

Manual de boas práticas para a transferência de tecnologia no setor dos dispositivos médicos de base tecnológica



MDevNet

TRANSFERÊNCIA DO CONHECIMENTO
CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO

 **Fraunhofer**
PORTUGAL

Manual de boas práticas para a transferência de tecnologia no setor dos dispositivos médicos de base tecnológica

Criado e produzido por:



Cofinanciado por:



UNIÃO EUROPEIA
Fundo Europeu
de Desenvolvimento Regional

Conteúdos

05	Introdução: Projeto MDevNet
06	Enquadramento
06	Legislação na União Europeia
06	Legislação de Dispositivos Médicos
06	• <i>Legislação Atual e Cessante</i>
07	• <i>Legislação: Necessidade de Mudança</i>
07	Medical Device Regulation (MDR): A Solução
08	Transição: da Diretiva ao Regulamento
09	Dispositivos Médicos: Novas Definições
11	Diferentes Legislações Internacionais
11	International Medical Device Regulators Forum
12	• <i>Estados Unidos da América</i>
13	Comparação FDA & MDR
15	Âmbito dos Dispositivos Médicos
15	Stakeholders e a Sua Importância
15	• <i>Terminologia</i>
15	• <i>Key Stakeholders</i>
16	• <i>Outros Stakeholders</i>
16	• <i>Stakeholders em Portugal</i>
17	Aspetos Clínicos e Software Enquanto Dispositivo Médico
17	• <i>Terminologia</i>
18	• <i>Classificação de Dispositivos Médicos</i>
19	• <i>Breve Clarificação Sobre o Software Enquanto Dispositivo Médico</i>
20	• <i>Exemplos Sobre o Software Enquanto Dispositivo Médico [32]</i>
21	• <i>Sobre as Alterações ao Software Enquanto Dispositivo Médico [33]</i>
22	• <i>O Software Enquanto Dispositivo Médico na EU MDR</i>
23	Procedimentos e Fluxos de Trabalho
23	Obtenção da marcação CE: Definições
24	Marcação CE: Passos Gerais para Certificação [35]
26	• <i>Requisitos Gerais</i>
28	Fluxo de Trabalho na União Europeia [38]
29	• <i>Dispositivos Médicos de Classe I (Auto Certificado)</i>
29	• <i>Dispositivos Médicos de Classe I (Estéril, de Medição ou Cirúrgico Reutilizável), Classe IIa, IIb e III</i>
30	Sobre os Sistemas de Gestão da Qualidade
32	Sobre o Sistema de Gestão de Risco
33	Investigação Clínica
33	• <i>A importância das Normas ISO</i>
34	• <i>Normas Harmonizadas [55]</i>
34	• <i>Avaliação Clínica segundo a MDR</i>
36	• <i>Sobre a Investigação Clínica com Dispositivos Experimentais [60]</i>
37	• <i>Revisão da Avaliação Clínica pelo Organismo Notificado</i>

38	Princípio de Conformidade, Monitorização de Mercado e Transparência
38	Princípio de Conformidade [62]
38	Monitorização do Mercado
38	• Terminologia
39	• Orientações Gerais
41	• Monitorização Pós-Comercialização
41	• Acompanhamento Clínico Pós-Comercialização (ACPC)
42	Transparência
42	• EUDAMED
43	Boas Práticas: Síntese
43	Aspetos importantes a ter em conta quanto à indústria e mercado dos Dispositivos Médicos
45	Desenvolvimento e execução de um bom plano de Monitorização Pós-Comercialização e de Acompanhamento Clínico Pós-Comercialização
46	Importância dos critérios de usabilidade no desenvolvimento de Dispositivos Médicos
52	Conclusões e Recomendações Finais
53	Referências
69	Anexos
69	Anexo I – Legislação e Certificação de Outros Países
69	• Austrália
70	• Brasil
71	• Canadá
73	• China
74	• Japão
75	• Rússia
77	• Singapura
78	• Coreia do Sul
80	Anexo II – Grupos Relevantes de Normas ISO
80	• <i>Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives</i>
80	• <i>Biological Evaluation of medical devices</i>
81	• <i>In vitro diagnostic medical devices</i>
81	• <i>Labelling and packaging for medical devices and clinical laboratory testing</i>
82	Anexo III – Outros Stakeholders segundo a MDR
83	Anexo IV – Rotulagem Online e Identificação Única de Dispositivo (UDI) [166]
83	• <i>Identificação Única de Dispositivo</i>
83	• <i>Sobre a rotulagem online dos dispositivos</i>

Introdução:

Projeto MDevNet

Na Europa, as empresas são confrontadas com mudanças significativas no capítulo regulamentar com a aprovação pela União Europeia da Medical Device Regulation (MDR), que requer um maior nível de conformidade e exige um maior nível de segurança para o utilizador.

Este cenário tem um impacto significativo na transferência de conhecimento e na inovação, dado que as empresas europeias precisam de investir mais esforço na obtenção de mais evidências clínicas quer para novos produtos, quer para os existentes, de modo a cumprir os novos requisitos regulamentares, e terão ainda que preparar melhores e mais acessíveis dossiers regulamentares para as entidades reguladoras, que irão estar mais competentes e pressionantes.

Neste contexto, estão as empresas portuguesas que, adicionalmente, têm de lidar com obstáculos no próprio sistema nacional de inovação, nomeadamente: lacunas em recursos humanos qualificados; indefinição dos processos de valorização económica dos resultados de investigação; reduzida experiência na organização de desenvolvimento colaborativo e existência de poucos agentes envolvidos nos processos de certificação, tornando-os desconhecidos e inacessíveis à maioria dos atores envolvidos na sua criação e desenvolvimento.

Para apoiar as empresas portuguesas na adaptação às novas regras e a inovar na área dos dispositivos médicos, o projeto MDevNet reuniu feedback de peritos e entidades com experiência nos processos de investigação, desenvolvimento, certificação e comercialização de dispositivos médicos, e lança o presente manual de boas práticas com vista a promover o acesso a informação fundamental para as entidades envolvidas, ou com pretensões de se envolverem, nestes processos.

Mais concretamente, este manual sintetiza a informação constante na MDR; o contexto legislativo relevante; procura clarificar os passos necessários à certificação de um dispositivo médico e ainda chamar à atenção algumas boas práticas relevantes para as várias entidades envolvidas nos processos de inovação na área dos dispositivos médicos, estando por isso organizado da seguinte forma:

- Enquadramento
- Diferentes Legislações Internacionais
- Âmbito dos Dispositivos Médicos
- Procedimentos e Fluxos de Trabalho
- Princípio de Conformidade, Monitorização de Mercado e Transparência
- Boas Práticas: Síntese

Enquadramento

LEGISLAÇÃO NA UNIÃO EUROPEIA

Na União Europeia existem vários tipos de atos legislativos, postos em prática com a finalidade de serem alcançados todos os objetivos estabelecidos nos tratados: regulamentos, diretivas, decisões, recomendações e pareceres [1].

Regulamento: ato legislativo vinculativo, aplicável em todos os seus elementos em todos os estados-membros, sendo, por isso, um conjunto de regras a serem respeitadas e cumpridas.

Diretiva: ato legislativo não vinculativo que estabelece um objetivo geral que todos os estados-membros devem alcançar, funcionando, assim, como um guia, sobre o qual os países se devem basear ao elaborar a sua própria legislação.

No caso da Medical Device Regulation (MDR), tal como o próprio nome indica, estamos perante um regulamento, pelo que se trata de um ato legislativo vinculativo, isto é, de carácter obrigatório, impondo, por isso, uma obrigação legal aos seus destinatários. Este carácter obrigatório é uma novidade em relação à anterior Diretiva – Medical Devices Directive (MDD) – que funcionava como um ato legislativo não vinculativo que cada país teria liberdade para adaptar ao elaborar a sua própria legislação. Esta alteração veio a uniformizar a legislação a nível europeu.

LEGISLAÇÃO DE DIPOSITIVOS MÉDICOS

Legislação Atual e Cessante

O mercado de dispositivos médicos na Europa vinha a ser regulado por três diretivas europeias centrais para os dispositivos médicos:

- **Council Directive 93/42/EEC**, ou *Medical Devices Directive* (MDD), em vigor desde 1993, que sofreu a sua última modificação em setembro de 2017, passando a ser **Directive 2007/47/EC**, sendo esta a sua última revisão [2];
- **Council Directive 90/385/EEC**, ou *Active Implantable Medical Devices Directive* (AIMDD), em vigor desde 1990, que sofreu a sua última modificação em setembro de 2017, passando, a ser também parte integrante da **Directive 2007/47/EC**, tendo sido esta, de forma similar à enunciada anteriormente, a sua última revisão [3];
- **Directive 98/79/EC**, ou *In Vitro Diagnostics Directive* (IVDD), que sempre esteve em vigor desde 1998 [4].

Legislação: Necessidade de Mudança

Esta legislação encontrava-se já desatualizada (algumas diretivas com mais de vinte anos) e não acompanhava os desenvolvimentos tecnológicos na área de saúde (de que são exemplos a *eHealth*, *mHealth*, *home healthcare*, *companion diagnostics* e as combinações *device/drug*), nem o significativo aumento do número de estados-membro. Por outro lado, o escândalo gerado em torno da comercialização dos implantes mamários PIP, fabricados por uma empresa francesa, confirmou a necessidade de revisão e alteração da legislação europeia, que tinha um carácter não vinculativo [5] [6]. Posto isto, deu-se início à reformulação e reestruturação da legislação europeia, no âmbito dos dispositivos médicos e dos diagnósticos *in vitro*.

MEDICAL DEVICE REGULATION (MDR): A SOLUÇÃO

Surge, então, a **Regulation (EU) 2017/745**, ou *Medical Device Regulation (MDR)*, acompanhada pela **Regulation (EU) 2017/746**, ou *In Vitro Diagnostics Regulation (IVDR)*, que substituem todas as diretivas em vigor por regulamentos, passando esta legislação a ter carácter vinculativo ou obrigatório para todos os estados-membros. Importante reforçar que estes regulamentos derivam das respetivas diretivas, apesar de, em alguns casos, trazerem novos pontos e novas definições.

No caso da MDR, destacam-se os seguintes pontos diferenciadores em relação à diretiva:

- Compromisso para continuar o acompanhamento dos novos desenvolvimentos tecnológicos e da invenção de novos dispositivos;
- Implementação do controlo do dispositivo médico antes de este entrar no mercado (*pre-market control*), ao invés da aprovação (*pre-market approval*), como era feito anteriormente;
- Maior transparência;
- Existência do novo **Medical Device Coordination Group (MDCG)** que irá supervisionar uma interpretação mais harmonizada dos regulamentos das tecnologias médicas;
- Regras mais exigentes para a designação de Organismos Notificados;
- Existência de uma pessoa indicada por cada fabricante que será exclusivamente responsável por assegurar que todos os processos são executados de acordo com os regulamentos;
- Vigilância mais restrita e acompanhamento do dispositivo após entrada no mercado (*post-market follow-up*);
- Especificações técnicas comuns para dispositivos com risco elevado (*high risk devices*);
- O *standalone software* passa a poder ser considerado um dispositivo médico (*Software* enquanto Dispositivo Médico).

TRANSIÇÃO: DA DIRETIVA AO REGULAMENTO

O artigo 120º da MDR, “Disposições transitórias”, explica de forma clara os **prazos** referentes à mudança de legislação [7]:

1. A partir de 26 de maio de 2020, é considerada nula qualquer publicação de uma notificação relativa a um organismo notificado em conformidade com as Diretivas 90/385/CEE e 93/42/CEE.
2. Os certificados emitidos por organismos notificados em conformidade com as Diretivas 90/385/CEE e 93/42/CEE antes de 25 de maio de 2017 permanecem válidos até ao final do prazo indicado no certificado, à exceção dos certificados emitidos em conformidade com o anexo 4 da Diretiva 90/385/CEE ou com o anexo IV da Diretiva 93/42/CEE, que se tornam nulos o mais tardar em 27 de maio de 2022.

Os certificados emitidos por organismos notificados em conformidade com as Diretivas 90/385/CEE e 93/42/CEE a partir de 25 de maio de 2017 permanecem válidos até ao final do prazo indicado no certificado, que não pode exceder cinco anos a contar da sua emissão. No entanto, tornam-se nulos o mais tardar em 27 de maio de 2024.

Em suma, todas as entidades têm até 27 de maio de 2024 para efetuarem a transição, contudo, para quem inicia projetos aquando da altura da publicação do presente documento, deve, sim, focar-se especialmente no Regulamento, isto é, MDR, ao invés de se focar na Diretiva. Poderá ser vantajoso, ou mesmo necessário, durante este período de transição, as entidades reverem todo o seu portfólio de produtos e adaptarem e/ou atualizarem os requisitos, ficheiros técnicos e outras informações à luz da nova legislação.

DISPOSITIVOS MÉDICOS: NOVAS DEFINIÇÕES

Segundo a MDR, entram em vigor as seguintes definições relativas a dispositivos:

MDR

1. «**Dispositivo médico**», qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, implante, reagente, material ou outro artigo, destinado pelo fabricante a ser utilizado, isolada ou conjuntamente, em seres humanos, para um ou mais dos seguintes fins médicos específicos:
 - Diagnóstico, prevenção, monitorização, previsão, prognóstico, tratamento ou atenuação de uma doença;
 - Diagnóstico, monitorização, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
 - Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo ou estado fisiológico ou patológico;
 - Fornecimento de informações por meio de exame in vitro de amostras provenientes do corpo humano, incluindo dádivas de órgãos, sangue e tecidos, e cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios.
 - São igualmente considerados dispositivos médicos os seguintes produtos:
 - Os dispositivos de controlo ou suporte da conceção,
 - Os produtos especificamente destinados à limpeza, desinfeção ou esterilização dos dispositivos.
2. «**Acessório de um dispositivo médico**», um artigo que, embora não sendo por si só um dispositivo médico, esteja destinado pelo seu fabricante a ser utilizado em conjunto com um ou vários dispositivos médicos específicos, por forma a permitir especificamente a utilização do dispositivo médico ou dos dispositivos médicos de acordo com a sua finalidade prevista ou a assistir específica e diretamente a funcionalidade médica do dispositivo ou dos dispositivos médicos em termos da sua finalidade ou finalidades previstas;
3. «**Dispositivo ativo**», qualquer dispositivo cujo funcionamento depende de uma fonte de energia não gerada pelo corpo humano para esse efeito, ou pela gravidade, e que atua por alteração da densidade ou por conversão dessa energia. Não são considerados dispositivos ativos os dispositivos destinados a transmitir energia, substâncias ou outros elementos entre um dispositivo ativo e o doente sem produzir qualquer alteração significativa. O software é também considerado um dispositivo ativo;
4. «**Dispositivo implantável**», qualquer dispositivo, incluindo os que são parcial ou totalmente absorvidos, destinado a: — ser introduzido totalmente no corpo humano, ou — substituir uma superfície epitelial ou a superfície ocular, mediante intervenção clínica e que se destine a aí permanecer após a intervenção. É igualmente considerado dispositivo implantável qualquer dispositivo destinado a ser introduzido parcialmente no corpo humano mediante intervenção clínica e a aí permanecer após a intervenção por um período de, pelo menos, 30 dias;

5. «**Dispositivo invasivo**», qualquer dispositivo que penetre parcial ou totalmente no corpo, quer por um dos seus orifícios quer atravessando a sua superfície;
6. «**Dispositivo falsificado**», qualquer dispositivo com uma apresentação falsa da sua identidade e/ou da sua fonte e/ou dos seus certificados de marcação CE ou documentos relativos aos procedimentos de marcação CE. A presente definição não inclui o incumprimento involuntário e não prejudica as infrações aos direitos de propriedade intelectual.

Outras definições relativas a dispositivos que entraram em vigor:

- «**Dispositivo feito por medida**»
- «**Grupo genérico de dispositivos**»
- «**Dispositivo de uso único**»

Estas definições podem ser consultadas no Regulamento (UE) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de abril de 2017, relativo aos dispositivos médicos, que altera a Diretiva 2001/83/CE, o Regulamento (CE) n.º 178/2002 e o Regulamento (CE) n.º 1223/2009 e que revoga as Diretivas 90/385/CEE e 93/42/CEE do Conselho [7].

Diferentes Legislações Internacionais

Embora o mercado e indústria dos dispositivos médicos seja global, existem diversas legislações a nível mundial cuja heterogeneidade pode constituir um obstáculo à internacionalização. Por isso, importa convergir para a harmonização da legislação, para que seja mais fácil e célere o processo de crescimento em escala dos fabricantes de dispositivos médicos. Foi precisamente neste contexto que foi criado o **International Medical Device Regulators Forum**.

INTERNATIONAL MEDICAL DEVICE REGULATORS FORUM

O International Medical Device Regulators Forum, doravante designado por IMDRF, foi fundado em fevereiro de 2011 como um fórum onde se discutem as orientações futuras para a harmonização da regulação dos dispositivos médicos. É um grupo voluntário de profissionais ligados à regulação e legislação dos dispositivos médicos que se juntaram para criar a *Global Harmonization Task Force*, doravante designada por GHTF, com a finalidade de acelerar a convergência e harmonização das diferentes legislações e regulações internacionais de dispositivos médicos [11]. Eis a importância do IMDRF segundo o texto original da MDR [7]:

“Na medida do possível, deverão tomar-se em consideração as orientações desenvolvidas a nível internacional no domínio dos dispositivos médicos, em especial no âmbito da Task Force de Harmonização Mundial (GHTF, sigla inglesa de Global Harmonization Task Force) e do Fórum Internacional de Reguladores de Dispositivos Médicos (IMDRF, sigla inglesa de International Medical Devices Regulators Forum), criado por iniciativa daquela task force, a fim de promover a convergência da regulamentação a nível mundial, o que contribui para um elevado nível de proteção da segurança em todo o mundo, e para facilitar o comércio, em especial no que toca às disposições em matéria de identificação única dos dispositivos, requisitos gerais de segurança e desempenho, documentação técnica, regras de classificação, procedimentos de avaliação da conformidade e investigações clínicas.”

Atualmente, o IMDRF é constituído pelos seguintes membros (e suas respetivas entidades) [10] [12]:

- Austrália, Therapeutic Goods Administration
- Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)
- Canadá, Health Canada
- China, China Food and Drug Administration
- União Europeia, European Commission Directorate-General for Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs
- Japão, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency and the Ministry of Health, Labour and Welfare
- Rússia, Russian Ministry of Healthcare
- Singapura, Health Sciences Authority
- Coreia do Sul, Ministry of Food and Drug Safety
- Estados Unidos da América, US Food and Drug Administration

Tendo em conta o papel que estes países poderão ter na internacionalização das empresas nacionais, iremos apresentar uma visão geral relativa às respetivas legislações e processos de aprovação de dispositivos médicos. Dado que, à partida, a seguir ao mercado europeu, as empresas estarão interessadas no mercado dos Estados Unidos da América, será a esse mercado que daremos destaque de seguida. Informações sobre os restantes países poderão ser lidas na secção de **Anexos** (ver Anexo I).

Estados Unidos da América

Nos Estados Unidos da América, a autoridade responsável por regular o mercado dos dispositivos médicos é a **US Food and Drug Administration (FDA)** [13] que tem como missão a proteção da saúde pública ao assegurar-se da segurança, eficácia e controlo de medicamentos (humanos ou veterinários), produtos biológicos, e dispositivos médicos, bem como, ao assegurar-se da qualidade e segurança dos bens alimentares, cosméticos e produtos que emitam radiação. Muitos fabricantes internacionais de dispositivos médicos costumam partir primeiro para a certificação em contexto americano, pelo que, se considerou pertinente a colocação deste mercado em primeiro lugar [14]. Consoante o risco associado e a finalidade prevista, no mercado americano, os dispositivos médicos poderão ser classificados em três classes: Classe I (menor risco), Classe II (risco moderado), Classe III (alto risco).

