



Desenvolvimento de uma Solução Digital para Report e Gestão de Patient Report Outcomes

ANA RITA DA SILVA MARTINS

outubro de 2024

**Desenvolvimento de uma Solução Digital para
*Report e Gestão de Patient Reported Outcomes***

Ana Rita Silva Martins

**Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Biomédica**

Orientador: Sara Filipa Seabra dos Reis, PhD

Co-orientador: Soraia Carolina Pedrosa de Paiva Fidalgo, MSc

Júri:

Presidente:

Joaquim Fernando Almeida Alves

Vogais:

Rúben Miguel Pereira Fernandes

Luís Filipe Martins Pinto Coelho

Resumo

Um ensaio clínico é definido como qualquer estudo experimental realizado em seres humanos, saudáveis ou doentes, com o objetivo de avaliar os resultados de uma intervenção terapêutica ou de diagnóstico. Os ePROs (*Electronic Patient-Reported Outcomes*) referem-se a dados sobre a saúde, qualidade de vida e experiência de tratamento, reportados diretamente pelos participantes. A sua introdução permitiu que os participantes registassem, de forma autónoma, os seus sintomas e experiências através de plataformas eletrónicas, como *smartphones*, *tablets*, computadores e outros dispositivos conectados.

A avaliação da qualidade de vida reveste-se de uma importância fundamental nos ensaios clínicos, uma vez que permite medir o impacto do tratamento na vida dos participantes. Esta avaliação não se limita à redução de sintomas ou à melhoria de parâmetros biológicos, mas também inclui a melhoria do bem-estar geral e da qualidade de vida diária.

Nesse contexto, o WHOQOL-BREF é uma escala que avalia a qualidade de vida, composta por 26 itens que abrangem quatro domínios principais: saúde física, saúde psicológica, relações sociais e meio ambiente.

Esta dissertação resulta da necessidade identificada pela BlueClinical de desenvolver uma solução própria que recolha os dados de cada participante do ensaio clínico através de uma aplicação móvel, integrando-os numa aplicação de desktop otimizada para a equipa de Gestão de Dados Clínicos. A aplicação tem como objetivo facilitar a visualização dos dados de cada participante, permitir a filtragem dos formulários por estudo e possibilitar a exportação dos dados para análise externa, entre outras funcionalidades que visam otimizar o processo de gestão e análise dos dados clínicos.

Palavras-chave: Ensaios Clínicos, ePRO, Qualidade de Vida, WHOQOL-BREF, Gestão de Dados Clínicos, Aplicação Móvel.

Abstract

A clinical trial is defined as any experimental study conducted in humans, either healthy or ill, aimed at evaluating the outcomes of a therapeutic or diagnostic intervention. ePROs (Electronic Patient-Reported Outcomes) refer to data on health, quality of life, and treatment experience, reported directly by participants. Their introduction has enabled participants to autonomously record their symptoms and experiences through electronic platforms such as smartphones, tablets, computers, and other connected devices.

The assessment of quality of life is of fundamental importance in clinical trials, as it allows for the measurement of the treatment's impact on participants' lives. This evaluation goes beyond symptom reduction or improvement in biological parameters, encompassing the enhancement of overall well-being and daily life quality.

In this context, the WHOQOL-BREF is a scale that assesses quality of life, consisting of 26 items that cover four main domains: physical health, psychological health, social relationships, and environment.

This dissertation stems from a need identified by BlueClinical to develop a proprietary solution for collecting clinical trial participants' data through a mobile application, integrating it into a desktop application optimized for the Clinical Data Management team. The application's goal is to facilitate the visualization of each participant's data, allow filtering of forms by study, and enable data export for external analysis, among other features aimed at optimizing the process of managing and analyzing clinical data.

Keywords: Clinical Trials, ePRO, Quality of Life, WHOQOL-BREF, Clinical Data Management, Mobile Application.

Agradecimentos

No fim de mais um ciclo, não poderia de deixar de agradecer a algumas pessoas que foram fundamentais para que todo o meu percurso durante estes dois anos de Mestrado em Engenharia Biomédica fosse completado.

À Professora Sara Reis, pelo acompanhamento e auxílio ao longo deste trabalho

À BlueClinical, pelo apoio e pelos ensinamentos partilhados durante o tempo que lá estive. Um agradecimento especial à Soraia, pela sua disponibilidade e ajuda constante, e à Catarina, pela sua paciência e clareza ao transmitir conhecimentos, que foram essenciais para o meu crescimento.

À minha família, por todo o apoio, carinho e dedicação, não só nesta fase, mas ao longo de toda a minha vida.

Aos meus amigos, que de alguma forma fizeram parte do meu percurso académico, pelos momentos passados, pela entreaajuda e pelas palavras amigas nos momentos mais difíceis.

Por fim, ao Instituto Superior de Engenharia do Porto, por todo o conhecimento adquirido e memórias criadas ao longo destes cinco anos.

A todos vocês, muito obrigada!

Índice

1	Introdução	17
1.1	Motivação	17
1.2	Objetivos	18
1.3	Estrutura	18
1.4	Empresa	19
2	Estado da Arte	21
2.1	Ensaio Clínico	21
2.2	Fases de um ensaio clínico.....	22
2.3	Desenvolvimento de um ensaio clínico.....	24
2.3.1	Intervenientes no Ensaio Clínico	24
2.3.2	Protocolo do Estudo Clínico.....	25
2.3.3	Electronic Case Report Form (eCRF)	25
2.3.4	Processo de desenvolvimento do ensaio	26
2.4	Avaliação da qualidade de vida	27
2.5	Escala WHOQOL-BREF	30
2.6	Aplicações Móveis em Ensaios Clínicos.....	35
2.7	<i>Electronic Patient Reported Outcomes</i> (ePRO).....	36
3	Desenvolvimento de uma aplicação	39
3.1	Funcionalidades-chave	40
3.2	Metodologia de Desenvolvimento	41
3.3	Casos de Uso	42
3.4	Base de Dados	44
3.5	Aplicação do Participante.....	46
3.6	Aplicação da Equipa de Gestão de Dados.....	56
4	Conclusão	65
5	Referências	67

Lista de Figuras

Figura 1- Fases de desenvolvimento de um medicamento [12].....	23
Figura 2- Fluxo do Processo de um Ensaio Clínico.	27
Figura 3- Domínios da Escala WHOQOL-BREF.....	32
Figura 4- Conversões da pontuação bruta para as escalas de 4-20 e 0-100.....	34
Figura 5- Aplicação da Equipa de Gestão de Dados (A) e Aplicação do Participante (B).....	39
Figura 6- <i>Android Studio</i>	42
Figura 7- <i>Firebase</i>	42
Figura 8- Diagrama de Casos de Uso da Aplicação do Participante.....	43
Figura 9- Diagrama de Casos de Uso da Aplicação da Equipa de Gestão de Dados.	44
Figura 10- Diagrama de Entidade Relacionamento da base de dados.	45
Figura 11- Página do <i>Login</i> do Participante.	47
Figura 12- Página do Registo do Participante.	47
Figura 13- Página dos Termos de Utilização e Política de Privacidade.....	48
Figura 14- Exemplo da validação do número de <i>screening</i>	48
Figura 15- Página Principal do Participante.	49
Figura 16- Página do Formulário do Participante.	50
Figura 17- Página Principal após o Preenchimento do Formulário.....	51
Figura 18- Página do Histórico de Formulários Preenchidos	52
Figura 19- Página dos Detalhes do Formulário.	53
Figura 20- Página do Perfil do Participante.....	54
Figura 21- Contactos de Emergência.	54
Figura 22- Página de Editar o Perfil do Participante.	55
Figura 23- Notificação diária da Aplicação do Participante.	56
Figura 24- Página do <i>Login</i> (A) e do Registo (B) do utilizador.....	57
Figura 25- Página principal do utilizador.....	58
Figura 26- Lista de Participantes filtrada pelo nome do estudo.	59
Figura 27- Página dos Detalhes do Participante com a Lista de Formulários Preenchidos.	60
Figura 28- Página dos Detalhes do Formulário.	61
Figura 29- Resultados do Formulário.....	61
Figura 30- Página do Gráfico da Evolução dos Domínios dos Formulários.....	62
Figura 31- Exemplos de um PDF gerado.	63
Figura 32- Exemplo de uma exportação dos dados em Excel.....	64
Figura 33- Página do Gráfico da Pontuação dos Domínios por Estudo.	64

Lista de Tabelas

Tabela 1- Principais características das diferentes fases dos ensaios clínicos [15].	23
Tabela 2- Comparação de Questionários de Avaliação da Qualidade de Vida em Ensaios Clínicos.	29
Tabela 3- Sistema de atores.....	42

Acrónimos e Símbolos

Lista de Acrónimos

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
CRC	<i>Clinical Research Coordinator</i>
CRF	<i>Case Report Form</i>
CRP	<i>Clinical Research Partnership</i>
CRO	<i>Clinical Research Organisation</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
eCRF	<i>Electronic Case Report Form</i>
ePRO	<i>Electronic Patient-Reported Outcomes</i>
FCM	<i>Firebase Cloud Messaging</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HIPAA	<i>Health Insurance Portability and Accountability Act</i>
INFARMED	Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento
PRO	<i>Patient Reported Outcomes</i>
RGPD	Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados
WHO	<i>World Health Organization</i>
WHOQOL	<i>World Health Organization Quality of Life</i>

1 Introdução

1.1 Motivação

Os ensaios clínicos são uma etapa crucial no desenvolvimento de novos tratamentos e intervenções médicas. A recolha de dados dos participantes durante estes ensaios pode ser efetuada através de formulários em papel ou mediante a inserção manual de dados em sistemas eletrónicos por profissionais de saúde. Contudo, este processo está sujeito a erros de transcrição, atrasos na introdução e no processamento da informação, além de representar uma carga de trabalho significativa para os administradores e investigadores envolvidos [1].

Nos últimos anos, os ePROs (*Electronic Patient Reported Outcomes*) têm vindo a revolucionar esta dinâmica. Os ePROs permitem que os próprios participantes relatem diretamente as suas condições de saúde, sintomas e eventos adversos dos tratamentos, utilizando dispositivos móveis. Esta abordagem não só reduz o tempo e os erros associados à transcrição e recolha de dados, como também melhora a frequência com que estas informações são disponibilizadas. A implementação de ePROs em ensaios clínicos tem revelado um impacto positivo na eficiência e precisão dos resultados dos estudos [2].

Este projeto surge da necessidade identificada pela BlueClinical de desenvolver uma solução própria que recolha os dados de cada um dos participantes do ensaio clínico através de uma aplicação móvel e os integre numa aplicação de *desktop* otimizada para a organização e processamento pela equipa de Gestão de Dados Clínicos. A aplicação tem como objetivo facilitar a visualização dos dados de cada participante, permitindo a filtragem dos formulários por estudo e a exportação destes dados para análise externa, otimizando o processo de gestão e análise dos dados clínicos.

1.2 Objetivos

Esta dissertação tem como principal objetivo o desenvolvimento de uma aplicação que permita aos participantes de um ensaio clínico registar as suas respostas numa escala de qualidade de vida. Para alcançar esse propósito, foram definidos os seguintes objetivos específicos:

- Desenvolver uma aplicação que permita a recolha e o registo de respostas a um formulário que avalia a qualidade de vida dos participantes: Criar uma interface intuitiva que facilite a inserção de dados pelos participantes, assegurando que as respostas sejam facilmente armazenadas.
- Desenvolver uma aplicação integrada de *desktop*: Criar uma aplicação que permita a integração dos dados recolhidos pelos ePROs a partir de dispositivos móveis, proporcionando uma visão unificada e acessível para as diferentes equipas do ensaio clínico, principalmente para a equipa de Gestão de Dados Clínicos.
- Facilitar a visualização de dados: Implementar funcionalidades que possibilitem a visualização clara e intuitiva dos dados de cada participante do estudo, incluindo a representação gráfica dos mesmos, permitindo aceder facilmente a informações relevantes para a análise.
- Permitir a filtragem e exportação de dados: Desenvolver ferramentas que permitam filtrar os formulários por estudo, idade e género e a exportação dos dados para análise externa, assegurando que a informação possa ser facilmente acedida e utilizada em relatórios e apresentações.

1.3 Estrutura

Esta dissertação encontra-se dividida em 4 capítulos, apresentados de forma resumida neste subcapítulo.

O Capítulo 1 corresponde à introdução do trabalho, onde é realizada uma breve contextualização do tema em estudo e definidos os seus principais objetivos. Este capítulo também inclui a estruturação da dissertação.

No Capítulo 2, é realizado um levantamento do estado da arte, fornecendo uma revisão abrangente de estudos relevantes relacionados com o tema desta dissertação. Neste capítulo, são abordados conceitos como a definição e as fases dos ensaios clínicos, o processo de desenvolvimento de um ensaio, a qualidade de vida no contexto dos ensaios clínicos, as diversas escalas de avaliação da qualidade de vida, com destaque para a escala *World Health Organization Quality of Life – BREF* (WHOQOL-BREF), o papel das aplicações móveis em ensaios clínicos e o uso ePROs.

No Capítulo 3, é apresentado o desenvolvimento das aplicações que inclui as funcionalidades-chave, a metodologia de desenvolvimento, os diagramas de casos de uso, a base de dados, a aplicação do participante e a aplicação da equipa de gestão de dados.

Por último, no Capítulo 4, são apresentadas as considerações finais e conclusões do trabalho desenvolvido.

1.4 Empresa

A BlueClinical, Ltd é uma empresa privada e independente, fundada em 8 de maio de 2012, que tem como objetivo fornecer consultoria científica e desenvolver atividades de investigação e desenvolvimento de medicamentos, dispositivos médicos, diagnósticos e outros produtos de saúde. A empresa oferece um serviço completo de *Clinical Research Organisation (CRO)*, com especialização em estudos de bioequivalência e estudos de fase inicial envolvendo tanto participantes saudáveis quanto doentes, com foco em consultoria para estudos de medicina translacional e gestão de recursos [3].

Em junho de 2013, a BlueClinical inaugurou a sua unidade de farmacologia humana no Hospital da Prelada, dedicada à condução de ensaios clínicos de Fase I em participantes saudáveis e em populações selecionadas de doentes. Poucos meses depois, estabeleceu os seus escritórios na Senhora da Hora, em Matosinhos, e atualmente conta com cerca de 200 colaboradores. Ao longo dos anos, a BlueClinical já esteve envolvida em mais de 200 ensaios de Fase I, reforçando sua posição de destaque na área da investigação clínica. [3].

Em novembro de 2023, a BlueClinical tornou-se membro fundador da nova CRO pan-europeia Astrum, resultado da fusão com três outras empresas europeias de competências complementares: Bioclever, de Espanha; Popsicube, de França; e Pharmed, da Alemanha, com o apoio de investimento da Henko Partners [4].

Já a missão da BlueClinical está adaptada a cada unidade de negócio [3].

- **BlueClinical R&D: Reserch & Development:** Prestar consultoria em desenvolvimento clínico de medicamentos e atuar como “*full-service CRO*” para ensaios clínicos em doentes com especial enfoque em ensaios precoces.
- **BlueClinical Phase I:** Conduzir ensaios clínicos e Fase I em participantes saudáveis e populações selecionadas de doentes, em estrita conformidade com os requisitos éticos e as normas regulamentares mais exigentes.
- **BlueClinical Clinical Research Partnership (CRP):** Apoiar operacionalmente a atividade de investigação clínica nas instituições de saúde parceiras, promovendo o seu desenvolvimento, eficiência e excelência. A BlueClinical dispõe de uma parceria estabelecida com onze hospitais. Em cada hospital associado, a BlueClinical possui

Clinical Research Coordinators (CRCs) em regime full-time, totalmente dedicados à gestão da investigação clínica.

2 Estado da Arte

O processo de desenvolvimento de um novo medicamento é intrinsecamente complexo e prolongado, envolvendo uma investigação meticulosa que se divide em duas etapas principais: a descoberta e o desenvolvimento. A primeira etapa concentra-se no estudo da doença alvo, na identificação de potenciais alvos terapêuticos e na validação do efeito das novas moléculas. Os investigadores têm como objetivo descobrir uma molécula ou composto que possa interagir com o alvo terapêutico e modificar o progresso da doença. Para tal, seguem uma série de procedimentos e testes que asseguram uma avaliação rigorosa da segurança do novo composto e a otimização das suas características [5].

Na sequência, o novo fármaco é submetido a testes em células e em modelos animais, num estágio conhecido como pré-clínico. O objetivo desta fase é recolher dados que proporcionem informações suficientes e necessárias sobre a segurança do medicamento, permitindo a sua transição para a fase clínica. Por sua vez, a segunda fase é predominantemente composta pelas atividades desenvolvidas durante os ensaios clínicos, embora possa também incluir algumas ações relacionadas com a produção e a comercialização do novo medicamento [6].

2.1 Ensaio Clínico

Segundo as Boas Práticas Clínicas (BPC), um ensaio clínico pode ser definido por qualquer estudo experimental realizado em seres humanos saudáveis ou doentes destinado a avaliar os resultados de uma intervenção, terapêutica ou diagnóstico. Para além disso, tem como objetivo descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou farmacodinâmicos de um ou mais produtos de investigação, e/ ou a identificar quaisquer reações adversas a um ou mais medicamentos, ou a estudar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção dos mesmos, com o objetivo de assegurar a sua segurança e eficácia [7].

De uma forma simplificada, os ensaios clínicos constituem uma etapa fundamental do processo de desenvolvimento de um novo medicamento, uma vez que aumentam a segurança e eficácia do mesmo e permitem ainda a melhor compreensão das doenças associadas. Assim, são considerados estudos conduzidos em seres humanos que têm como objetivo descobrir ou verificar os efeitos de um ou mais medicamentos experimentais [7].

2.2 Fases de um ensaio clínico

Um ensaio clínico é composto por várias fases distintas, cada uma com características e objetivos específicos. Estas fases são essenciais para assegurar que o fármaco experimental é seguro e eficaz antes de ser comercializado e utilizado em larga escala [8], [9].

A Fase I tem como principal objetivo estudar a farmacocinética (como o fármaco é absorvido, distribuído, metabolizado e excretado pelo corpo) e a farmacodinâmica (os efeitos que o fármaco provoca no organismo). Nesta fase, avalia-se também a segurança e a tolerabilidade do medicamento, identificando a dose máxima tolerada e os potenciais efeitos secundários. Esta fase é realizada em grupos pequenos de participantes saudáveis (geralmente entre 10 e 100 participantes) e tem uma duração relativamente curta, que pode variar entre algumas semanas e meses. Trata-se da primeira exposição do fármaco em seres humanos, e o principal foco é garantir que o fármaco não apresenta riscos significativos à saúde dos participantes. Em situações específicas, como no desenvolvimento de tratamentos para o cancro, os estudos de Fase I podem ser realizados diretamente em pacientes com a doença, já que esses medicamentos tendem a ser muito agressivos, tornando-os impróprios para a exposição a participantes saudáveis [9], [10], [11].

A Fase II é a primeira em que o fármaco é administrado a participantes doentes, aqueles que têm a condição médica que o medicamento se propõe a tratar. O número de participantes nesta fase aumenta significativamente, para entre 100 e 600 sujeitos, o que permite uma avaliação mais abrangente da eficácia e segurança do medicamento. O principal objetivo desta fase é determinar se o fármaco tem os efeitos terapêuticos esperados, além de continuar a monitorizar a sua segurança a curto prazo. A Fase II também permite definir a dose ótima e o regime terapêutico, estabelecendo a relação entre a dose administrada e a resposta obtida [9], [12].

A Fase III é considerada a mais longa e complexa, uma vez que precede a comercialização do fármaco. Nesta fase, o medicamento é testado num número ainda maior de doentes, geralmente entre 1000 e 5000 participantes, e o seu objetivo é confirmar a eficácia, segurança e benefício terapêutico do fármaco. Além disso, a Fase III procura monitorizar efeitos adversos menos comuns que possam ter passado despercebidos nas fases anteriores, dado que envolve uma amostra maior e mais diversificada. Esta fase permite obter dados robustos para apoiar o pedido de autorização de comercialização junto das autoridades reguladoras [9], [13].

Após a conclusão das fases I, II e III, se os resultados forem positivos, o fármaco segue para a fase de avaliação regulamentar. As entidades competentes, como a *European Medicines Agency* (EMA) a nível europeu ou a *Food and Drug Administration* (FDA) nos EUA, analisam os resultados dos ensaios clínicos e decidem sobre a concessão da autorização de introdução no mercado (AIM). Estas agências verificam se o fármaco cumpre os padrões de segurança, eficácia e qualidade estabelecidos, através da análise detalhada dos dados fornecidos [5], [14].

