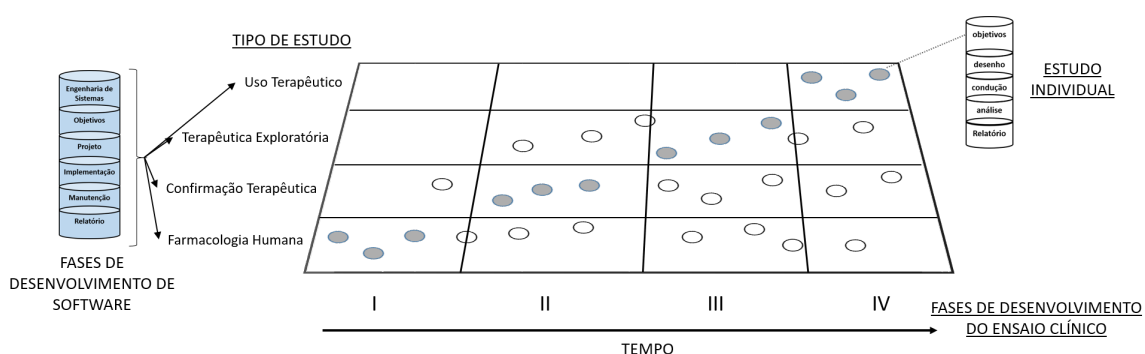


Figura 12: Introdução do Desenvolvimento de Software no processo de elaboração de Ensaios Clínicos

Como podemos ver, na figura 12, vai dar-se início ao processo começando com o desenvolvimento de *software*. Mas todo este processo, não será feito, nem constrangido, unicamente no início do ensaio clínico. Isto é, em cada tipo de estudo, em cada fase de desenvolvimento do ensaio clínico, e em cada estudo individual, uma série de novas aplicações móveis poderão surgir de forma a poder-se testar e/ou verificar o seu efeito ou resultado desejado. No caso de uma aplicação móvel para área da saúde mental, poderão ser utilizadas várias aplicações diferentes, ou várias versões com diferenças, de forma a testar efeitos placebo. Por exemplo, uma aplicação usar o questionário *PHQ-9* já validado cientificamente na área da saúde mental, e outra aplicação usar um questionário aleatório que se saiba que não tem qualquer validade científica. Distribuindo uma, ou outra aplicação, aos pacientes participantes no estudo. Assim sendo, iremos ter uma melhoria no modelo que se pode visualizar na figura 13.

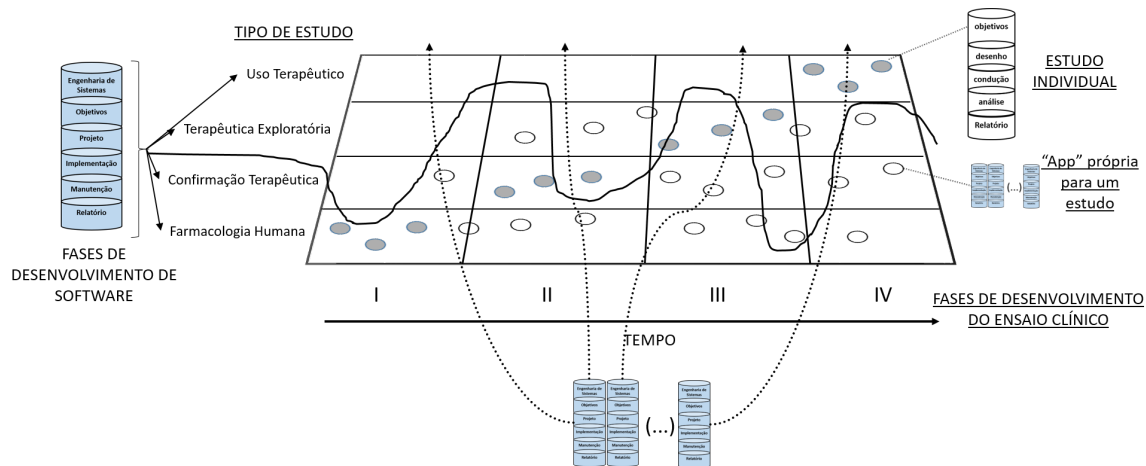


Figura 13: Evolução do Desenvolvimento de *Software* no processo de elaboração de Ensaios Clínicos