Tal como os restantes mercados, existe um caminho determinado para obtenção da certificação de um dispositivo médico, com vista à sua comercialização [15]:

FDA

1. Determinação da classificação do dispositivo através de uma pesquisa na base de dados da FDA, através de termos de pesquisa que sejam relevantes ou através da identificação de um outro dispositivo com a mesma finalidade prevista e tecnologia. Se não for possível classificar, deverá ser submetida uma requisição **513(g)**, [16] no sentido de fazer um pedido de classificação à FDA.
2. Existem neste passo, **dois casos possíveis**:
 - a) Para dispositivos médicos de Classe I: devem estar de acordo as boas práticas de fabrico (**Good Manufacturing Practices** ou **GMPs**) previstas no Sistema de Qualidade e Gestão (**Quality Management System** ou **QMS**) da FDA, que se designa por **FDA Quality System Regulation (QSR)** [17];
 - b) Para dispositivos médicos de Classe II e Classe III: deve-se proceder à implementação do Sistema de Qualidade e Gestão (QMS);
3. Para dispositivos médicos de Classe II (que sejam inovadores) e dispositivos médicos de Classe III: provavelmente serão necessários estudos clínicos para validação destes dispositivos e, como tal, é necessária a obtenção de feedback pré-submissão, "**Pre-Submission (Pre-Sub)**" [18], da parte da FDA;
4. Se se verificar a obrigatoriedade de execução de estudos clínicos, deve-se proceder para uma candidatura focada na investigação, **Investigational Device Exemption (IDE)** [19]. Deverá ser elaborado o protocolo de investigação e posterior condução dos testes clínicos;
5. Existem, neste passo, **duas opções possíveis**:
 - a) Para dispositivos médicos de Classe II: preparação e submissão da candidatura à **510(k) Premarket Notification** [20] e pagamento da taxa associada;
 - b) Para dispositivos médicos de Classe III: preparação e submissão da candidatura à **Premarket Approval (PMA)** [21] e pagamento da taxa associada;

6. Existem, neste passo, **duas opções possíveis**:
 - a) Para dispositivos médicos de Classe II: a FDA emite uma carta de **510(k) clearance** e publica-a online;
 - b) Para dispositivos médicos de Classe III: a FDA emite uma carta de aprovação PMA e publica-a online;
7. É obrigatório cumprir o QSR. A FDA não irá inspecionar os fabricantes de dispositivos médicos de Classe I ou Classe II antes do registo do dispositivo, mas poderá conduzir inspeções aleatórias e emitir um **Form 483 [22]** em caso de incumprimentos. Este documento funciona como uma espécie de aviso para o fabricante;
8. Caso não se tenha presença local nos Estados Unidos da América, deve-se proceder à escolha de um representante americano, **FDA US Agent [23]**, que irá atuar como ponto de contacto com a FDA;
9. Listar o dispositivo médico e proceder ao registo da empresa, utilizando o **sistema FURLS [24]** no website da FDA. Além disso, pagar as taxas pelo Registo de Estabelecimento e Listagem [23], que devem ser renovados anualmente;
10. Poderá ser iniciada a comercialização do dispositivo médico no mercado americano, cuja certificação é vitalícia, desde que nenhuma alteração seja feita ao dispositivo. O estado da empresa e do registo do dispositivo serão publicados no website da FDA.

COMPARAÇÃO FDA & MDR

Antes da introdução da MDR na União Europeia, persistia a ideia genérica de que seria mais “fácil” introduzir um dispositivo médico no mercado europeu, uma vez que seria menos custoso e exigente do que com a entidade responsável pelo controlo do mercado norte-americano, a FDA (*Food and Drug Administration*). Essa percepção, contudo, deverá mudar com a nova legislação, uma vez que a MDR veio introduzir regras e controlos cujos critérios de exigência e custos associados para certificação de um dispositivo médico no mercado europeu deverão aumentar em relação ao contexto legislativo anterior.

É importante, também, ter em conta que existem algumas diferenças operacionais entre estas duas realidades, tais como [8]:

- A não existência de Organismos Notificados nos EUA, sendo neste último caso a avaliação de conformidade executada diretamente pela FDA, ao contrário daquilo que acontece na União Europeia em que esse trabalho é executado pelos Organismos Notificados;
- As classes dos dispositivos médicos diferem em número e designação;
- A FDA também compreende algumas vias alternativas de certificação, caso o dispositivo seja utilizado em contextos muito específicos, que pode tornar o processo mais flexível do que o esperado na Europa.

Em suma: na Europa, os serviços de avaliação de conformidade estão mais descentralizados. Felizmente, está em andamento o procedimento para a criação de interpretações harmonizadas dos regulamentos das tecnologias médicas, que irá ser levada a cabo pelo MDCG (*Medical Device Coordination Group*) [9], e que poderá facilitar a internacionalização dos dispositivos médicos.

Terminologia

Para que melhor se compreendam as implicações do regulamento dos dispositivos médicos e o caminho para a certificação, é essencial saber identificar as principais entidades envolvidas (doravante designados por *stakeholders*) neste processo. Colocamos em destaque os *key stakeholders* para leitura imediata. Mais informações sobre outros stakeholders poderão ser encontradas na secção [Anexos](#) (ver Anexo III – Outros Stakeholders segundo a MDR).

Key Stakeholders

1. «**Organismo notificado**», o organismo de avaliação da conformidade designado nos termos da MDR;
2. «**Autoridade nacional competente**», a autoridade responsável pelos organismos notificados, é criada, organizada e gerida de modo a garantir a objetividade e imparcialidade das suas atividades e a evitar quaisquer conflitos de interesses com os organismos de avaliação da conformidade:
 - a) A autoridade responsável pelos organismos notificados é organizada de modo a que cada decisão relativa à designação ou notificação seja tomada por pessoal diferente daquele que efetuou a avaliação;
 - b) A autoridade responsável pelos organismos notificados não pode desempenhar nenhuma das atividades exercidas pelos organismos notificados numa base comercial ou concorrencial;
 - c) A autoridade responsável pelos organismos notificados salvaguarda os aspetos confidenciais das informações que obtém. No entanto, procede a trocas de informações sobre os organismos notificados com outros Estados-Membros, a Comissão e, quando necessário, com outras autoridades reguladoras;
 - d) A autoridade responsável pelos organismos notificados dispõe de pessoal competente em número suficiente e permanentemente disponível para o bom desempenho das suas funções;
 - e) Caso a autoridade responsável pelos organismos notificados não seja a autoridade nacional competente para os dispositivos médicos, compete-lhe assegurar que a autoridade nacional competente para os dispositivos médicos seja consultada sobre matérias relevantes.
3. «**Fabricante**», uma pessoa singular ou coletiva que fabrique ou renove totalmente um dispositivo ou o mande conceber, fabricar ou renovar totalmente e o comercialize em seu nome ou com a sua marca;
4. «**Mandatário**», qualquer pessoa singular ou coletiva estabelecida na União, que tenha recebido e aceite um mandato escrito de um fabricante, situado fora da União, para, em nome do fabricante, praticar determinados atos em cumprimento de obrigações que lhe são impostas pela MDR;

Outros Stakeholders

- «Importador»;
- «Distribuidor»;
- «Operador económico»;
- «Medical Device Coordination Group»;
- «Pessoa responsável pela observância da regulamentação»;
- «Avaliação da conformidade»;
- «Organismo de avaliação da conformidade».

Stakeholders em Portugal

Existem, em Portugal, diversos fabricantes, importadores e distribuidores de dispositivos médicos, num ecossistema de inovação cada vez mais competitivo e em crescimento. Contudo, até ao momento não está registado qualquer organismo notificado em Portugal no que toca ao mercado de dispositivos médicos [26], o que poderá representar um obstáculo em termos de investimento adicional requerido e de tempo despendido. Oficialmente, o organismo notificado mais próximo localiza-se em Madrid, Espanha, e designa-se por **AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS** [27].

Apesar deste cenário, é ainda assim possível às empresas portuguesas recorrer a organismos notificados em qualquer Estado-Membro da União Europeia, sendo que algumas destas entidades possuem filiais em Portugal, como é exemplo o TÜV Rheinland Group [28], ou da SGS [29]. Importa notar que, algumas empresas prestam serviços de consultoria ou de certificação (organismo notificado), mas nunca ambas ao mesmo cliente, i.e. ao contratar uma empresa como organismo notificado não será depois possível contratar os seus serviços de consultoria na mesma área.

A Autoridade Nacional Competente Portuguesa para o mercado dos dispositivos médicos é o **INFARMED I.P.** e será a esta entidade, através do **Gabinete de Aconselhamento Regulamentar e Científico (GARC)**, ao qual deverão ser endereçadas as questões relevantes sobre a regulação.

ASPETOS CLÍNICOS E SOFTWARE ENQUANTO DISPOSITIVO MÉDICO

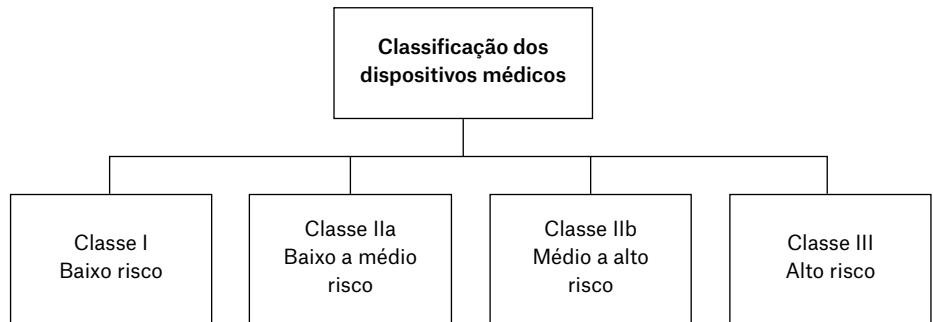
Terminologia

Apresentam-se de seguida algumas definições que se revelarão importantes para a melhor compreensão das secções seguintes [7]:

1. «**Avaliação clínica**», um processo sistemático e planeado para gerar, recolher, analisar e avaliar continuamente os dados clínicos relativos a um dispositivo a fim de verificar a sua segurança e desempenho, incluindo os benefícios clínicos, quando usado como previsto pelo fabricante;
2. «**Investigação clínica**», uma investigação sistemática com um ou vários participantes humanos, realizada para avaliar a segurança e o desempenho de um dispositivo;
3. «**Dispositivo experimental**», um dispositivo sujeito a avaliação no âmbito de uma investigação clínica;
4. «**Plano de investigação clínica**», um documento que descreva a fundamentação, os objetivos, a conceção, a metodologia, o controlo, os aspetos estatísticos, a organização e a realização de uma investigação clínica;
5. «**Dados clínicos**», as informações relativas à segurança ou ao desempenho que são geradas pela utilização de um dispositivo e que provêm das seguintes fontes:
 - a) Investigações clínicas do dispositivo em questão;
 - b) Investigações clínicas ou outros estudos, constantes da literatura científica, de um dispositivo cuja equivalência com o dispositivo em causa possa ser demonstrada;
 - c) Relatórios publicados em literatura científica validada pelos pares sobre outras experiências clínicas com o dispositivo em causa ou com um dispositivo cuja equivalência com o dispositivo em causa possa ser demonstrada;
 - d) Informação clinicamente relevante proveniente da monitorização póscomercialização, nomeadamente o acompanhamento clínico póscomercialização.
6. «**Promotor**», uma pessoa, empresa, instituto ou organismo responsável pelo início, gestão e criação de mecanismos de financiamento da investigação clínica;
7. «**Participante**», uma pessoa que participe numa investigação clínica;
8. «**Evidência clínica**», os dados clínicos e os resultados da avaliação clínica respeitantes a um dispositivo, em quantidade e de qualidade suficientes para permitir uma avaliação qualificada da segurança do dispositivo e da sua capacidade para alcançar o benefício ou benefícios clínicos pretendidos quando usado tal como previsto pelo fabricante;
9. «**Investigador**», uma pessoa responsável pela realização de uma investigação clínica num centro de investigação clínica;

Classificação de Dispositivos Médicos

De acordo com a sua finalidade de uso e os seus riscos intrínsecos, os dispositivos médicos [30] poderão pertencer às seguintes classes:



A RETER

A definição do risco de um dispositivo médico é sempre baseada na sua finalidade prevista, isto é, a utilidade para o dispositivo médico que o fabricante prevê quando o está a fabricar.

De acordo com o Anexo VIII da MDR, os dispositivos são classificados com base em duas definições importantes [7]:

1. Duração de utilização

1. «Temporário», normalmente destinado a ser utilizado de forma contínua durante menos de 60 minutos;
2. «Curto prazo», normalmente destinado a ser utilizado de forma contínua durante um período compreendido entre 60 minutos e 30 dias;
3. «Longo prazo», normalmente destinado a ser utilizado de forma contínua durante um período superior a 30 dias.

2. Dispositivos Invasivos e Ativos

1. «Orifício corporal», qualquer abertura natural do corpo, bem como a superfície externa do globo ocular, ou qualquer abertura artificial permanente como, por exemplo, um estoma;
2. «Dispositivo invasivo de tipo cirúrgico»:
 1. Um dispositivo invasivo que penetra no corpo através da sua superfície, incluindo através das membranas mucosas dos orifícios corporais, por intervenção cirúrgica ou no âmbito de uma intervenção cirúrgica;
 2. Um dispositivo que penetra no corpo por outra via que não um orifício corporal;
3. «Instrumento cirúrgico reutilizável», um instrumento que se destina a cortar, perfurar, serrar, raspar, remover, agrafar, afastar, aparar ou a procedimentos semelhantes, no âmbito de intervenções cirúrgicas, sem ligação a qualquer dispositivo ativo, e destinado pelo fabricante a ser reutilizado depois de terem sido efetuados os procedimentos adequados, como limpeza, desinfeção e esterilização;
4. «Dispositivo terapêutico ativo», qualquer dispositivo ativo utilizado isoladamente ou em combinação com outros dispositivos para manter, modificar, substituir ou restabelecer funções ou estruturas biológicas no âmbito de um tratamento ou da atenuação de uma doença, lesão ou deficiência;

5. «Dispositivo ativo para diagnóstico e monitorização», qualquer dispositivo ativo utilizado isoladamente ou em combinação com outros dispositivos para fornecer informações com vista à deteção, diagnóstico, monitorização ou tratamento de estados fisiológicos, estados de saúde, doenças ou malformações congénitas;
6. «Sistema circulatório central», os seguintes vasos sanguíneos: artérias pulmonares, aorta ascendente, arco da aorta, aorta descendente até à bifurcação aórtica, artérias coronárias, artéria carótida comum, artéria carótida externa, artéria carótida interna, artérias cerebrais, tronco braquicefálico, veias coronárias, veias pulmonares, veia cava superior e veia cava inferior;
7. «Sistema nervoso central», o cérebro, as meninges e a espinal medula;
8. «Pele ou membrana mucosa lesada», uma superfície de pele ou uma membrana mucosa que apresente uma alteração patológica ou provocada por doença ou lesão.

A RETER

É essencial consultar o anexo VIII da MDR para realizar uma classificação correta do dispositivo médico.

Breve Clarificação Sobre o Software Enquanto Dispositivo Médico

No sentido de clarificar, no contexto da saúde, aquilo que pode ser considerado, ou não, dispositivo médico, os grupos de trabalho do **IMDRF** desenvolveram um conjunto de definições e de requisitos gerais a todas as legislações, isto é, harmonizados, sobre o *Software* enquanto Dispositivo Médico (em inglês *Software as Medical Device, SaMD*). Há que, inicialmente, definir qual a verdadeira definição desta classe particular de dispositivos. Segundo o **IMDRF**, o termo “*Software* enquanto Dispositivo Médico” refere-se ao *software* que tem uma ou mais finalidades médicas previstas, tendo a capacidade de as cumprir sem ser parte de um Dispositivo Médico baseado em *hardware*. No sentido de tornar esta definição ainda menos ambígua, é pertinente a leitura das notas elaboradas pelo **IMDRF** sobre este assunto [31]:

- O *Software* enquanto Dispositivo Médico é um dispositivo médico e inclui os dispositivos médicos de diagnóstico *in-vitro*;
- O *Software* enquanto Dispositivo Médico é capaz de ser executado em plataformas de computação de uso genérico (aqui inclui-se *hardware* e *software*, como por exemplo os sistemas operativos, *hardware* de processamento, armazenamento, bibliotecas de *software*, ecrãs, dispositivos de introdução, linguagens de programação, entre outros), isto é, que não tenham uma finalidade médica previstas;
- Quando se afirma que o *Software* enquanto Dispositivo Médico tem de cumprir as suas finalidades médicas previstas sem ser parte de um Dispositivo Médico baseado em *hardware*, aquilo que se quer dizer é que o *Software* enquanto Dispositivo Médico é diferente do *software* que serve de suporte ao funcionamento de um dispositivo médico baseado em *hardware* (para que este consiga cumprir a sua finalidade médica prevista);
- Um *software* não se enquadra na definição de *Software* enquanto Dispositivo Médico se a sua finalidade for simplesmente suportar (do inglês, *to drive*) um dispositivo médico baseado em *hardware*;

- O *Software* enquanto Dispositivo Médico pode ser utilizado de forma combinada (por exemplo, sob a forma de módulo) com outros produtos, incluindo outros dispositivos médicos;
- O *Software* enquanto Dispositivo Médico poderá ter interfaces com outros dispositivos médicos (incluindo dispositivos médico baseados em *hardware* ou outro *Software* enquanto Dispositivo Médico), bem com, outro tipo de *software* mais geral;
- As aplicações móveis (mobile apps) que cumpram os requisitos acima enunciados, são consideradas *Software* enquanto Dispositivo Médico;
- O *Software* enquanto Dispositivo Médico poderá, ainda: providenciar meios e sugestões de mitigação de uma doença; fornecer informação para a determinação da compatibilidade, detecção, diagnóstico, monitorização ou tratamento de condições psicológicas, estados de saúde, enfermidades ou defeitos congénitos; ser uma ajuda no diagnóstico, triagem, monitorização, determinação da predisposição, prognóstico, preditivo ou determinação do estado fisiológico.

Exemplos Sobre o Software Enquanto Dispositivo Médico [32]

Com o objetivo de clarificar algumas ambiguidades, o IMDRF sugere, ainda, alguns exemplos explicativos que pretendem clarificar algumas ambiguidades quanto à linha que separa os dispositivos que se podem ou não considerar *Software* enquanto Dispositivo Médico.

Exemplos de Software enquanto Dispositivo Médico:

- Um *software* com uma finalidade médica que pode ser executado num computador de uso genérico (isto é, um computador sem uma finalidade médica) é considerado um *Software* enquanto Dispositivo Médico. Por exemplo, um *software* cuja finalidade é o diagnóstico de uma condição médica, através da utilização do acelerómetro que opera no processador embutido de uma câmara digital comercial, é considerado um *Software* enquanto Dispositivo Médico;
- Um *software* que esteja ligado a um dispositivo médico baseado em *hardware*, mas que não necessite desse *hardware* para atingir a sua finalidade médica prevista, é considerado um *Software* enquanto Dispositivo Médico. Por exemplo, um *software* que permita a um *smartphone* comercial ver imagens obtidas através de ressonâncias magnéticas (MRI) para fins de diagnóstico é um *Software* enquanto Dispositivo Médico, e não um acessório para o dispositivo médico de obtenção de imagens de ressonância magnética;
- Atentando na definição, que explicita que um *Software* enquanto Dispositivo Médico terá de ser capaz de ser executado num computador de uso genérico, pode-se, por exemplo, falar de um *software* que faz processamento de imagem para ajudar na detecção de cancro da mama, que está a ser executado num computador de uso genérico, localizado no dispositivo médico de aquisição de imagem baseado em *hardware*. Este *software*, enquadrado no diagnóstico assistido por computador (**CAD – computer aided diagnosis**), é um *Software* enquanto Dispositivo Médico;
- A definição afirma, também, que um *Software* enquanto Dispositivo Médico poderá estabelecer interfaces com outros dispositivos médicos, nomeadamente dispositivos médicos baseados em *hardware* e outros tipos de *Software* enquanto Dispositivo Médico, ou outros tipos de *software* de uso genérico, inclusive. Como tal, a título de exemplo, um *software* que tenha como finalidade médica o planeamento de tratamentos e que forneça informação utilizada por um acelerador linear, é um *Software* enquanto Dispositivo Médico.