A Fase IV, também conhecida como fase de pós-comercialização, ocorre após o medicamento ser aprovado e estar disponível no mercado. O seu objetivo é recolher informações adicionais sobre o comportamento do fármaco em uso clínico regular, o que pode incluir a identificação de novos efeitos adversos, monitorização de efeitos a longo prazo, e a descoberta de novos benefícios ou indicações terapêuticas. Esta fase permite continuar a garantir a segurança do medicamento numa população muito maior e diversificada do que nas fases anteriores [14], [15]. A Figura 1 mostra as fases de desenvolvimento de um medicamento.

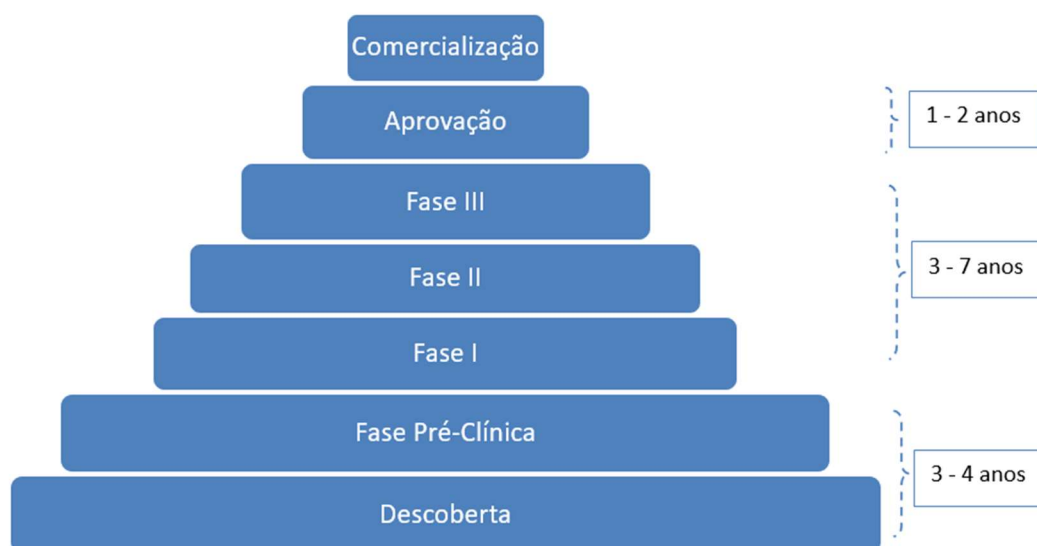


Figura 1- Fases de desenvolvimento de um medicamento [11].

Já a Tabela 1 resume as principais características das diferentes fases dos ensaios clínicos.

Tabela 1- Principais características das diferentes fases dos ensaios clínicos [14].

	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
Objetivo	Estudar farmacocinética e farmacodinâmica, avaliar	Avaliar eficácia terapêutica e segurança a curto prazo,	Confirmar segurança, eficácia e benefício	Recolher informações adicionais sobre efeitos a longo

	segurança, eficácia, tolerabilidade e descobrir a dose máxima tolerada do medicamento.	determinar dose e regime terapêutico.	terapêutico, monitorar efeitos adversos.	prazo, novos benefícios ou reações adversas após comercialização.
População Alvo	Participantes saudáveis	Participantes com a doença em tratamento	Participantes com a doença em tratamento	População geral que utiliza o medicamento
Número de participantes	10-100	100-600	1000-5000	> 5000
Duração	Semanas a meses	< 2 anos	Vários anos (geralmente 1 a 4 anos)	Indeterminado (pós-comercialização)

2.3 Desenvolvimento de um ensaio clínico

Um ensaio clínico envolve diversos intervenientes e etapas cruciais para assegurar que o estudo seja conduzido de forma rigorosa, ética e segura. O processo inicia-se muito antes da inclusão dos participantes, com o planeamento detalhado e a definição clara dos objetivos do estudo.

2.3.1 Intervenientes no Ensaio Clínico

Entre os principais intervenientes num ensaio clínico estão o *sponsor* (promotor), o Investigador Principal (PI), e a equipa de condução clínica (composta pelos coordenadores do estudo e investigadores).

O *sponsor* (promotor) é a entidade responsável pelo financiamento e organização do ensaio clínico. Esta pode ser uma empresa farmacêutica, uma instituição académica ou de investigação, ou outra organização com interesse no desenvolvimento de um novo fármaco ou tratamento. Cabe ao promotor delinear os objetivos do estudo, garantir a elaboração do protocolo clínico, a seleção dos investigadores e os recursos necessários para a execução eficaz do ensaio. Além disso, o promotor desempenha um papel fundamental na submissão do estudo às entidades reguladoras, assegurando que todas as normas de segurança e ética são cumpridas. O seu envolvimento é determinante desde a fase inicial até à conclusão do ensaio, incluindo a análise dos dados e a eventual submissão dos resultados às autoridades competentes [16].

O Investigador Principal é o profissional de saúde, geralmente um médico, responsável pela realização e supervisão do estudo em conformidade com o Protocolo do Estudo Clínico aprovado. Este profissional é fundamental na coordenação de todas as atividades do ensaio, garantindo que o estudo seja conduzido de acordo com as BPC e que todos os requisitos éticos e regulatórios sejam cumpridos. Além disso, é sua responsabilidade assegurar a correta implementação dos procedimentos do estudo, monitorizando a segurança dos participantes e

a integridade dos dados recolhidos. A comunicação com as entidades reguladoras e com o promotor do ensaio também recai sobre ele, devendo reportar quaisquer eventos adversos ou não conformidades que possam surgir durante a execução do estudo [7].

Os coordenadores do estudo são responsáveis por garantir que todas as atividades do estudo, como agendamento de visitas, recrutamento de participantes e monitorização da adesão ao protocolo, sejam realizadas de forma eficiente e dentro dos prazos estabelecidos. Além disso, os coordenadores supervisionam a documentação dos dados, assegurando que sejam recolhidos de maneira precisa e conforme os padrões regulatórios. Atuando como intermediários entre a equipa de investigação e os participantes, são responsáveis pela comunicação regular e pelo suporte necessário, promovendo uma experiência segura e informada para todos os envolvidos no estudo [17].

2.3.2 Protocolo do Estudo Clínico

O Protocolo do Estudo Clínico (*Clinical Study Protocol*), é essencial para garantir que todas as etapas do ensaio sejam conduzidas de forma estruturada e rigorosa, delineando de forma detalhada os objetivos do estudo, as hipóteses a serem testadas e a metodologia a ser aplicada. Além disso, especifica os critérios de inclusão e exclusão dos participantes e os procedimentos que serão realizados, incluindo as informações a serem recolhidas através dos ePROs [18], [19].

Assim, o Protocolo do Estudo Clínico não só estabelece as bases científicas e éticas para o ensaio, mas também promove a segurança dos participantes e a validade dos resultados obtidos, garantindo que todas as intervenções e avaliações sejam conduzidas de maneira consistente e uniforme em todos os locais envolvidos no estudo [19].

Após a elaboração do Protocolo do Estudo Clínico, este documento precisa ser avaliado e aprovado antes que qualquer atividade no ensaio possa ter início. Para assegurar que o estudo seja conduzido de forma ética e dentro dos padrões legais, as Entidades Reguladoras desempenham um papel fundamental em cada fase do ensaio clínico, desde a revisão e aprovação inicial do estudo até o acompanhamento contínuo e a avaliação final dos resultados [7].

2.3.3 Electronic Case Report Form (eCRF)

As BPC definem o Case Report Form (CRF) como um documento impresso, ótico ou eletrónico, utilizado para registar todas as informações necessárias sobre cada participante de um ensaio clínico, conforme estabelecido no protocolo. O Electronic Case Report Form (eCRF) é um CRF no formato eletrónico, projetado para otimizar o processo de recolha de informações dos participante. Embora o formato em papel ainda seja utilizado em alguns ensaios, o eCRF está a tornar-se cada vez mais comum devido às suas diversas vantagens. Este sistema assegura que os dados sejam consistentes, completos e facilmente acessíveis, facilitando a sua gestão, a monitorização e análise durante e após o estudo [7], [20].

A colaboração entre estatísticos, investigadores e gestores de dados é crucial na elaboração de um eCRF eficaz, garantindo que todos os dados necessários sejam recolhidos e possam ser analisados adequadamente. Deste modo, um bom eCRF deve ser fácil de preencher e solicitar apenas as informações essenciais para o estudo [7], [20].

2.3.4 Processo de desenvolvimento do ensaio

O processo de um ensaio clínico (Figura 2) segue uma linha temporal bem definida, iniciando-se com a aprovação do estudo pelas entidades reguladoras, que garantem o cumprimento de todas as normas de segurança e ética necessárias. Após esta aprovação, é implementado o protocolo final, que especifica detalhadamente os procedimentos e regras a serem seguidos. Nesta fase, uma das principais responsabilidades do Investigador Principal consiste em recrutar os participantes e obter o Termo de Consentimento Informado. Este documento é essencial, pois assegura que os participantes estejam plenamente informados sobre a natureza do estudo, os procedimentos a que serão submetidos, os potenciais riscos e benefícios, assim como os seus direitos enquanto participantes. O Investigador Principal deve garantir que o consentimento seja obtido de forma voluntária e consciente, respeitando a autonomia dos participantes.

Após a assinatura do Termo de Consentimento Informado, o participante é oficialmente incluído no estudo. A primeira atividade que normalmente se segue é a visita de *screening*, onde são realizados exames e avaliações clínicas, como testes laboratoriais, exames físicos e avaliações médicas, para confirmar se o participante cumpre os critérios de inclusão e não se enquadra nos critérios de exclusão estabelecidos no protocolo. Se o participante for considerado elegível, mantém-se no ensaio clínico e continua a realizar os procedimentos descritos no protocolo de ensaio. Nos ensaios clínicos que utilizam randomização, o participante será alocado de forma aleatória a um dos grupos de tratamento ou controlo. Se o ensaio não envolver randomização, a alocação será feita de acordo com as diretrizes do protocolo. Posteriormente, o participante receberá o produto em investigação, que pode ser um novo medicamento, um placebo ou um tratamento padrão, dependendo do desenho do estudo. Além da administração do produto, os participantes poderão ser submetidos a uma série de outros procedimentos, que variam conforme o protocolo específico de cada ensaio [21], [22].

Os participantes elegíveis passam então a realizar os procedimentos do ensaio, que podem incluir exames médicos, administração de tratamentos e monitorização contínua, conforme especificado no protocolo. Todos os dados recolhidos durante o ensaio são transcritos para o eCRF e é realizada a gestão de discrepâncias, que consiste na identificação e resolução de inconsistências nos dados, assegurando a sua integridade. Esta etapa, também conhecida como “limpeza de dados”, é conduzida pela equipa de gestão de dados, que revê e deteta eventuais erros para garantir que os dados são credíveis, fidedignos e completos, estando prontos para análise. Com a conclusão do ensaio, inicia-se o processo de encerramento do eCRF, que inclui a revisão final dos dados e a sua análise. Caso os resultados sejam positivos, estes poderão ser

submetidos às autoridades competentes para avaliação e eventual aprovação do novo tratamento ou medicamento [7].

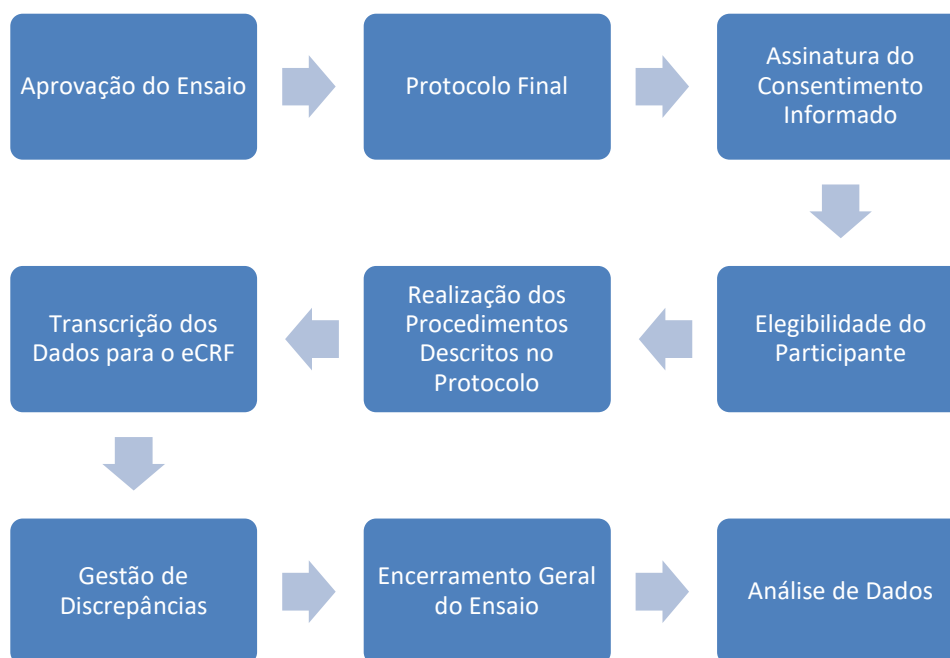


Figura 2- Fluxo do Processo de um Ensaio Clínico.

2.4 Avaliação da qualidade de vida

Segundo *World Health Organization* (WHO), qualidade de vida é a percepção do indivíduo sobre a sua posição na vida, dentro do contexto cultural, os valores que o cercam, bem como suas expectativas e metas pessoais. Esta definição abrange vários domínios, incluindo a saúde física, a saúde psicológica, o bem-estar social e o ambiente em que a pessoa vive. A qualidade de vida é, portanto, um conceito multifacetado que reflete a experiência subjetiva do indivíduo, destacando a importância de fatores emocionais e sociais na avaliação do bem-estar [23].

A avaliação da qualidade de vida assume uma importância crucial em ensaios clínicos, uma vez que permite aferir os impactos de determinada intervenção terapêutica para além dos tradicionais resultados clínicos. Neste contexto, a análise da qualidade de vida possibilita uma compreensão mais abrangente e significativa do impacto do tratamento na vida do participante, considerando não apenas a redução de sintomas ou a melhoria de parâmetros biológicos, mas também a melhoria do bem-estar geral e da qualidade da vida quotidiana [24].

A integração da avaliação da qualidade de vida em ensaios clínicos traz várias vantagens que são fundamentais para uma compreensão mais completa do tratamento e do seu impacto na vida dos participantes [25].

Além disso, a análise da qualidade de vida pode ser um fator decisivo na escolha da abordagem terapêutica. Os profissionais de saúde podem usar esses dados para determinar se uma intervenção não só é eficaz em termos clínicos, mas também se resulta em melhorias significativas na qualidade de vida dos participantes. Isso é especialmente importante em contextos onde várias opções de tratamento estão disponíveis, permitindo uma decisão mais informada e centrada nas necessidades do participante [26].

Outro benefício é a capacidade de comparar diferentes intervenções. Essa comparação é essencial para identificar quais tratamentos oferecem o melhor equilíbrio entre eficácia dos tratamentos e qualidade de vida [26].

Por último, ao valorizar a perspectiva do participante, a avaliação da qualidade de vida promove uma abordagem mais personalizada. Isso significa que as decisões sobre tratamentos podem ser mais alinhadas com as preferências e as necessidades dos participantes [27].

No entanto, esta avaliação enfrenta alguns desafios como a escolha de instrumentos validados e adequados à população, a subjetividade na interpretação dos dados, e a complexidade que novos parâmetros podem adicionar ao estudo. Além disso, os custos e recursos necessários para a recolha e análise desses dados podem afetar a viabilidade do ensaio. Apesar destas potenciais dificuldades, a avaliação da qualidade de vida em ensaios clínicos é amplamente reconhecida como uma abordagem fundamental para uma compreensão mais completa e significativa do impacto dos tratamentos na vida dos participantes [28] [29].

Existem múltiplas abordagens para a avaliação da qualidade de vida em ensaios clínicos, sendo cada uma delas adaptada às particularidades dos estudos e aos objetivos específicos que se pretendem alcançar.

Uma das abordagens mais comuns são os questionários de autorrelato, instrumentos amplamente aplicados em ensaios clínicos devido à sua capacidade de captar diretamente a percepção que os próprios participantes têm sobre a sua qualidade de vida. Estes questionários permitem uma avaliação direta e pessoal, proporcionando uma visão subjetiva, mas essencial, do impacto que a doença e o tratamento têm no dia a dia dos doentes.

Diversas escalas de qualidade de vida são utilizadas em ensaios clínicos, adaptando-se às necessidades das populações-alvo e das condições de saúde investigadas. Entre as mais reconhecidas, destaca-se o EORTC QLQ-C30, que é especialmente desenvolvido para participantes oncológicos e avalia o impacto do tratamento na qualidade de vida. O SF-36 é um questionário versátil que abrange múltiplas dimensões da saúde, sendo utilizado em diferentes contextos clínicos. Por sua vez, o EQ-5D proporciona uma avaliação rápida e acessível em cinco dimensões principais. O FACT-G foca-se na qualidade de vida de pacientes com cancro, enquanto a WHOQOL-BREF é aplicada em diversas populações. Para a população pediátrica,

utiliza-se o PedsQL, e o AQoL é aplicado em estudos de saúde pública, oferecendo uma visão abrangente da qualidade de vida relacionada à saúde [30] - [31], [32], [33], [34].

A Tabela 2 mostra de forma resumida as diferenças entre as diversas escalas de qualidade de vida.

Tabela 2- Comparação de Questionários de Avaliação da Qualidade de Vida em Ensaios Clínicos.

Escala	População-Alvo	Dimensões Avaliadas	Vantagens	Desvantagens
EORTC QLQ-C30	Participantes oncológicos	Sintomas; Função Física, Emocional e Social; Qualidade de vida geral; Preocupações com a saúde.	Especificidade; Confiabilidade; Comparabilidade.	Pouco aplicável a outras doenças; Complexidade.
SF-36	Geral (diversas condições)	Função Física e Social; Limitações Físicas e Emocionais; Saúde Mental; Dor; Vitalidade; Percepção Geral de Saúde.	Versátil; Confiabilidade; Comparabilidade.	Extensão; Complexidade; Sensibilidade à Mudança.
EQ-5D	Geral (diversas condições)	Mobilidade; Cuidado Pessoal; Atividades Habituais; Dor/Desconforto; Ansiedade/Depressão.	Simples; Versátil; Utilidade em Análises Económicas.	Limitações em condições de saúde complexas; Sensibilidade à Mudança.
FACT-G	Participantes oncológicos	Bem-Estar Físico, Emocional, Social/Familiar, Funcional.	Especificidade; Flexibilidade.	Pouco aplicável a outras doenças; Sensibilidade à Mudança.
WHOQOL-BREF	Geral (diversas condições)	Saúde Física; Saúde Psicológica; Relações Sociais; Meio Ambiente.	Facilidade de Aplicação; Dependente de mais fatores decisivos	Sensibilidade à Mudança.
PedsQL	Crianças e adolescentes	Função Física, Emocional, Social e Escolar.	Especificidade; Fácil de entender.	Não pode ser aplicável a adultos.
AQoL	Geral (saúde pública)	Função Física, Psicológica e Social; Bem-Estar Geral.	Versatilidade; Facilidade de Comparação; Abrangente.	Complexidade; Sensibilidade à Mudança.

Outra abordagem importante é a realização de entrevistas qualitativas, que proporcionam uma compreensão mais profunda e detalhada das experiências vivenciadas pelos participantes. Ao contrário dos questionários padronizados, as entrevistas permitem que os participantes expressem de forma mais livre e extensa os seus sentimentos, preocupações e percepções sobre o impacto da doença na sua vida. Este método é particularmente valioso quando se pretende explorar aspetos da qualidade de vida que podem não ser contemplados em questionários de autorrelato, permitindo assim uma visão mais abrangente [35].

Os diários de participantes são uma outra estratégia que permite monitorizar de forma contínua a qualidade de vida ao longo do tempo. Neste caso, os participantes são incentivados a registar periodicamente as suas experiências, sintomas e estado geral de saúde, o que possibilita uma análise longitudinal do impacto do tratamento. Este método oferece uma visão mais dinâmica e detalhada da evolução da qualidade de vida, pois permite captar mudanças que podem ocorrer entre as visitas clínicas [36].

Além das abordagens que dependem diretamente da perspetiva do participante, também pode ser considerada a avaliação por observadores. Neste caso, profissionais de saúde, cuidadores ou familiares avaliam a qualidade de vida do participante, fornecendo uma visão externa que complementa a autoavaliação do doente. Esta abordagem é particularmente útil em situações em que os participantes possam não estar em condições de fornecer uma avaliação precisa, seja devido a limitações cognitivas, físicas ou emocionais [37].