Este gráfico matricial ilustra a relação entre as fases do desenvolvimento e os tipos de estudo por objetivo que podem ser realizados durante cada desenvolvimento clínico de um novo medicamento. Os círculos sombreados mostram os tipos de estudo geralmente realizados em uma determinada fase do desenvolvimento, os círculos abertos mostram certos tipos de estudo que podem ser realizados nessa fase do desenvolvimento, mas são menos comuns. Cada círculo representa um estudo individual. Para ilustrar o desenvolvimento de um único estudo, um círculo é unido por uma linha pontilhada a uma coluna inserida que descreve os elementos e a sequência de um estudo individual. As colunas azuladas, ou mais escuras, representam o desenvolvimento de *software*. Temos uma coluna no lado esquerdo que representa o início do desenvolvimento das aplicações móveis para a área da saúde mental. Está conectada por setas a cada tipo de estudo, pois poderá ser feito desenvolvimento de software ao longo de cada tipo de estudo e/ou também poderão ser desenvolvidas outras aplicações, se necessárias. As aplicações poderão ser desenvolvidas ao longo de todo o processo de desenvolvimento do ensaio clínico. Por isso, a linha que percorre todas as fases, e todos os tipos de estudo ao longo do tempo do ensaio clínico. No lado direito temos também uma coluna de desenvolvimento de software que representam as aplicações que poderão a vir a ser desenvolvidas num estudo individual. Aplicações essas que são independentes da aplicação móvel final. Por fim, temos mais uma coluna de desenvolvimento de uma ou mais aplicações na base da figura, que contém setas a tracejado que percorrem todos os tipos de estudo, em cada uma das fases.

Nesta versão do modelo proposto poderemos ter diversas aplicações a serem desenvolvidas em simultâneo. Em qualquer fase do desenvolvimento do ensaio clínico, e em cada etapa de um estudo individual. Podemos visualizar isso na figura 14 onde o de-

envolvimento percorre todas as fases e tipos de estudo do processo de desenvolvimento dos ensaios clínicos. Podemos visualizar também, que, em cada uma das fases, poderão ser elaboradas várias aplicações móveis que percorrem todos os tipos de estudos. É possível também verificar que poderá existir o desenvolvimento de uma aplicação num único estudo individual.

No que diz respeito aos modelos de desenvolvimento de *software* poderá ser aplicado qualquer um, em qualquer fase do processo de desenvolvimento do ensaio clínico e dos estudos individuais. O modelo de desenvolvimento de *software* deverá ter em conta o objeto do estudo, o próprio estudo, e o âmbito a que se destina. Por isso, neste modelo de desenvolvimento de ensaio clínico, o modelo de desenvolvimento de *software* deverá ser circular e com possibilidade de visitar todas as etapas em qualquer parte do desenvolvimento do ensaio clínico. Por esse motivo, propõe-se um modelo espiral ou um dos seus derivados, de protótipo ou de componentes para o modelo global. Podemos visualizar de seguida, na figura 14, um modelo de desenvolvimento de *software* no processo de elaboração de ensaios clínicos.

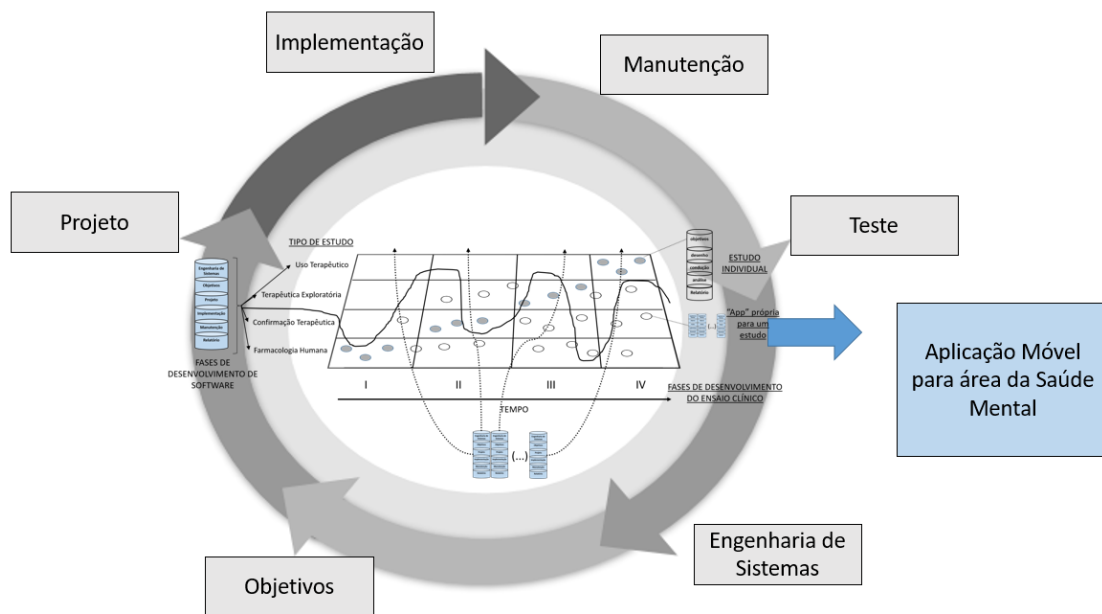


Figura 14: Proposta de Modelo de Desenvolvimento de *Software* no processo de elaboração de Ensaios Clínicos

Como já foi referido anteriormente, as realidades entre desenvolvimento de *software* e de medicamentos são muito diferentes. Na elaboração desta dissertação, no capítulo da "Revisão da Literatura", na secção de "Oportunidades de Pesquisa", foram identificadas algumas questões divergentes. De seguida vamos analisar de que forma este modelo os poderá resolver ou mitigar.