Exemplos de Software não considerado como Dispositivo Médico:

- A definição sublinha que um *Software* enquanto Dispositivo Médico consegue atingir as suas finalidades previstas sem ser parte de um dispositivo médico baseado em *hardware*. Exemplos de *software* que são considerados como *software* parte de um dispositivo médico baseado em *hardware*: *software* utilizado para controlar ou conduzir os motores e o bombear de medicação numa bomba de in-fusão; *software* utilizado num ciclo de controlo fechado para controlar um *pacemaker* implantável ou outros tipos de dispositivos médicos baseados em *hardware*. Este tipo de *software* é geralmente designado como “*embedded software*”, “*micro code*” ou “*firmware*”, não sendo, por isso, considerado um *Software* enquanto Dispositivo Médico;
- Um *software* exigido por um dispositivo médico baseado em *hardware*, para que este último possa cumprir a sua finalidade médica prevista, não é considerado um *Software* enquanto Dispositivo Médico, mesmo que seja vendido separadamente do *hardware*;
- Um *software* que depende de dados provenientes de um dispositivo médico, mas que não tem uma finalidade médica, não é um *Software* enquanto Dispositivo Médico (exemplo: um *software* que encripta dados para transmissão a partir de um dispositivo médico);
- Um *software* que permita a comunicação clínica e o fluxo de trabalho, incluindo o registo de pacientes, o agendamento de consultas e visitas, chamada por voz e vídeo, não é considerado um *Software* enquanto Dispositivo Médico;
- Um *software* que monitorize a performance ou o bom funcionamento com o propósito de servir o dispositivo, em si, não é um *Software* enquanto Dispositivo Médico (exemplo: um *software* que monitorize a performance de um tubo de Raios-X para antecipar a manutenção e/ou substituição; ou, um *software* que integra e analisa dados de controlo de qualidade laboratorial para identificar o aumento de erros aleatórios ou tendências na calibração de **IVDs, dispositivos de diagnóstico in vitro**);
- Um *software* que forneça parâmetros, que serão o *input* para um *Software* enquanto Dispositivo Médico, não é um *Software* enquanto Dispositivo Médico, desde que não tenha uma finalidade médica prevista (exemplo: uma base de dados que contenha funções de *search* e/ou *query* por si própria ou quando utilizada por um *Software* enquanto Dispositivo Médico).

Sobre as Alterações ao Software Enquanto Dispositivo Médico [33]

As alterações ao *Software* enquanto Dispositivo Médico referem-se a qualquer modificação feita ao *Software* enquanto Dispositivo Médico durante todo o seu ciclo de vida, incluindo a fase de manutenção. Esta fase de manutenção do *Software* enquanto Dispositivo Médico pode incluir mudanças adaptativas (manter o *software* adequado ao contexto/ambiente em que está inserido), de aperfeiçoamento (reescrever o código para melhorar questões de *performance*), corretivas (corrigir os problemas que irão surgindo durante a utilização) ou preventivas (corrigir potenciais falhas no produto antes que estas se tornem falhas reais).

Exemplos de alterações ao *Software* enquanto Dispositivo Médico poderão incluir, sem estarem limitadas a: reparações de defeitos, melhoramentos estéticos, aumento da performance ou usabilidade ou *patches* de segurança.

Nota importante:

Após a primeira certificação, o *software* fica apto para o mercado e, caso sejam realizadas atualizações, o fabricante deverá submetê-las ao Organismo Notificado para que este possa efetuar o que se designa por “revisão ao certificado”, onde serão inseridas as mudanças efetuadas ao *software* e atualizado o número de revisão no próprio certificado. Geralmente, a revalidação do certificado é feita juntamente com a revalidação do certificado do Sistema de Gestão da Qualidade (regra geral, costuma ser o sistema proposto pela Norma ISO 13485) [34].

O Software Enquanto Dispositivo Médico na EU MDR

As seguintes regras são específicas do *software*:

1. O *software* destinado a prestar informações utilizadas para a tomada de decisões com fins terapêuticos ou de diagnóstico é classificado na classe IIa, exceto se tais decisões tiverem um impacto que possa causar:
 - A morte ou uma deterioração irreversível do estado de saúde de uma pessoa, caso em que é classificado na classe III;
 - Uma deterioração grave do estado de saúde de uma pessoa ou uma intervenção cirúrgica, caso em que é classificado na classe IIb.
2. O *software* destinado a monitorizar os processos fisiológicos é classificado na classe IIa, exceto se se destinar à monitorização de parâmetros fisiológicos vitais, quando a natureza das variações desses parâmetros seja passível de resultar em perigo imediato para o doente, caso em que é classificado na classe IIb.
3. Todo o restante *software* é classificado na classe I.

Procedimentos e Fluxos de Trabalho

OBTENÇÃO DA MARCAÇÃO CE: DEFINIÇÕES

Antes de um dispositivo médico “chegar ao mercado”, tem necessariamente de obter certificação. No caso do mercado europeu, denomina-se marcação CE. A MDR possui definições importantes neste âmbito:

1. «Disponibilização no mercado», o fornecimento de um dispositivo, com exceção dos dispositivos experimentais, para distribuição, consumo ou utilização no mercado da União no âmbito de uma atividade comercial, a título oneroso ou gratuito;
2. «Colocação no mercado», a primeira disponibilização de um dispositivo, com exceção dos dispositivos experimentais, no mercado da União;
3. «Entrada em serviço», a fase em que um dispositivo, com exceção dos dispositivos experimentais, foi colocado ao dispor do utilizador final como estando pronto para a primeira utilização no mercado da União para a finalidade prevista;
4. «Marcação CE de conformidade» ou «marcação CE», a marcação através da qual um fabricante atesta que um dispositivo está em conformidade com os requisitos aplicáveis estabelecidos no presente regulamento e na restante legislação de harmonização da União aplicável em que seja prevista a respetiva aposição.
5. «Finalidade prevista», a utilização a que um dispositivo se destina, de acordo com as indicações fornecidas pelo fabricante no rótulo, nas instruções de utilização ou em materiais ou declarações promocionais ou de venda, e tal como especificada pelo fabricante na avaliação clínica;
6. «Rótulo», as informações escritas, impressas ou gráficas que constam quer do próprio dispositivo, quer da embalagem de cada unidade, quer da embalagem de vários dispositivos;
7. «Instruções de utilização», as informações prestadas pelo fabricante para informar o utilizador acerca da finalidade prevista de um dispositivo, da sua utilização correta e das eventuais precauções a tomar;
8. «Identificação única do dispositivo» (UDI, sigla inglesa de *Unique Device Identifier*), uma sequência de caracteres numéricos ou alfanuméricos, criada através de normas de identificação e codificação de dispositivos aceites internacionalmente que permita a identificação inequívoca de dispositivos específicos presentes no mercado;
9. «Monitorização pós-comercialização», todas as atividades desenvolvidas por fabricantes em cooperação com outros operadores económicos no sentido de estabelecer e manter atualizado um procedimento sistemático para proactivamente recolher e analisar a experiência adquirida com os dispositivos por eles colocados no mercado, disponibilizados no mercado ou que tenham entrado em serviço, a fim de identificar a eventual necessidade de aplicar imediatamente quaisquer ações corretivas ou preventivas que se afigurem necessárias;

MARCAÇÃO CE: PASSOS GERAIS PARA CERTIFICAÇÃO [35]

É importante, antes de proceder à marcação CE, saber as informações e etapas necessárias à sua implementação. Desta forma, inconformidades futuras serão prevenidas, diminuindo ou mesmo excluindo os entraves que ocorrem ao longo do processo de certificação do dispositivo médico. Os sete passos principais à implementação da marcação CE encontram-se descritos nesta secção, sendo que, seguidamente, está descrito em pormenor o fluxo para os dispositivos de cada classe.

1 Identificar as diretivas aplicáveis e as normas harmonizadas para preencher o GSPR (General Safety Performance Requirements – Anexo I MDR)

“O primeiro passo é identificar se o produto pode ter marcação CE ou não. Nem todos os produtos requerem a marca CE, apenas os que se enquadram no escopo de, pelo menos, uma das Diretivas de Marcação CE.”

2 Verificar os requerimentos específicos ao produto (por exemplo, testes de usabilidade, validação de software)

“Cada directiva tem métodos ligeiramente diferentes de demonstração da conformidade. Isso geralmente depende da classificação do produto e da finalidade prevista. Cada directiva tem um certo número de “requisitos essenciais” que o produto deve cumprir.”

3 Identificar se é necessária uma avaliação de conformidade independente (por um Organismo Notificado)

4 Testar o produto e validar a sua conformidade com as normas harmonizadas

“Quando todos os requisitos tiverem sido estabelecidos, serão necessárias evidências de que o produto atende aos requisitos essenciais da (s) Diretiva (s), o que geralmente envolve alguma avaliação e/ ou teste. Envolverá frequentemente a garantia de que os requisitos da (s) norma (s) harmonizada (s) aplicável (is), identificados na etapa 2, foram cumpridos.”

5

Elaborar a documentação técnica e mantê-la disponível, de acordo com a MDR

“A documentação técnica relativa ao produto ou gama de produtos precisa ser compilada. Esta informação deve cobrir todos os aspetos relacionados à conformidade e inclui detalhes do projeto, desenvolvimento e fabricação do produto. A documentação técnica deve ser mantida por um período de até 10 anos após a fabricação da última unidade e, na maioria dos casos, residir na Área Económica Europeia (EEA).

A documentação técnica normalmente inclui:

- Descrição geral do produto;
- Desenhos gerais e específicos do produto, como diagramas de circuitos. Os desenhos devem, quando apropriado, ser acompanhados de descrições e explicações para entender o produto;
- Desenhos detalhados completos, com quaisquer cálculos, resultados de testes, etc., que comprovem a conformidade dos produtos com os requisitos essenciais de saúde e segurança da Diretiva/Regulamento aplicável;
- Uma lista de padrões e outras documentações técnicas que foram aplicadas como parte do processo de conformidade;
- Cópias da documentação de conformidade para componentes críticos do produto;
- Cópias de relatórios técnicos detalhando as avaliações realizadas;
- Uma cópia das instruções e outras informações fornecidas para o uso seguro do produto;
- Uma cópia da declaração do fabricante.”

6

Realizar a auditoria de certificação para o sistema de gestão de qualidade e processo de avaliação de conformidade, de acordo com a MDR

Afixar a marcação CE e elaborar a Declaração de Conformidade da União Europeia com o número de identificação do Organismo Notificado.

“Quando o fabricante, importador ou representante autorizado estiver convicto de que o seu produto está em conformidade com as Diretrizes de Marcação CE aplicáveis, ele deve preencher uma Declaração. Na maioria das diretivas, é conhecida como a Declaração de Conformidade da UE, mas existem outros termos. Os requisitos para a Declaração variam ligeiramente, mas incluem pelo menos:

- Nome e endereço do fabricante;
- Detalhes do produto (modelo, descrição e número de série, quando aplicável);
- Lista de diretivas de marcação CE que foram aplicadas;
- Uma declaração com informação que o produto está em conformidade com todos os requisitos relevantes;
- Assinatura, nome e cargo da pessoa responsável;
- A data em que a declaração foi assinada;
- Detalhes do representante autorizado no Espaço Económico Europeu (quando aplicável);
- Diretivas adicionais/requisitos específicos padrão.

Em todos os casos, com exceção da Diretiva PPE (*Personal Protective Equipment*), todas as diretivas podem ser declaradas numa única declaração.”

Uma vez concluída a declaração, o passo final é **apor a marca CE** no produto. Quando isto tiver sido feito e todos os outros requisitos da Marcação CE tiverem sido cumpridos, o produto pode ser legalmente colocado no mercado da UE.

Requisitos Gerais

Diz o **Anexo I da MDR**:

“Os dispositivos devem atingir o desempenho previsto pelo fabricante e ser concebidos e fabricados de tal modo que, em condições normais de utilização, se adequem à finalidade prevista. Devem ser seguros e eficazes e não podem comprometer o quadro clínico nem a segurança dos doentes, nem tão pouco a segurança e a saúde dos utilizadores ou, se for caso disso, de outras pessoas, desde que os eventuais riscos associados à sua utilização constituam riscos aceitáveis quando ponderados pelo benefício proporcionado aos doentes e sejam compatíveis com um elevado grau de proteção da saúde e da segurança, atendendo ao estado atual dos conhecimentos geralmente reconhecido.”

Entenda-se haverá sempre risco inerente a qualquer dispositivo médico, seja este alto, médio ou baixo. O desafio será sempre baixar o risco sem prejudicar a ação benéfica do dispositivo, algo que também é contemplado no MDR:

“O requisito previsto no presente anexo para reduzir tanto quanto possível os riscos é entendido na aceção de reduzir tanto quanto possível os riscos sem afetar adversamente a relação benefício-risco.”

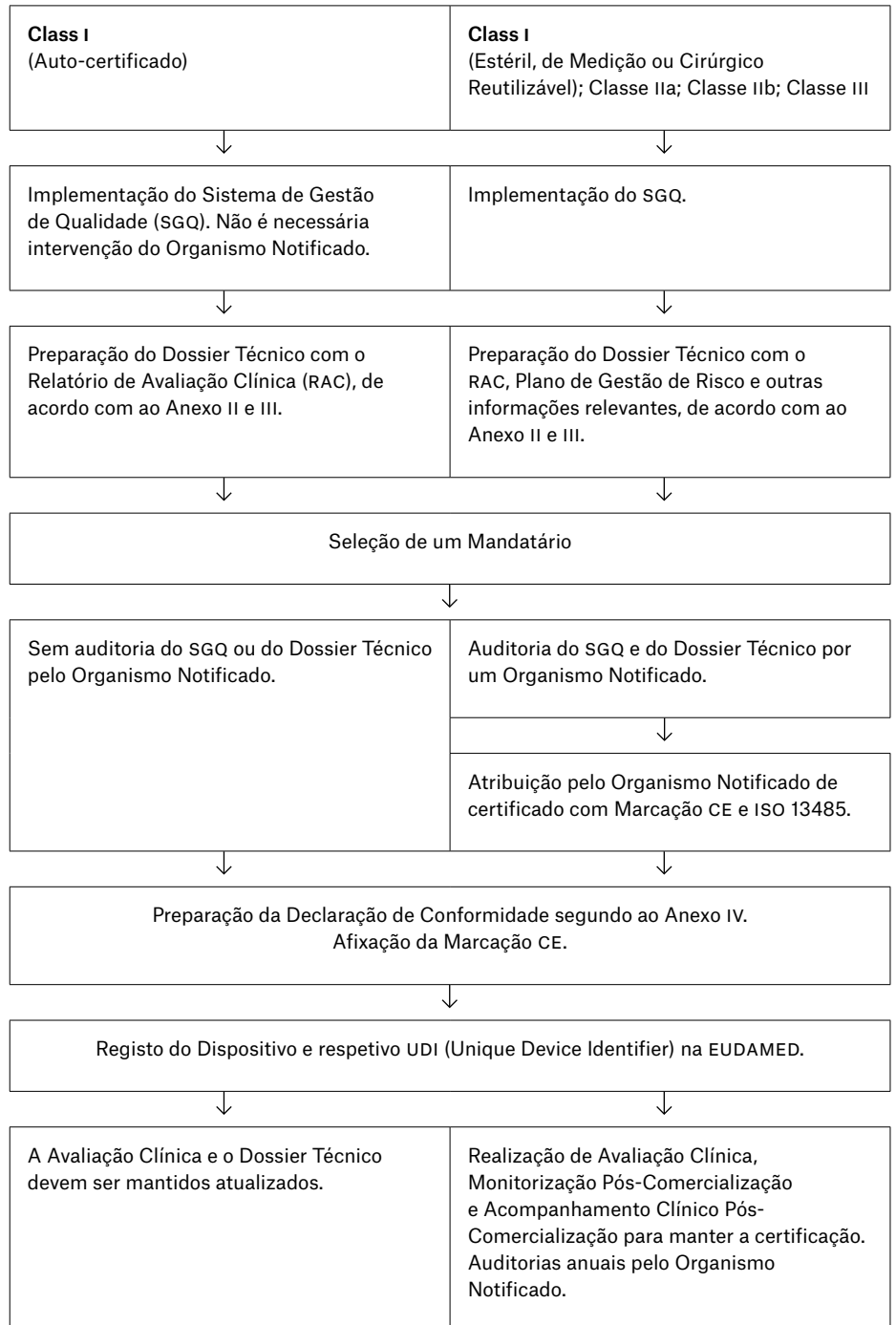
Para se poder entender, de facto, a importância que os requisitos gerais e técnicos têm na indústria dos dispositivos médicos, pode-se, a título de exemplo, mencionar um documento publicado pela **United Nations Population Fund (UNFPA)** [36] [37] que se debruça precisamente sobre esta temática. Os critérios de análise, relevantes para este Manual, desta entidade são os seguintes:

1. Licenças de comercialização válidas e atualizadas, da parte do fabricante;
2. Certificações **ISO 9001 e/ou ISO 13485** válidas e atualizadas, da parte do fabricante;
3. Cumprimento dos **requisitos gerais e específicos da ISO**, da parte do produto;
4. Existência de Certificados/Declarações de Conformidade, que especificam as **normas** e os **prazos de validade** dos produtos.

Verifica-se, de forma geral, que os padrões de qualidade e os requisitos técnicos acabam por ser, a nível internacional, muito semelhantes e por se debruçar nos mesmos parâmetros.

FLUXO DE TRABALHO NA UNIÃO EUROPEIA [38]

Para obtenção da marcação CE, é necessário o cumprimento com a MDR, para o que existem procedimentos e um fluxo de trabalho bem definido. O fabricante deve começar por designar a pessoa responsável pela observância da regulamentação e determinar a classe do dispositivo com base no Anexo VIII da MDR. Deverá, seguidamente, seguir o fluxo de trabalho representado no esquema em seguida, inspirado num esquema mais completo, intitulado “Europe: The Regulatory Process for Medical Devices”, desenvolvido e partilhado pela Emergo by UL, que pode ser obtido através da página <https://www.emergobyul.com/resources/europe-processchart>:



Dispositivos Médicos de Classe I (Auto Certificado)

1. Escolher uma pessoa responsável pela observância da regulamentação. Determinar a classificação do dispositivo médico, de acordo com o Anexo VIII da MDR;
2. Implementar um Sistema de Gestão de Qualidade. A intervenção de um Organismo Notificado não será necessária;
3. Preparar o Ficheiro Técnico CE de acordo com o Anexos II e III da MDR;
4. Selecionar um Mandatário, localizado na União Europeia, que seja qualificado para lidar com a legislação europeia. Colocar o nome e endereço do Mandatário no Rótulo do Dispositivo. Obter o Número Único de Registo da EUDAMED;
5. Não irá ocorrer auditoria pelo Organismo Notificado;
6. Preparar a Declaração de Conformidade de acordo com o Anexo IV. Afixar a Marcação CE;
7. Registrar o Dispositivo e respetiva UDI na EUDAMED. Colocar UDI no Rótulo do Dispositivo;
8. Manter Ficheiro Técnico e Avaliação Clínica atualizados.