Em suma, a avaliação da qualidade de vida em ensaios clínicos pode ser realizada através de diferentes métodos, cada um com as suas vantagens e desafios. A escolha da abordagem mais adequada deve ser feita tendo em conta os objetivos do estudo, as características da população e a natureza da doença ou tratamento em questão. A combinação de várias metodologias, como questionários, entrevistas e dados clínicos, pode proporcionar uma avaliação mais robusta e multidimensional, permitindo captar tanto a experiência subjetiva do participante como os dados objetivos que refletem o seu estado de saúde.

Entre os diversos instrumentos de avaliação da qualidade de vida, destaca-se a Escala WHOQOL-BREF, desenvolvida pela Organização Mundial da Saúde, que tem ganho cada vez mais relevância em ensaios clínicos pela sua ampla aplicabilidade em diferentes indicações terapêuticas e validade transcultural. Como tal, esta foi a escala escolhida para o desenvolvimento deste projeto.

2.5 Escala WHOQOL-BREF

O grupo *World Health Organization Quality of Life* (WHOQOL) foi criado em 1991 com a missão de desenvolver um questionário de saúde que fosse universalmente aplicável e independente de doenças, com o objetivo de avaliar a qualidade de vida de forma abrangente e culturalmente relevante [38].

Ao longo do tempo, a avaliação da saúde expandiu-se além dos indicadores tradicionais, como taxas de mortalidade e morbidade, para incorporar métricas que avaliam o impacto das doenças e incapacidades nas atividades diárias e no bem-estar geral. Assim, como resultado de uma colaboração com 15 centros internacionais, surgiu o questionário WHOQOL-100, uma ferramenta inicial que capturava de maneira abrangente os múltiplos fatores que influenciam a qualidade de vida. Posteriormente, em 1998, foi desenvolvida uma versão mais curta e prática, o WHOQOL-BREF, visando simplificar sua aplicação em cenários clínicos e epidemiológicos, sem comprometer a qualidade da avaliação [39].

Com base na definição de qualidade de vida, o WHOQOL-BREF é uma ferramenta poderosa para captar aspectos subjetivos da qualidade de vida, permitindo uma avaliação integral que considera não apenas a saúde física, mas também os fatores psicológicos, sociais e ambientais [38].

Na prática clínica, as avaliações WHOQOL são essenciais para ajudar a identificar as áreas em que um participante é mais afetado pela doença e a tomar decisões informadas sobre o tratamento. A análise dos resultados do WHOQOL-BREF proporciona uma compreensão abrangente do impacto da condição de saúde na qualidade de vida do participante, possibilitando uma abordagem centrada nas suas necessidades individuais [40], [41].

O WHOQOL-BREF destaca-se entre os instrumentos de avaliação da qualidade de vida devido à sua abordagem ampla e multidimensional, que abrange não apenas os aspectos físicos, mas também os psicológicos, sociais e ambientais que influenciam a vida dos participantes. Em comparação com outros instrumentos, como o SF-36 e o EQ-5D, o WHOQOL-BREF oferece uma perspectiva mais completa sobre a qualidade de vida, permitindo uma análise mais detalhada das experiências e necessidades individuais dos participantes [41].

O WHOQOL-BREF distingue-se pela sua versatilidade, sendo culturalmente adaptável e adequado para diversas populações, o que o torna particularmente útil em estudos internacionais. A sua inclusão de fatores psicossociais oferece uma visão mais completa da qualidade de vida, ao abordar de forma integrada os aspectos sociais e emocionais que influenciam a percepção de bem-estar. Adicionalmente, uma característica distintiva do WHOQOL-BREF é a inclusão de um domínio ambiental que avalia de forma mais aprofundada as condições de vida do participante, ao contrário dos outros instrumentos de avaliação de resultados [41].

Desta forma, o WHOQOL-BREF é uma escala que avalia a qualidade de vida, composto por 26 itens que abrangem quatro domínios principais: saúde física, saúde psicológica, relações sociais e meio ambiente (Figura 3). Além desses domínios, o instrumento inclui questões que avaliam a percepção geral da qualidade de vida e do estado de saúde do participante. Os domínios abrangentes podem dividir-se em [41], [42]:

- **Saúde Física:** onde se avalia elementos como mobilidade, atividades diárias, dor, energia e sono, oferecendo uma visão clara do bem-estar físico do participante e de sua capacidade funcional para realizar atividades cotidianas;
- **Saúde Psicológica:** que abrange aspetos como autoimagem, autoestima, pensamentos negativos e positivos, concentração, e o estado emocional e mental geral do participante;
- **Relações Sociais:** que se foca em questões relacionadas às interações pessoais, apoio social e satisfação com a vida sexual;
- **Meio Ambiente:** que examina fatores como segurança, recursos financeiros, acesso a serviços de saúde, oportunidades de lazer e condições do ambiente físico, considerando o impacto ambiental no bem-estar.

Domain	Facets incorporated within domains
1. Physical health	Activities of daily living Dependence on medicinal substances and medical aids Energy and fatigue Mobility Pain and discomfort Sleep and rest Work Capacity
2. Psychological	Bodily image and appearance Negative feelings Positive feelings Self-esteem Spirituality / Religion / Personal beliefs Thinking, learning, memory and concentration
3. Social relationships	Personal relationships Social support Sexual activity
4. Environment	Financial resources Freedom, physical safety and security Health and social care: accessibility and quality Home environment Opportunities for acquiring new information and skills Participation in and opportunities for recreation / leisure activities Physical environment (pollution / noise / traffic / climate) Transport

Figura 3- Domínios da Escala WHOQOL-BREF.

A avaliação do WHOQOL-BREF envolve o cálculo de pontuações em quatro domínios de saúde, sendo que cada domínio é analisado de forma independente. A metodologia utilizada para esse

cálculo proporciona uma avaliação sistemática e comparável da percepção de saúde e bem-estar dos participantes.

Cada um dos 26 itens do questionário é pontuado pelo participante numa escala de 1 a 5 pontos, onde valores mais elevados indicam uma melhor percepção de qualidade de vida. Estes itens estão distribuídos pelos diferentes domínios do questionário, permitindo uma análise detalhada de cada aspeto da qualidade de vida. No entanto, é importante destacar que alguns itens, particularmente os que abordam uma percepção negativa da saúde, necessitam de ajuste na pontuação, nomeadamente as questões 3, 4 e 26. Para esses itens, a pontuação deve ser ajustada, utilizando a pontuação bruta do campo em questão, como mostra a seguinte fórmula (Equação 1) [41], [43]:

$$\text{Pontuação Ajustada} = 6 - \text{Pontuação Bruta}_{(\text{item})} \quad (1)$$

A pontuação bruta por domínio no WHOQOL-BREF é simplesmente a soma de todas as respostas fornecidas para os itens do questionário, sem nenhum ajuste ou transformação. Essa soma reflete diretamente as respostas dos participantes aos itens do questionário. As pontuações brutas de cada domínio variam conforme o número de perguntas: para o domínio da saúde física, a pontuação bruta varia entre 7 e 35 pontos; para o domínio da saúde psicológica, varia entre 6 e 30 pontos; para o domínio de relações sociais, varia entre 3 e 15 pontos; e para o domínio do meio ambiente, varia entre 8 e 40 [41], [43].

Após calcular essa pontuação bruta por domínio, os resultados são ajustados em duas escalas:

- **Escala de 4 a 20:** Para calcular a pontuação nesta escala, divide-se a pontuação bruta pelo número de perguntas do domínio, e multiplica-se o resultado por 4, como demonstrado na Equação 2.

$$\text{Pontuação do Domínio}_{4-20} = 4 \cdot \frac{\text{Pontuação Bruta}_{(\text{Domínio})}}{\text{Número Total de Itens no Domínio}} \quad (2)$$

- **Escala de 0 a 100:** Para calcular a pontuação nesta escala, subtrai-se 4 à pontuação da escala de 4 a 20 de cada domínio e multiplica-se a diferença por 100/16, como mostra a Equação 3.

$$\text{Pontuação do Domínio}_{0-100} = (\text{Pontuação do Domínio}_{4-20} - 4) \times \frac{100}{16} \quad (3)$$

A utilização destas duas escalas facilita a interpretação e comparação dos resultados. A primeira conversão ajusta as pontuações para uma escala de 4 a 20, permitindo a comparação direta com o WHOQOL-100, que é um instrumento mais abrangente de avaliação da qualidade de vida. Esta conversão é útil para manter consistência com estudos que utilizam o WHOQOL-100. A segunda transformação ajusta as pontuações dos domínios para uma escala de 0 a 100, proporcionando uma escala mais intuitiva e amplamente utilizada, o que facilita a comparação entre diferentes estudos e populações, além de oferecer uma visão mais clara da amplitude das pontuações em termos percentuais [41]. A Figura 4 abaixo ilustra as conversões da pontuação bruta para as duas escalas de 4-20 e 0-100.

DOMAIN 1			DOMAIN 2			DOMAIN 3			DOMAIN 4		
Raw Score	Trasformed scores		Raw score	Trasformed scores		Raw score	Trasformed scores		Raw score	Trasformed scores	
	4-20	0-100		4-20	0-100		4-20	0-100		4-20	0-100
7	4	0	6	4	0	3	4	0	8	4	0
8	5	6	7	5	6	4	5	6	9	5	6
9	5	6	8	5	6	5	7	19	10	5	6
10	6	13	9	6	13	6	8	25	11	6	13
11	6	13	10	7	19	7	9	31	12	6	13
12	7	19	11	7	19	8	11	44	13	7	19
13	7	19	12	8	25	9	12	50	14	7	19
14	8	25	13	9	31	10	13	56	15	8	25
15	9	31	14	9	31	11	15	69	16	8	25
16	9	31	15	10	38	12	16	75	17	9	31
17	10	38	16	11	44	13	17	81	18	9	31
18	10	38	17	11	44	14	19	94	19	10	38
19	11	44	18	12	50	15	20	100	20	10	38
20	11	44	19	13	56				21	11	44
21	12	50	20	13	56				22	11	44
22	13	56	21	14	63				23	12	50
23	13	56	22	15	69				24	12	50
24	14	63	23	15	69				25	13	56
25	14	63	24	16	75				26	13	56
26	15	69	25	17	81				27	14	63
27	15	69	26	17	81				28	14	63
28	16	75	27	18	88				29	15	69
29	17	81	28	19	94				30	15	69
30	17	81	29	19	94				31	16	75
31	18	88	30	20	100				32	16	75
32	18	88							33	17	81
33	19	94							34	17	81
34	19	94							35	18	88
35	20	100							36	18	88
									37	19	94
									38	19	94
									39	20	100
									40	20	100

Figura 4- Conversões da pontuação bruta para as escalas de 4-20 e 0-100

Assim, as pontuações finais em cada domínio permitem comparações entre participantes e grupos, além de possibilitar a monitorização de mudanças na qualidade de vida ao longo do tempo. No entanto, caso mais de 20% das respostas estejam ausentes, a avaliação do WHOQOL-BREF torna-se inviável pelo que cada domínio apenas pode apresentar no máximo 2 perguntas não respondidas sendo que nessas situações deve-se calcular a média das pontuações dos itens respondidos e os itens em falta são substituídos por essa média, permitindo a realização da avaliação. É também de notar que no domínio "Relações Sociais" apenas é permitido que 1 resposta esteja em falta [43].

No contexto de ePRO, o WHOQOL-BREF pode ser facilmente integrado em plataformas digitais, facilitando a recolha de dados diretamente dos participantes de maneira contínua e sem intermediários e oferecendo uma maior precisão e rapidez na análise de dados, além da possibilidade de monitorização em tempo real. Isso é particularmente útil em ensaios clínicos, onde a qualidade de vida dos participantes é um importante indicador do sucesso das intervenções [44].

2.6 Aplicações Móveis em Ensaios Clínicos

As aplicações móveis têm vindo a assumir um papel cada vez mais relevante nos ensaios clínicos, devido à necessidade de soluções mais eficientes e acessíveis para monitorizar a saúde dos participantes. Estas aplicações oferecem uma série de vantagens tanto para os investigadores como para os próprios participantes [45].

Uma das principais vantagens das aplicações móveis em ensaios clínicos é a sua capacidade de recolher dados de forma contínua e remota. Isso significa que, em vez de depender apenas das consultas presenciais para recolher informações, os investigadores podem obter dados em tempo real sobre o estado de saúde dos participantes. Esta recolha contínua permite monitorizar com maior precisão a evolução dos sintomas, a resposta ao tratamento e até o comportamento dos participantes fora do ambiente clínico. Dados como o nível de atividade física, padrões de sono, sinais vitais e adesão à medicação podem ser recolhidos automaticamente por meio de sensores embutidos nos dispositivos móveis, ou através de relatórios diretos dos participantes [46].

Outra área de grande potencial das aplicações móveis é a sua capacidade de aumentar a adesão dos participantes aos protocolos do ensaio. Muitas vezes, os ensaios clínicos exigem que os participantes sigam rotinas rigorosas ou preencham questionários regularmente, o que pode ser um desafio na vida quotidiana. No entanto, com a ajuda de notificações automáticas, lembretes personalizados e interfaces intuitivas, as aplicações móveis conseguem manter os participantes mais envolvidos e comprometidos com o ensaio. Estudos mostram que o uso de tecnologia móvel pode reduzir significativamente a taxa de desistência nos ensaios clínicos, o que é crucial para a integridade dos resultados do estudo [47].

Além disso, as aplicações móveis oferecem uma maneira mais prática e ágil de gerir e analisar os dados. Estas ferramentas também podem facilitar a comunicação entre os participantes e a equipa de investigação, através de funcionalidades de *chat*, questionários interativos e até a partilha de informações clínicas importantes. A segurança dos dados é outra vantagem significativa, visto que as aplicações móveis podem incorporar tecnologias avançadas de criptografia e autenticação para garantir a proteção da privacidade dos participantes [48].

No entanto, o uso de aplicações móveis em ensaios clínicos também apresenta desafios. Entre os principais, destacam-se questões relacionadas com a acessibilidade tecnológica, dado que nem todos os participantes podem ter acesso a *smartphones* ou estar familiarizados com o seu uso. Além disso, a implementação destas soluções exige cuidados redobrados no que diz respeito à confidencialidade e proteção dos dados, dado que a partilha de informações pessoais sensíveis deve estar em conformidade com regulamentações rigorosas, como o Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD) [49].

Um dos exemplos mais notáveis do uso de aplicações móveis em ensaios clínicos é o desenvolvimento de sistemas eletrónicos de recolha de dados conhecidos como ePROs, que permitem que os participantes reportem diretamente os seus sintomas e outros indicadores de saúde através de dispositivos móveis [50].

2.7 *Electronic Patient Reported Outcomes (ePRO)*

Os *Patient Reported Outcomes* (PROs) referem-se a dados sobre a saúde, a qualidade de vida e a experiência de tratamento que são reportadas diretamente pelos participantes, sem a interpretação de profissionais de saúde. Os PROs abrangem uma vasta gama de domínios, incluindo, sintomas físicos, funcionalidade diária, bem-estar emocional e psicológico, e perceções sobre a qualidade do tratamento recebido. Por exemplo, um participante pode reportar a frequência e a gravidade de dores, a sua capacidade de realizar atividades quotidianas, bem como o impacto do tratamento na sua vida social e emocional. Este tipo de informação é crucial, pois proporciona uma visão holística da experiência do participante, permitindo que os investigadores e profissionais de saúde compreendam melhor como os tratamentos afetam a vida real dos participantes [51].

A adoção dos *Electronic Patient Reported Outcomes* (ePRO) trouxe uma série de avanços significativos para os ensaios clínicos, revolucionando a forma como os dados subjetivos dos participantes são recolhidos e analisados. Historicamente, os PRO eram obtidos através de questionários em papel, um processo suscetível a erros de transcrição para posteriores bases de dados informatizadas, atrasos na recolha de dados, inconsistências nas respostas dos participantes e perda de documentação. Este método tradicional, frequentemente limitava a qualidade e a rapidez da informação recolhida. Com a evolução tecnológica, os ePROs foram introduzidos como uma solução digital que trouxe uma maior eficiência, precisão e acessibilidade, permitindo que os participantes reportassem diretamente os seus sintomas e

experiências através de plataformas eletrônicas, como *smartphones*, *tablets*, computadores e outros dispositivos eletrônicos conectados [52].

As aplicações móveis e os sistemas baseados na *web* são as soluções mais comuns, permitindo que os participantes reportem os seus resultados em tempo real, em qualquer lugar. Estas plataformas são desenhadas para serem intuitivas, visando facilitar o uso pelos participantes, independentemente das suas capacidades técnicas e variam em termos de funcionalidade, interface e acessibilidade.

A transição para os ePRO eliminou a necessidade do registo manual de dados, garantindo, assim, maior integridade e otimização de tempo das informações recolhidas. Atualmente, as plataformas eletrônicas oferecem funcionalidades avançadas, como validação automática de respostas e controlo de dados em tempo real, o que minimiza o risco de erros e aumenta a consistência das informações. Além disso, estas plataformas permitem uma recolha contínua e automatizada de dados, fornecendo uma visão mais detalhada e precisa sobre o estado de saúde dos participantes ao longo do tempo, o que é especialmente relevante em contextos de doenças crônicas [53].

Para além disso, visto que os ePRO permitem que os participantes registem os seus sintomas fora do ambiente clínico tradicional, os participantes tendem a fornecer dados mais naturais e representativos da sua condição, sem recorrer à necessidade de deslocação ao centro de ensaio clínico. Este fenómeno resulta numa imagem mais fiel da evolução dos sintomas e da resposta ao tratamento, facilitando a identificação de padrões que, de outra forma, poderiam passar despercebidos durante as consultas clínicas esporádicas. Por outro lado, outra vantagem desta transição centra-se na maior adesão dos participantes, melhorando a integridade dos dados e reduzindo a perda de informações cruciais. A utilização de lembretes automáticos e notificações através das aplicações contribui ainda mais para a manutenção do envolvimento dos participantes, assegurando que os dados sejam reportados de forma regular e consistente. Dessa forma, esta automação reduz a carga tanto para os participantes quanto para os profissionais dado que ao reduzir a necessidade de visitas clínicas frequentes contribui para uma maior eficiência operacional nos ensaios clínicos, assim como uma redução dos custos operacionais [54].

Em ensaios clínicos, um ePRO engloba diversos elementos que permitem a recolha, gestão e análise de dados diretamente dos participantes de forma eletrónica. Esses elementos são fundamentais para garantir a eficácia e a integridade dos dados reportados. Os principais constituintes do ePRO são os seguintes [51], [52], [53], [54]:

1. **Questionários Eletrônicos Estruturados:** Este é o elemento central do ePRO, projetado especificamente para captar dados sobre a saúde e a experiência dos participantes. Os questionários são elaborados com rigor científico, permitindo a avaliação de uma ampla gama de indicadores, incluindo sintomas, qualidade de vida, efeitos colaterais e outros parâmetros relevantes para a condição clínica do participante. A estrutura eletrónica

destes questionários facilita a sua utilização e garante que as perguntas sejam claras e objetivas, promovendo a consistência nas respostas.

2. **Dispositivos Eletrônicos:** A recolha de dados através de ePRO é realizada por meio de diversos dispositivos eletrônicos, como *smartphones*, *tablets* e computadores. Estes dispositivos oferecem aos participantes a conveniência de reportar os seus resultados a partir de qualquer lugar, o que aumenta a adesão e a frequência da recolha de dados, evitando falhas no registo de informação. A flexibilidade proporcionada por esses dispositivos também contribui para que os participantes se sintam mais à vontade para compartilhar informações relevantes sobre a sua saúde.
3. **Plataforma de centralização de dados:** Esta plataforma desempenha um papel crucial na arquitetura do ePRO, sendo responsável pelo armazenamento seguro dos dados recolhidos, pela integração com outros sistemas de gestão clínica, como o Sistema de Gestão de Ensaio Clínicos, e por plataformas de análise de dados. Além disso, a plataforma permite a monitorização e análise em tempo real das informações, o que é vital para uma avaliação contínua do estado de saúde dos participantes e para a tomada de decisões informadas durante o ensaio clínico.
4. **Conformidade Regulamentar e Segurança de Dados:** A proteção da privacidade e segurança dos dados dos participantes é uma preocupação primordial no contexto dos ePRO. Assim, é essencial que as soluções de ePRO estejam em conformidade com as regulamentações aplicáveis, como o Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD) na Europa e a *Health Insurance Portability and Accountability Act* (HIPAA) nos Estados Unidos. Essas normas asseguram a gestão adequada do consentimento informado dos participantes, bem como a proteção das suas informações pessoais contra acessos não autorizados e uso indevido.