- **Como simular testes de ocultação (placebo) com software?**

Por definição, placebo são substâncias inativas ou intervenções, utilizadas com maior frequência em estudos controlados para a comparação com fármacos potencialmente ativos [50]. No decorrer desta dissertação vimos que já existiam algumas aplicações móveis que continham questionários, validados cientificamente, que permitiam aos prestadores de cuidados de saúde mental ter uma ideia do grau de depressão dos pacientes. Um desses testes, por exemplo, era o PHQ-9. Ora, pegando neste tipo de aplicações facilmente era possível fazer testes de ocultação. Bastava alterar o questionário, que sabemos à partida que contém questões validadas cientificamente, por um outro em que se colocaria questões aleatórias, sem qualquer tipo de evidência científica. Sendo distribuída, posteriormente, as aplicações móveis pelos intervenientes no estudo;

- **Como efetuar testes farmacocinéticos e farmacodinâmicos?**

Este tipo de teste consiste em avaliar a tolerância e o metabolismo das drogas, e as interações entre elas. Aqui são efetuados os testes "droga com droga" que são testes e/ou estudos clínicos realizados para tentar saber que efeitos, por exemplo, dois compostos químicos têm quando tomados em simultâneo. Este tipo de testes são normalmente efetuados pelos estudos de farmacologia humana.

Aplicar este tipo de estudos às aplicações móveis pode não ser muito fácil. Mas mesmo assim, podem ocorrer situações em que uma pessoa possa usar duas aplicações distintas para resolver problemas de saúde mental. Por exemplo, imaginemos sem qualquer tipo de evidência científica, que uma pessoa utiliza uma aplicação para ajudar na depressão, e outra para a ansiedade. Num caso destes, será possível testar, se o uso em simultâneo das aplicações tem algum efeito indesejado ou extra no que toca às enfermidades que a pessoa padece;

- **Como efetuar testes de aleatoriedade?**

A aleatoriedade em estudos ou ensaios clínicos, no caso das aplicações móveis para a área da saúde pode, por vezes, não ser muito fácil de concretizar. Existem vários tipos de aleatoriedade [51]:

- **Simples:** Aplica-se pura aleatoriedade aos participantes do estudo;
- **Troca por blocos:** Os participantes são distribuídos aleatoriamente em blocos predefinidos. Por exemplo, se existirem dez participantes, e a predefinição forem dois blocos, são escolhidos aleatoriamente para um grupo ou outro, ou então por ordem de escolha;
- **Estratificada:** Neste caso, imaginemos que existem dez participantes e sabemos que cinco deles tem problemas de depressão. Convém distribuí-los (ou não, se for do interesse do âmbito do estudo) para não haver "resultados

contaminados";

- **Desigual:** Por vezes, em ensaios clínicos, existe a necessidade ao testar dois medicamentos de colocar mais participantes num grupo, mesmo sabendo que se pode perder eficácia estatística. Isto porque, com o entusiasmo de uma nova terapia, e com a identificação de um certo padrão em alguns resultados, torna necessário a alocação de mais participantes num grupo.
- **Outros tipos:** Existem mais tipos de aleatoriedade. Recorrendo à matemática e estatística pode ser desenvolvida uma panóplia de testes.

Neste caso, a principal diferença entre testes com medicamentos, e teste com aplicações móveis para a área da saúde mental prende-se com o facto de termos que ter em conta a literacia digital e tecnológica dos participantes. O que faz colocar a questão que se segue no próximo item;

- **Como ultrapassar o problema com a interação homem-máquina?**

Um dos problemas que poderá ocorrer durante os estudos e/ou ensaios clínicos com aplicações móveis na área da saúde mental é, como já vimos no item anterior, o nível de literacia digital e tecnológica dos participantes e alvos do estudo. Existem também as questões inerentes ao próprio desenvolvimento de *software*, tais como, a funcionalidade, credibilidade, usabilidade, eficiência, manutenção e portabilidade das aplicações móveis para a área da saúde mental;