A RETER

Mandatário só se aplica para quem está fora da UE: “Caso o fabricante de um dispositivo não esteja estabelecido num estado-membro, o dispositivo só pode ser colocado no mercado da união se o fabricante designar um único mandatário”

Dispositivos Médicos de Classe I (Estéril, de Medição ou Cirúrgico Reutilizável), Classe IIa, IIb e III

1. Escolher uma pessoa responsável pela observância da regulamentação. Determinar a classificação do dispositivo médico, de acordo com o Anexo VIII da MDR;
2. Implementar um Sistema de Gestão de Qualidade. A maioria das empresas implementa a Norma ISO 13485 para obter compliance. O Sistema de Gestão de Qualidade deverá incluir os planos de Avaliação Clínica, Monitorização Pós-Comercialização e Acompanhamento Clínico Pós-Comercialização. A intervenção de um Organismo Notificado é necessária. Importante coordenar com os distribuidores um plano de preparação para as auditorias sem aviso prévio, que os Organismos Notificados poderão e deverão fazer.
3. Preparar, de acordo com os Anexos II e III da MDR, um Dossier Técnico que contenha informação sobre:
 - a) O Dispositivo e a sua Finalidade Médica Prevista (incluindo relatórios de testes);
 - b) O Relatório de Avaliação Clínica;
 - c) O Plano de Gestão de Risco;
 - d) As Instruções de Uso;
 - e) Outras informações relevantes.

4. Obter a UDI para o Dispositivo;
5. Selecionar um Mandatário, localizado na União Europeia, que seja qualificado para lidar com a legislação europeia. Colocar o nome e endereço do Mandatário no Rótulo do Dispositivo. Obter o Número Único de Registo da EUDAMED;
6. O Sistema de Gestão de Qualidade e o Dossier Técnico devem ser auditados por um Organismo Notificado;
7. Se a auditoria for completada com sucesso, será atribuído um certificado com a marcação CE para o dispositivo e um certificado ISO 13485 para a organização;
8. Preparar a Declaração de Conformidade de acordo com o Anexo IV. Afixar a Marcação CE;
9. Registrar o Dispositivo e respetiva UDI (Unique Device Identifier) na EUDAMED.
10. Colocar o UDI no Rótulo do Dispositivo;
11. Todos os anos, o Organismo Notificado irá realizar uma auditoria para assegurar o cumprimento contínuo da MDR. Realizar Avaliação Clínica, Monitorização Pós-Comercialização e Acompanhamento Clínico Pós-Comercialização para manter a certificação.

SOBRE OS SISTEMAS DE GESTÃO DA QUALIDADE

Para estar em conformidade, a MDR exige que os fabricantes implementem um Sistema de Gestão de Qualidade para os dispositivos médicos que pretendem comercializar, à exceção dos dispositivos em estado experimental, isto é, que ainda tenham que ser testados devidamente no âmbito de uma investigação clínica (mais informações sobre as investigações clínicas, nas secções seguintes do presente documento):

“Os fabricantes asseguram a aplicação de procedimentos destinados a manter a conformidade da produção em série com os requisitos do presente regulamento. São tidas em devida conta e atempadamente as alterações efetuadas na conceção ou nas características do dispositivo, bem como nas normas harmonizadas ou nas especificações comuns que tenham servido de referência para comprovar a conformidade de um dispositivo. Os fabricantes de dispositivos, com **exceção dos dispositivos experimentais**, estabelecem, documentam, aplicam, conservam, mantêm atualizado e aperfeiçoam continuamente um **sistema de gestão da qualidade que assegure, da forma mais eficaz e proporcionada à classe de risco e ao tipo de dispositivo, o cumprimento do disposto no presente regulamento. O sistema de gestão da qualidade abrange todas as partes e elementos da organização do fabricante relacionado com a qualidade dos processos, procedimentos e dispositivos. O referido sistema rege a estrutura, as responsabilidades, os procedimentos, os processos e os recursos de gestão exigidos para aplicar os princípios e ações necessários para assegurar o cumprimento do disposto no presente regulamento.**

O sistema de gestão da qualidade **compreende, pelo menos, os seguintes aspetos:**

- a) Uma estratégia para a observância da regulamentação, incluindo a observância dos procedimentos de avaliação da conformidade e dos procedimentos de gestão das alterações aos dispositivos abrangidos pelo sistema;
- b) A identificação dos requisitos gerais de segurança e desempenho aplicáveis, e a procura das opções para os cumprir;

- c) A responsabilidade da gestão;
- d) A gestão de recursos, incluindo a seleção e o controlo dos fornecedores e dos subcontratantes;
- e) A gestão de risco tal como estabelecido no anexo I, secção 3;
- f) A avaliação clínica nos termos do artigo 61ç e do anexo XIV, incluindo o ACPC;
- g) A realização do produto, incluindo o planeamento, a conceção, o desenvolvimento, a produção e a prestação de serviços;
- h) A verificação da atribuição de UDI nos termos do artigo 27º, nº3, a todos os dispositivos pertinentes e assegurando a coerência e a validade das informações fornecidas nos termos do artigo 29º;
- i) O estabelecimento, aplicação e manutenção de um sistema de monitorização póscomercialização, nos termos do artigo 83º;
- j) A gestão da comunicação com as autoridades competentes, os organismos notificados, os outros operadores económicos, os clientes e/ou outras partes interessadas;
- k) Os processos de notificação de incidentes graves e as ações corretivas de segurança no contexto da vigilância;
- l) A gestão das ações corretivas e preventivas e a verificação da sua eficácia;
- m) Os processos destinados a monitorizar e medir os resultados, a análise dos dados e a melhoria do produto.”

Apesar de não ser mencionada na MDR, a norma que serve de base para a implementação de um Sistema de Gestão da Qualidade (e utilizada como gold standard para a generalidade das consultoras e Organismos Notificados) é a **ISO 13485:2016 Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes** que, segundo a documentação oficial, “especifica requisitos para um sistema de gestão da qualidade, segundo o qual, uma organização precisa de demonstrar sua capacidade de fornecer dispositivos médicos e serviços relacionados que cumpram, de forma consistente, os requisitos regulamentares aplicáveis do cliente. Tais organizações podem estar envolvidas num ou mais estágios do ciclo de vida, incluindo projeto e desenvolvimento, produção, armazenamento e distribuição, instalação ou manutenção de um dispositivo médico e projeto e desenvolvimento ou fornecimento de atividades associadas (por exemplo, suporte técnico). **A ISO 13485: 2016 também pode ser usada por fornecedores ou partes externas que fornecem produtos, incluindo serviços relacionados com o sistema de gestão da qualidade para tais organizações.** Os requisitos da ISO 13485: 2016 aplicam-se às organizações, independentemente de seu tamanho e independentemente de seu tipo, exceto quando explicitamente indicado. Onde quer que os requisitos sejam especificados como aplicáveis a dispositivos médicos, os requisitos aplicam-se igualmente aos serviços associados fornecidos pela organização.” [39].

Mais informação sobre as Normas ISO e a sua importância na secção seguinte do presente documento.

SOBRE O SISTEMA DE GESTÃO DE RISCO

A MDR pressupõe, de acordo com os Requisitos Gerais, o desenvolvimento e implementação de um **Sistema de Gestão de Risco**:

“O fabricante deve estabelecer, aplicar, documentar e manter um sistema de gestão de risco. A gestão de risco deve ser entendida como um processo iterativo contínuo ao longo de todo o ciclo de vida de um dispositivo que requer uma atualização sistemática. Quando aplicar a gestão de risco, o fabricante deve:

- a) Estabelecer e documentar um plano de gestão de risco para cada dispositivo;
- b) Identificar e analisar os perigos conhecidos e previsíveis associados a cada dispositivo;
- c) Estimar e avaliar os riscos associados à utilização prevista e que ocorram durante a mesma e durante uma má utilização razoavelmente previsível;
- d) Eliminar ou controlar os riscos referidos na alínea c) de acordo com os requisitos da secção 4;
- e) Avaliar o impacto das informações da fase de produção, nomeadamente do sistema de monitorização pós--comercialização, sobre os perigos e a frequência com que podem ocorrer, as estimativas dos riscos que lhes estão associados, bem como sobre o risco global, a relação benefício-risco e a aceitabilidade do risco;
- f) Com base na avaliação do impacto das informações referidas na alínea e), se necessário, alterar as medidas de controlo em consonância com os requisitos da secção 4.”

Ainda que não seja mencionada na MDR, uma norma que serve de guia à implementação de um Sistema de Gestão de Risco é a **ISO 14971:2007 Medical devices - Application of risk management to medical devices**, que segundo a documentação oficial [40], “especifica um processo para um fabricante identificar os riscos associados a dispositivos médicos, incluindo dispositivos médicos de diagnóstico in vitro (IVD), estimar e avaliar os riscos associados, controlar esses riscos e monitorizar a eficácia dos controlos. Os requisitos da ISO 14971: 2007 são aplicáveis a todas as etapas do ciclo de vida de um dispositivo médico.”

Mais informação sobre as Normas ISO e a sua importância na secção seguinte do presente documento.

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

É necessária Investigação Clínica para todos os tipos de dispositivos médicos, independente da sua classificação (Classe I, Classe IIa, Classe IIb ou Classe III). Se um dispositivo não cumprir os **Requisitos Gerais de Segurança e Desempenho** não poderá ser colocado no mercado, uma vez que não está em conformidade. Tal como referido acima, entende-se por Requisito Geral, um rácio entre benefício/risco que seja aceitável, quando o dispositivo é utilizado de acordo com a sua finalidade prevista. Estas variáveis são analisadas através da obtenção de dados clínicos, na forma de uma **Avaliação Clínica**. Os **Dados Clínicos** são os resultados da recolha de informação que é obtida através de: literatura publicada, da experiência clínica e das investigações clínicas.

A importância das Normas ISO

Idealmente, os testes e dados/resultados obtidos devem seguir normas internacionais estandardizadas e aceites pelas autoridades executivas (como por exemplo, a Autoridade Competente). Referimo-nos, neste âmbito, às normas ISO (*International Organization for Standardization*), que, mais tarde, são adotadas pelas entidades europeia, CEN (*European Committee for Standardization*). Por outro lado, as normas internacionais ISO têm vindo a ser revistas para que haja cada vez mais harmonização [41].

Apresentam-se de seguida exemplos de Normas ISO frequentemente requisitadas em dispositivos médicos de base tecnológica, incluindo dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* [42]:

- **IEC 80002-1:2009 Medical device software** – Part 1: Guidance on the application of ISO 14971 to medical device software [43]
- **ISO/TR 80002-2:2017 Medical device software** – Part 2: Validation of software for medical device quality systems [44]
- **EN ISO 13485:2012 Medical devices** – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes [45]
- **EN ISO 14971:2012 Medical devices** – Application of risk management to medical devices [46]
- **IEC 62366-1:2015 Medical devices** – Part 1: Application of usability engineering to medical devices [47]
- **IEC/TR 62366-2:2016 Medical devices** – Part 2: Guidance on the application of usability engineering to medical devices [48]
- **ISO 14155:2011 Clinical investigation of medical devices for human subjects** – Good clinical practice [49] [50]
- **ISO/IEC 14764:2006 Software Engineering** – Software Life Cycle Processes – Maintenance [51]
- **IEC 62304:2006 Medical device software** – Software life cycle processes [52]

No caso de situações em que se recorre a laboratórios ou entidades externas para efetuar testes, convém ter em conta as seguintes normas (que são aplicáveis a essas entidades):

- **ISO/IEC 17025:2017** – General requirements for the competence of testing and calibration laboratories [53]
- **ISO 15189:2012** – Medical laboratories – Requirements for quality and competence [54]

Uma pesquisa na plataforma online da ISO permite-nos encontrar as normas que necessitamos para o dispositivo que pretendemos desenvolver. Ainda que uma leitura atenta da regulação internacional nos permita verificar que a Norma ISO 13485 é extremamente utilizada, é também importante ter a percepção que, além desta, existem outras normas de qualidade fundamentais que poderão garantir que a experiência de utilizador, bem como a usabilidade dos dispositivos, seja cada vez melhor. Mais informação sobre outras Normas importantes poderá ser encontrada na secção de **Anexos (ver Anexo II – Grupos Relevantes de Normas ISO)**.

Normas Harmonizadas [55]

Segundo o website oficial da União Europeia, as Normas Harmonizadas [56], são normas europeias desenvolvidas por uma Organização de Normalização Europeia (em inglês *European Standards Organization*) reconhecida: CEN (*European Committee for Standardization*) [57], CENELEC (*European Committee for Electrotechnical Standardization*) [58], ETSI (*European Telecommunications Standards Institute*) [59]. Geralmente, as Normas Harmonizadas são criadas após um pedido da Comissão Europeia a uma destas três organizações e o seu cumprimento é uma forma dos fabricantes, outros operadores económicos ou organismos de avaliação demonstrarem que os produtos, serviços ou processos cumprem a legislação relevante da União Europeia. Mais ainda, as referências das Normas Harmonizadas devem ser publicadas no Jornal Oficial da União Europeia (*Official Journal of the European Union, OJEU*).

Avaliação Clínica segundo a MDR

De um modo geral, a **demonstração da conformidade** de um dispositivo médico **deve** incluir uma **avaliação clínica** baseada na avaliação de dados clínicos que, por sua vez, correspondem à informação da segurança e/ou desempenho obtida a partir da utilização de um dispositivo.

Quanto à **Avaliação Clínica**, a MDR diz:

1. A confirmação da conformidade com os requisitos gerais de segurança e desempenho pertinentes estabelecidos no anexo I nas condições normais de utilização prevista do dispositivo, bem como a avaliação dos efeitos secundários indesejáveis e da aceitabilidade da relação benefício-risco referidos no anexo I, secções 1 e 8, baseiam-se em dados clínicos que forneçam evidência clínica suficiente, inclusive, se for caso disso, nos dados pertinentes referidos no anexo III. O fabricante especifica e justifica o nível de evidência clínica necessário para demonstrar a conformidade com os requisitos gerais de segurança e desempenho pertinentes. Esse nível de evidência clínica deve ser adequado, atendendo às características do dispositivo e à sua finalidade prevista. Para o efeito, os fabricantes planeiam, efetuam e documentam a avaliação clínica em conformidade com o disposto no artigo 61º e no anexo XIV, parte A.
2. No caso de todos os dispositivos da classe III e dos dispositivos da classe IIb referidos no artigo 54º, nº 1, alínea b), o fabricante pode, antes da sua avaliação clínica e/ou investigação clínica, consultar um painel de peritos referido no artigo 106º, com o objetivo de avaliar a estratégia de desenvolvimento clínico prevista pelo fabricante e propostas de investigações clínicas. O fabricante tem devidamente em consideração as opiniões expressas pelo painel de peritos. Essa consideração é documentada no relatório de avaliação clínica referido no nº 12 do artigo 61º. O

fabricante não pode invocar quaisquer direitos relativamente às opiniões expressas pelo painel de peritos em relação a qualquer futuro procedimento de avaliação da conformidade.

! ATENÇÃO

3. A avaliação clínica segue um procedimento definido e metodologicamente sólido com base nos seguintes elementos:
- a) Uma **avaliação crítica da literatura científica** relevante disponível no momento em matéria de segurança, desempenho, características de conceção e finalidade prevista do dispositivo, que cumpra as seguintes condições:
 - 1. É demonstrado que o dispositivo objeto da avaliação clínica para a finalidade prevista é equivalente ao dispositivo a que se referem os dados, nos termos do disposto no anexo XIV, secção 3;
 - 2. Os dados demonstram de forma adequada o cumprimento dos requisitos gerais de segurança e desempenho aplicáveis;
 - b) Uma **avaliação crítica dos resultados de todas as investigações clínicas disponíveis**, que tenha devidamente em consideração se as investigações foram efetuadas em conformidade com os artigos 62º a 80º, com quaisquer atos adotados nos termos do artigo 81º, e com o anexo XV;
 - c) Uma **análise das opções alternativas de tratamento atualmente disponíveis** para o efeito, caso existam.

4. **No caso dos dispositivos implantáveis e dos dispositivos da classe III, são realizadas investigações clínicas**, a não ser que:
- a) O dispositivo tenha sido concebido através da modificação de um dispositivo já comercializado pelo mesmo fabricante;
 - b) O fabricante tenha demonstrado que, de acordo com o disposto no anexo XIV, secção 3, o dispositivo modificado é equivalente ao dispositivo comercializado e essa demonstração tenha sido avalizada pelo organismo notificado;
 - c) A avaliação clínica do dispositivo comercializado seja suficiente para demonstrar a conformidade do dispositivo modificado com os requisitos de segurança e desempenho aplicáveis.
 - d) Neste caso, o organismo notificado controla se o plano de Acompanhamento Clínico Pós-Comercialização é adequado e inclui estudos pós-comercialização que demonstrem a segurança e o desempenho do dispositivo. Além disso, não é necessário realizar investigações clínicas nos casos referidos no nº 6.

! ATENÇÃO

5. O fabricante de um dispositivo cuja equivalência com um dispositivo já comercializado, por ele não fabricado, tenha sido demonstrada, pode invocar o nº 4 a fim de não realizar uma investigação clínica, desde que, para além do que é exigido no referido número, estejam preenchidas as seguintes condições:

- a) Os dois fabricantes celebraram entre si um contrato que concede explicitamente ao fabricante do segundo dispositivo pleno acesso, a título permanente, à documentação técnica;
- b) A avaliação clínica original do foi efetuada em conformidade com os requisitos do presente regulamento, e o fabricante do segundo dispositivo dê provas claras ao organismo notificado de que preenche as condições.

6. O requisito de realização das investigações clínicas nos termos do nº 4 não se aplica aos dispositivos implantáveis nem aos dispositivos da classe III:
 - a) Que tenham sido colocados legalmente no mercado ou que tenham entrado em serviço em conformidade com a **Directive 90/385/CEE** ou a **Directive 93/42/CEE** e para os quais a avaliação clínica:
 1. Se baseie em dados clínicos suficientes;
 2. Esteja em conformidade com as especificações comuns pertinentes específicas do produto para a avaliação clínica desse tipo de dispositivo, caso essas especificações comuns existam;
 - b) Que sejam suturas, agrafos, obturações dentárias, aparelhos ortodônticos, coroas dentárias, parafusos, cunhas, placas, fios retos, pinos, cliques ou conectores cuja avaliação clínica se baseie em dados clínicos suficientes e esteja em conformidade com as especificações comuns pertinentes específicas do produto, caso essas especificações comuns existam.
7. Os casos em que o nº 4 não é aplicável por força do disposto no nº 6 são justificados pelo fabricante no relatório de avaliação clínica e pelo organismo notificado no relatório de análise da avaliação clínica.

Sobre a Investigação Clínica com Dispositivos Experimentais [60]

Para a recolha de dados clínicos no contexto de uma investigação clínica, frequentemente realizada em contexto clínico, que permitam aferir o desempenho e segurança de um dispositivo médico experimental (i.e. não certificado), importa ter em atenção algumas regras destinadas a assegurar condições de segurança, privacidade e éticas para os respetivos participantes. A MDR diz o seguinte a respeito dos investigadores, no contexto da investigação clínica:

“O investigador deve ter acesso aos dados técnicos e clínicos relativos ao dispositivo. O pessoal envolvido na realização de uma investigação deve ser adequadamente instruído e treinado de modo a utilizar corretamente o **dispositivo experimental e no que diz respeito ao plano de investigação clínica e às boas práticas clínicas. A sua formação deve ser comprovada** e, se necessário, organizada pelo promotor e **devidamente documentada.**”

Relativamente a outras informações sobre o dispositivo experimental e a sua utilização para uma investigação clínica, convém reter o seguinte:

“ (...) dispositivo em questão é conforme com os **requisitos gerais de segurança e desempenho**, excetuando os aspetos que são objeto da **investigação clínica**, e que, quanto a estes últimos, foram tomadas todas as precauções para **proteger a saúde e a segurança do participante na investigação**.”

Para questões mais profundas, não se dispensa a leitura do **CAPÍTULO II “DOCUMENTAÇÃO RESPEITANTE AO PEDIDO RELATIVO A UMA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA”**.

Revisão da Avaliação Clínica pelo Organismo Notificado

É da responsabilidade dos Organismos Notificados rever e adjudicar a lógica e procedimentos utilizados durante a revisão, tendo em conta que a profundidade da revisão será proporcional à classe onde está inserido o dispositivo médico. É dever do Organismo Notificado verificar que:

- as conclusões do fabricante são válidas;
- que os dados clínicos demonstram cumprimento com os Requisitos Gerais de Segurança e Desempenho;
- que a finalidade prevista do dispositivo, indicada pelo fabricante, é demonstrada pelos dados.