3 Desenvolvimento de uma aplicação

Este capítulo foca-se no desenvolvimento de duas aplicações diferentes, uma aplicação para os participantes do ensaio clínico e outra voltada principalmente para a equipa de gestão de dados, onde realizei o meu estágio. Para distinguir as duas aplicações, foram escolhidos dispositivos diferentes, que se adequam melhor às necessidades específicas das atividades dos utilizadores. A aplicação para os participantes foi projetada para dispositivos móveis, conforme ilustrado na Figura 5 (A.). Já a segunda aplicação, destinada sobretudo à equipa de gestão de dados foi projetada para computadores, conforme mostra a Figura 5 (B.).

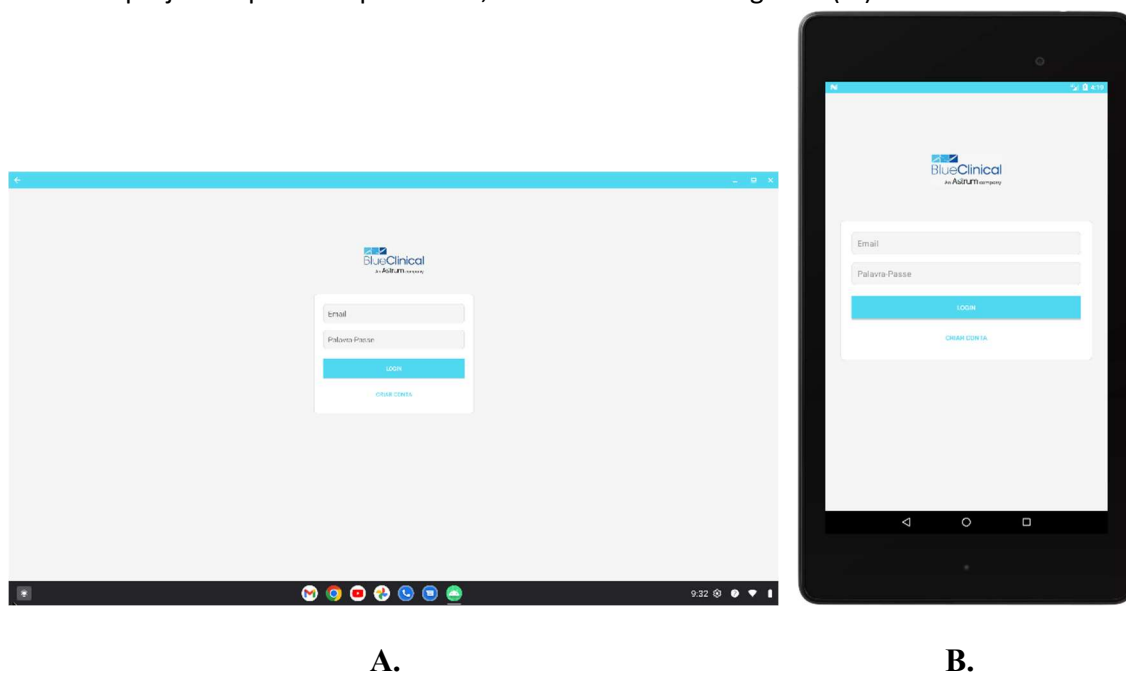


Figura 5- Aplicação da Equipa de Gestão de Dados (A) e Aplicação do Participante (B).

O principal objetivo destas aplicações é servir como uma ferramenta crucial para a recolha de dados da qualidade de vida dos participantes num ensaio clínico. A Aplicação do Participante permite o registo de respostas a formulários de qualidade de vida para facilitar o acompanhamento da mesma ao longo do ensaio clínico. Já a versão para a equipa de gestão de dados oferece um acesso contínuo aos dados de todos os participantes, permitindo a monitorização e análise dos mesmos. Isto resulta numa maior precisão de dados, por proporcionar um meio de fácil acesso e promove ainda um melhor acompanhamento e comunicação entre os participantes e os profissionais envolvidos no estudo.

3.1 Funcionalidades-chave

Para ajudar a equipa de gestão de dados a monitorizar a qualidade de vida dos participantes de um ensaio clínico e a desenvolver um sistema eletrónico de recolha de dados conhecidos como ePROs, a Aplicação do Participante deve oferecer várias funcionalidades essenciais como:

- **Layouts Simples e Intuitivos:** o uso de layouts simples e intuitivos facilita a interação dos participantes com a interface. Por essa razão, os elementos visuais estão organizados de maneira lógica e clara, para que os utilizadores naveguem com facilidade pelas diferentes páginas e se concentrem apenas nas suas respostas.
- **Preenchimento dos formulários:** os utilizadores conseguem preencher as várias perguntas do formulário de qualidade de vida de forma rápida e eficiente.
- **Histórico de formulários preenchidos:** a implementação do histórico permite que os participantes visualizem todos os formulários que já preencheram ao longo do tempo, o que proporciona uma visão clara da evolução da sua qualidade de vida e do estado de saúde ao longo do estudo.
- **Registo de respostas em tempo real:** o uso de um sistema de registo de respostas em tempo real permite que as informações sejam enviadas e armazenadas imediatamente após o preenchimento do formulário. Esta funcionalidade é crucial para garantir que os dados sejam atualizados constantemente, facilitando o acompanhamento e a análise em tempo real pela equipa de gestão de dados. Além disso, essa abordagem melhora a precisão dos dados, uma vez que minimiza a possibilidade de erros que poderiam ocorrer se as informações fossem registadas manualmente num momento posterior.
- **Sistema de notificações:** o sistema de notificações integrado é uma funcionalidade muito importante para alertar os utilizadores sobre o preenchimento regular dos questionários, contribuindo para o sucesso da avaliação da qualidade de vida durante o ensaio clínico, uma vez que evita a falta de dados.

Por sua vez, para auxiliar a equipa de gestão de dados na monitorização dos dados dos utilizadores, a sua versão da aplicação deve incluir os seguintes recursos:

- **Gestão de Participantes:** o profissional deve gerir os dados dos diversos participantes desde os dados demográficos, de educação e histórica médica como as respostas dadas nos vários questionários. Desta forma, o profissional consegue estabelecer comparações lógicas entre participantes e monitorizar o progresso de qualidade de vida do participante.
- **Exportação de dados:** os utilizadores devem ter a possibilidade de exportar os dados em diferentes formatos, como Excel e PDF, permitindo uma análise mais detalhada.
- **Visualização e análise de gráficos e relatórios:** A aplicação deve gerar gráficos dinâmicos que permitam visualizar tendências e padrões nas respostas dos participantes ao longo do tempo. Os gráficos de linhas e de barras representam os dados de forma clara e intuitiva. Além disso, a aplicação deve gerar PDFs que contenham todas as informações dos participantes, bem como todos os formulários já preenchidos, proporcionando um formato consolidado de apresentação e análise dos dados recolhidos.

3.2 Metodologia de Desenvolvimento

As aplicações *Android* (Figura 6) foram desenvolvidas recorrendo ao *Android Studio*, uma ferramenta baseada em *Java*. Este ambiente de desenvolvimento integrado oficial para aplicações *Android* oferece diversas funcionalidades, incluindo um sistema de compilação flexível suportado pelo *Gradle*, um emulador eficiente para testar código sem a necessidade de um dispositivo físico, suporte para desenvolvimento em múltiplos dispositivos *Android*, e a capacidade de aplicar alterações de código e recursos na aplicação em execução sem a necessidade de reiniciar [55].

A *Firebase* (Figura 7) é um conjunto abrangente de serviços de computação em nuvem e plataformas de desenvolvimento de aplicações oferecido pelo *Google*. Como resultado, a *Firebase* foi incluída durante o processo de desenvolvimento para fornecer infraestrutura de *backend* para a aplicação *Android*. As principais funcionalidades e serviços desta plataforma incluem base de dados em tempo real, autenticação, armazenamento em nuvem, base de dados *Firestore* e hospedagem. Isto permitiu a sincronização de dados, autenticação de utilizadores e gestão eficiente de armazenamento [56].



Figura 6- *Android Studio*.



Figura 7- *Firebase*.

3.3 Casos de Uso

O sistema é composto pelo participante, a equipa de gestão de dados e o *Firebase*. Assim, o sistema tem três atores distintos: dois atores principais (ativos) capazes de iniciar casos de uso e um ator secundário (passivos) utilizado pelo sistema. Os atores estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3- Sistema de atores.

Nome do ator	Descrição do Ator	Tipo
Participante	O participante utiliza a aplicação para preencher formulários de qualidade de vida ao longo do estudo.	Primário
Equipa de gestão de dados	A equipa acede e gere os dados de todos os utilizadores.	Primário
Firebase	Base de dados personalizada para gerir e armazenar dados.	Secundário

O diagrama de casos de uso para a Aplicação do Participante, apresentado na Figura 8, ilustra as interações entre estes e a *Firebase*.

Primeiramente, os participantes podem registar-se e fazer *login* através da autenticação na *Firebase*. Após o *login*, podem preencher o formulário do dia, que é armazenado na *Firebase*

após a submissão, visualizar o históricos de formulários já preenchidos e consultar o seu perfil. Este último ponto, permite-lhes editar alguns dos seus dados e encerrar sessão. Cada formulário, que está disponível diariamente para preenchimento, é composto por 26 questões com várias opções de resposta (escolha única), de acordo com a escala de qualidade de vida WHOQOL-BREF. Por sua vez, o histórico de formulários, lista todos os questionários já preenchidos pelo participante e ainda permite visualizar em detalhe as respostas dadas em cada um. A *Firebase* possibilita a recuperação de dados durante a consulta ao histórico e a visualização do perfil do participante. Todos os dados dos participantes, sejam novos ou atualizados, são geridos e armazenados de forma segura na *Firebase*.

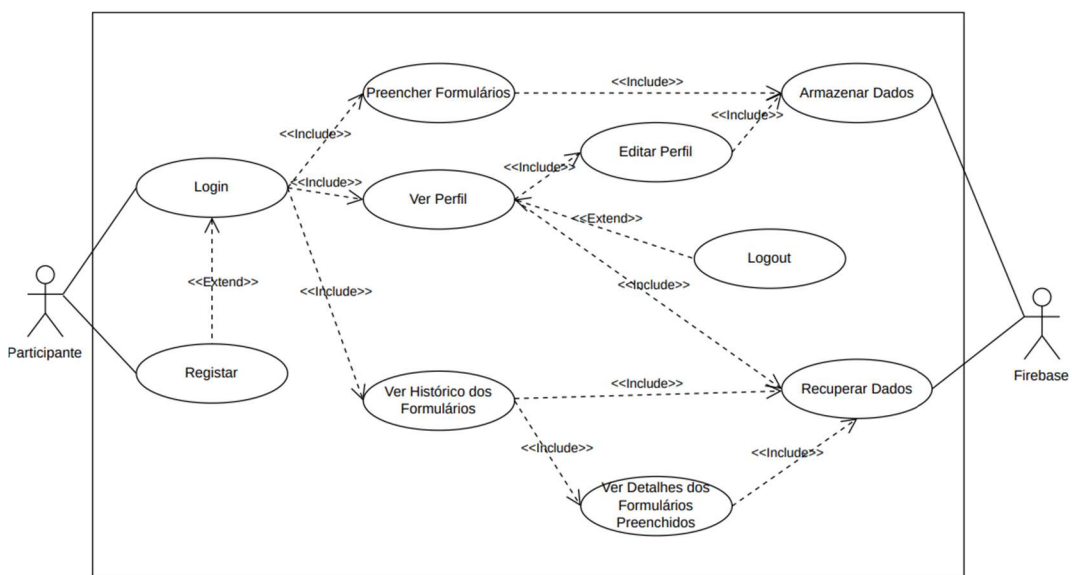


Figura 8- Diagrama de Casos de Uso da Aplicação do Participante.

As principais interações na Aplicação da Equipa de Gestão de Dados estão representadas no diagrama de casos de uso mostrado na Figura 9.

Em primeiro lugar, os utilizadores podem registar-se e fazer *login*. Após o *login*, o utilizador tem acesso a uma lista de participantes, onde pode visualizar gráficos com dados referentes à pontuação por domínios por estudo e exportar os dados dos participantes para Excel. Ao seleccionar um participante, os utilizadores podem recuperar os seus dados na *Firebase* e visualizar as informações do sujeito, incluindo a lista de formulários já preenchidos. A partir desta lista, é possível gerar um PDF com todos os dados do participante e as respostas dos formulários preenchidos. Os utilizadores também podem aceder a gráficos da pontuação dos domínios dos formulários.

Ao seleccionar um formulário, podem consultar os detalhes e analisar o gráfico da pontuação dos domínios desse formulário. Todos os dados são geridos e armazenados de forma segura na *Firebase*.

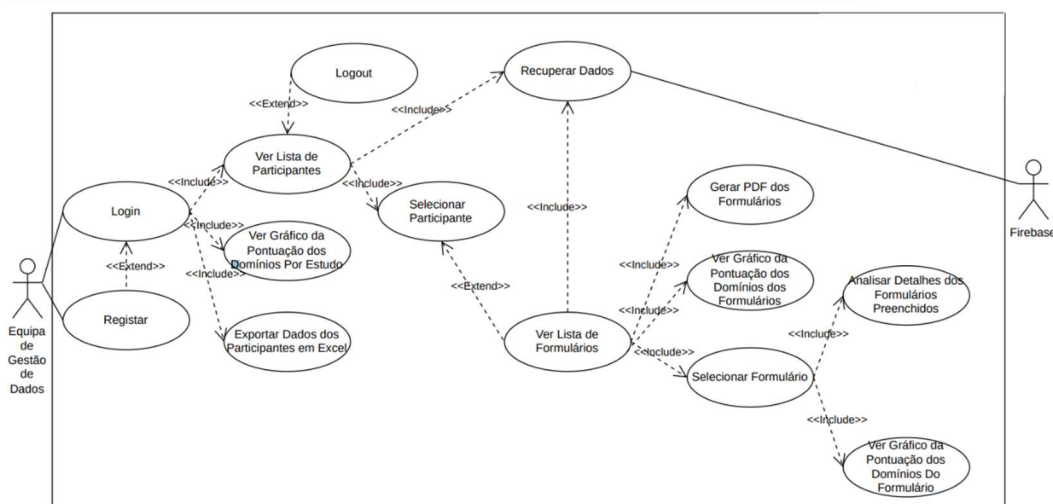


Figura 9- Diagrama de Casos de Uso da Aplicação da Equipa de Gestão de Dados.

3.4 Base de Dados

A base de dados desenvolvida no *Firebase* para esta aplicação é composta por três tabelas, conforme descrito abaixo. Estas tabelas armazenam as informações dos participantes, os seus respetivos formulários e os dados da equipa de gestão.

- user:** Esta coleção contém os dados dos participantes, incluindo idade, data de nascimento, concelho, distrito, e-mail, estado civil, profissão, assim como outras informações pessoais, como doença, tratamento e contacto telefónico. Além disso, regista a participação dos participantes em estudos e questionários, incluindo o formato de questionário e o número de randomização. O campo e-mail é único, assegurando que não existem duplicações nesta coleção. Esta tabela está relacionada com a tabela *forms*, indicando que cada participante pode submeter múltiplos formulários ligados ao seu perfil.
- forms:** Armazena as respostas dos formulários preenchidos pelos participantes. Cada formulário contém várias pontuações dos domínios, como *environmentScore*, *physicalScore*, *socialScore* e *psychologicalScore*, bem como respostas detalhadas para perguntas específicas, identificadas como *question1* até *question26*. Também armazena um campo *timestamp* para registar a data e hora da submissão do formulário. Esta tabela está relacionada com a tabela *users* através do campo *user_id*, associando cada formulário a um participante específico.

- **dmusers**: Contém os dados da equipa de gestão de dados, nomeadamente o e-mail, que é um campo único, garantindo a ausência de duplicações. Esta tabela é utilizada para gerir os utilizadores administrativos que têm acesso ao sistema.

Este modelo relacional assegura uma estrutura organizada, facilitando a gestão tanto dos dados dos participantes como das respostas aos formulários e dos utilizadores responsáveis pela gestão da informação. A Figura 10 mostra o diagrama de Entidade Relacionamento da base de dados.

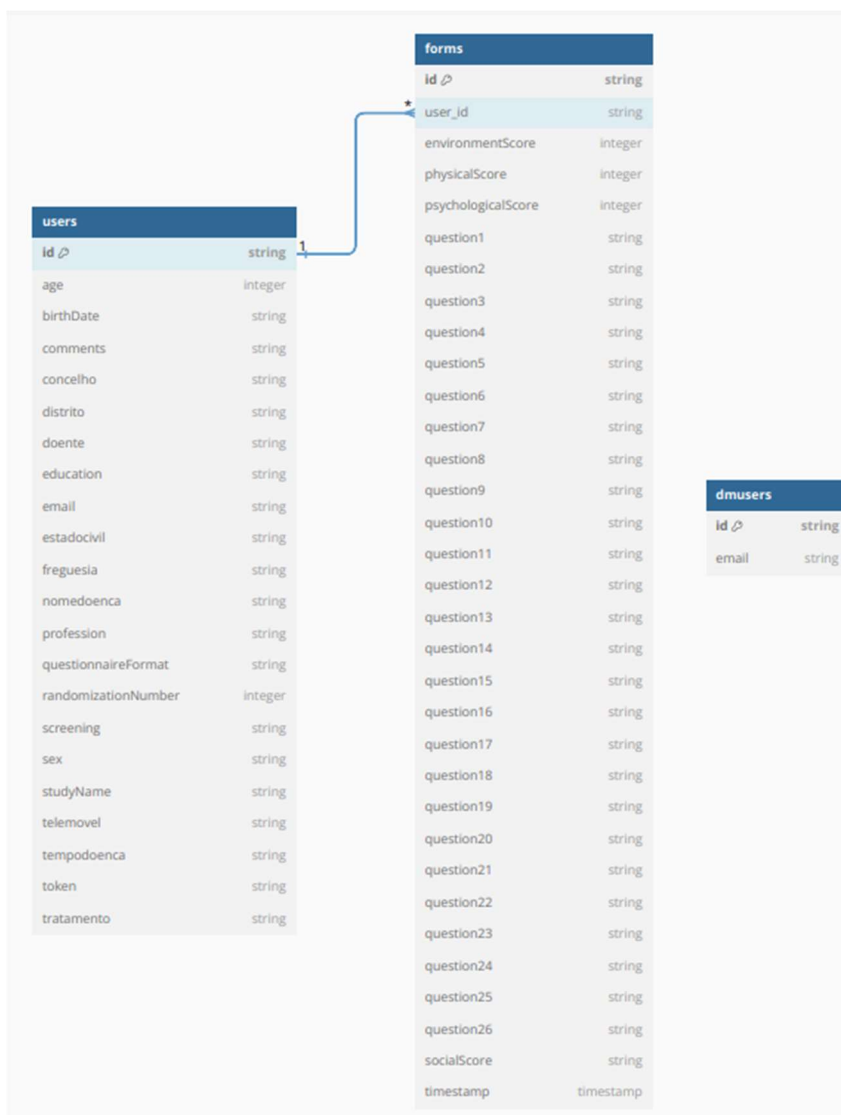


Figura 10- Diagrama de Entidade Relacionamento da base de dados.

As regras implementadas no *Cloud Firestore* foram desenvolvidas para permitir o acesso da equipa de gestão de dados aos dados dos participantes, garantindo a segurança e privacidade. Desta forma, apenas os elementos da equipa de gestão de dados autenticados na coleção *dmusers* podem ler os formulários preenchidos pelos participantes, contidos na subcoleção *forms* dos documentos da coleção *users*. No entanto, as permissões de escrita e atualização são

restritas, sendo que apenas os próprios participantes podem modificar os seus dados pessoais e os seus formulários submetidos.