- **Como efetuar testes antes da fase de utilização em humanos?**

Antes mesmo de se iniciar a primeira fase no desenvolvimento de ensaios clínicos, quando se trata de medicamentos, poderão ser efetuados testes e estudos em animais. Isto é, são feitos estudos de farmacologia para poderem ser comparados e estimados, de forma a tentar perceber se serão viáveis ou não em humanos. Como no decorrer desta dissertação, se analisaram alguns estudos em que existia evidência científica em que algumas aplicações móveis tinham efeito positivos em casos de depressão e ansiedade, tais como o *Wysa*, *Woebot* e *Pacifica/Sanvello*, e também porque se faz equivaler aplicações móveis para a área da saúde mental e medicamentos, coloca-se a questão se não será necessário efetuar testes de forma a perceber se o uso de uma determinada aplicação móvel para a área da saúde mental não poderá ter efeitos negativos nos pacientes que a usam. Dando um exemplo extremo, imaginemos que temos um paciente com uma depressão grave, e com tendências suicidas. Poderá o uso de uma aplicação móvel indicada para ajudar ter um efeito contrário e provocar, no limite, a sua morte?

CONCLUSÃO

Embora os dispositivos médicos, onde se inclui o software e aplicações móveis para a área da saúde mental, já tenham de passar por um processo de aprovação, esse processo não tem a complexidade, nem o nível de exigência de um ensaio clínico para introdução de terapias e medicamentos. E com isto, efetuado o estudo de algumas aplicações móveis para área da saúde mental verificou-se que o nível de evidência científica, em grande parte dessas aplicações móveis, era pouca ou inexistente. Por isso, foi analisada a forma como são feitos os ensaios clínicos tradicionais com o propósito de poderem albergar, para além das drogas e medicamentos, as aplicações móveis para área da saúde mental.

No presente capítulo são apresentadas, analisadas e descritas as conclusões da dissertação apresentada.

5.1 Metodologia

Com a abordagem aos estudos existentes em aplicações móveis para a área da saúde mental, e com a percepção de como decorre o processo de desenvolvimento de ensaios clínicos, foi possível identificar semelhanças entre ambas as realidades, assim como identificar oportunidades de, durante um ensaio clínico, introduzir o desenvolvimento de *software* de forma a que uma aplicação móvel para a área da saúde mental seja comparável a uma droga ou medicamento.

5.2 Principais Contributos

O principal contributo desta dissertação é do apresentar um modelo alternativo que aproxime a investigação clínica tradicional, e o desenvolvimento de medicamentos e terapias, com a investigação e desenvolvimento de aplicações móveis para a área da saúde mental. Isto foi feito aproveitando o intervalo temporal que se ocupa durante o desenvolvimento dos ensaios clínicos, e também durante as fases de desenvolvimento, onde se tem que aguardar por decisões e autorizações por parte das entidades reguladoras.

5.3 Principais Conclusões

Como principais conclusões salienta-se o facto de se ter conseguido apresentar um modelo de investigação e desenvolvimento de ensaios clínicos aplicadas à investigação e desenvolvimento de aplicações móveis na área da saúde mental.

Uma das grandes dificuldades que se encontrou no decorrer desta dissertação foi a de como conseguir colocar ao mesmo nível da balança um medicamento e uma aplicação móvel para a área da saúde mental. Mas, como vimos na secção 4.3, proposta do modelo, nem sempre uma aplicação móvel para a área da saúde mental tem um resultado inócuo a nível biológico no ser humano, podendo provocar reações emotivas a nível da saúde mental.

5.4 Trabalho Futuro

O modelo aqui apresentado permite que se possa estender a outras áreas da saúde, além da área da saúde mental.

Seria também interessante que fossem estudadas outras áreas dos sistemas de informação, para além das aplicações móveis.

O modelo permite que se possa pensar na integração de dispositivos médicos e outros tipos de *software*.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Kieran Woodward, Eiman Kanjo, David Brown, T. M. McGinnity, Becky Inkster, Donald J Macintyre, and Athanasios Tsanas. Beyond Mobile Apps: A Survey of Technologies for Mental Well-being. *IEEE Transactions on Affective Computing*, 2019.
- [2] WHO. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Technical report, 2017.
- [3] WHO. Mental Helth, 2019. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/mental-health>, acedido em 2019-09-05.
- [4] Kira Kretzschmar, Holly Tyroll, Gabriela Pavarini, Arianna Manzini, Ilina Singh, and NeurOx Young People’s Advisory Group. Can Your Phone Be Your Therapist? Young People’s Ethical Perspectives on the Use of Fully Automated Conversational Agents (Chatbots) in Mental Health Support. *Biomedical Informatics Insights*, 11, 2019.
- [5] In Lee and Kyoochun Lee. The Internet of Things (IoT): Applications, investments, and challenges for enterprises. *Business Horizons*, 2015.
- [6] Eugénio Oliveira. Artificial Intelligence: An Overview. In *Cutting Edge Technologies and Microcomputer Applications for Developing Countries*, pages 61–65. Routledge, apr 2019.
- [7] Christian Robert. Machine Learning, a Probabilistic Perspective . *CHANCE*, 2014.
- [8] Ajey Lele. Big data. In *Smart Innovation, Systems and Technologies*. 2019.
- [9] Abdulaziz A Albeshier. IoT in Health-care: Recent Advances in the Development of Smart Cyber-Physical Ubiquitous Environments. *IJCSNS International Journal of Computer Science and Network Security*, 2019.