Princípio de Conformidade, Monitorização de Mercado e Transparência

PRINCÍPIO DE CONFORMIDADE [62]

A avaliação da conformidade, conduzida antes e após a entrada de um dispositivo médico no mercado é parte do modelo global de regulação idealizado pelo GHTF, uma vez, com esta avaliação, está-se a contribuir para a manutenção da confiança pública, ao providenciar evidências de segurança, desempenho, benefícios e riscos. Esta avaliação é responsabilidade primária do fabricante, apesar de ser um dos parâmetros de avaliação dos Organismos Reguladores (Organismo Notificado, Autoridade Nacional Competente).

Segundo o documento mais atual da GHTF, o Princípio da Conformidade pode ser definido como:

“A avaliação sistemática das evidências obtidas e dos procedimentos realizados pelo fabricante, segundo os requisitos estabelecidos pelos Organismos Reguladores, para determinar se um dispositivo médico é seguro e funciona conforme pretendido pelo fabricante e, portanto, está em conformidade com os Requisitos Gerais de Segurança e Desempenho para dispositivos médicos.”

MONITORIZAÇÃO DO MERCADO

Terminologia

É importante que os fabricantes permaneçam vigilantes no sentido de averiguar se os dispositivos médicos que estão a comercializar não estão a gerar problemas (o termo mais correto é incidente neste caso específico) [60]. Associado a este tópico, existem uma série de definições cuja familiarização é recomendada:

1. «**Incidente**», qualquer mau funcionamento ou deterioração das características ou do desempenho de um dispositivo disponibilizado no mercado, incluindo erros de utilização devidos a características ergonómicas, bem como qualquer inadequação das informações fornecidas pelo fabricante e qualquer efeito secundário indesejável;
2. «**Incidente grave**», qualquer incidente que, direta ou indiretamente tenha conduzido, possa ter conduzido ou possa vir a conduzir a alguma das seguintes consequências:
 - a) Morte do doente, do utilizador ou de outra pessoa;
 - b) Deterioração grave, temporária ou permanente, do estado de saúde de um doente, utilizador ou de outra pessoa;
 - c) Ameaça grave para a saúde pública.
3. «**Ameaça grave para a saúde pública**», um acontecimento de que possa resultar risco iminente de morte, deterioração grave do estado de saúde ou doença grave, que possa requerer uma ação corretiva imediata e que possa causar uma morbilidade ou mortalidade significativas nos seres humanos ou que tenha um caráter incomum ou inesperado num determinado tempo e lugar;
4. «**Ação corretiva**», uma ação realizada para eliminar a causa de uma não conformidade potencial ou real ou de outra situação indesejável;
5. «**Ação corretiva de segurança**», uma ação corretiva realizada pelo fabricante, por razões técnicas ou médicas, para prevenir ou reduzir o risco de ocorrência de um incidente grave relacionada com um dispositivo disponibilizado no mercado;
6. «**Aviso de segurança**», uma comunicação enviada por um fabricante aos utilizadores ou aos clientes em relação a uma ação corretiva de segurança.

Orientações Gerais

Os fabricantes devem reportar às autoridades competentes os incidentes graves e as medidas de ação corretivas de segurança. Caberá às autoridades competentes guardar e avaliar a medida de segurança e, caso seja apropriado, intervir no seu campo de ação. Apesar de os Organismos Notificados não tomarem um papel ativo nesta monitorização, eles tomam parte no bom desempenho deste sistema através de: avaliação dos procedimentos de vigilância; auditoria à implementação destes procedimentos e sua ligação a outros sistemas; ações preventivas e corretivas; avaliação do impacto da monitorização tendo em conta a certificação concedida; cooperação com a Autoridade Competente, quando e caso seja necessário.

Dependendo do tipo de incidentes e da gravidade a eles associada, os fabricantes têm timings específicos a cumprir no que toca ao reporte às Autoridades Competentes destes eventos [63].

Segundo a MDR:

1. Os fabricantes de dispositivos disponibilizados no mercado da União, com exceção dos dispositivos experimentais, comunicam às autoridades competentes pertinentes, nos termos do artigo 92.º, n.os 5 e 7:
 - a) **Qualquer incidente grave** que envolva dispositivos disponibilizados no mercado da União, com exceção dos efeitos secundários esperados que se encontrem claramente documentados na informação sobre o produto e quantificados na documentação técnica e que são objeto de relatórios de tendências nos termos do artigo 88º;
 - b) **Qualquer ação corretiva de segurança** relativa a dispositivos disponibilizados no mercado da União, incluindo qualquer ação corretiva de segurança realizada num país terceiro em relação a um dispositivo que também seja disponibilizado legalmente no mercado da União, se o motivo que estiver na base da ação corretiva de segurança não se limitar ao dispositivo disponibilizado no país terceiro.
2. Regra geral, o prazo para efetuar a comunicação a que se refere o nº 1 tem em conta a severidade do incidente grave.
3. Os fabricantes comunicam qualquer incidente grave, tal como referido no nº 1, alínea a), imediatamente depois de terem estabelecido uma relação de causalidade entre o incidente e o seu dispositivo ou de terem concluído que essa relação de causalidade é razoavelmente possível e, o mais tardar, 15 dias depois de terem tomado conhecimento do incidente.
4. Não obstante o disposto no nº 3, em caso de ameaça grave para a saúde pública a comunicação a que se refere o nº 1 é efetuada de imediato, o mais tardar dois dias depois de o fabricante ter tomado conhecimento da ameaça.
5. Não obstante o disposto no nº 3, em caso de morte ou de deterioração grave e imprevista do estado de saúde de uma pessoa, a comunicação é efetuada imediatamente depois de o fabricante ter estabelecido uma relação de causalidade entre o dispositivo e o incidente grave ou logo que suspeite dessa relação e, o mais tardar, dez dias após a data em que o fabricante tem conhecimento do incidente grave.
6. Se for necessário para assegurar uma comunicação atempada, o fabricante pode apresentar um relatório inicial incompleto, seguido de um relatório completo.

7. Se, após tomar conhecimento de um incidente cuja comunicação é potencialmente obrigatória, o fabricante não tiver a certeza que este seja de notificação obrigatória apresenta ainda assim um relatório dentro do prazo exigido nos termos do nº 2 a nº 5;
8. Exceto nos casos de urgência em que seja necessário realizar imediatamente a ação corretiva de segurança, o fabricante comunica, sem demora indevida, a ação corretiva de segurança a que se refere o nº 1, alínea b), antes de lhe dar início;
9. Em caso de incidentes graves semelhantes que ocorram com o mesmo dispositivo ou tipo de dispositivo e cujas causas raiz tenham sido identificadas ou em relação aos quais tenham sido realizadas ações corretivas de segurança, ou no caso de os incidentes serem comuns e bem documentados, o fabricante pode apresentar relatórios sumários periódicos em vez de relatórios individuais de incidentes graves, na condição de a autoridade competente coordenadora referida no artigo 89º, nº 9, em consulta com as autoridades competentes referidas no artigo 92º, nº 8, alínea a), ter chegado a acordo com o fabricante quanto ao formato, conteúdo e frequência do relatório sumário periódico. Se o artigo 92º, nº 8, alíneas a) e b), fizer referência a uma única autoridade competente, o fabricante pode apresentar relatórios sumários periódicos de comum acordo com essa mesma autoridade;
10. Os Estados-Membros tomam as medidas adequadas, como a organização de campanhas de informação orientadas, para incentivar e habilitar os profissionais de saúde, os utilizadores e os doentes a comunicarem às autoridades competentes casos de suspeita de incidentes graves referidos no nº 1, alínea a). As autoridades competentes registam centralmente, a nível nacional, os relatórios que recebam dos profissionais de saúde, dos utilizadores e dos doentes;
11. Sempre que obtenham dos profissionais de saúde, dos utilizadores ou dos doentes esses relatórios sobre suspeitas de incidentes graves referidos no nº 1, alínea a), as autoridades competentes dos Estados-Membros tomam as medidas necessárias para assegurar que o fabricante do dispositivo em causa seja informado sem demora dessas suspeitas. Se o fabricante do dispositivo em causa considerar que se trata de um incidente grave, apresenta um relatório sobre o mesmo, nos termos do nº 1 a nº 5 do presente artigo, à autoridade competente do Estado-Membro em que esse incidente tiver ocorrido e toma as medidas de acompanhamento adequadas nos termos do artigo 89º. Se o fabricante do dispositivo em causa considerar que o incidente não constitui um incidente grave ou que se trata de um efeito secundário indesejável esperado, que será coberto pelo relatório de tendências em conformidade com o artigo 88º, apresenta a sua fundamentação. Se a autoridade competente não concordar com a conclusão da fundamentação, pode exigir que o fabricante apresente um relatório em conformidade com o nº 1 a nº 5 do presente artigo e tome as medidas de acompanhamento adequadas nos termos do artigo 89º.

Não obstante os prazos supracitados relativos ao reporte de incidentes e ações corretivas, há outras medidas que podem ser consideradas, tais como:

- Apresentação de um primeiro relatório incompleto de modo a acelerar o processo de reporte do incidente;
- Comunicação, por parte do fabricante e sem demora indevida, da ação corretiva de segurança a que se refere o nº 1, alínea b), antes de lhe dar início, exceto nos casos de urgência em que seja necessário realizar imediatamente a ação corretiva de segurança;

- Apresentação de relatórios sumários, em vez de relatórios individuais, quando os acidentes ocorrem com o mesmo dispositivo médico;

Para informações mais detalhadas acerca do processo de vigilância e comunicação de incidentes, recomenda-se a leitura da Secção 2, Artigo 87.º da MDR [7].

A RETER

Prazos de reporte a cumprir em caso de incidentes:

Incidentes graves – **15 dias**

Ameaça grave para a saúde pública – **2 dias**

Morte/Deterioração grave e imprevista do estado de saúde de uma pessoa – **imediatamente**

Monitorização Pós-Comercialização

A monitorização pós-comercialização é levada a cabo pelos operadores económicos e o seu grau de profundidade é diretamente dependente da classe do dispositivo médico e do seu grau de novidade. Esta monitorização deverá ser tanto pró-ativa como reativa e a sua execução é muito importante para:

- detetar problemas de fabrico e/ou qualidade;
- confirmação da análise de risco prevista;
- ter conhecimento do desempenho do dispositivo a longo prazo, em termos de usabilidade nas populações e em termos de tendência;
- obter feedback sobre as instruções de uso fornecidas e/ou sobre a capacidade de utilização por parte dos utilizadores (se precisam ou não de muito treino e/ou formação);
- identificação dos relatórios de vigilância;
- conhecimento sobre o mau uso do dispositivo;
- conhecimento da viabilidade do mercado para a continuação da produção do dispositivo.

Acompanhamento Clínico Pós-Comercialização (ACPC)

Segundo o **Anexo XIV da MDR**:

1. Deve entender-se o ACPC como um processo contínuo que atualiza a avaliação clínica referida no artigo 61.o e na parte A do presente anexo e deve ser considerado no plano de monitorização pós-comercialização do fabricante. No âmbito do ACPC, o fabricante deve recolher e avaliar proactivamente os dados clínicos relativos à utilização em seres humanos de um dispositivo que ostente a marcação CE e esteja colocado no mercado ou em serviço de acordo com a finalidade prevista referida no procedimento de avaliação da conformidade relevante, com o objetivo de confirmar a segurança e o desempenho do dispositivo ao longo do seu período de vida útil esperado, bem como de assegurar a aceitabilidade contínua dos riscos identificados, e de detetar riscos emergentes com base em provas concretas.
2. O ACPC deve ser efetuado de acordo com um método documentado, estabelecido num plano de ACPC.

- a) O plano de ACPC deve especificar os métodos e procedimentos a aplicar para a recolha e avaliação proactivas de dados clínicos com os objetivos:
1. Confirmar a segurança e o desempenho do dispositivo ao longo do seu período de vida útil esperado;
 2. Identificar efeitos secundários anteriormente desconhecidos e monitorizar os efeitos secundários e contraindicações identificados;
 3. Identificar e analisar os riscos emergentes com base em provas factuais;
 4. Assegurar a aceitabilidade contínua da relação benefício-risco referida no anexo I, secções 1 e 9;
 5. Identificar um eventual uso indevido ou um uso não conforme com o previsto pelo fabricante, que seja sistemático, a fim de verificar a adequação da finalidade prevista.

TRANSPARÊNCIA

EUDAMED

No sentido de tornar estas informações sobre dispositivos médicos mais acessível e transparente, a Comissão Europeia criou a EUDAMED (base de dados europeia sobre dispositivos médicos) que irá permitir uma identificação única dos dispositivos (baseado no UDI) no mercado e facilitar a sua rastreabilidade: permitir que o público esteja devidamente informado acerca das investigações clínicas; permitir que os fabricantes cumpram as obrigações de informação; permitir que as Autoridades Competentes Nacionais mantenham uma cooperação mais profícua e executem as tarefas que lhes são incumbidas. Esta base de dados conterá informações sobre:

- a) O sistema eletrónico para o registo de dispositivos referido no artigo 29º, nº 4;
- b) A base de dados UDI referida no artigo 28º;
- c) O sistema eletrónico de registo de operadores económicos referidos no artigo 30º;
- d) O sistema eletrónico relativo aos organismos notificados e aos certificados, referido no artigo 57º;
- e) O sistema eletrónico relativo às investigações clínicas referido no artigo 73º;
- f) O sistema eletrónico relativo à vigilância e à monitorização pós-comercialização referido no artigo 92º;
- g) O sistema eletrónico relativo à fiscalização do mercado referido no artigo 100º.

Boas Práticas: Síntese

Ao longo do Manual foram sendo destacadas algumas boas práticas no contexto de cada secção. A presente secção procura, contudo, agregar algumas boas práticas dentro de 3 temas fundamentais:

- Indústria e mercado dos Dispositivos Médicos;
- Monitorização e acompanhamento clínico pós-comercialização;
- Critérios de usabilidade no desenvolvimento de Dispositivos Médicos.

ASPETOS IMPORTANTES A TER EM CONTA QUANTO À INDÚSTRIA E MERCADO DOS DISPOSITIVOS MÉDICOS

Além de servir como documento compacto agregador da informação relevante sobre o mercado e indústria internacional dos dispositivos médicos, este documento procura também ser um guia para empresas e futuros empreendedores que procurem aventurar-se nesta área, ou, então, para empresários e investigadores já estabelecidos no mercado e que procuram uma fonte de informação acessível e clarificadora dos processos, recursos, vocabulário e outras informações essenciais à definição de uma estratégia de desenvolvimento e de negócio com dispositivos médicos.

As linhas de orientação e de boas práticas que a seguir se apresentam resultam de contactos com profissionais experientes nas respetivas áreas. Estas, no entanto, não oferecerem garantias de sucesso por si mesmas e devem ser sempre interpretadas à luz do contexto específico de cada empresário, empreendedor, investigador ou instituição. Como o manual já permite inferir, a indústria dos dispositivos médicos apresentam muitas especificidades, pelo que poderá ser importante recorrer a ajuda especializada para navegar os requisitos para desenvolvimento e comercialização de dispositivos médicos. Para já, no entanto, apresenta-se uma breve lista de algumas boas práticas no contexto da certificação de um dispositivo médico para comercialização na Europa:

1

Desenvolver um bom plano de qualidade

Antes mesmo de nos preocuparmos com a legislação ou com o cumprimento de regras e implementação de normas, há que assegurar de que o produto a ser desenvolvido é de elevada qualidade e que irá corresponder aos objetivos para ele designados.

É particularmente pertinente fazer uma gestão consciente do orçamento disponível, especialmente se a empresa ainda estiver na fase de startup.

2

Desenvolver fortes parcerias para desenvolvimento clínico

É fundamental a colaboração com os profissionais de saúde para o desenvolvimento de dispositivos e/ou tecnologias médicas com a colaboração de profissionais de saúde, pois são estes quem efetivamente conhecem os requisitos necessários, práticos, e úteis. A gestão sensível destes importantes parceiros é, pois, crucial para o processo de desenvolvimento, validação e, inclusivamente, de comercialização de dispositivos médicos.

3

Foco e gestão consciente do risco

Perante a obrigatoriedade de cumprimento com a MDR, é importante ler atentamente as regras e normas aplicáveis, efetuar um *“gap analysis”* tendo em conta o estado atual e o requerido, e priorizar as áreas de atuação consoante a sua contribuição para o balanço risco/benefício do produto, no que deverá ser um processo iterativo. Nesta gestão, devem ser incluídas as atividades de desenvolvimento e gestão dos sistemas de qualidade e de gestão do risco, no sentido de aumentar continuamente a qualidade dos procedimentos e de reunir as evidências do cumprimento da MDR. Face a recursos limitados, uma gestão consciente do risco poderá ser determinante para cumprir com apertados prazos de **time to market**.

Caso a empresa não tenha já nos seus quadros um perito nesta área, é recomendado recorrer a ajuda especializada com experiência nestes processos.

4

Escolher um Organismo Notificado e entrar no mercado

É crucial escolher um Organismo Notificado com a maior antecedência possível (de qualquer país da EU) para que possamos adequar antecipadamente os nossos esforços às exigências de certificação.

Depois da obtenção da marcação CE é importante não só dar início às vendas mas também continuar a inovação do nosso produto e dos nossos sistemas de qualidade, pois a verificação regulatória não acaba na obtenção da marcação CE.

Nunca esquecer que o stakeholder mais importante é o utilizador

Um olhar atento sobre a documentação exigida revela a importância de especificar cuidadosamente os casos de uso possíveis, pois a nova regulamentação será cada vez mais exigente em questões como [64]:

- Documentação para o utilizador;
- A importância do utilizador final (*end user*);
- Estratégia de desenvolvimento de documentação centrada no utilizador;
- Documentação com demonstração de diversos fluxos de trabalho (*end to end documentation*).

Além disso, e como será aprofundado na secção seguinte, nas questões de critérios e de avaliação da usabilidade, surgem metodologias como “**Failure Modes and Effects Analysis technique uFMEA**”, que já é utilizada nos EUA há bastante tempo e que poderá ser perfeitamente implementada na União Europeia [65] [66]. Em particular, o **MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)**, possui, inclusive, um guia para apoio ao desenvolvimento de produto, tendo em conta os **Human Factors & Usability Engineering** [67].