3.5 Aplicação do Participante

Na Aplicação do Participante, os utilizadores podem iniciar sessão numa conta existente (Figura 11) ou registar-se como uma nova conta de participante (Figura 12). O processo de registo foi concebido para recolher informações essenciais do participante, garantindo simultaneamente a precisão e a segurança dos dados. Para se registar como novo participante, os utilizadores precisam de inserir os seguintes parâmetros: e-mail, uma palavra-passe com mais de 6 caracteres, confirmar a palavra-passe, número de *screening* (número de identificação do sujeito no ensaio a partir do momento em que assina o consentimento até ser randomizado), número de telemóvel, código do ensaio, número de randomização (número de identificação do sujeito no ensaio após ser randomizado), idade, data de nascimento apresentada num formato de seleção de data intuitivo, sexo, escolaridade, profissão, freguesia, concelho, distrito, estado civil, resposta à pergunta “Está atualmente doente?”, forma de administração do questionário e comentários. Se o participante responder "Sim" à pergunta "Está atualmente doente?", a aplicação automaticamente exibe três perguntas adicionais para recolher informações mais detalhadas sobre a sua condição. Essas perguntas são: "Que doença é que tem?", "Há quanto tempo?" e "Regime de tratamento?". Para além disso, é necessário ainda aceitar os Termos de Utilização e a Política de Privacidade para prosseguir (Figura 13). Em caso de inserção incorreta ou incompleta destes parâmetros, os utilizadores são prontamente notificados através de alertas claros, orientando-os para corrigir quaisquer erros antes de prosseguir (Figura 14). Após o registo bem-sucedido, os dados do participante são armazenados de forma segura no *Cloud Firestore*, numa coleção chamada *user*. O *framework* de Autenticação *Firebase* é utilizado para garantir um *login* seguro e eficiente, melhorando a experiência do utilizador e a proteção dos dados.

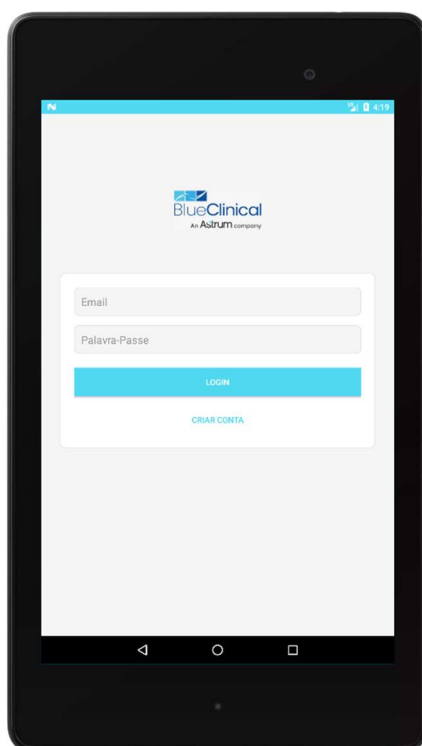


Figura 11- Página do *Login* do Participante.

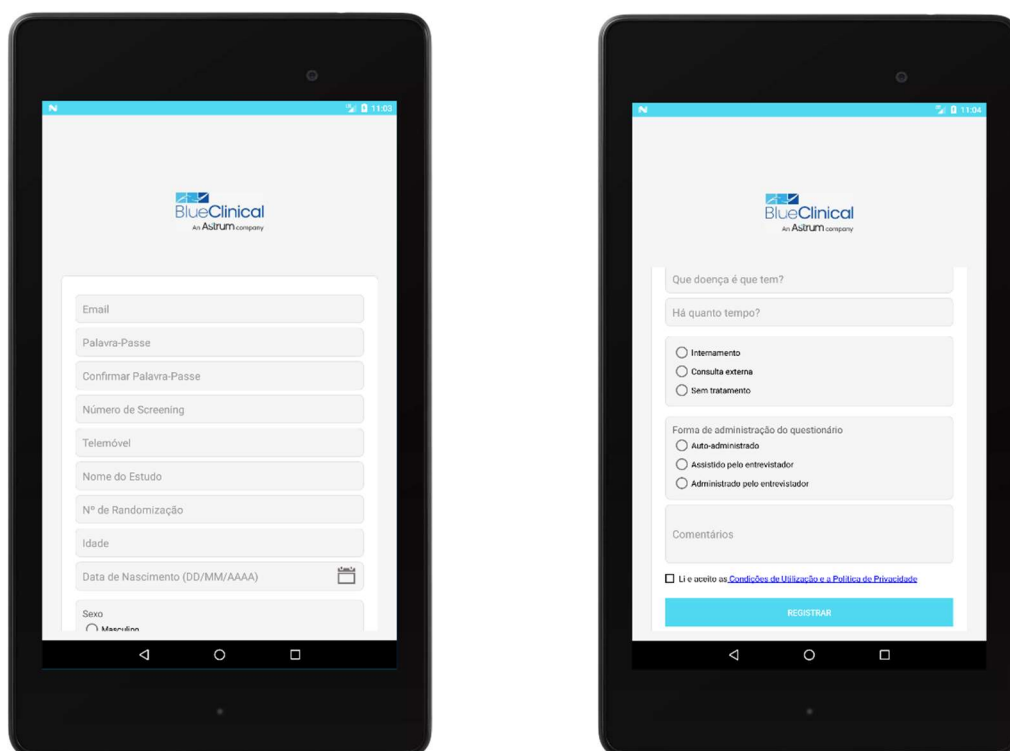


Figura 12- Página do Registo do Participante.

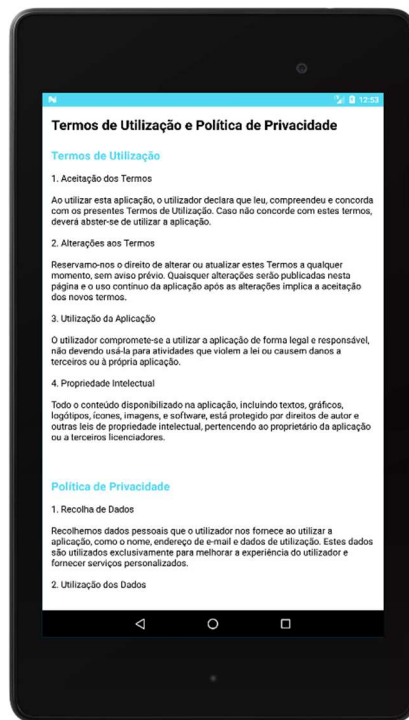


Figura 13- Página dos Termos de Utilização e Política de Privacidade.

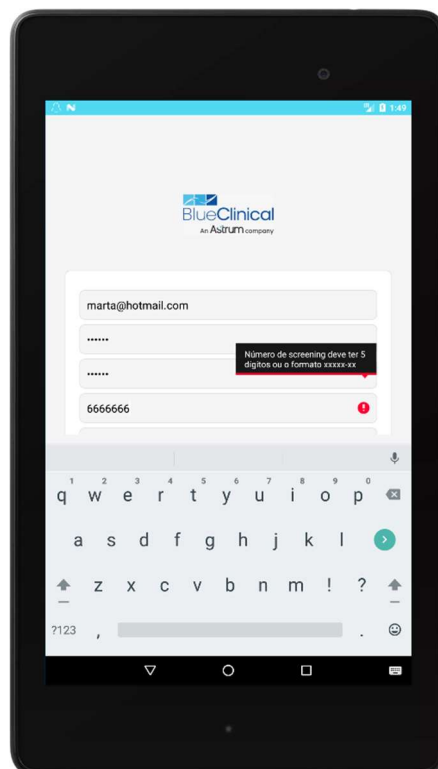


Figura 14- Exemplo da validação do número de *screening*.

Após o *login* bem-sucedido, o participante é redirecionado para a "Página Inicial" (Figura 15), que serve como o centro de acesso às funcionalidades e ferramentas principais. Esta página foi

concebida para fornecer acesso rápido a ferramentas e recursos essenciais. O botão que possui mais destaque é o do preenchimento do formulário, por se tratar do objetivo principal da aplicação. Nesta página, é apresentada uma mensagem que incentiva o utilizador a preencher o formulário diário. Quando o formulário do dia ainda não foi preenchido, o botão correspondente exibe o texto "Hoje" e, logo abaixo, aparece a indicação "Disponível", indicando que o formulário está pronto para ser preenchido.

Para além disso, contém uma barra de navegação com mais dois botões que levam ao Histórico de Formulários Preenchidos e ao Perfil.



Figura 15- Página Principal do Participante.

Ao clicar no botão do formulário, o utilizador é levado para o início do questionário (Figura 16), que é composto por 26 perguntas e que segue a escala WHOQOL-BREF. As perguntas são todas de escolha múltipla e de resposta obrigatória, garantindo que o utilizador responde a todas as questões antes de finalizar o formulário, prevenindo que o questionário se torne inutilizável.

Quando o formulário é aberto, a primeira pergunta é exibida de forma isolada na tela, para garantir que o utilizador se concentre numa questão de cada vez. No topo da página, é exibido o número da pergunta em que o utilizador se encontra, o que permite acompanhar o progresso ao longo do formulário. Além disso, cada pergunta possui as opções de resposta adaptadas de acordo com a escala utilizada, assegurando que a resposta reflete o contexto apropriado.

Na parte inferior da página, aparece uma seta de navegação que permite ao utilizador avançar para a próxima pergunta depois de selecionar a sua resposta. Conforme o utilizador vai respondendo, as respostas são registadas, permitindo a continuação do formulário até que todas as perguntas sejam respondidas. Esta metodologia assegura que o formulário é preenchido de forma completa e precisa, tendo em consideração a estrutura da escala de qualidade de vida. Após um registo bem-sucedido, o formulário é armazenado com segurança na base de dados *Cloud Firestore*, numa subcoleção da coleção **user** chamada **forms**, ficando então disponíveis para monitorização e análise.

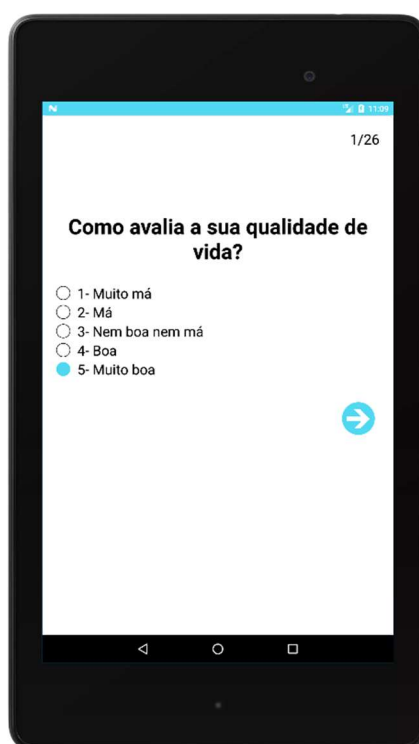


Figura 16- Página do Formulário do Participante.

Após o utilizador ter concluído o preenchimento do formulário do dia, a interface da aplicação é atualizada de forma imediata (Figura 17). Em primeiro lugar, surge uma mensagem informativa no ecrã que indica ao utilizador que o formulário daquele dia foi submetido com sucesso. Esta mensagem reforça a ideia de que a tarefa diária foi completada.

Além da mensagem, o botão que anteriormente indicava o formulário disponível para aquele dia também sofre uma alteração visual significativa. Inicialmente possuía um uma cor cinzenta, no entanto, após o registo do questionário, muda para a cor verde, simbolizando que a tarefa foi concluída com sucesso. O texto no botão é também atualizado, ao invés de mostrar "Hoje" e "Disponível", passa a exibir a palavra "Amanhã", acompanhada da data exata em que o próximo formulário ficará disponível para preenchimento. Além disso, caso o utilizador tente abrir o formulário novamente no mesmo dia, após já o ter preenchido, é impedido pela

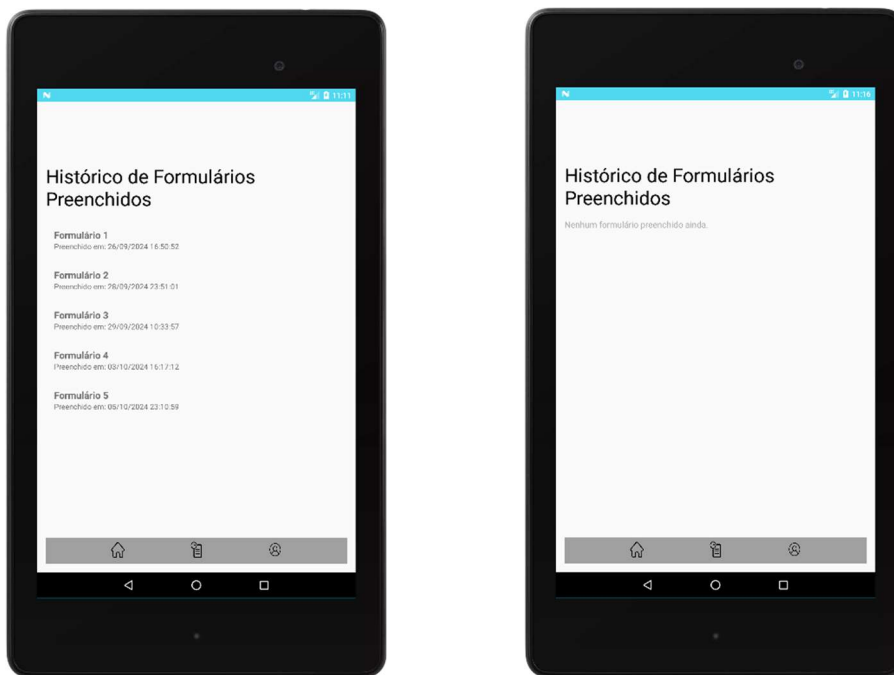
aplicação. Em vez de reabrir o formulário, uma mensagem é exibida, informando que o formulário daquele dia já foi preenchido. Dessa forma, o utilizador sabe que concluiu essa tarefa e que só poderá aceder novamente ao formulário na data especificada.



Figura 17- Página Principal após o Preenchimento do Formulário.

Ao carregar no botão do "Histórico", localizado na barra de navegação, o utilizador é direcionado para uma página onde pode visualizar os formulários preenchidos anteriormente (Figura 18 A.). Se o utilizador já tiver preenchido algum formulário, será exibida uma lista organizada por data crescente de preenchimento de todos os formulários submetidos até ao momento. Nesta lista os formulários estão numerados e possuem ainda a data em que foram preenchidos, permitindo ao utilizador consultar facilmente os dados anteriores.

Por outro lado, se o utilizador ainda não tiver preenchido nenhum formulário, ao aceder ao "Histórico", será exibida uma mensagem informativa que indicará que ainda não foram submetidos formulários, deixando claro que não há registos disponíveis para serem visualizados (Figura 18 B.).



A.

B.

Figura 18- Página do Histórico de Formulários Preenchidos .

Se o utilizador clicar num formulário específico dentro da lista de formulários preenchidos no "Histórico", será redirecionado para uma página detalhada onde poderá visualizar todas as respostas desse dia (Figura 19). Cada pergunta do formulário será exibida juntamente com a resposta anteriormente selecionada pelo utilizador no momento do preenchimento.

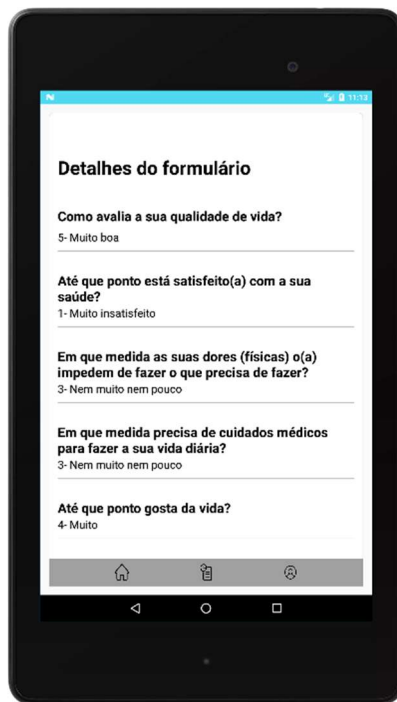


Figura 19- Página dos Detalhes do Formulário.

Na página do perfil (Figura 20), o utilizador pode ver todas as informações que preencheu ao registar a conta. Logo abaixo do ícone de perfil, está em destaque o número de randomização, visto que é como o sujeito é identificado no ensaio clínico.

Existem dois botões na página do perfil. O botão à esquerda permite ao utilizador editar algumas das informações pessoais preenchidas à data da criação de conta, já o botão à direita possibilita ao utilizador terminar a sessão, permitindo que saia da aplicação.

No final da página, aparecem também os contactos de emergência, caso seja necessário entrar em contacto com a equipa do ensaio (Figura 21).

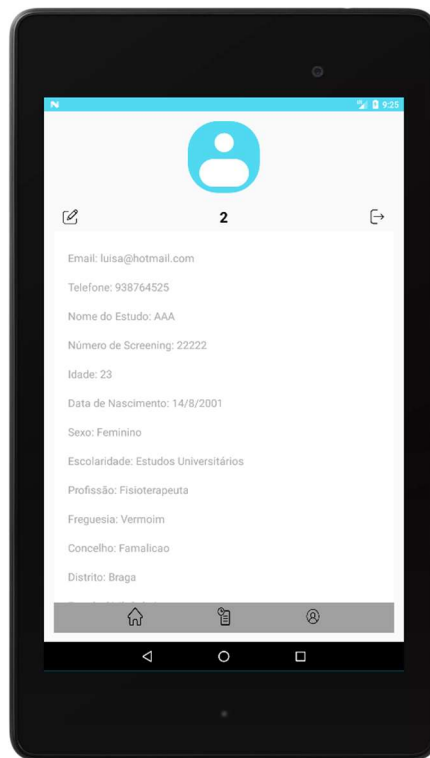


Figura 20- Página do Perfil do Participante.

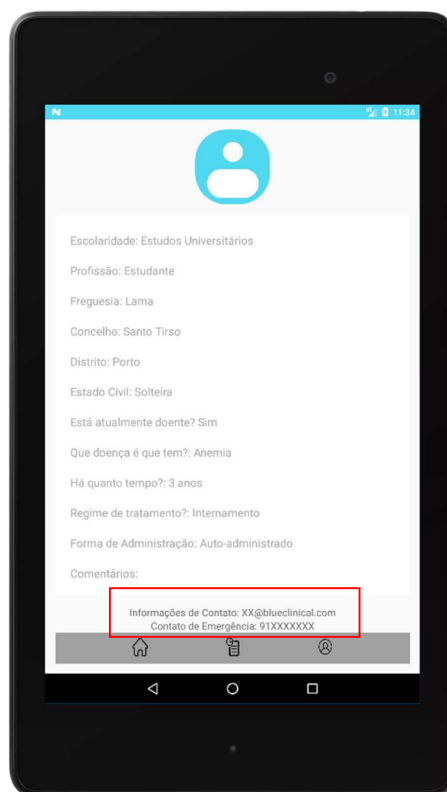


Figura 21- Contactos de Emergência.

Quando o utilizador clica na opção "Editar Perfil", é direcionado para uma nova página que exhibe as mesmas informações do perfil, mas com a possibilidade de editar alguns campos específicos (Figura 22). Entre as informações que podem ser alteradas estão o número de telemóvel, a escolaridade, a profissão, a freguesia, o concelho, o distrito, o estado civil, se apresenta alguma patologia, a forma de administração do questionário e quaisquer comentários adicionais.

As restantes informações não podem ser editadas, por se tratar de dados importantes atribuídos pela equipa de investigação para identificar o participante no estudo e por essa razão não devem ser alterados ao longo do ensaio clínico.

No final da página, existem dois botões: um para Guardar as alterações e outro para Cancelar. Se o utilizador optar por guardar as informações editadas, será redirecionado de volta para a página do perfil, onde os campos aparecerão atualizados com os novos dados.

Além disso, ao guardar, os campos correspondentes no *Firestore* também são atualizados para refletir as alterações feitas pelo utilizador. Se o utilizador escolher cancelar, as alterações não serão guardadas, e ele será levado de volta à página do perfil sem qualquer modificação.