- [10] Talking Medicines. WHAT DO ALL THESE ‘HEALTH’-TERMS ACTUALLY MEAN?, 2017. <https://www.talkingmedicines.com/digital-health-terms-ehealth-mhealth-telehealth-telemedicine/>,
acedido em 2019-09-09.
- [11] Lawrence M. Friedman, Curt D. Furberg, David DeMets, David M. Reboussin, and Christopher B. Granger. Introduction to Clinical Trials. In *Fundamentals of Clinical Trials*, chapter 1, page 2. Springer International Publishing, fifth edition, 2015.
- [12] Roche. What are clinical trials?, 2019. https://www.roche.com/research_and_development/who_we_are_how_we_work/clinical_trials/what_is_a_clinical_trial.htm?tab_id=tab0,
acedido em 2019-08-29.
- [13] INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. General considerations for clinical trials, 1997.
- [14] Roche. What are the different phases of a clinical trial?, 2019. https://www.roche.com/research_and_development/who_we_are_how_we_work/clinical_trials/what_is_a_clinical_trial.htm?tab_id=tab1,
acedido em 2019-08-29.
- [15] Jennifer Le. Manual MSD para profissionais de saúde - visão geral da farmacocinética, 2017. <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/farmacologia-clínica/farmacocinética/visão-geral-da-farmacocinética>,
acedido em 2019-09-09.
- [16] Joaquín León Martínez. *Identificación de depresión mediante el análisis de sentimientos*. Escuela politécnica, UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA, 2019.
- [17] Bruno Alves, Ilídio Oliveira, Carla Pratas, and Anabela Pereira. A mobile application to complement face-to-face interactions in psychological intervention for social anxiety management. In *6th IEEE Portuguese Meeting on Bioengineering, ENBENG 2019 - Proceedings*, 2019.
- [18] An empathy-driven, conversational artificial intelligence agent (Wysa) for digital mental well-being: Real-world data evaluation mixed-methods study. *JMIR mHealth and uHealth*, 2018.
- [19] Scott Stiefel. ‘The Chatbot Will See You Now’: Mental Health Confidentiality Concerns in Software Therapy. *SSRN Electronic Journal*, 2018.

- [20] Amelia Fiske, Peter Henningsen, and Alena Buyx. Your robot therapist will see you now: Ethical implications of embodied artificial intelligence in psychiatry, psychology, and psychotherapy. *Journal of Medical Internet Research*, 2019.
- [21] Vivek Patel, Piyush Mishra, and J. C. Patni. PsyHeal: An Approach to Remote Mental Health Monitoring System. In *Proceedings on 2018 International Conference on Advances in Computing and Communication Engineering, ICACCE 2018*, 2018.
- [22] Christina Cornwell Richard Wilson, Nick Nielsen Esther Flanagan, Khan, and Halima. Good and bad help: How purpose and confidence transform lives. Technical report, Nesta and Oisca, 2018.
- [23] Guided Self-Help Works: Randomized Waitlist Controlled Trial of Pacifica, a Mobile App Integrating Cognitive Behavioral Therapy and Mindfulness for Stress, Anxiety, and Depression. *Journal of medical Internet research*, 2019.
- [24] Pawandeep Qari, Alaa and Dunklee, Brady and Jensen, Chelsea and Kaur. mHealth app for CHWs to perform depression screening in Chiapas, Mexico for Compañeros en Salud, 2017. <https://collaborate.health.bu.edu/wp-content/uploads/2019/01/Depression-Screen-Consulting-Deck.pdf>, acedido em 2019-08-30.
- [25] Susan Schubert, Carolyn and Lane, Mark and Versen. Consumer health: Public and academic libraries partnering for community events about mobile health resources. *MLA News*, 2016. <https://commons.lib.jmu.edu/letfspubs/63/>, acedido em 2019-08-30.
- [26] David Rebedew. Five mobile apps to help patients with anxiety and depression. *Family Practice Management*, 2018.
- [27] Kong Saoane Thach. User’s perception on mental health applications: A qualitative analysis of user reviews. In *NICS 2018 - Proceedings of 2018 5th NAFOSTED Conference on Information and Computer Science*, 2019.
- [28] User experience of cognitive behavioral therapy apps for depression: An analysis of app functionality and user reviews. *Journal of Medical Internet Research*, 2018.
- [29] Michael Van Ameringen, Jasmine Turna, Zahra Khalesi, Katrina Pullia, and Beth Patterson. There is an app for that! The current state of mobile applications (apps) for DSM-5 obsessive-compulsive disorder, posttraumatic stress disorder, anxiety and mood disorders, 2017.
- [30] Dinsa Sachan. Self-help robots drive blues away, 2018.