DESENVOLVIMENTO E EXECUÇÃO DE UM BOM PLANO DE MONITORIZAÇÃO PÓS-COMERCIALIZAÇÃO E DE ACOMPANHAMENTO CLÍNICO PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

Como já enunciado em cima, de acordo com a legislação, é absolutamente importante delinear um plano de Monitorização Pós-Comercialização, bem como de Acompanhamento Clínico Pós-Comercialização, de forma a ter uma metodologia adequada e útil no controlo da performance de um dispositivo médico. Idealmente, através desta prática, é gerada informação (derivada da utilização do dispositivo) que será útil para identificar problemas relacionados com o design ou a própria utilização, caracterizar o comportamento do dispositivo em contexto real e os seus resultados em meio clínico. Há, por isso, uma necessidade inerente em fazer-se este tipo de monitorização e acompanhamento. É importante referir também que o nível de risco associado ao dispositivo, a cooperação com profissionais de saúde durante o desenvolvimento do mesmo e o levantamento prévio de possíveis situações e vulnerabilidades (muito associado com as boas práticas de usabilidade, que poderão ser lidos na secção seguinte), irá contribuir para a construção de um plano de Monitorização de Pós-Comercialização mais robusto e preparado para o mercado. Neste contexto, pode-se, inclusive, identificar dois tipos de planos de monitorização: pró-ativo e reativo, descritos por [68], [69]:

Plano reativo**Plano pró-ativo**

- Análise de feedback dos clientes e/ou utilizadores
 - Redação de relatórios de manutenção dos dispositivos
 - Testes de rotina aos dispositivos
 - Análise de falhas
 - Análise de Redes Sociais
 - Revisão de Literatura
 - Registos regionais ou nacionais do dispositivo médico (são recolhas de informação, patrocinadas por entidades que não o fabricante, sobre a utilização do dispositivo no contexto real, com consequente análise da sua performance e possíveis consequências benéficas ou adversas)
- Inquéritos aos clientes e/ou utilizadores
 - Testes clínicos após marcação CE, com implementação de Acompanhamento Clínico Pós-Comercialização
 - Registos regionais e nacionais patrocinados pelo fabricante
 - Focus Groups ou Expert Groups com os utilizadores e/ou clientes

Depois da entrada em vigor da MDR, esta temática tem ganho uma importância cada vez maior, ao ponto de consultoras como a **Emergo by UL**, publicarem alguns exemplos de boas práticas, que enunciamos de seguida [70]:

- Idealmente, o fabricante deverá **identificar potenciais fontes de informação que possam ser úteis para o desenvolvimento do plano de Monitorização Pós-Comercialização** (possíveis exemplos contemplam: incidentes/eventos adversos, bases de dados, literatura, contactos comerciais, entre outros que se julguem pertinentes);
- A **colaboração com os clínicos e diversos profissionais é, uma vez mais, crucial**, isto é, é com eles que os fabricantes deverão estar em contacto quase constante no sentido de unirem esforços que possam conduzir a inovações no dispositivo médico em questão, ou então, efetuar uma melhor avaliação da proporção risco-benefício estimada inicialmente;
- **Desenvolvimento de técnicas de análise adequadas** com valores de limiar adequadas para o apoio da tomada de decisões (muito relacionado com os efeitos adversos; por exemplo, estabelecer a partir de que situação é que será necessário efetuar um plano de correção de uma funcionalidade do dispositivo).

Como poderá ser perceptível, não existe um plano ou estratégia específicos para a execução de um bom trabalho neste âmbito. Como qualquer outra metodologia, aquela que o fabricante adotar deverá ser sempre bem suportada e parametrizada, para que possa ser credível.

IMPORTÂNCIA DOS CRITÉRIOS DE USABILIDADE NO DESENVOLVIMENTO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

Falar sobre design e desenvolvimento de produto implica necessariamente falar sobre usabilidade, tendo sempre como alvo mais importante o utilizador final do dispositivo e a sua experiência. Ainda que o termo **usabilidade** não seja frequente no texto oficial da **EU MDR**, verifica-se que está implícita uma preocupação clara com questões como os critérios de usabilidade, a experiência de utilizador e a minimização do risco. Todas estas informações surgem contempladas no [Anexo I](#)

Requisitos Gerais de Segurança e Desempenho, no entanto, uma vez que a informação é relativamente extensa, existem autores cuja proposta de análise se foca em alíneas específicas. Um exemplo trivial, e sobre o qual este texto é baseado, é a empresa THAY Medical, que se foca precisamente em questões como: Fatores Humanos (*Human Factors*), Usabilidade (*Usability*) e Teste (*Testing*) [71] [72].

Passamos, então, a enunciar as alíneas importantes e explicações sugeridas [7]:

Alínea 1)

“Os dispositivos devem atingir o desempenho previsto pelo fabricante e ser concebidos e fabricados de tal modo que, em condições normais de utilização, se adequem à finalidade prevista. Devem ser seguros e eficazes e não podem comprometer o quadro clínico nem a segurança dos doentes, nem tão pouco a segurança e a saúde dos utilizadores ou, se for caso disso, de outras pessoas, desde que os eventuais riscos associados à sua utilização constituam riscos aceitáveis quando ponderados pelo benefício proporcionado aos doentes e sejam compatíveis com um elevado grau de proteção da saúde e da segurança, atendendo ao estado atual dos conhecimentos geralmente reconhecido.”

Esta alínea foca-se essencialmente em todas as pessoas que poderão vir a interagir com o dispositivo, desde o profissional de saúde, ao paciente e às pessoas que fazem a sua manutenção. Passa a ser de extrema importância, **conhecer, previamente, quem é que vai usar e interagir com o dispositivo médico, uma vez que isso irá ter implicações no design, desenvolvimento e teste, além de estabelecer o foco do desenvolvimento nos utilizadores, pacientes e outro tipo de pessoas, que será essencial para avaliar os critérios de segurança.**

Alíneas 3b) & 3c)

“O fabricante deve estabelecer, aplicar, documentar e manter um sistema de gestão de risco. A gestão de risco deve ser entendida como um processo iterativo contínuo ao longo de todo o ciclo de vida de um dispositivo que requer uma atualização sistemática. Quando aplicar a gestão de risco, o fabricante deve:

- b) Identificar e analisar os perigos conhecidos e previsíveis associados a cada dispositivo;**
- c) Estimar e avaliar os riscos associados à utilização prevista e que ocorram durante a mesma e durante uma má utilização razoavelmente previsível;”**

Estas duas alíneas focam-se precisamente em requisitos essenciais e que estão totalmente interligados com a indústria dos dispositivos médicos que são a análise dos perigos associadas à utilização dos dispositivos, tendo, dessa forma, uma consequência direta na avaliação dos riscos de utilização do dispositivo, quando utilizado para a finalidade prevista ou não. Em suma, o pretendido aqui é **perceber possíveis erros de utilização e avaliá-los, de uma forma antecipada e com percepção das diversas situações possíveis.**

Alínea 5)

“Ao eliminar ou reduzir os riscos associados a erros de utilização, o fabricante deve:

- a) Reduzir, tanto quanto possível, os riscos associados às características ergonómicas do dispositivo e ao meio em que este se destina a ser utilizado (conceção tendo em conta a segurança do doente);**
- b) Atender aos conhecimentos técnicos, à experiência, à educação, à formação e ao ambiente de utilização, se for caso disso, bem como às condições clíni-**

cas e físicas dos utilizadores previstos (conceção para leigos, profissionais, portadores de deficiência ou outros utilizadores).”

Este requisito foca-se especialmente naquilo que são os fatores humanos (em inglês, Human Factors). O propósito deste requisito é precisamente assegurar que os **conceitos enunciados na alínea acima estão bem definidos e que são compreendidos, pois irão ter influência na forma, no porquê, no quando, no como e no onde é que as interações ocorrem.**

Alínea 6)

“As características e o desempenho do dispositivo não podem ser afetados adversamente a ponto de comprometer a saúde ou a segurança dos doentes ou dos utilizadores e, se for caso disso, de outras pessoas durante a vida útil do dispositivo indicada pelo fabricante, quando o dispositivo for submetido a stress suscetível de ocorrer em condições normais de utilização e tiver sido corretamente mantido em conformidade com as instruções do fabricante.”

Este requisito sublinha a importância de, durante o desenvolvimento, conseguir fazer testes de usabilidade e, de forma iterativa, conseguir obter parâmetros de durabilidade e usabilidade fiáveis. Desta forma, **é importante saber como é que os utilizadores irão utilizar o dispositivo quando este se encontra próximo do fim de vida, ou noutra situação específica, bem como, perceber se este tipo de informação é útil.** Por outro lado, surge aqui, também, a importância de ir registando o risco previsto, aquando da avaliação do risco de usabilidade, em comparação com o registo atual, verificado através da utilização do dispositivo tendo em conta a sua finalidade prevista.

Alínea 11.4)

“Os dispositivos fornecidos no estado estéril devem ser concebidos, fabricados e embalados de acordo com procedimentos adequados, a fim de assegurar que, ao serem colocados no mercado, estão estéreis e que, a não ser que a embalagem que se destina a manter o estado estéril seja danificada, ao serem transportados e armazenados nas condições especificadas pelo fabricante, se mantêm estéreis até que a embalagem seja aberta na altura da utilização. Deve ficar garantido que a integridade da embalagem não oferece dúvidas ao utilizador final.”

Este requisito foca-se especificamente no design, fabrico e, especialmente, na embalagem de dispositivos médicos estéreis., tendo em conta a integridade destes em situações de transporte e armazenamento. **A questão de usabilidade, nesta alínea, está especialmente na última frase, ou seja, o utilizador deverá perceber que o dispositivo é estéril quando começar a interação com o dispositivo. Geralmente, um rótulo costuma resolver o assunto, mas isto deve ser avaliado por testes de usabilidade para que haja informação suficiente para garantir a confiança por quem irá ser o utilizador final.**

Alínea 14.2)

“Os dispositivos devem ser concebidos e fabricados por forma a eliminar ou reduzir, tanto quanto possível:

- a) Os riscos de lesão relacionados com as características físicas dos dispositivos, incluindo com a relação volume/pressão, as características dimensionais e, se for caso disso, as características ergonómicas;**
- b) Os riscos relacionados com influências externas ou condições ambientais razoavelmente previsíveis, tais como campos magnéticos, efeitos elétricos**

- e eletromagnéticos externos, descargas eletrostáticas, radiação associada a procedimentos terapêuticos ou de diagnóstico, pressão, humidade, temperatura, variações de pressão e aceleração ou interferência de radiofrequências;
- c) Os riscos associados à utilização dos dispositivos quando entram em contacto com materiais, líquidos e substâncias, incluindo gases, a que são expostos em condições normais de utilização;
 - d) Os riscos associados à eventual interação negativa entre o software e o ambiente informático no qual funciona e interage;
 - e) Os riscos de entrada accidental de substâncias nos dispositivos;
 - f) Os riscos de interferência recíproca com outros dispositivos normalmente utilizados nas investigações ou para o tratamento administrado; e
 - g) Os riscos decorrentes do envelhecimento dos materiais utilizados ou da perda de precisão de qualquer mecanismo de medição ou controlo, caso não seja possível a manutenção ou calibração (como no caso dos implantes).”

Este é um requisito importante, uma vez que apela à atenção do fabricante para questões relacionadas com a minimização do risco, em circunstâncias variadas, sejam elas de carácter ambiental, humana ou do próprio dispositivo e do ambiente interativo com outras substâncias e/ou outros dispositivos. Há aqui, também, uma preocupação com a possível conectividade da parte dos dispositivos médicos a outros dispositivos em seu redor, o armazenamento de dados e a arquitetura das redes. De uma forma geral, o conhecimento sobre a forma como o utilizador, ou outra pessoa, interage com o dispositivo de forma segura ou menos segura, é crucial. Cada vez mais, é realçada a importância de realização de estudos de usabilidade, de experiência e/ou emoções, à volta do uso de determinado dispositivo.

Alínea 14.4)

“Os dispositivos devem ser concebidos e fabricados de modo a que a regulação, a calibração e a manutenção possam ser feitas com segurança e eficácia.”

Questões como a calibração e manutenção do dispositivo são fundamentais no cumprimento deste requisito. De uma forma simples, este requisito pretende remeter o fabricante para o facto de que proporcionar ao utilizador formas simples e seguras de calibração e manutenção. Uma vez mais, a inclusão dos critérios de usabilidade e de fatores humanos (*human factors*) é necessária para obtenção de resultados significativos.

Alínea 14.5)

“Os dispositivos que funcionam em conjunto com outros dispositivos ou produtos devem ser concebidos e fabricados de modo a que a interoperabilidade e a compatibilidade sejam fiáveis e seguras.”

Quando o dispositivo que se pretende certificar irá fazer parte de um sistema constituído por vários dispositivos interligados, critérios de compatibilidade e interoperabilidade estão no topo das prioridades em termos de cumprimento da nova regulação. Uma vez mais, aconselha-se os fabricantes e/ou equipa de desenvolvimento a testarem isto através de testes de usabilidade e testes de funcionalidade do próprio dispositivo.

Alínea 14.6)

“Qualquer escala de medição, monitorização e leitura deve ser concebida e fabricada de acordo com princípios ergonómicos, tendo em conta a finalidade

prevista, os utilizadores e as condições ambientais em que os dispositivos se destinam a ser utilizados.”

Para o cumprimento deste requisito deve-se ter em atenção os princípios ergonómicos de desenvolvimento, que, neste caso específico se aplicam a dispositivos que possuam algum tipo de escala de medição ou monitorização. O processo de engenharia foca-se, uma vez mais, nos testes de usabilidade e nos fatores humanos (human factors).

Alínea 14.7)

“Os dispositivos devem ser concebidos e fabricados de modo a facilitar a sua eliminação segura e a eliminação segura de resíduos deles provenientes pelos utilizadores, doentes ou outras pessoas. Para o efeito, os fabricantes devem identificar e testar procedimentos e medidas que possibilitem a eliminação segura dos seus dispositivos após utilização. Esses procedimentos devem estar descritos nas instruções de utilização.”

Uma vez mais, é muito importante conhecer o contexto de utilização do dispositivo, uma vez que será necessário saber, a priori, que tipo de metodologias se irá recomendar nas instruções de utilização, no âmbito da eliminação do dispositivo. Se há requisito onde o user-centred design faz sentido, é precisamente este.

Alínea 21.3)

“A função dos comandos e indicadores deve estar claramente especificada nos dispositivos. Caso um dispositivo apresente instruções necessárias ao seu funcionamento ou indique parâmetros de funcionamento ou de regulação através de um sistema visual, essas informações devem ser de fácil compreensão para os utilizadores e para os doentes, consoante o caso.”

Uma vez mais, a documentação sobre o funcionamento do dispositivo e de que forma é o processamento de informação e ou fluxo de trabalho é extremamente importante. Especialmente, quando se lida com software, é importante que o utilizador consiga utilizar o dispositivo de forma intuitiva e compreensiva. Testes de usabilidade e de experiência de utilizador são extremamente importantes, neste caso.

Alínea 22.1)

“Os dispositivos destinados a ser utilizados por leigos devem ser concebidos e fabricados por forma a terem um desempenho adequado à sua finalidade prevista, tendo em conta as competências e os meios à disposição dos leigos, bem como os efeitos das variações razoavelmente previsíveis da sua destreza e ambiente. As informações e instruções fornecidas pelo fabricante devem ser de fácil compreensão e aplicação pelos leigos.”

Este requisito é resultado dos esforços de harmonização entre regulações europeia e norte americana (é baseado na regulação FDA que contempla os fatores humanos). A ideia principal aqui neste requisito é que um utilizador leigo consiga compreender toda a informação disponível sobre o dispositivo. É extremamente necessário, o desenvolvimento e utilização de uma linguagem compreensível, mas que contenha toda a informação necessária.

Alínea 23.1)

“Cada dispositivo deve ser acompanhado das informações necessárias à identificação do dispositivo e do seu fabricante e de todas as informações de se-

gurança e de desempenho que sejam relevantes para os utilizadores ou outras pessoas, consoante o caso. Essas informações podem constar do próprio dispositivo, da embalagem ou das instruções de utilização, e, se o fabricante tiver um sítio web, devem ser disponibilizadas e atualizadas nesse sítio web, atendendo aos seguintes aspetos:

- a) O meio, formato, conteúdo, legibilidade e localização do rótulo e das instruções de utilização devem ser adequados ao dispositivo específico e à sua finalidade prevista, bem como aos conhecimentos técnicos, experiência, educação ou formação dos utilizadores a que se destinam. As instruções de utilização devem, em especial, estar escritas em termos facilmente compreensíveis para os utilizadores previstos e eventualmente ser complementadas com desenhos e diagramas;
- b) As informações exigidas no rótulo devem constar do próprio dispositivo. Se tal não for exequível ou adequado, as informações, parciais ou totais, podem constar da embalagem de cada unidade e/ou da embalagem de vários dispositivos;
- c) Os rótulos devem ser fornecidos num formato para leitura humana, podendo ser complementados com informações de leitura automática, como a identificação por radiofrequências (RFID, sigla inglesa de radio-frequency identification) ou códigos de barras;
- d) Os dispositivos devem ser fornecidos com as correspondentes instruções de utilização. A título excepcional, não serão exigidas instruções de utilização para os dispositivos das classes I e IIa, se estes puderem ser utilizados em segurança sem as referidas instruções e salvo disposição em contrário da presente secção;
- e) Se forem fornecidos vários dispositivos a um só utilizador e/ou a um só local, pode fornecer-se um único exemplar das instruções, se o comprador concordar, podendo este sempre solicitar o fornecimento gratuito de mais exemplares;
- f) As instruções de utilização podem ser fornecidas aos utilizadores sem ser em suporte papel (por exemplo, em suporte eletrónico), na medida e apenas nas condições fixadas no Regulamento (UE) n.º 2017/2012 ou em quaisquer outras regras de execução posteriormente adotadas nos termos do presente regulamento;
- g) Os riscos residuais a comunicar aos utilizadores e/ou a outras pessoas devem ser incluídos como limitações, contraindicações, precauções ou advertências nas informações fornecidas pelo fabricante;
- h) Sempre que adequado, as informações fornecidas pelo fabricante devem ser apresentadas sob a forma de símbolos internacionalmente reconhecidos. Os símbolos e cores de identificação eventualmente utilizados devem ser conformes com as normas harmonizadas ou com as especificações comuns. Na falta de normas harmonizadas ou de especificações comuns, os símbolos e cores devem ser descritos na documentação fornecida com o dispositivo.”

Tendo em conta todos os requisitos anteriores, estes funcionam como uma espécie de aglomeração de todos os preceitos e foca-se especialmente na capacidade de desenvolvimento de documentação que seja user-friendly no sentido de proporcionar tanto a leigos como a profissionais de saúde uma utilização correta e segura do dispositivo médico. A utilização de formas de disseminação digital das instruções, a utilização de tecnologias de informação para monitorizar os dispositivos e a apresentação de características e/ou especificações sob a forma de diagramas, figuras e esquemas (ao invés do recurso exclusivo a texto) são uma prova das boas práticas, em termos de usabilidade, sugeridas pela MDR.

Conclusões e Recomendações Finais

O presente manual resulta, por um lado, de um conjunto de contributos das entidades participantes nas atividades da rede MDevNet e, por outro, de um exercício de avaliação crítica e de síntese da bibliografia e documentação existente sobre o tema da investigação, desenvolvimento, certificação e comercialização de dispositivos médicos.

Em resposta a uma fragilidade sistematicamente identificada ao longo das atividades da rede MDevNet, o manual apresenta uma componente substancial de esclarecimentos regulamentares no sentido de promover bases de conhecimento fundamentais para as entidades participantes nos processos de investigação, desenvolvimento, certificação e comercialização de dispositivos médicos poderem definir uma estratégia de inovação e analisar o respetivo risco de uma forma mais informada e consciente, e é complementado por informação contextual e específica relevante para o contexto da indústria portuguesa, caracterizada pela predominância dos dispositivos médicos baseados em software, por exemplo. Foi também acrescentada informação ao nível de considerações relevantes para a qualidade do desenvolvimento de dispositivos médicos, como por exemplo guidelines ao nível da usabilidade dos dispositivos.

Este manual, contudo, não ambiciona substituir nem dispensa a leitura da Regulamentação de Dispositivos Médicos (MDR) para correta e completa familiarização com os requisitos regulamentares para os dispositivos médicos. A leitura da MDR é, aliás, uma das boas práticas mais reforçadas pelos peritos que marcaram presença nos eventos da rede MDevNet, o que não deixamos de sublinhar. Este manual poderá, em qualquer caso, servir como uma primeira referência que poderá contribuir para uma leitura posterior mais eficaz da MDR, ao dotar o leitor de um contexto regulamentar, operacional e terminológico relevante para esse exercício.

Procuramos, com este documento, contribuir para a competitividade da indústria portuguesa e agilidade dos respetivos processos de transferência de tecnologia, e assim promover a inovação na área dos dispositivos médicos em Portugal.