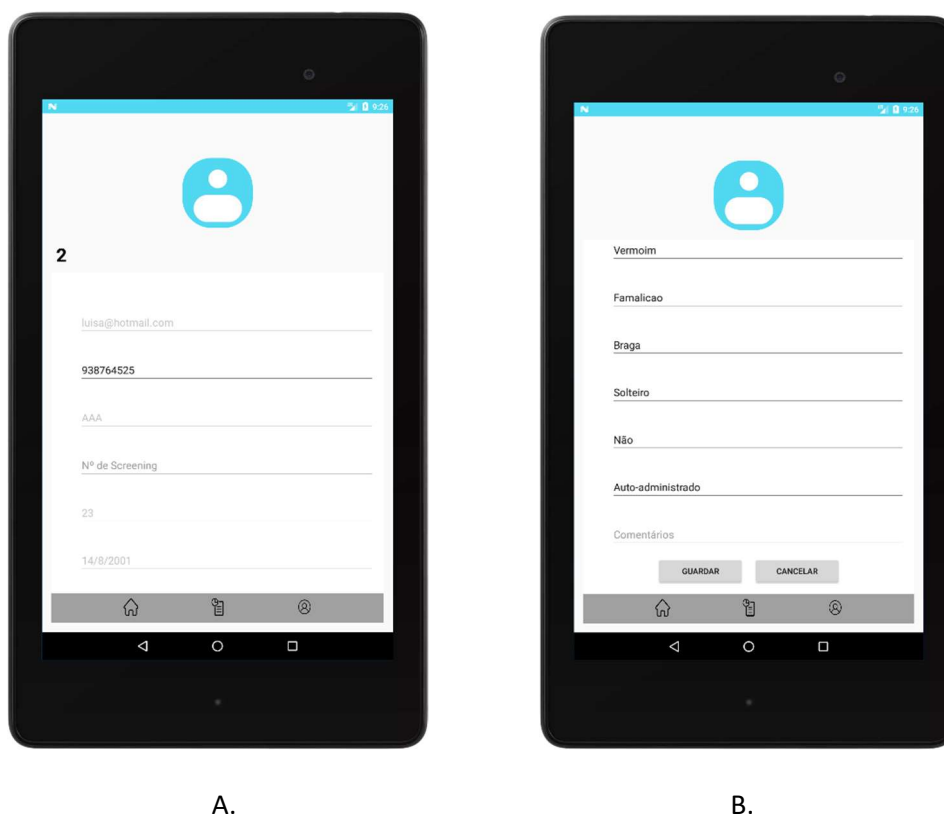


Figura 22- Página de Editar o Perfil do Participante.

Por fim, a aplicação possui um sistema de notificações integrado (Figura 23), que garante o envio de lembretes diários aos participantes. Todos os dias, às 9 horas da manhã, os utilizadores recebem uma notificação informando que o formulário diário está disponível para preenchimento. Este sistema é gerido através do *Firebase Cloud Messaging* (FCM), que permite o envio de notificações *push* diretamente para os dispositivos dos utilizadores. Dessa forma, o sistema assegura que os participantes sejam lembrados de preencher o formulário de maneira eficiente e regular, contribuindo para uma recolha de dados completa e consistente.

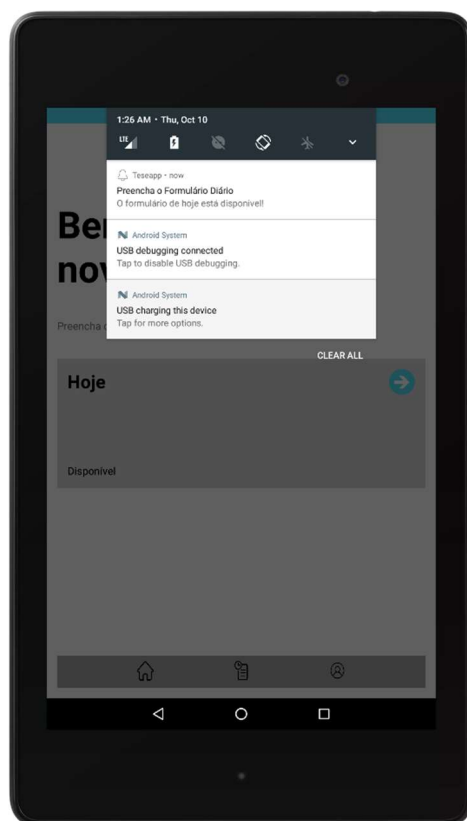
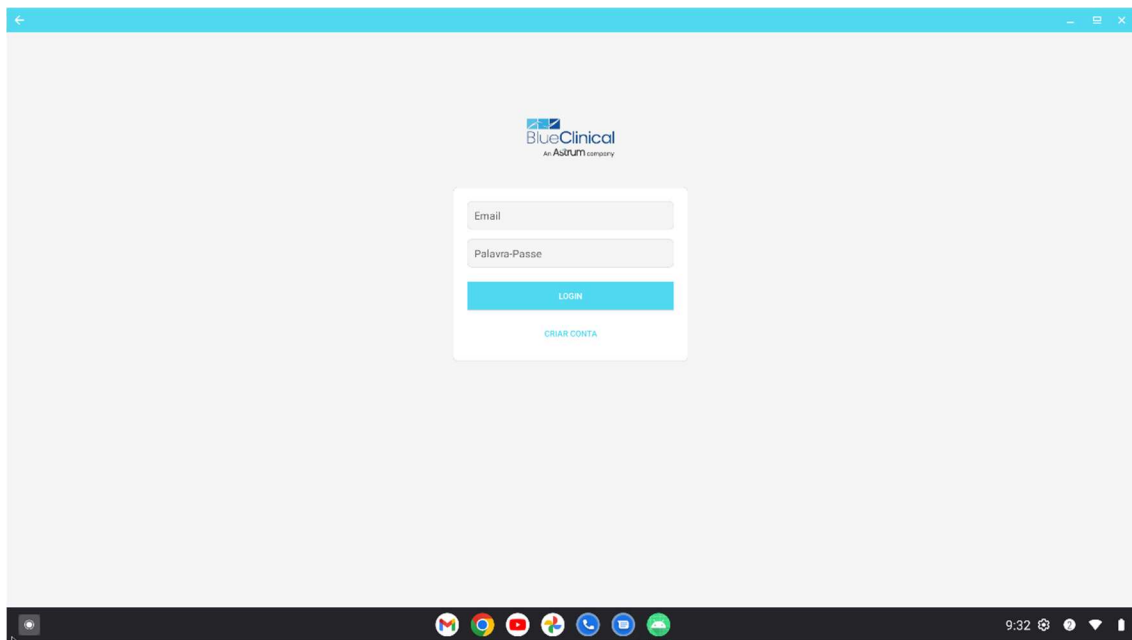


Figura 23- Notificação diária da Aplicação do Participante.

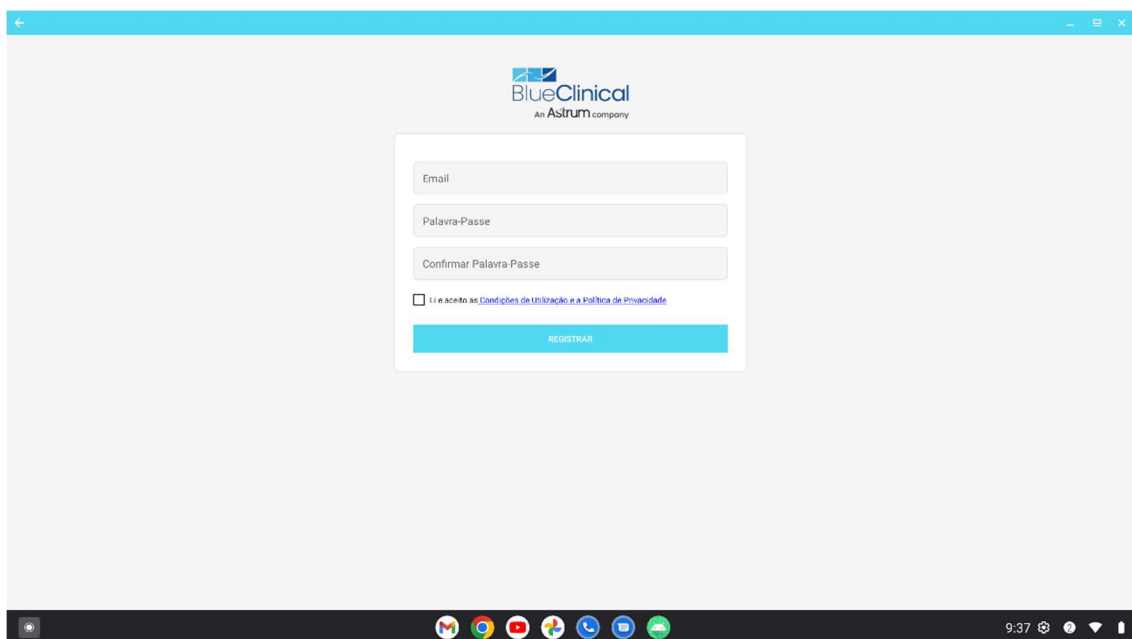
3.6 Aplicação da Equipa de Gestão de Dados

Na aplicação para a equipa de gestão de dados, os utilizadores podem iniciar sessão numa conta existente (Figura 24 A.) ou criar uma nova (Figura 24 B.). Para se registar, é necessário inserir os seguintes parâmetros: e-mail, palavra-passe e confirmar a palavra-passe. Se esses parâmetros forem introduzidos incorretamente ou de forma incompleta, os utilizadores são imediatamente notificados através de alertas diretos, orientando-os para corrigir quaisquer erros antes de

prosseguir. Após um registo bem-sucedido, o utilizador é armazenado com segurança na base de dados *Cloud Firestore*, numa coleção chamada **dmusers**.



A.



B.

Figura 24- Página do *Login* (A) e do *Registo* (B) do utilizador.

Ao iniciar sessão, o utilizador é automaticamente direcionado para a página principal (Figura 25), que apresenta uma lista de todos os participantes do estudo. Esta lista está organizada pelo número de randomização, que é o identificador principal de cada participante no ensaio clínico. Na parte superior da página, encontra-se uma barra de pesquisa que permite ao utilizador procurar diretamente os participantes inserindo o número de randomização correspondente.

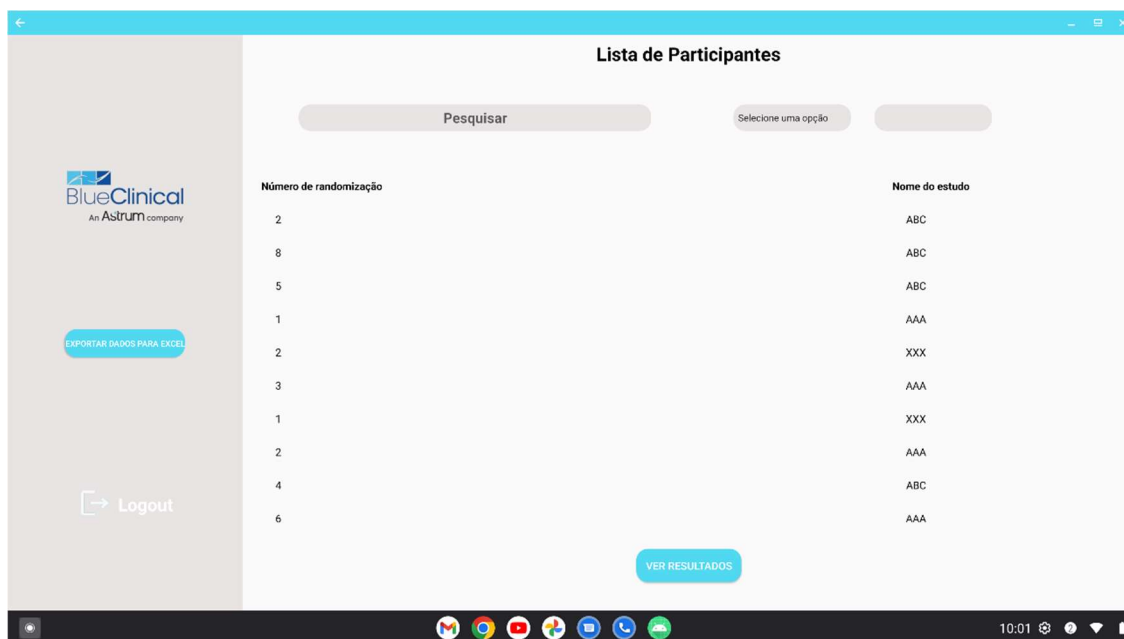


Figura 25- Página principal do utilizador.

Além da barra de pesquisa, a página oferece a opção de aplicar filtros para refinar os resultados da lista. Os filtros disponíveis permitem filtrar os participantes pelo nome do estudo, género e faixa etária. Estes filtros são úteis para realizar comparações entre diferentes grupos de participantes e analisar detalhadamente o estado da qualidade de vida de cada um.

A Figura 26 mostra um exemplo da lista de participantes filtrada pelo Nome do Estudo.

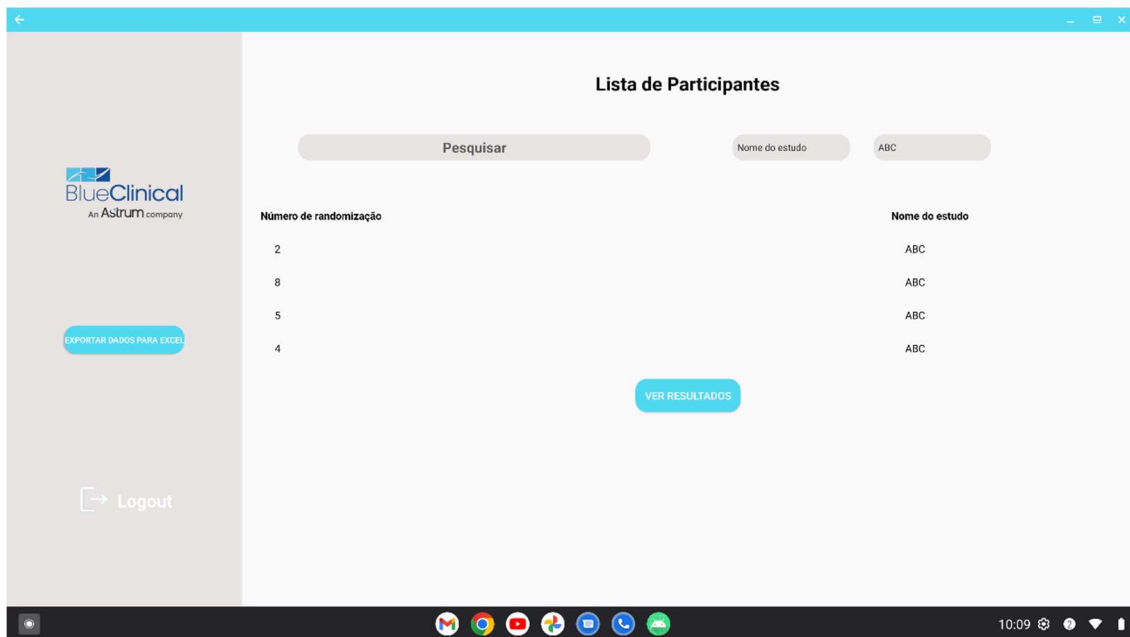


Figura 26- Lista de Participantes filtrada pelo nome do estudo.

Ao escolher um participante, o utilizador é direcionado para uma nova página que exibe alguns dados do participante no lado esquerdo (Figura 27). Apenas são mostrados os dados que não revelam a identidade do sujeito, como o número de randomização, o número de *Screening*, o nome dos estudo, a idade, a data de nascimento, o sexo, a escolaridade, a profissão, freguesia, concelho, distrito, estado civil, se apresenta alguma patologia, o formato o questionário e os comentários, enquanto informações como o e-mail, o número de telemóvel e a data de nascimento foram removidas para garantir a privacidade, estando à luz do RGPD. Além disso, nesta página, é apresentada uma lista de formulários já preenchidos por esse participante, permitindo ao utilizador visualizar as respostas enviadas ao longo do tempo.



Figura 27- Página dos Detalhes do Participante com a Lista de Formulários Preenchidos.

Quando o utilizador clica num formulário, é direcionado para uma página onde pode visualizar os detalhes completos do formulário (Figura 28). Nessa página, são exibidas todas as perguntas do formulário juntamente com as respostas que o participante forneceu. Além disso, são apresentados os resultados do formulário, incluindo uma tabela que mostra os *scores* obtidos em cada um dos quatro domínios da escala. Esses resultados são apresentados em três formatos: resultados brutos, resultados na escala 4-20 e na escala 0-100. Para complementar, há também um gráfico de barras que visualmente representa esses *scores*, facilitando a análise e interpretação dos dados (Figura 29).

Detalhes do formulário

Como avalia a sua qualidade de vida?
2- Má

Até que ponto está satisfeito(a) com a sua saúde?
4- Satisfeito

Em que medida as suas dores (físicas) o(a) impedem de fazer o que precisa de fazer?
2- Pouco

Em que medida precisa de cuidados médicos para fazer a sua vida diária?
3- Nem muito nem pouco

Até que ponto gosta da vida?
2- Pouco

Em que medida sente que a sua vida tem sentido?
3- Nem muito nem pouco

Até que ponto se consegue concentrar?
4- Muito

Figura 28- Página dos Detalhes do Formulário.

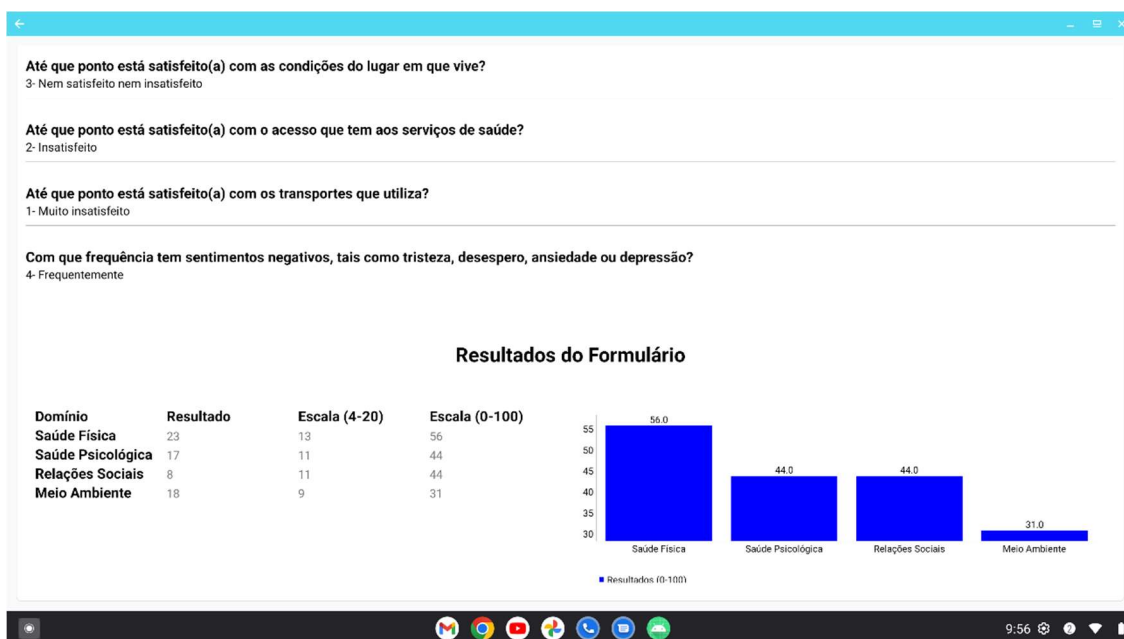


Figura 29- Resultados do Formulário.

Ao retornar à página anterior, o utilizador terá acesso a um botão dedicado que exhibe a evolução dos scores em cada domínio da escala, apresentados de forma visual através de um gráfico de linhas (Figura 30). Este gráfico é uma ferramenta importante para monitorizar as mudanças na qualidade de vida do participante ao longo do tempo.

Cada linha no gráfico é diferenciada por uma cor específica, representando um dos quatro domínios avaliados pela escala: domínio físico, psicológico, social e ambiental. As datas em que

os formulários foram preenchidos são dispostas ao longo do eixo X (horizontal), enquanto os scores para cada domínio são apresentados no eixo Y (vertical), na escala de pontuação de 0-100.

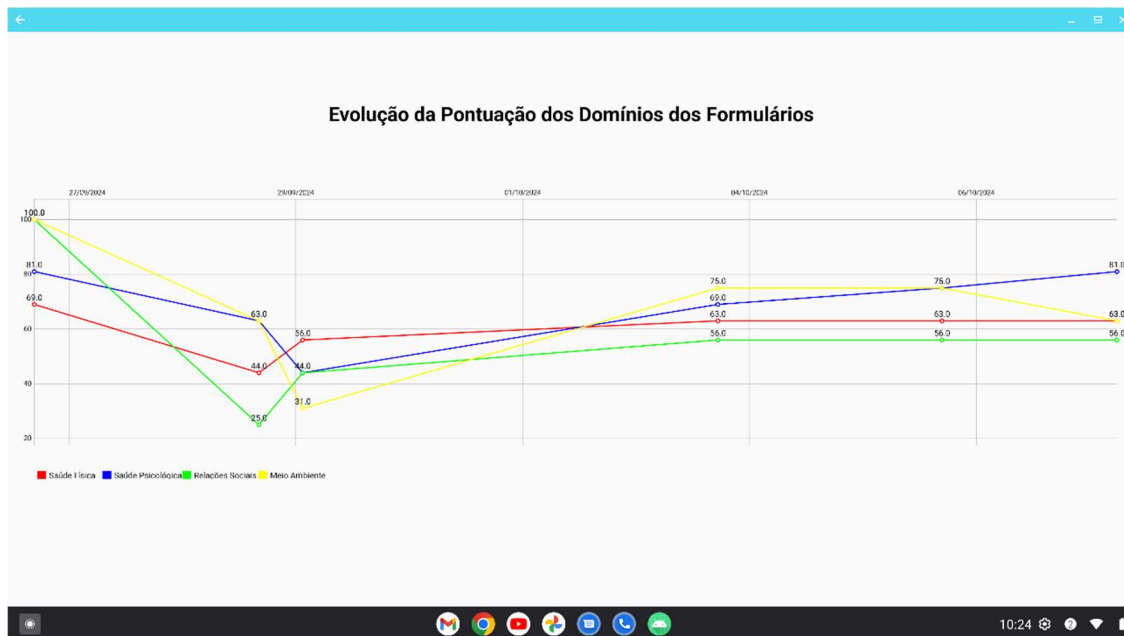


Figura 30- Página do Gráfico da Evolução dos Domínios dos Formulários.