- [31] Kathleen Kara Fitzpatrick, Alison Darcy, and Molly Vierhile. Delivering Cognitive Behavior Therapy to Young Adults With Symptoms of Depression and Anxiety Using a Fully Automated Conversational Agent (Woebot): A Randomized Controlled Trial. *JMIR Mental Health*, 2017.
- [32] Ian McDowell. *Measuring Health: A guide to rating scales and questionnaires*. Oxford University Press, 2009.
- [33] Alex J. Mitchell, Motahare Yadegarfar, John Gill, and Brendon Stubbs. Case finding and screening clinical utility of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9 and PHQ-2) for depression in primary care: a diagnostic meta-analysis of 40 studies. *BJPsych Open*, 2(02):127–138, 2016.
- [34] Promoting and protecting youth mental health through evidence-based prevention and treatment. *American Psychologist*, 60(6):628–648, 2005.
- [35] The 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): A psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biological Psychiatry*, 54(5):573–583, 2003.
- [36] PsyD Utkarsh Subnis, PhD, MBBS; Norman Farb, PhD; Katherine-Ann Laura Piedalue, BA; Michael Speca, PhD; Linda C.Psych; Sasha Lupichuk, MD; Patricia Tang, MD; Peter Faris, PhD; Mark Thoburn, MJ; Bechara J. Saab, and C.Psych Ellen Carlson, PhD. The SEAMLESS Study: Protocol for a clinical trial evaluating a Smartphone App-based Mindfulness intervention for cancer SurvivorS. 2019.
- [37] Joseph Firth and John Torous. Smartphone Apps for Schizophrenia: A Systematic Review. *JMIR mHealth and uHealth*, 2015.
- [38] PwC & Apifarma. Ensaaios Clínicos em Portugal. Technical report, PwC e Apifarma, 2019. https://www.apifarma.pt/publicacoes/siteestudos/Documents/PwC_APIFARMA_Relatorio_Ensaaios_Clinicos_Fev2019.pdf, acessado em 2019-09-09.
- [39] PwC & Apifarma. Ensaaios Clínicos em Portugal. Technical report, PwC e Apifarma, 2013. https://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica_em_Portugal_jun2013vf.pdf, acessado em 2019-09-16.
- [40] RNEC. Submissão de Pedido de Ensaio Clínico. https://www.rnec.pt/pt_PT/submissao-nacional, acessado em 2019-09-16.
- [41] Filipa Augusto Guerreiro Quintela da Luz. Ensaaios Clínicos: Evolução Regulamentar, 2016.

- [42] H.D. Benington. Production of large computer programs. In Proceedings, ONR Symposium on Advanced Programming Methods for Digital Computers, June 1956. pages 15–27, 1956.
- [43] Winston W. Royce. Managing the development of large software systems. In Proceedings, IEEE Wescon, August 1970. pages 1–9, 1970.
- [44] Nayan B. Ruparelia. Software development lifecycle models. *ACM SIGSOFT Software Engineering Notes*, 2010.
- [45] André Aparecido Leal de Almeida Allan Senna Costa dos Santos, Jhonatan Ricardo Ferraris da Silva, Alan Pinheiro de Souza. Processo de Software. *AEMS Rev. Conexão Eletrônica-Três Lagoas, MS*, 14(1), 2017.
- [46] Roger S. Pressman. Processo de Software. In *Engenharia de Software*. 2011.
- [47] Profa. Dra. Elisa Yumi Nakagawa. Modelos de Processo de Software, 2016. https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/839466/mod_resource/content/1/Aula02_ModelosProcessos.pdf, acessado em 2019-09-15.
- [48] Barry Boehm. A spiral model of software development and enhancement. *ACM SIGSOFT Software Engineering Notes*, 11(4):22–42, aug 1986.
- [49] Christian Robottom Reis. Caracterização de um Processo de Software para Projetos de Software Livre. *Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação - ICMC*, 2003.
- [50] Shalini S. Lynch. Manual MSD para profissionais de saúde - placebos, 2016. <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/farmacologia-clinica/conceitos-em-farmacoterapia/placebos>, acessado em 2019-09-09.
- [51] Universidade do Porto Pinto, R. Tipos de randomização. <https://users.med.up.pt/~robpinto/tiposderandomizacao.html>, acessado em 2019-09-25.