Referências

1. União Europeia, “Regulamentos, diretivas e outros atos legislativos,” [Online]. https://europa.eu/european-union/eu-law/legal-acts_pt
Acedido em 23 julho 2019
2. European Commission, “Medical Devices - Directive 93/42/EEC,” [Online]. http://ec.europa.eu/growth/single-market/european-standards/harmonised-standards/medical-devices_en
Acedido em 23 julho 2019
3. European Commission, “Active implantable medical devices - Directive 90/385/EEC,” [Online]. https://ec.europa.eu/growth/single-market/europeanstandards/harmonised-standards/implantable-medical-devices_en
Acedido em 23 julho 2019
4. European Commission, “In vitro diagnostic medical devices - Directive 98/79/EC,” [Online]. https://ec.europa.eu/growth/single-market/european-standards/harmonised-standards/iv-diagnostic-medical-devices_en
Acedido em 23 julho 2019
5. S. Mishra, “FDA, CE mark or something else?—Thinking fast and slow,” *Indian Heart Journal*, vol. 69, nº 1, pp. 1-5, 2016.
6. BBC News, “Q&A: PIP breast implants health scare,” [Online]. <https://www.bbc.com/news/health-16391522>
Acedido em 23 julho 2019
7. Parlamento Europeu, Conselho da União Europeia, Regulamento (UE) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de abril de 2017, relativo aos dispositivos médicos, que altera a Diretiva 2001/83/CE, o Regulamento (CE) n.º 178/2002 e o Regulamento (CE) n.º 1223/2009 e que revoga as Diretivas 90/385/, União Europeia, 2017.
8. T. & W. J. Maak, “Medical Device Regulation: A Comparison of the United States and the European Union,” *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, vol. 24, pp. 537-543, 2016.
9. E. Commission, “Register of Commission Expert Groups and Other Similar Entities,” 2018. [Online]. <https://ec.europa.eu/transparency/regexpert/index.cfm?do=groupDetail.groupDetail&groupID=3565>
Acedido em 25 julho 2019
10. FDA, “International Medical Device Regulators Forum (IMDRF),” 2018. [Online]. <https://www.fda.gov/medical-devices/international-programs/international-medicaldevice-regulators-forum-imdrf>
Acedido em 25 julho 2019
11. International Medical Device Regulators Forum, “International Medical Device Regulators Forum,” [Online]. <http://www.imdrf.org>
Acedido em 25 julho 2019
12. IMDRF, “Work items,” [Online]. <http://www.imdrf.org/workitems/work.asp>
Acedido em 25 julho 2019

- 13.** U.S. Food and Drug Administration, “*What We Do*,” [Online].
<https://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/default.htm>
Acedido em 25 julho 2019
- 14.** C. Sorenson e M. Drummond, “*Improving Medical Device Regulation: The United States and Europe in Perspective*,” *The Milbank Quarterly*, vol. 92, nº 1, p. 114–150, 2014.
- 15.** Emergo by UL, “*US FDA Registration Process for Medical Devices*,” [Online].
<https://www.emergobyul.com/resources/usa-process-chart>
Acedido em 25 julho 2019
- 16.** Emergo by UL, “*US FDA Medical Device Classification*,” [Online].
<https://www.emergobyul.com/services/united-states/fda-device-classification>
Acedido em 25 julho 2019
- 17.** Emergo by UL, “*FDA QSR Consulting (21 CFR 820) for Medical Device Manufacturers*,” [Online].
<https://www.emergobyul.com/services/united-states/fda-qsr-820-implementation>
Acedido em 25 julho 2019
- 18.** Emergo by UL, “*US FDA Pre-Sub (Q-Sub) Consulting for Medical Devices*,” [Online].
<https://www.emergobyul.com/services/united-states/fda-pre-submissionconsulting>
Acedido em 25 julho 2019
- 19.** U.S. Food and Drug Administration, “*Device Advice: Investigational Device Exemption (IDE)*,” [Online].
<https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/InvestigationalDeviceExemptionIDE/default.htm>
Acedido em 25 julho 2019
- 20.** Emergo by UL, “*US FDA 510(k) Consulting for Medical Devices and IVDs*,” [Online].
<https://www.emergobyul.com/services/united-states/fda-510k-consulting>
Acedido em 25 julho 2019
- 21.** U.S. Food and Drug Administration, “*Premarket Approval (PMA)*,” [Online].
<https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/howtomarketyourdevice/premarket/submissions/premarketapprovalpma>
Acedido em 25 julho 2019
- 22.** Emergo by UL, “*US FDA Form 483 and Warning Letter Analysis, Response, and Recovery*,” [Online].
<https://www.emergobyul.com/services/united-states/fda-483-consulting>
Acedido em 25 julho 2019
- 23.** Emergo by UL, “*US FDA Agent Representation for Medical Device and IVD Companies*,” [Online].
<https://www.emergobyul.com/services/united-states/us-fda-agent>
Acedido em 25 julho 2019
- 24.** U.S. Food and Drug Administration, “*FDA Industry Systems*,” [Online].
<https://www.access.fda.gov>
Acedido em 25 julho 2019

- 25.** U.S. Food and Drug Administration, “*Establishment Registration & Device Listing*,” [Online].
<https://www.accessdata.fda.gov/SCRIPTS/cdrh/cfdocs/cfRL/rl.cfm>
Acedido em 25 julho 2019
- 26.** European Commission, “*Notified bodies Nando*,” [Online].
http://ec.europa.eu/growth/toolsdatabases/nando/index.cfm?fuseaction=country.notifiedbody&cou_id=620
Acedido em 25 julho 2019
- 27.** European Commission, “*Notified bodies Nando*,” [Online].
http://ec.europa.eu/growth/toolsdatabases/nando/index.cfm?fuseaction=country.nb&refe_cd=EPOS_43640
Acedido em 25 julho 2019
- 28.** TÜV Rheinland, “*TÜV Rheinland*,” [Online].
<https://www.tuv.com/portugal/pt>
Acedido em 25 julho 2019
- 29.** SGS, “*SGS Office Directory*,” [Online].
<https://www.sgs.com/en/officedirectory?country=107>
Acedido em 25 julho 2019
- 30.** L. L. H. David C. Greenspan, “*23 - Regulatory classification of biomaterials and medical devices*,” *Biomaterials, Artificial Organs and Tissue Engineering*, pp. 251-257, 2005.
- 31.** IMDRF SaMD Working Group, “*Software as a Medical Device (SaMD): Key Definitions*,” 2013.
- 32.** International Medical Regulators Forum, “*Software as Medical Device*: Possible Framework for Risk Categorization and Corresponding Considerations,” International Medical Regulators Forum, 2014.
- 33.** International Medical Device Regulators Forum, “*Software as Medical Device (SaMD): Key Definitions*,” International Medical Device Regulators Forum, 2013.
- 34.** TÜV SÜD, “*IEC 62304 Medical Device Software*,” [Online].
<https://www.tuvsud.com/industries/medical-devices-healthcare/testing-amp-assessment/testing-ofactive-medical-devices/iec-62304-medical-device-software>
Acedido em 25 julho 2019
- 35.** CE Marking Association, “*The CE Marking Process*,” 2018. [Online].
<https://www.cemarkingassociation.co.uk/process/#sqlch-taas-tab-content-0-5>
Acedido em 25 julho 2019
- 36.** United Nations Population Fund, “*UNFPA Technical Requirements for Medical Devices*,” [Online].
<https://www.unfpa.org/resources/unfpa-technical-requirementsmedical-devices>
Acedido em 25 julho 2019
- 37.** United Nations Population Fund, UNFPA Technical requirements for medical devices.
- 38.** Emergo by UL, “*Europe: The Regulatory Process for Medical Devices*,” Emergo by UL, 2017.

- 39.** International Organization for Standardization, “*ISO 13485:2016 Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes,*” [Online].
<https://www.iso.org/standard/59752.html>
Acedido em 25 julho 2019
- 40.** International Organization for Standardization, “*ISO 14971:2007 Medical devices – Application of risk management to medical devices,*” [Online].
<https://www.iso.org/standard/38193.html>
Acedido em 25 julho 2019
- 41.** D. Allen, “*Harmonizing ISO 11607 with the EU’s Medical Device Regulations,*” 11 abril 2018. [Online].
<https://www.packagingdigest.com/medical-packaging/pmharmonizing-ISO-11607-with-the-eu-medical-device-regulations-180411>
Acedido em 25 julho 2019
- 42.** D. O’Leary, “*An Introduction To International Medical Device Standards,*” 1 maio 2015. [Online].
<https://www.meddeviceonline.com/doc/an-introduction-tointernational-medical-device-standards-0001>
Acedido em 25 julho 2019
- 43.** International Organization for Standardization, “*IEC/TR 80002-1:2009 Medical device software – Part 1: Guidance on the application of ISO 14971 to medical device software,*” [Online].
<https://www.iso.org/standard/54146.html>
Acedido em 25 julho 2019
- 44.** International Organization for Standardization, “*ISO/TR 80002-2:2017 Medical device software – Part 2: Validation of software for medical device quality systems,*” [Online].
<https://www.iso.org/standard/60044.html>
Acedido em 25 julho 2019
- 45.** International Organization for Standardization, “*ISO 13485:2016 Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes,*” [Online].
<https://www.iso.org/standard/59752.html>
Acedido em 25 julho 2019
- 46.** International Organization for Standardization, “*ISO 14971:2007 Medical devices – Application of risk management to medical devices,*” [Online].
<https://www.iso.org/standard/38193.html>
Acedido em 25 julho 2019
- 47.** International Organization for Standardization, “*IEC 62366-1:2015 Medical devices – Part 1: Application of usability engineering to medical devices,*” [Online].
<https://www.iso.org/standard/63179.html>
Acedido em 25 julho 2019
- 48.** International Organization for Standardization, “*IEC/TR 62366-2:2016 Medical devices – Part 2: Guidance on the application of usability engineering to medical devices,*” [Online].
<https://www.iso.org/standard/69126.html>
Acedido em 25 julho 2019

- 49.** International Organization for Standardization, “*ISO 14155:2011 Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good clinical practice*,” [Online].
<https://www.iso.org/standard/45557.html>
Acedido em 25 julho 2019
- 50.** World Health Organization, WHO Global Model Regulatory Framework for Medical Devices including in vitro diagnostic medical devices, Geneva, 2017.
- 51.** International Organization for Standardization, “*ISO/IEC 14764:2006 Software Engineering – Software Life Cycle Processes – Maintenance*,” [Online].
<https://www.iso.org/standard/39064.html>
Acedido em 25 julho 2019
- 52.** International Organization for Standardization, “*IEC 62304:2006 Medical device software – Software life cycle processes*,” [Online].
<https://www.iso.org/standard/38421.html>
Acedido em 25 julho 2019
- 53.** International Organization for Standardization, “*ISO/IEC 17025:2017 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories*,” [Online].
<https://www.iso.org/standard/66912.html>
Acedido em 25 julho 2019
- 54.** International Organization for Standardization, “*ISO 15189:2012 Medical laboratories – Requirements for quality and competence*,” [Online].
Available: <https://www.iso.org/standard/56115.html>
Acedido em 25 julho 2019
- 55.** European Commission, “*Harmonised Standards*,” [Online].
https://ec.europa.eu/growth/single-market/european-standards/harmonised-standards_en
Acedido em 25 julho 2019
- 56.** European Commission, “*Harmonised Standards*,” [Online].
https://ec.europa.eu/growth/single-market/european-standards/harmonised-standards/medical-devices_en
Acedido em 25 julho 2019
- 57.** European Committee for Standardization, “*Who we are*,” [Online].
<https://www.cen.eu/about/Pages/default.aspx>
Acedido em 25 julho 2019
- 58.** European Committee for Electrotechnical Standardization, “*Who we are*,” [Online].
<https://www.cenelec.eu/aboutcenelec/whoweare/index.html>
Acedido em 25 julho 2019
- 59.** European Telecommunications Standards Institute, “*Welcome to the world of ETSI*,” [Online].
<https://www.etsi.org/>
Acedido em 25 julho 2019

- 60.** Y.-J. Chen, C.-M. Chiou, Y.-W. Huang, P.-W. Tu, Y.-C. Lee e C.-H. Chien, "A Comparative Study of Medical Device Regulations: US, Europe, Canada, and Taiwan," *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*, vol. 52, nº 1, pp. 62-69, 2018.
- 61.** Ministério da Saúde, "Comissão de Ética," [Online].
Available: <http://www.arsnorte.minsaude.pt/comissao-de-etica/instrucao-pedido-parecer/#content>
Acedido em 25 julho 2019
- 62.** The Global Harmonization Task Force, "Principles of Conformity Assessment for Medical Devices," International Medical Device Regulators Forum, 2012.
- 63.** European Coordination Committee of the Radiological, Electromedical and Healthcare IT Industry, Implementing MEDICAL DEVICE REGULATION COCIR VIEWS ON THE WAY FORWARD, 2018.
- 64.** C. Murphy e E. Cusack, "The New Medical Device Regulation (MDR) and the End User: Supporting Usability Through Documentation," [Online].
<https://www.technicallywriteit.com/mdr-usability/>
Acedido em 25 julho 2019
- 65.** MEDICAL DEVICE USABILITY | MDU, "Regulation (EU) 2017/745, what does it mean for usability testing?," 5 julho 2017. [Online].
<http://medical-deviceusability.com/blog/regulation-eu-2017745-of-the-european-parliament-and-of-the-council-what-does-it-mean-for-usability-testing/>
Acedido em 25 julho 2019
- 66.** American Society for Quality, "Failure Mode Effects Analysis (FMEA)," [Online].
<http://asq.org/learn-about-quality/process-analysis-tools/overview/fmea.html>
Acedido em 25 julho 2019
- 67.** Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Human Factors and Usability Engineering – Guidance for Medical Devices Including Drug-device Combination Products, 2017.
- 68.** The British Standards Institution Group, Effective post-market surveillance.
- 69.** G. RE, D. NA, L. MB e editors., "23 Registries for Medical Devices," Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [Internet], 2014.
- 70.** M. Leimbeck, "The Role of Post-market Surveillance in the European Medical Devices Regulation (MDR): Key Questions," 26 junho 2018. [Online].
Available: <https://www.emergobyul.com/blog/2018/06/role-post-market-surveillance-european-medical-devices-regulation-mdr-key-questions>
Acedido em 26 julho 2019
- 71.** THAY Medical, "Usability and the new Medical Device Regulation (MDR)," [Online].
Available: <https://www.thaymedical.com/usability-new-medical-device-regulation-mdr/>
Acedido em 26 julho 2019

- 72.** THAY Medical, *"Usability and the new Medical Device Regulation (MDR) Part 2,"* [Online].
<https://www.thaymedical.com/usability-new-medical-device-regulation-mdr-part-2/>
Acedido em 26 julho 2019
- 73.** Therapeutic Goods Administration, *"How the TGA regulates,"* [Online].
<http://www.tga.gov.au/how-tga-regulates>
Acedido em 26 julho 2019
- 74.** Therapeutic Goods Administration, *Therapeutic Goods (Medical Devices) Regulations 2002, 2002.*
- 75.** Emergo by UL, *"Australia TGA Regulatory Approval Process for Medical Devices,"* [Online].
<https://www.emergobyul.com/resources/australia-process-chart>
Acedido em 26 julho 2019
- 76.** Global Medical Device Nomenclature, *"GMDN Database,"* [Online].
<https://www.gmdnagency.org/About/Database>
Acedido em 18 julho 2018
- 77.** Emergo by UL, *"Consultoria em Classificação de Produtos médicos no Brasil,"* [Online].
<https://www.emergobyul.com/pt/services/brazil/classificacao-anvisa>
Acedido em 26 julho 2019
- 78.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária, *"Resolução - RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001,"* [Online].
https://www.emergobyul.com/sites/default/files/file/rdc_185_2001_requisitos_para_registro_e_classificacao_de_produtos_medicos.pdf
Acedido em 26 julho 2019
- 79.** Emergo by UL, *"Brazil ANVISA Regulatory Approval Process for Medical Devices,"* [Online].
<https://www.emergobyul.com/resources/brazil-process-chart>
Acedido em 26 julho 2019
- 80.** Emergo by UL, *"Brazil ANVISA Registration Holder service for medical device companies,"* [Online].
<https://www.emergobyul.com/services/brazil/brazilian-registrationholder>
Acedido em 26 julho 2019
- 81.** Emergo by UL, *"Brazil GMP (BGMP) Quality System Compliance,"* [Online].
<https://www.emergobyul.com/services/brazil/brazilian-gmp-consulting>
Acedido em 26 julho 2019
- 82.** Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia, *"Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia,"* [Online].
<http://www.inmetro.gov.br/>
Acedido em 26 julho 2019
- 83.** Imprensa Nacional, *"Imprensa Nacional,"* [Online].
<http://www.impresanacional.gov.br/web/guest/inicio>
Acedido em 26 julho 2019
- 84.** Health Canada, *"Health Canada,"* [Online].
<https://www.canada.ca/en/healthcanada.html>
Acedido em 26 julho 2019

- 85.** Emergo by UL, "Health Canada Medical Device License (MDL) and MDEL Registration," [Online].
<https://www.emergobyul.com/services/canada/canada-devicelicense>
Acedido em 26 julho 2019
- 86.** Minister of Justice of Canada, Consolidation Canadian Medical Device Regulations SOR/98-282, Minister of Justice of Canada, 2017.
- 87.** Emergo by UL, "Health Canada Regulatory Approval Process for Medical Devices," [Online].
<https://www.emergobyul.com/resources/canada-process-chart>
Acedido em 26 julho 2019
- 88.** Emergo by UL, "CMDCAS, MDSAP and Health Canada ISO 13485 QMS Compliance," [Online].
<https://www.emergobyul.com/services/canada/iso-13485-modifications-cmdr>
Acedido em 26 julho 2019
- 89.** Health Canada, "Forms – Applications and submissions – Drug products," [Online].
<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-healthproducts/drug-products/applications-submissions/forms.html>
Acedido em 26 julho 2019
- 90.** China Food and Drug Administration, "About SFDA - CFDA," [Online].
<http://eng.sfda.gov.cn/WS03/CL0756/>
Acedido em 26 julho 2019
- 91.** S. Likui, "18 - Medical device regulations in China," Woodhead Publishing Series in Biomaterials, pp. 449-454, 2012.
- 92.** State Council of the People's Republic of China, Regulations on Supervisory Management of Medical Devices, 2014.
- 93.** Emergo by UL, "China CFDA Regulatory Approval Process for Medical Devices," [Online].
<https://www.emergobyul.com/resources/china-process-chart>
Acedido em 26 julho 2019
- 94.** China Food and Drug Administration, "Rules for Classification of Medical Devices - CFDA," [Online].
<http://eng.sfda.gov.cn/WS03/CL0768/144302.html>
Acedido em 26 julho 2019
- 95.** China Regulatory Consulting For Medical Device, "China Medical Device Regulatory Database (CMDRD)," [Online].
<http://www.cirsmd.com/resources/cmdrd#MDCSS>
Acedido em 26 julho 2019
- 96.** Emergo by UL, "Certificate of Free Sale (CFS) for Medical Device Exports," [Online].
<https://www.emergobyul.com/services/worldwide/certificate-free-sale>
Acedido em 26 julho 2019
- 97.** Emergo by UL, "Obtaining a Medical Device CFG (Certificate to Foreign Government) from FDA," [Online].
<https://www.emergobyul.com/services/worldwide/certificateto-foreign-government>
Acedido em 26 julho 2019