Para além deste botão, a aplicação possui uma funcionalidade que permite gerar um PDF contendo os dados do participante e as suas respostas aos formulários preenchidos (Figura 31). Ao clicar no botão “Exportar PDF”, a aplicação gera automaticamente um documento PDF onde são apresentados os dados pessoais do participante na primeira página. Nas páginas seguintes, são incluídas as respostas de todos os formulários que esse participante já completou. Esta funcionalidade é útil para fornecer um resumo completo das informações recolhidas, facilitando a consulta e o armazenamento dos dados de forma organizada e acessível.

Detalhes do Participante

Número de randomização: 1
 Número de Screening: 33333
 Nome do Estudo: AAA
 Idade: 22
 Sexo: Feminino
 Escolaridade: Estudos Universitários
 Profissão: Estudante
 Freguesia: Lama
 Concelho: Santo Tirso
 Distrito: Porto
 Estado Civil: Solteira
 Está atualmente doente? Sim

Detalhes do Formulário Preenchido a 26/09/2024 16:50

Como avalia a sua qualidade de vida? 5- Muito boa
 Até que ponto está satisfeito(a) com a sua saúde? 5- Muito satisfeito
 Em que medida as suas dores (físicas) o(a) impedem de fazer o que precisa de fazer? 5- MUITÍSSIMO
 Em que medida precisa de cuidados médicos para fazer a sua vida diária? 5- MUITÍSSIMO
 Até que ponto gosta da vida? 5- MUITÍSSIMO
 Em que medida sente que a sua vida tem sentido? 5- MUITÍSSIMO
 Até que ponto se consegue concentrar? 5- MUITÍSSIMO
 Em que medida se sente em segurança na sua vida diária? 5- MUITÍSSIMO
 Em que medida é saudável o seu ambiente físico? 5- MUITÍSSIMO
 Tem energia suficiente para a sua vida diária? 5- Completamente
 É capaz de aceitar a sua aparência física? 5- Completamente

A.

B.

Figura 31- Exemplos de um PDF gerado.

Voltando à página principal, há um botão que permite exportar os dados em formato Excel. Esta funcionalidade produz um arquivo Excel estruturado em duas *worksheets*, facilitando a organização e análise dos dados (Figura 32).

Na primeira *worksheet*, são listadas as informações dos participantes. Cada linha corresponde a um participante adicionado, e as colunas representam os diversos dados recolhidos durante o processo de registo.

A segunda *worksheet* é dedicada aos formulários preenchidos pelos participantes. Aqui, cada linha corresponde a um formulário submetido, e as colunas contêm tanto o resultado a cada uma das perguntas do formulário quanto os *scores* atribuídos para cada domínio avaliado. Essa exportação facilita o acompanhamento dos participantes e dos resultados dos formulários ao longo do ensaio clínico, possibilitando análises e comparações mais profundas com base nos dados disponíveis.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S
	ID do Usuário	Nome do Estudo	Nº de Randomização	Idade	Data de Nascimento	Sexo	Escolaridade	Profissão	Freguesia	Concelho	Distrito	Estado Civil	Esta atualmente doente?	Que doença é que tem?	Há quanto tempo?	Regime de tratamento:	Formato do Questionário	Comentários	
1	Aq5kd59XI	AAA	33333	22	16/10/2001	Feminino	Estudos Universitários	Estudante	Lama	Santo Tirso	Porto	Solteira	Sim	Anemia	3 anos	Internamento	Auto-administrado		
2	XdvWkHZA	AAA	44444	22	15/12/2001	Feminino	Formação pós-graduada	Educadora	Landim	Famalicao	Braga	Solteiro	Não				Auto-administrado		
3	RZQcEXY	AAA	22222	23	14/8/2001	Feminino	Estudos Universitários	Fisioterapeuta	Vermóim	Famalicao	Braga	Solteiro	Não				Auto-administrado		
4	rxVHCqTVA	AAA	77777	23	19/8/2001	Feminino	Estudos Universitários	Engenheiro	Joane	Famalicao	Braga	Solteiro	Não				Auto-administrado		
5																			
6																			
7																			
8																			
9																			

A.

ID do Documento	ID do Usuário	Data e Hora do Preenchimento	Score Físico	Score Psicológico	Score Social	Score Ambiental	Score Total	Questão 1	Questão 2	Questão 3	Questão 4	Questão 5	Questão 6	Questão 7	Questão 8	Questão 9	Questão 10	Questão 11	Questão 12	Questão 13
CDVjS0eq	Aq9kd59XI	29/09/2024 10:33	56	44	44	31	175	2- Má	4- Satisfeit	2- Pouco	3- Nem m. 2- Pouco	3- Nem m. 4- Muito	1- Nada	2- Pouco	4- Bastant	3- Modera	3- Modera	4- E		
NDs6Fdl5	Aq5kd59XI	05/10/2024 23:10	63	75	56	75	269	5- Muito b	1- Muito in	3- Nem m. 3- Nem m. 4- Muito	3- Nem m. 4- Muito	2- Pouco	5- Multissi	3- Modera	4- Bastant	3- Modera	4- E			
Ompz24A	Aq5kd59XI	28/09/2024 16:50	69	81	100	100	350	5- Muito b	5- Muito sa	5- Multissi	5- Multissi	5- Multissi	5- Multissi	5- Multissi	5- Multissi	5- Comple	5- Comple	5- Comple	5- C	
I2BMyX7	Aq5kd59XI	03/10/2024 16:17	63	69	56	75	263	3- Nem bo	3- Nem sa	2- Pouco	3- Nem m. 4- Muito	3- Nem m. 3- Nem m. 3- Nem m. 4- Muito	3- Nem m. 4- Muito	3- Nem m. 4- Muito	3- Nem m. 4- Muito	3- Nem m. 4- Muito	3- Nem m. 4- Muito	3- Nem m. 4- Muito	3- Nem m. 4- Muito	3- Nem m. 4- Muito
lIAGHY0YF	Aq5kd59XI	07/10/2024 18:03	63	81	56	63	263	3- Nem bo	3- Nem sa	2- Pouco	4- Muito	2- Pouco	5- Multissi	4- Muito	5- Multissi	4- Muito	3- Modera	5- Comple	4- Bastant	3- L
linDGsJUX	Aq5kd59XI	28/09/2024 23:51	44	63	25	63	195	1- Muito m	2- Insatisfe	3- Nem m. 2- Pouco	5- Multissi	2- Pouco	4- Muito	3- Nem m. 5- Multissi	1- Nada	4- Bastant	2- Pouco	2- F		
7RNseT9r	XdwWKHZ	07/10/2024 16:33	81	56	81	75	293	4- Boa	4- Satisfeit	1- Nada	1- Nada	4- Muito	4- Muito	3- Nem m. 4- Muito	4- Muito	4- Bastant	3- Modera	3- Modera	5- C	
swfsgYjQ	rlZDqEXYI	07/10/2024 17:22	69	63	75	75	282	3- Nem bo	1- Muito in	2- Pouco	3- Nem m. 4- Muito	3- Nem m. 4- Muito	3- Nem m. 4- Muito	5- Multissi	2- Pouco	3- Modera	4- Bastant	5- Comple	4- E	
gAQIEvz0F	rxVHCqfVI	07/10/2024 17:20	63	44	51	63	201	2- Má	3- Nem sa	2- Pouco	4- Muito	4- Muito	2- Pouco	3- Nem m. 5- Multissi	3- Nem m. 4- Bastant	3- Modera	2- Pouco	2- F		

B.

Figura 32- Exemplo de uma exportação dos dados em Excel.

Por fim, retornando à página principal, ao clicar no botão "Ver Resultados", a aplicação exibe um gráfico de barras que apresenta a pontuação dos diferentes domínios de qualidade de vida, distribuídos por estudo (Figura 33). Cada barra representa um domínio avaliado em cada estudo, permitindo visualizar de forma clara e comparativa o desempenho do participante em cada um desses domínios para os estudos aos quais participou.

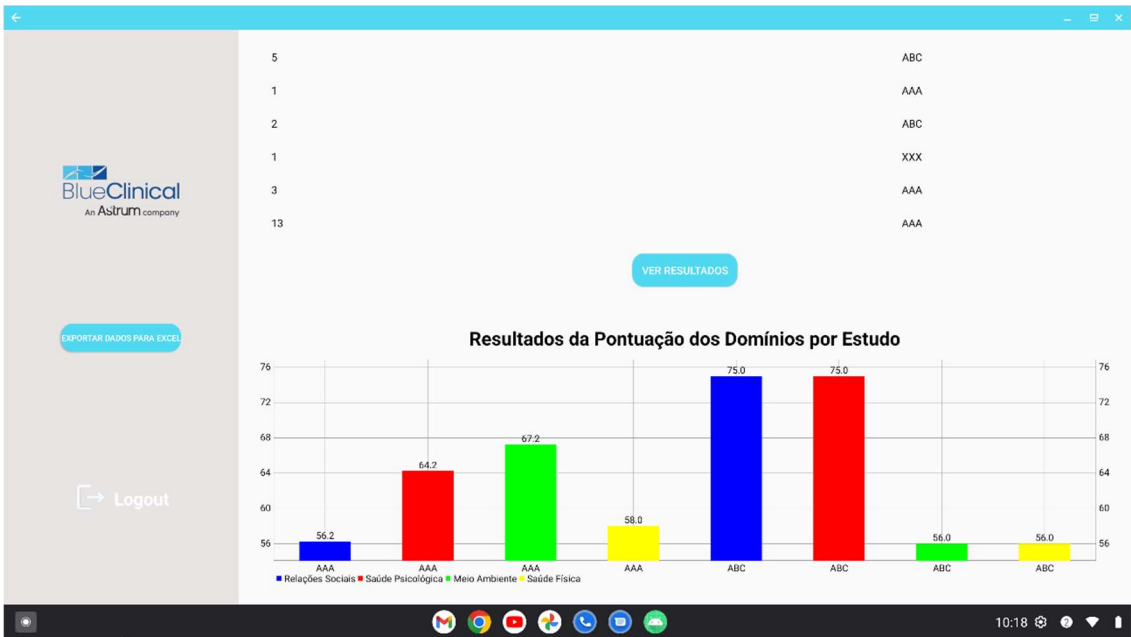


Figura 33- Página do Gráfico da Pontuação dos Domínios por Estudo.

4 Conclusão

Nos ensaios clínicos, a recolha de dados completos, precisos e relevantes é fundamental para avaliar a eficácia das intervenções terapêuticas. O conceito de ePRO destaca-se como uma abordagem de relevo, permitindo que os participantes reportem diretamente os seus sintomas, a sua qualidade de vida e experiências. Neste contexto, o WHOQOL-BREF serve como um instrumento essencial para avaliar a qualidade de vida, abrangendo quatro domínios que impactam o bem-estar dos participantes: a saúde física, saúde psicológica, relações sociais e meio ambiente.

Esta dissertação propôs o desenvolvimento de uma aplicação que possibilita a recolha e o registo de respostas a um formulário que avalia a qualidade de vida dos participantes de um ensaio clínico. Além disso, foi também proposto o desenvolvimento de uma aplicação integrada de desktop que permite a visualização prática e acessível dos dados recolhidos pelos ePROs em dispositivos móveis, proporcionando à equipa de Gestão de Dados Clínicos uma ferramenta eficaz para acompanhamento e gestão dos dados para posterior análise. A dissertação também visou implementar funcionalidades que permitem uma representação gráfica clara dos dados, facilitando a sua interpretação e conclusões. Por fim, foram criadas ferramentas que possibilitam a filtragem dos formulários por estudo, idade e género, bem como a exportação dos dados para análise externa, garantindo que as informações possam ser manipuladas e utilizadas em relatórios.

As duas aplicações foram desenvolvidas, uma para os Participantes em dispositivos móveis e a outra para a Equipa de Gestão de Dados em computadores. Ambas são suportadas pela base de dados Firebase, que permite o armazenamento e a troca de dados. A Aplicação do Participante permite ao utilizador registar-se, efetuar o login, preencher o formulário do dia, visualizar o histórico de formulários preenchidos, consultar o seu perfil, editá-lo e terminar sessão. É importante realçar que cada formulário é composto por 26 questões com várias opções de resposta (escolha única), de acordo com a escala de qualidade de vida WHOQOL-BREF. Por sua vez, o histórico de formulários, lista todos os questionários já preenchidos pelo

participante e ainda permite visualizar em detalhe as respostas dadas em cada um. Para além disso, possui um sistema de notificações que relembra o participante do preenchimento do formulário, contribuindo para uma recolha de dados completa. A Aplicação da Equipa de Gestão de Dados permite ao utilizador registar-se, efetuar o login, visualizar uma lista de todos os participantes, visualizar o gráfico com dados referentes à pontuação por domínios por estudo e exportar os dados dos participantes para Excel. Ao selecionar um participante, os utilizadores podem visualizar as informações do sujeito, incluindo a lista de formulários já preenchidos. A partir desta lista, é possível gerar um PDF com todos os dados do participante e as respostas dos formulários preenchidos. Os utilizadores podem ainda aceder a gráficos da pontuação dos domínios dos formulários.

Desta forma, os objetivos delineados foram alcançados, destacando-se especialmente a necessidade que impulsionou este projeto, entregando à BlueClinical uma solução própria que recolha os dados de cada um dos participantes do ensaio clínico através de uma aplicação móvel e os integre numa aplicação de desktop otimizada para a equipa de Gestão de Dados Clínicos.

No que se refere às perspetivas futuras, existem várias melhorias que podem ser implementadas para otimizar a aplicação, destacando-se a possibilidade de adaptá-la a diferentes tipos de escalas de avaliação além da qualidade de vida. Esta abordagem não só ampliaria a versatilidade da aplicação, mas também aumentaria a sua utilização em contextos variados, permitindo uma recolha de dados mais abrangente e relevante. Para além da adaptação a diferentes escalas, a Aplicação do Participante poderá disponibilizar uma secção com informação relativa as restrições do ensaio, calendarização de visitas clínicas definidas pelo protocolo, um *chat* de comunicação direto com a equipa clínica e uma secção de *report* de efeitos secundários.

A utilização de uma Aplicação do Participante na BlueClinical traz vantagens significativas na condução clínica do ensaio, promovendo uma maior proximidade entre participante e equipa clínica, aumentando a adesão aos procedimentos e ao seguimento clínico do participante.

5 Referências

- [1] EUPATI, “Recolha de dados em ensaios clínicos.” Accessed: Oct. 05, 2024. [Online]. Available: <https://toolbox.eupati.eu/resources/recolha-de-dados-em-ensaios-clinicos/?lang=pt-pt>
- [2] P. Ledesma, “The Evolution of Electronic Patient-Reported Outcomes (ePRO) and Data Collection - Klindat.” Accessed: Oct. 05, 2024. [Online]. Available: <https://www.klindat.com/the-evolution-of-electronic-patient-reported-outcomes-epro-and-data-collection/>
- [3] BlueClinical, “BlueClinical – Ensaios Clínicos / Clinical Trials.” Accessed: Oct. 05, 2024. [Online]. Available: <https://www.blueclinical.com/about-us>
- [4] Astrum, “Who we are - AstrumCRO.” Accessed: Oct. 05, 2024. [Online]. Available: <https://astrumcro.com/who-we-are>
- [5] PwC, “Ensaios clínicos em Portugal,” Feb. 2019, Accessed: Oct. 05, 2024. [Online]. Available: www.pwc.pt/s&cfa
- [6] T. A. Mendes, “Ensaios clínicos em Portugal - Portugal Health Summit - Jornal de Negócios.” Accessed: Oct. 05, 2024. [Online]. Available: <https://www.jornaldenegocios.pt/negocios-iniciativas/portugal-health-summit/detalhe/ensaios-clinicos-em-portugal-numeros-e-respostas-que-sempre-quis-saber>
- [7] E. M. Agency, “Guideline for good clinical practice E6(R2),” 2018.
- [8] World Health Organization, “International Standards for Clinical Trial Registries.” Accessed: Oct. 05, 2024. [Online]. Available: https://www.who.int/health-topics/clinical-trials#tab=tab_1
- [9] Association of Clinical Research Professionals, “The Four Phases of Clinical Trials”.
- [10] AICIB – Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica, “Estudos Clínicos Com Intervenção Ou Ensaios Clínicos.” Accessed: Oct. 05, 2024. [Online]. Available: <https://aicib.pt/investigadores-profissionais-de-saude/investigacao-clinica/estudos-clinicos-com-intervencao-ou-ensaios-clinicos/>
- [11] J. Ferreira, “Definição das fases de desenvolvimento clínico (I-IV) e respetivos objetivos investigacionais,” 2013.
- [12] “The Basics | National Institutes of Health (NIH).” Accessed: Oct. 05, 2024. [Online]. Available: <https://www.nih.gov/health-information/nih-clinical-research-trials-you/basics>

- [13] Food and Drug Administration, "Step 3: Clinical Research | FDA." Accessed: Oct. 05, 2024. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>
- [14] "GENERAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS E8," 1997.
- [15] apifarma, "Ensaio clínicos em Portugal," 2013.
- [16] Jornal Oficial da União Europeia, "REGULAMENTO (UE) N.o 536/2014 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO," Apr. 2014.
- [17] A. F. Vaz, "Responsabilidades dos vários intervenientes."
- [18] V. L. L. Alves, "Elaboração de um protocolo de ensaio clínico: aspectos éticos e científicos," 2012.
- [19] N. Miguel and F. Pires, "Boas Práticas Clínicas-Comparação dos documentos ICH E6(R1) e Documento das Américas Título de Especialista em Assuntos Regulamentares Ordem dos Farmacêuticos".
- [20] A. Pais, "Preenchimento, correção e controlo dos Formulários de Registo de Dados."
- [21] M. Monteiro *et al.*, "EXIGÊNCIAS REGULAMENTARES NA IMPLEMENTAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS DA INICIATIVA DO INVESTIGADOR," 2020.
- [22] INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, "STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS," 1998.
- [23] S. Vahedi, "World Health Organization Quality-of-Life Scale (WHOQOL-BREF): Analyses of Their Item Response Theory Properties Based on the Graded Responses Model," *Iranian J Psychiatry*, vol. 5, p. 4, 2010, Accessed: Oct. 05, 2024. [Online]. Available: www.tums.ac.ir
- [24] C. Acquadro *et al.*, "Incorporating the patient's perspective into drug development and communication: an ad hoc task force report of the Patient-Reported Outcomes (PRO) Harmonization Group meeting at the Food and Drug Administration, February 16, 2001," *Value Health*, vol. 6, no. 5, pp. 522–531, 2003, doi: 10.1046/J.1524-4733.2003.65309.X.
- [25] K. L. Wharton, "The Person With Cancer and Quality of Life," *Oncologist*, vol. 7, no. 4, pp. 383–383, Aug. 2002, doi: 10.1634/theoncologist.7-4-383.
- [26] F. Efficace *et al.*, "Beyond the development of health-related quality-of-life (HRQOL) measures: a checklist for evaluating HRQOL outcomes in cancer clinical trials--does HRQOL evaluation in prostate cancer research inform clinical decision making?," *J Clin Oncol*, vol. 21, no. 18, pp. 3502–3511, Sep. 2003, doi: 10.1200/JCO.2003.12.121.