ANEXOS

Anexo I - Comparativo do conteúdo do estudo em relação a um ensaio clínico

Anexo II - Processo de Pedido de Autorização de Ensaio Clínico (INFARMED I.P.).

Anexo III - Processo de Pedido de Autorização de Ensaio Clínico (CEIC).

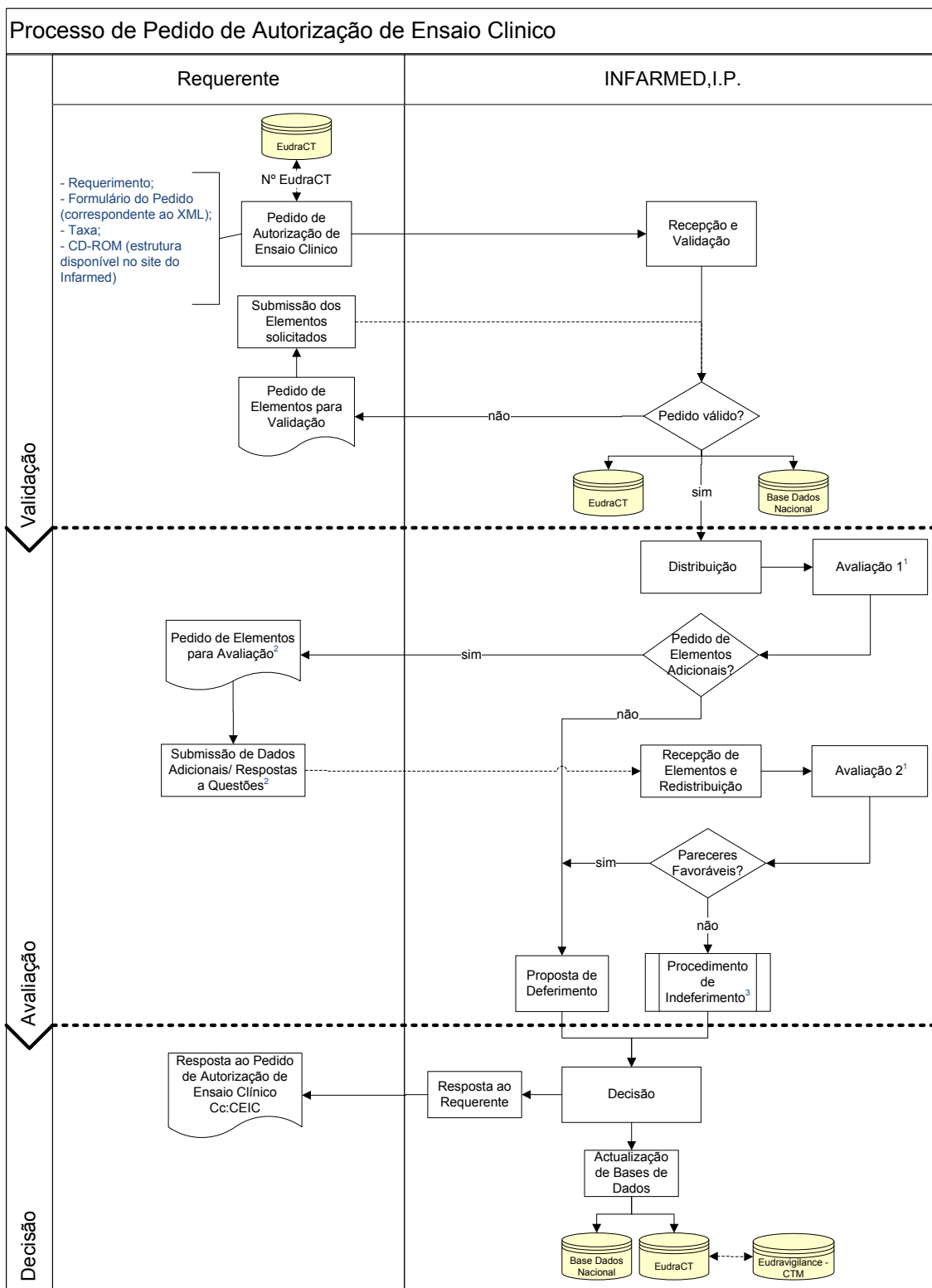
Anexo I

App	Estudo	Objetivo	Estudo Clínico Individual					Condução	Análise	Relatório	
			Seleção de Sujeitos	Seleção do Grupo de Controlo	Nº de Sujeitos	Variáveis de resposta	Minimizar ou Avaliar viés				
			Desenho								
			Seleção de Sujeitos	Seleção do Grupo de Controlo	Nº de Sujeitos	Variáveis de resposta	Randomização	"Blinding"	Conformidade		
Wysa: stress, depression & anxiety therapy chatbot	[4], [18], [1]	V	V	X	V	V	V	X	V	X	V
Woebot: Your Self-Care Expert	[31], [1]	V	V	*	V	V	V	X	V	X	V
Pacific/Sanvello-Stress & Anxiety Help	[23]	V	V	V	V	V	V	X	V	X	V

*: Neste caso não foi efetuada uma seleção direta do grupo de controlo. Isto é, basearam-se em dados já publicados[31]

Tabela 6: Comparativo do conteúdo do estudo em relação a um ensaio clínico

Anexo II



1- Avaliação nas vertentes consideradas necessárias: Qualidade Farmacêutica, Pré-Clinica e Clínica
 2- Paragem de prazo legal enquanto se aguardam as respostas do requerente
 3- De acordo com o Código do Procedimento Administrativo: Audiência dos interessados (artigos 100º a 102º; 101º - Audiência Escrita e 102º - Audiência Oral)

Figura 15: Processo de Pedido de Autorização de Ensaio Clínico (INFARMED I.P.).

Anexo III

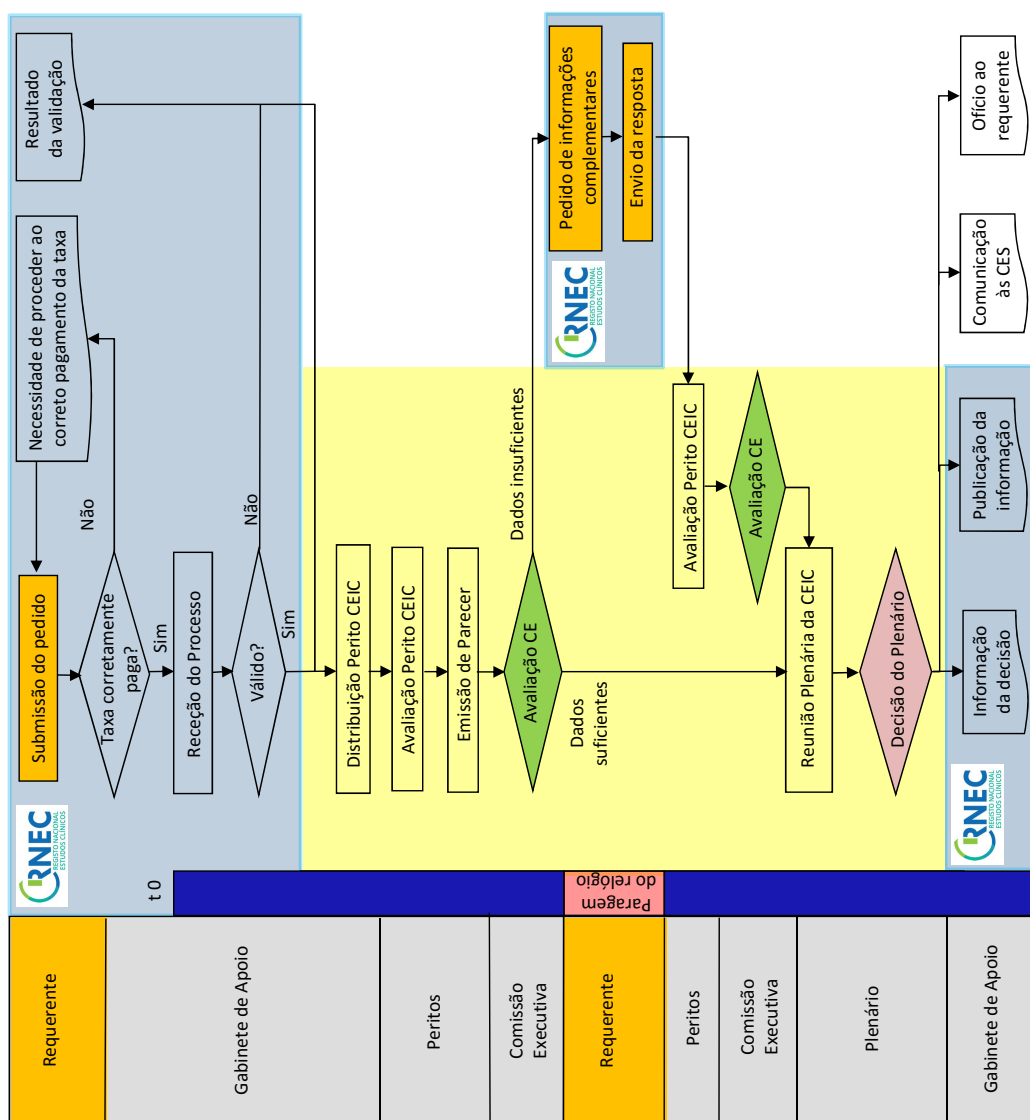


Figura 16: Processo de Pedido de Autorização de Ensaio Clínico (CEIC).