- [27] D. A. Revicki *et al.*, "Recommendations on health-related quality of life research to support labeling and promotional claims in the United States," *Qual Life Res*, vol. 9, no. 8, pp. 887–900, 2000, doi: 10.1023/A:1008996223999.
- [28] C. F. Snyder *et al.*, "Implementing patient-reported outcomes assessment in clinical practice: a review of the options and considerations," *Qual Life Res*, vol. 21, no. 8, pp. 1305–1314, Oct. 2012, doi: 10.1007/S11136-011-0054-X.
- [29] M. Calvert, J. Blazeby, D. G. Altman, D. A. Revicki, D. Moher, and M. D. Brundage, "Reporting of Patient-Reported Outcomes in Randomized Trials: The CONSORT PRO Extension," *JAMA*, vol. 309, no. 8, pp. 814–822, Feb. 2013, doi: 10.1001/JAMA.2013.879.
- [30] P. M. Fayers, P. Hopwood, A. Harvey, D. J. Girling, D. Machin, and R. Stephens, "Quality of life assessment in clinical trials—guidelines and a checklist for protocol writers: the U.K. Medical Research Council experience," *Eur J Cancer*, vol. 33, no. 1, pp. 20–28, Jan. 1997, doi: 10.1016/S0959-8049(96)00412-1.
- [31] A. Gnanasakthy and C. R. DeMuro, "The Limitations of EQ-5D as a Clinical Outcome Assessment Tool," *Patient*, vol. 17, no. 3, pp. 215–217, May 2024, doi: 10.1007/S40271-024-00683-W/METRICS.
- [32] "EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life," *Health Policy*, vol. 16, no. 3, pp. 199–208, 1990, doi: 10.1016/0168-8510(90)90421-9.
- [33] J. W. Varni, M. Seid, and P. S. Kurtin, "PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations," *Med Care*, vol. 39, no. 8, pp. 800–812, Aug. 2001, doi: 10.1097/00005650-200108000-00006.
- [34] J. Richardson, A. Iezzi, M. A. Khan, and A. Maxwell, "Validity and reliability of the Assessment of Quality of Life (AQoL)-8D multi-attribute utility instrument," *Patient*, vol. 7, no. 1, pp. 85–96, 2014, doi: 10.1007/S40271-013-0036-X.
- [35] N. K. Aaronson, "Quality of life assessment in clinical trials: Methodologic issues," *Control Clin Trials*, vol. 10, no. 4 SUPPL. 1, pp. 195–208, 1989, doi: 10.1016/0197-2456(89)90058-5.
- [36] N. Bolger, A. Davis, and E. Rafaeli, "Diary methods: capturing life as it is lived," *Annu Rev Psychol*, vol. 54, pp. 579–616, 2003, doi: 10.1146/ANNUREV.PSYCH.54.101601.145030.
- [37] J. R. Kirwan, J. F. Fries, S. Hewlett, and R. H. Osborne, "Patient Perspective: Choosing or Developing Instruments," *J Rheumatol*, vol. 38, no. 8, pp. 1716–1719, Aug. 2011, doi: 10.3899/JRHEUM.110390.

- [38] A. Harper *et al.*, "Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group," *Psychol Med*, vol. 28, no. 3, pp. 551–558, May 1998, doi: 10.1017/S0033291798006667.
- [39] B. Jikamo, M. Adefris, T. Azale, and K. Alemu, "Cultural adaptation and validation of the Sidamic version of the World Health Organization Quality-of-Life-Bref Scale measuring the quality of life of women with severe preeclampsia in southern Ethiopia, 2020," *Health Qual Life Outcomes*, vol. 19, no. 1, pp. 1–9, Dec. 2021, doi: 10.1186/S12955-021-01872-Z/TABLES/1.
- [40] R. E. O'Carroll, K. Smith, M. Couston, J. A. Cossar, and P. C. Hayes, "A comparison of the WHOQOL-100 and the WHOQOL-BREF in detecting change in quality of life following liver transplantation," *Qual Life Res*, vol. 9, no. 1, pp. 121–124, 2000, doi: 10.1023/A:1008901320492.
- [41] Heartbeat Medical, "WHOQOL-BREF." Accessed: Oct. 05, 2024. [Online]. Available: <https://heartbeat-med.com/resources/whoqol-bref/>
- [42] V. Nørholm and P. Bech, "The WHO Quality of Life (WHOQOL) Questionnaire: Danish validation study," *Nord J Psychiatry*, vol. 55, no. 4, pp. 229–235, 2001, doi: 10.1080/080394801681019075.
- [43] C. Y. Lin, T. Y. Lee, Z. J. Sun, Y. C. Yang, J. S. Wu, and H. T. Ou, "Development of diabetes-specific quality of life module to be in conjunction with the World Health Organization quality of life scale brief version (WHOQOL-BREF)," *Health Qual Life Outcomes*, vol. 15, no. 1, Aug. 2017, doi: 10.1186/s12955-017-0744-3.
- [44] WORLD HEALTH ORGANIZATION, "WHOQOL-BREF - INTRODUCTION, ADMINISTRATION, SCORING AND GENERIC VERSION OF THE ASSESSMENT," 1996.
- [45] C. Geoghegan *et al.*, "Learning from patient and site perspectives to develop better digital health trials: Recommendations from the Clinical Trials Transformation Initiative," 2020, doi: 10.1016/j.conctc.2020.100636.
- [46] S. Chettri, V. Wang, E. A. Balkin, M. F. Rayo, and C. N. Lee, "Development of a Mobile App for Clinical Research: Challenges and Implications for Investigators," *JMIR Mhealth Uhealth*, vol. 10, no. 4, Apr. 2022, doi: 10.2196/32244.
- [47] J. M. J. Paulissen *et al.*, "Performance and usability evaluation of a mobile health data capture application in clinical cancer trials follow-up," *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol*, vol. 24, p. 107, Dec. 2022, doi: 10.1016/J.TIPSRO.2022.10.005.
- [48] H. Salmani, S. Nasiri, and M. Ahmadi, "The advantages, disadvantages, threats, and opportunities of electronic patient-reported outcome systems in cancer: A systematic review," *Digit Health*, vol. 10, Jan. 2024, doi: 10.1177/20552076241257146.

- [49] J. Meirte *et al.*, “Benefits and Disadvantages of Electronic Patient-reported Outcome Measures: Systematic Review”, doi: 10.2196/15588.
- [50] Crucial Data Solutions, “6 Benefits of Using a Mobile App in Clinical Trials.” Accessed: Oct. 05, 2024. [Online]. Available: <https://crucialdatasolutions.com/blog/benefits-of-mobile-app-in-clinical-trials/>
- [51] T. Weldring and S. M. S. Smith, “Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs),” *Health Serv Insights*, vol. 6, no. 6, p. 61, 2013, doi: 10.4137/HSI.S11093.
- [52] S. C. Rivera, D. G. Kyte, O. L. Aiyegbusi, A. L. Slade, C. McMullan, and M. J. Calvert, “The impact of patient-reported outcome (PRO) data from clinical trials: A systematic review and critical analysis,” *Health Qual Life Outcomes*, vol. 17, no. 1, Oct. 2019, doi: 10.1186/s12955-019-1220-z.
- [53] S. J. Coons, S. Eremenco, J. J. Lundy, P. O’Donohoe, H. O’Gorman, and W. Malizia, “Capturing Patient-Reported Outcome (PRO) Data Electronically: The Past, Present, and Promise of ePRO Measurement in Clinical Trials,” Aug. 11, 2015, *Springer International Publishing*. doi: 10.1007/s40271-014-0090-z.
- [54] S. C. Rivera, D. G. Kyte, O. L. Aiyegbusi, A. L. Slade, C. McMullan, and M. J. Calvert, “The impact of patient-reported outcome (PRO) data from clinical trials: A systematic review and critical analysis,” *Health Qual Life Outcomes*, vol. 17, no. 1, pp. 1–19, Oct. 2019, doi: 10.1186/S12955-019-1220-Z/TABLES/5.
- [55] Android Developers, “Download Android Studio & App Tools.” Accessed: Oct. 05, 2024. [Online]. Available: <https://developer.android.com/studio?hl=en>
- [56] Firebase, “Google’s Mobile and Web App Development Platform.” Accessed: Oct. 05, 2024. [Online]. Available: <https://firebase.google.com/?hl=pt-br>

Anexos

Anexo A. Escala WHOQOL-BREF em Português

WHOQOL-BREF



ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Coordenador: Prof. Doutor Adriano Vaz Serra (adrianovs@netvisao.pt)



FACULDADE DE PSICOLOGIA E DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Coordenadora: Prof. Doutora Maria Cristina Canavaro (mccanavaro@fpce.uc.pt)

	Equações para calcular a pontuação dos domínios	Resultados	Resultados transformados	
			4-20	0-100
Domínio 1	$(6-Q3) + (6-Q4) + Q10 + Q15 + Q16 + Q17 + Q18$ $\square + \square + \square + \square + \square + \square + \square$			
Domínio 2	$Q5 + Q6 + Q7 + Q11 + Q19 + (6-Q26)$ $\square + \square + \square + \square + \square + \square$			
Domínio 3	$Q20 + Q21 + Q22$ $\square + \square + \square$			
Domínio 4	$Q8 + Q9 + Q12 + Q13 + Q14 + Q23 + Q24 + Q25$ $\square + \square + \square + \square + \square + \square + \square + \square$			

This translation was not created by the World Health Organization (WHO). WHO is not responsible for the content or accuracy of this translation. In the event of any inconsistency between the English and the translated version, the original English version shall be the binding and authentic version.

DADOS PESSOAIS

A1 Idade anos **A2** Data de Nascimento / /

A3 Sexo Masculino
 Feminino

A4 Escolaridade	Não sabe ler nem escrever	<input type="text"/>
	Sabe ler e/ou escrever	<input type="text"/>
	1 ^o -4 ^o anos	<input type="text"/>
	5 ^o -6 ^o anos	<input type="text"/>
	7 ^o -9 ^o anos	<input type="text"/>
	10 ^o -12 ^o anos	<input type="text"/>
	Estudos Universitários	<input type="text"/>
Formação pós-graduada	<input type="text"/>	

A5 Profissão

A6.1 Freguesia
A6.2 Concelho
A6.3 Distrito

A7 Estado Civil	Solteiro(a)	<input type="text"/>
	Casado(a)	<input type="text"/>
	União de facto	<input type="text"/>
	Separado(a)	<input type="text"/>
	Divorciado(a)	<input type="text"/>
	Viúvo(a)	<input type="text"/>

B1a Está actualmente doente? Sim Não

B1b Que doença é que tem?

B2 Há quanto tempo?

B3 Regime de tratamento? Internamento Consulta Externa Sem tratamento

C. Forma de administração do questionário

1. Auto-administrado
2. Assistido pelo entrevistador
3. Administrado pelo entrevistador

D. Tem alguns comentários a fazer a este estudo?

OBRIGADO PELA SUA AJUDA!

Instruções

Este questionário procura conhecer a sua qualidade de vida, saúde, e outras áreas da sua vida.

Por favor, responda a todas as perguntas. Se não tiver a certeza da resposta a dar a uma pergunta, escolha a que lhe parecer mais apropriada. Esta pode muitas vezes ser a resposta que lhe vier primeiro à cabeça.

Por favor, tenha presente os seus padrões, expectativas, alegrias e preocupações. Pedimos-lhe que tenha em conta a sua vida nas duas últimas semanas.

Por exemplo, se pensar nestas duas últimas semanas, pode ter que responder à seguinte pergunta:

	Nada	Pouco	Moderadamente	Bastante	Completamente
Recebe das outras pessoas o tipo de apoio que necessita?	1	2	3	4	5

Deve pôr um círculo à volta do número que melhor descreve o apoio que recebeu das outras pessoas nas duas últimas semanas. Assim, marcaria o número 4 se tivesse recebido bastante apoio, ou o número 1 se não tivesse tido nenhum apoio dos outros nas duas últimas semanas.

Por favor leia cada pergunta, veja como se sente a respeito dela, e ponha um círculo à volta do número da escala para cada pergunta que lhe parece que dá a melhor resposta.

		Muito má	Má	Nem boa nem má	Boa	Muito boa
1 (G1)	Como avalia a sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5

		Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
2 (G4)	Até que ponto está satisfeito(a) com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As perguntas seguintes são para ver até que ponto sentiu certas coisas nas duas últimas semanas.

		Nada	Pouco	Nem muito nem pouco	Muito	Muitíssimo
3 (F1.4)	Em que medida as suas dores (físicas) o(a) impedem de fazer o que precisa de fazer?	1	2	3	4	5
4 (F11.3)	Em que medida precisa de cuidados médicos para fazer a sua vida diária?	1	2	3	4	5
5 (F4.1)	Até que ponto gosta da vida?	1	2	3	4	5
6 (F24.2)	Em que medida sente que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7 (F5.3)	Até que ponto se consegue concentrar?	1	2	3	4	5
8 (F16.1)	Em que medida se sente em segurança na sua vida diária?	1	2	3	4	5
9 (F22.1)	Em que medida é saudável o seu ambiente físico?	1	2	3	4	5

As seguintes perguntas são para ver até que ponto experimentou ou foi capaz de fazer certas coisas nas duas últimas semanas.

		Nada	Pouco	Moderadamente	Bastante	Completamente
10 (F2.1)	Tem energia suficiente para a sua vida diária?	1	2	3	4	5
11 (F7.1)	É capaz de aceitar a sua aparência física?	1	2	3	4	5
12 (F18.1)	Tem dinheiro suficiente para satisfazer as suas necessidades?	1	2	3	4	5
13 (F20.1)	Até que ponto tem fácil acesso às informações necessárias para organizar a sua vida diária?	1	2	3	4	5
14 (F21.1)	Em que medida tem oportunidade para realizar actividades de lazer?	1	2	3	4	5

		Muito má	Má	Nem boa nem má	Boa	Muito boa
15 (F9.1)	Como avalia a sua mobilidade [capacidade para se movimentar e deslocar por si próprio(a)]?	1	2	3	4	5

As perguntas que se seguem destinam-se a avaliar se se sentiu bem ou satisfeito(a) em relação a vários aspectos da sua vida nas duas últimas semanas.

		Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
16 (F3.3)	Até que ponto está satisfeito(a) com o seu sono?	1	2	3	4	5
17 (F10.3)	Até que ponto está satisfeito(a) com a sua capacidade para desempenhar as actividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18 (F12.4)	Até que ponto está satisfeito(a) com a sua capacidade de trabalho?	1	2	3	4	5
19 (F6.3)	Até que ponto está satisfeito(a) consigo próprio(a)?	1	2	3	4	5
20 (F13.3)	Até que ponto está satisfeito(a) com as suas relações pessoais?	1	2	3	4	5
21 (F15.3)	Até que ponto está satisfeito(a) com a sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22 (F14.4)	Até que ponto está satisfeito(a) com o apoio que recebe dos seus amigos?	1	2	3	4	5
23 (F17.3)	Até que ponto está satisfeito(a) com as condições do lugar em que vive?	1	2	3	4	5
24 (F19.3)	Até que ponto está satisfeito(a) com o acesso que tem aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25 (F23.3)	Até que ponto está satisfeito(a) com os transportes que utiliza?	1	2	3	4	5

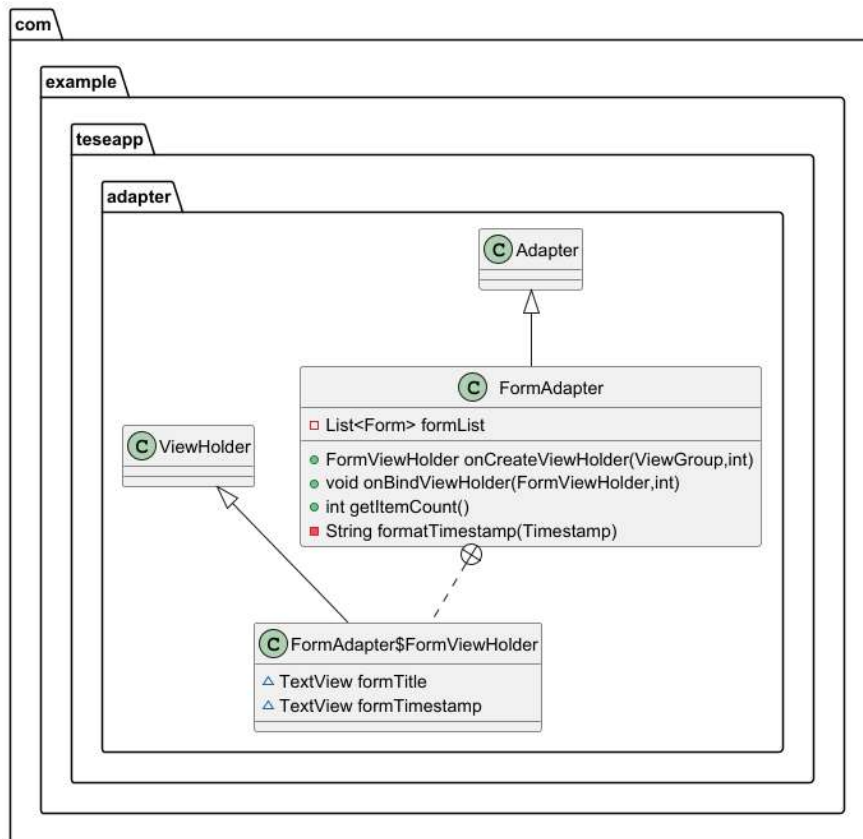
A pergunta que se segue refere-se à frequência com que sentiu ou experimentou certas coisas nas duas últimas semanas.

		Nunca	Poucas vezes	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
26 (F8.1)	Com que frequência tem sentimentos negativos, tais como tristeza, desespero, ansiedade ou depressão?	1	2	3	4	5

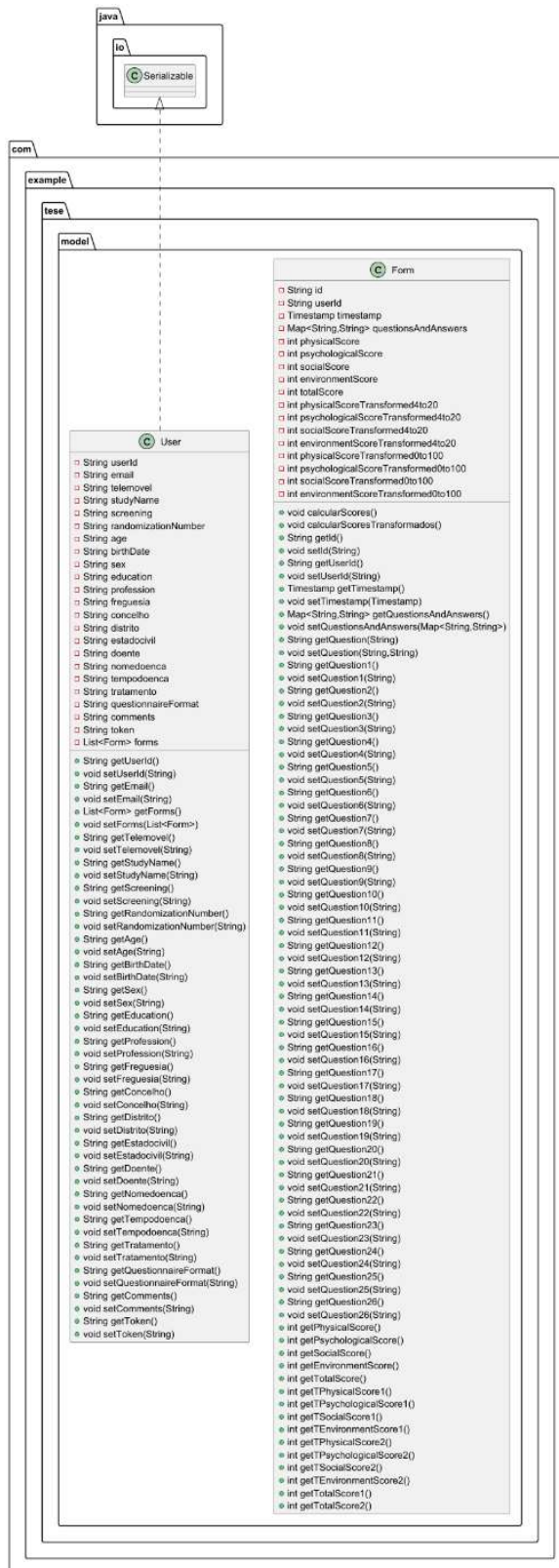
Anexo B. Diagrama de Classe UML do *Package Model* da Aplicação do Participante



Anexo D. Diagrama de Classe UML do *Package Adapter* da Aplicação do Participante



Anexo E. Diagrama de Classe UML do *Package Model* da Aplicação da Equipa de Gestão de Dados



Anexo G. Diagrama de Classe UML do *Package Adapter* da Aplicação da Equipa de Gestão de Dados