- 98.** U.S. Food and Drug Administration, *“Device Registration and Listing,”* [Online].
<https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/howtomarketyourdevice/registrationandlisting/default.htm>
Acedido em 26 julho 2019
- 99.** A. Tamura, *Understanding Japanese Medical Device Requirements*, Seoul, 2011.
- 100.** Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, *“Pharmaceuticals and Medical Devices Agency,”* [Online].
http://www.std.pmda.go.jp/stdDB/index_en.html
Acedido em 26 julho 2019
- 101.** Ministry of Health, Labour and Welfare, *“Ministry of Health, Labour and Welfare,”* [Online].
<https://www.mhlw.go.jp/english/index.html>
Acedido em 26 julho 2019
- 102.** Emergo by UL, *“PMDA Medical Device Registration and Approval in Japan,”* [Online].
<https://www.emergobyul.com/services/japan/pmda-medical-deviceregistration-approval-process?action>
Acedido em 26 julho 2019
- 103.** Emergo by UL, *“Japan Regulatory Approval Process for Medical Devices,”* [Online].
<https://www.emergobyul.com/resources/japan-process-chart>
Acedido em 26 julho 2019
- 104.** Pacific Bridge Medical, *“Local Agent Representation for Medical Products in Japan (DMAH),”* [Online].
<https://www.pacificbridgemedical.com/regulatoryservices/medical-device-pharmaceutical/local-agent-representation/japan/>
Acedido em 26 julho 2019
- 105.** Emergo by UL, *“Foreign Manufacturer Registration in Japan for Medical Device Companies,”* [Online].
<https://www.emergobyul.com/services/japan/foreignmanufacturer-registration>
Acedido em 26 julho 2019
- 106.** Emergo by UL, *“Quality Management System Compliance with Japan Ordinance 169,”* [Online]. Available: <https://www.emergobyul.com/services/japan/quality-managementsystem-compliance>
Acedido em 26 julho 2019
- 107.** Emergo by UL, *“PMDA Medical Device Registration and Approval in Japan,”* [Online].
<https://www.emergobyul.com/services/japan/pmda-medical-deviceregistration-approval-process>
Acedido em 26 julho 2019
- 108.** Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, *“Assessments to Registered Certification Bodies,”* [Online].
<https://www.pmda.go.jp/english/review-services/gmp-qmsgctp/0005.html>
Acedido em 26 julho 2019

- 109.** The Russian Government, "*Ministry of Healthcare of the Russian Federation*," [Online].
<http://government.ru/en/department/23/events/>
Acedido em 26 julho 2019
- 110.** Federal Service for Surveillance in Healthcare, "*Federal Service for Surveillance in Healthcare*," [Online].
<http://www.roszdravnadzor.ru/en>
Acedido em 26 julho 2019
- 111.** GOVERNMENT OF THE RUSSIAN FEDERATION, Government Decree of 27/12/2012 N 1416 "On Approval of the state registration of medical products", 2012.
- 112.** GOVERNMENT OF THE RUSSIAN FEDERATION, Russia Order MOH Nomenclature 4n 06/06/2012, 2012.
- 113.** GOVERNMENT OF RUSSIA FEDERATION, GOST 31508-2012, 2012.
- 114.** MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION, ON THE APPROVAL OF THE ADMINISTRATIVE REGULATIONS, 2012.
- 115.** Emergo by UL, "*Russia Approval Process for Medical Devices*," [Online].
<https://www.emergobyul.com/resources/russia-process-chart>
Acedido em 26 julho 2019
- 116.** Singapore Government - Ministry of Health, "*Vision, Mission, Values*," [Online].
https://www.moh.gov.sg/content/moh_web/home/about-us/vision-mission-values.html
Acedido em 26 julho 2019
- 117.** Health Sciences Authority (HSA), "*Corporate Profile*," [Online].
http://www.hsa.gov.sg/content/hsa/en/About_HSA/Corporate_Profile.html
Acedido em 26 julho 2019
- 118.** Health Sciences Authority, GN-13: Guidance on the Risk Classification of General Medical Devices.
- 119.** Emergo by UL, "*Singapore Regulatory Approval Process for Medical Devices*," [Online].
<https://www.emergobyul.com/resources/singapore-process-chart>
Acedido em 26 julho 2019
- 120.** Health Sciences Authority, GN-12-2: Guidance on Grouping of Medical Devices for Product Registration - Device Specific Grouping Criteria, 2017.
- 121.** Emergo by UL, "*Singapore Registrant Representation for Medical Device Companies*," [Online].
<https://www.emergobyul.com/services/singapore/singapore-localrepresentation>
Acedido em 26 julho 2019
- 122.** Health Sciences Authority, GN-15: Guidance on Medical Product Registration, 2011.
- 123.** Health Sciences Authority, "*MEDICS e-Services*," [Online].
http://www.hsa.gov.sg/content/hsa/en/Health_Products_Regulation/MEDICS_e-Services.html
Acedido em 26 julho 2019

- 124.** Ministry of Food and Drug Safety, "Ministry of Food and Drug Safety," [Online].
<http://www.mfds.go.kr/eng/index.do?nMenuCode=10>.
Acedido em 26 julho 2019
- 125.** Ministry of Food and Drug Safety, Medical Devices Act, 2015.
- 126.** Emergo by UL, "South Korea MFDS Regulatory Approval Process for Medical Devices," [Online].
<https://www.emergobyul.com/resources/south-korea-process-chart>
Acedido em 26 julho 2019
- 127.** Emergo by UL, "Korea License Holder Representation for Foreign Medical Device Companies," [Online].
<https://www.emergobyul.com/services/southkorea/korea-license-holder-for-mfds>
Acedido em 26 julho 2019
- 128.** Emergo by UL, "South Korea KGMP Quality Management System Consulting," [Online].
<https://www.emergobyul.com/services/south-korea/korea-kgmp-consulting>
Acedido em 26 julho 2019
- 129.** Emergo by UL, "Technical File Preparation for Korea MFDS Submissions," [Online].
<https://www.emergobyul.com/services/south-korea/korea-clinical-data-review-technical-file>
Acedido em 26 julho 2019
- 130.** Emergo by UL, "What is the STED Format for Medical Device Technical Documentation?," [Online].
<https://www.emergobyul.com/blog/2016/10/what-sted-format-medical-device-technical-documentation>
Acedido em 26 julho 2019
- 131.** TÜV Rheinland, "MFDS Certification for Medical Devices Korea," [Online].
https://www.tuv.com/en/corporate/business_customers/product_testing_3/worldwide_market_access_1/mas_content_296025.html
Acedido em 26 julho 2019
- 132.** International Organization for Standardization, "ISO 22442-1:2015 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives – Part 1: Application of risk management," [Online].
<https://www.iso.org/standard/68553.html>
Acedido em 26 julho 2019
- 133.** International Organization for Standardization, "ISO 22442-2:2015 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives – Part 2: Controls on sourcing, collection and handling," [Online].
<https://www.iso.org/standard/68554.html>
Acedido em 26 julho 2019
- 134.** International Organization for Standardization, "ISO 22442-3:2007 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives – Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents," [Online].
<https://www.iso.org/standard/39351.html>
Acedido em 26 julho 2019

135. International Organization for Standardization, “ISO/TR 22442-4:2010 *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives – Part 4: Principles for elimination and/or inactivation of transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents and validation assays for those processes,*” [Online].
<https://www.iso.org/standard/51985.html>

Acedido em 26 julho 2019

136. International Organization for Standardization, “ISO 10993-1:2018 *Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing within a risk management process,*” [Online].
<https://www.iso.org/standard/68936.html>

Acedido em 26 julho 2019

137. International Organization for Standardization, “ISO 10993-2:2006 *Biological evaluation of medical devices – Part 2: Animal welfare requirements,*” [Online].
<https://www.iso.org/standard/36405.html>

Acedido em 26 julho 2019

138. International Organization for Standardization, “ISO 10993-3:2014 *Biological evaluation of medical devices – Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity,*” [Online]
<https://www.iso.org/standard/55614.html>

Acedido em 26 julho 2019

139. International Organization for Standardization, “ISO 10993-4:2017 *Biological evaluation of medical devices – Part 4: Selection of tests for interactions with blood,*” [Online].
<https://www.iso.org/standard/63448.html>

Acedido em 26 julho 2019

140. International Organization for Standardization, “ISO 10993-5:2009 *Biological evaluation of medical devices – Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity,*” [Online].
<https://www.iso.org/standard/36406.html>

Acedido em 26 julho 2019

141. International Organization for Standardization, “ISO 10993-6:2016 *Biological evaluation of medical devices - Part 6: Tests for local effects after implantation,*” [Online].
<https://www.iso.org/standard/61089.html>

Acedido em 26 julho 2019

142. International Organization for Standardization, “ISO 10993-7:2008 *Biological evaluation of medical devices - Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals,*” [Online].
<https://www.iso.org/standard/34213.html>

Acedido em 26 julho 2019

143. International Organization for Standardization, “ISO 10993-9:2009 *Biological evaluation of medical devices - Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products,*” [Online].
<https://www.iso.org/standard/44049.html>

Acedido em 26 julho 2019

144. International Organization for Standardization, “*ISO 10993-10:2010 Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization,*” [Online].

<https://www.iso.org/standard/40884.html>

Acedido em 26 julho 2019

145. International Organization for Standardization, “*ISO 10993-11:2017 Biological evaluation of medical devices - Part 11: Tests for systemic toxicity,*” [Online].

<https://www.iso.org/standard/68426.html>

Acedido em 26 julho 2019

146. International Organization for Standardization, “*ISO 10993-12:2012 Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials,*” [Online].

<https://www.iso.org/standard/53468.html>

Acedido em 26 julho 2019

147. International Organization for Standardization, “*ISO 10993-13:2010 Biological evaluation of medical devices - Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices,*” [Online].

<https://www.iso.org/standard/44050.html>

Acedido em 26 julho 2019

148. International Organization for Standardization, “*ISO 10993-14:2001 Biological evaluation of medical devices - Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics,*” [Online].

<https://www.iso.org/standard/22693.html>

Acedido em 26 julho 2019

149. International Organization for Standardization, “*ISO 10993-15:2000 Biological evaluation of medical devices - Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys,*” [Online].

<https://www.iso.org/standard/22694.html>

Acedido em 26 julho 2019

150. International Organization for Standardization, “*ISO 10993-16:2017 Biological evaluation of medical devices - Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables,*” [Online].

<https://www.iso.org/standard/64582.html>

Acedido em 26 julho 2019

151. International Organization for Standardization, “*ISO 10993-17:2002 Biological evaluation of medical devices - Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances,*” [Online].

<https://www.iso.org/standard/23955.html>

Acedido em 26 julho 2019

152. International Organization for Standardization, “*ISO 10993-18:2005,*” [Online].

<https://www.iso.org/standard/41106.html>

Acedido em 26 julho 2019

153. International Organization for Standardization, “*ISO/TS 10993-19:2006 Biological evaluation of medical devices - Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials,*” [Online].

<https://www.iso.org/standard/35978.html>

Acedido em 26 julho 2019

154. International Organization for Standardization, “*ISO/TS 10993-20:2006 Biological evaluation of medical devices – Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices,*” [Online].

<https://www.iso.org/standard/35979.html>

Acedido em 26 julho 2019

155. International Organization for Standardization, “*ISO/TR 10993-22:2017 Biological evaluation of medical devices – Part 22: Guidance on nanomaterials,*” [Online].

<https://www.iso.org/standard/65918.html>

Acedido em 26 julho 2019

156. International Organization for Standardization, “*ISO/TR 10993-33:2015 Biological evaluation of medical devices – Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity – Supplement to ISO 10993-3,*” [Online].

<https://www.iso.org/standard/65052.html>

Acedido em 26 julho 2019

157. International Organization for Standardization, “*ISO 18113-1:2009 In vitro diagnostic medical devices – Information supplied by the manufacturer (labelling) – Part 1: Terms, definitions and general requirements,*” [Online].

<https://www.iso.org/standard/40984.html>

Acedido em 26 julho 2019

158. International Organization for Standardization, “*ISO 18113-2:2009 In vitro diagnostic medical devices - Information supplied by the manufacturer (labelling) – Part 2: In vitro diagnostic reagents for professional use,*” [Online].

<https://www.iso.org/standard/40985.html>

Acedido em 26 julho 2019

159. International Organization for Standardization, “*ISO 18113-3:2009 In vitro diagnostic medical devices -- Information supplied by the manufacturer (labelling) – Part 3: In vitro diagnostic instruments for professional use,*” [Online].

<https://www.iso.org/standard/40986.html>

Acedido em 26 julho 2019

160. International Organization for Standardization, “*ISO 18113-4:2009 In vitro diagnostic medical devices - Information supplied by the manufacturer (labelling) – Part 4: In vitro diagnostic reagents for self-testing,*” [Online].

<https://www.iso.org/standard/40987.html>

Acedido em 26 julho 2019

161. International Organization for Standardization, “*ISO 18113-5:2009 In vitro diagnostic medical devices -- Information supplied by the manufacturer (labelling) – Part 5: In vitro diagnostic instruments for self-testing,*” [Online].

<https://www.iso.org/standard/40988.html>

Acedido em 26 julho 2019

162. International Organization for Standardization, “*ISO 15223-1:2016 Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied – Part 1: General requirements,*” [Online].

<https://www.iso.org/standard/69081.html>

Acedido em 26 julho 2019

163. International Organization for Standardization, “*ISO 15223-2:2010 Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling, and information to be supplied – Part 2: Symbol development, selection and validation,*” [Online].

<https://www.iso.org/standard/42343.html>

Acedido em 26 julho 2019

164. International Organization for Standardization, “*ISO/FDIS 11607-1 Packaging for terminally sterilized medical devices - Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems,*” [Online].

<https://www.iso.org/standard/70799.html>

Acedido em 26 julho 2019

165. International Organization for Standardization, “*ISO/TS 16782:2016 Clinical laboratory testing -- Criteria for acceptable lots of dehydrated Mueller-Hinton agar and broth for antimicrobial susceptibility testing,*” [Online].

<https://www.iso.org/standard/72141.html>

Acedido em 26 julho 2019

166. MedTech Europe, “*European Unique Device Identification Database (EUDID),*” MedTech Europe, 2014.

167. Medtech Europe, European Unique Device Identification Database (EUDID), 2014.

168. Emergo by UL, “*MDR and IVDR Update: Publication of Labels and Instructions for Use on Manufacturers’ Websites,*” [Online].

<https://www.emergobyul.com/blog/2018/06/mdr-and-ivdr-update-publication-labelsand-instructions-use-manufacturers-websites>

Acedido em 26 julho 2019

169. ECRI Institute, “*Universal Medical Device Nomenclature System (UMDNS),*” [Online].

<https://www.ecri.org/components/UMDNS/Pages/default.aspx>

Acedido em 18 junho 2018

170. International Organization for Standardization, “*ISO 9999:2016 Assistive products for persons with disability - Classification and terminology,*” [Online].

<https://www.iso.org/standard/60547.html>

Acedido em 18 junho 2018

171. International Organization for Standardization, “*ISO 13022:2012 Medical products containing viable human cells - Application of risk management and requirements for processing practices,*” [Online].

<https://www.iso.org/standard/52368.html>

Acedido em 25 julho 2019

172. International Organization for Standardization, “*ISO/TR 15499:2016 Biological evaluation of medical devices - Guidance on the conduct of biological evaluation within a risk management process,*” [Online].

<https://www.iso.org/standard/69217.html>

Acedido em 25 julho 2019

173. International Organization for Standardization, “*ISO 17593:2007 Clinical laboratory testing and in vitro medical devices - Requirements for in vitro monitoring systems for self-testing of oral anticoagulant therapy,*” [Online].
<https://www.iso.org/standard/36872.html>

Acedido em 25 julho 2019

174. International Organization for Standardization, “*ISO 20776-1:2006 Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems - Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices – Part 1: Reference method for testing the in vitro,*” [Online].
<https://www.iso.org/standard/41630.html>

Acedido em 25 julho 2019

175. International Organization for Standardization, “*ISO 20776-2:2007 Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems - Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices – Part 2: Evaluation of performance of antimicrobi,*” [Online].
<https://www.iso.org/standard/41631.html>

Acedido em 25 julho 2019

176. V. Ng e J. Tilliss, “*Balancing Aesthetics and Usability in Medical User Interface Design: 9 Key Trends,*” [Online]
https://www.emergobyul.com/blog/2018/07/balancingaesthetics-and-usability-medical-user-interface-design-9-keytrends?utm_source=RADAR&utm_medium=Email&utm_campaign=Email-RADAR

Acedido em 26 julho 2019

Austrália

Neste país, a indústria dos dispositivos médicos é regulada pela **Therapeutic Goods Administration**, cujo objetivo principal é certificar-se que todos os produtos terapêuticos (dispositivos médicos e medicamentos) existentes no mercado são seguros e de alta qualidade. Esta entidade executa esta regulação através de: avaliação pré-comercialização; monitorização pós-comercialização e cumprimento das normas; licenciamento dos fabricantes australianos e a verificação da concordância entre os fabricantes estrangeiros e os seus equivalentes australianos. É também esta autoridade que entra em ação caso haja algum tipo de problema com um medicamento, dispositivo médico ou um fabricante. A regulação destes produtos, à semelhança da maioria dos casos existentes noutros países, é feita tendo em conta uma avaliação dos riscos e benefícios dos mesmos (todos os produtos possuem riscos inerentes à sua utilização, e, por isso, o que geralmente se pretende é que os benefícios sejam maiores do que os riscos). Quanto ao risco, e sua gestão, aquilo que a **Therapeutic Goods Administration** faz é: identificação, perceção e avaliação dos riscos apresentados pelos produtos; aplicação das medidas necessárias para a resolução e redução desses riscos; monitorização e revisão desses riscos ao longo do tempo [73]. Quanto à classificação de dispositivos médicos, no sistema australiano eles são inseridos numa das seguintes classes, de acordo com os riscos: Classe I (classe com o risco mais baixo), Classe IIa, Classe IIb, Classe III e Classe AIMD (estas duas últimas têm o mesmo grau de risco) [74].

De uma forma resumida, a metodologia para aprovação de um dispositivo médico é a seguinte [75]:

1. Determinação da classificação, usando o **Schedule 2 of the Australian Therapeutic Goods (Medical Devices) Regulations 2002**. Se um dispositivo tiver a marca CE Europeia, a classificação provavelmente será a mesma;
2. Nomeação de um **Sponsor** australiano que irá ser o representante legal do fabricante em território australiano e que irá facilitar o registo do dispositivo, atuando como contacto entre o fabricante e a **Therapeutic Goods Administration (TGA)**. O nome do **Sponsor** deverá aparecer no dispositivo e no rótulo;
3. Ter o Ficheiro Técnico mais atual ou o Dossier de Projeto, bem como, a Declaração de Conformidade pronta para submissão;
4. Para todos os dispositivos (exceto Classe I Não-estéreis, e que não efetuem medições), o **Sponsor** deverá submeter as Evidências do Fabricante (como, por exemplo, um certificado CE Marking) no TGA Business Services para revisão e aceitação da **Therapeutic Goods Administration**;
5. Para todas as Classes de dispositivos, o **Sponsor** submeterá a candidatura a Dispositivo Médico, online, no sistema TBS. A candidatura deverá incluir: Declaração de Finalidade Prevista, Classificação do Dispositivo e código GMDN (**Global Medical Device Nomenclature**) [76]. Posto isto, deverá ser paga a taxa de candidatura;
6. Alguns dispositivos de Classe IIb e todos os dispositivos de Classe III passarão por uma Auditoria de Aplicação de Nível 2. O Dossier de Projeto será revisto pela **Therapeutic Goods Administration**;
7. A candidatura poderá ou não ser aprovada pela **Therapeutic Goods Administration**. Se for aprovada, será emitido um número de Registo Australiano de Produ-

tos Terapêuticos (**ARTG – Australian Register of Therapeutic Goods**) (Certificado de Inclusão ARTG) e será incluído na base de dados ARTG.

8. O dispositivo poderá ser, agora, comercializado e, se o fabricante não executar alterações ao mesmo, o registo não tem data de expiração.

Brasil

No caso do Brasil, a autoridade nacional responsável por regular e monitorizar a venda de produtos médicos (entre os quais, dispositivos médicos) é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, doravante designada por ANVISA. Para que um fabricante possa vender, de forma legal, os seus produtos, é necessário que eles estejam em conformidade com as normas brasileiras sobre produtos médicos, que também são estabelecidas pela ANVISA. Os regulamentos para os dispositivos médicos são baseados na diretiva Europeia MDD (**Medical Devices Directive**) e, como tal, as regras de classificação são bastante semelhantes. Há, no entanto, uma ligeira diferença entre as Classes Europeias (Classe I, Classe IIa, Classe IIb, Classe III) e as Classes Brasileiras (Classe I, Classe II, Classe III e Classe IV). As regras de classificação dos dispositivos poderão ser encontradas [77] no **Anexo II da RDC 185/01 brasileira** [78], também publicada pela ANVISA. É absolutamente fundamental proceder a uma classificação correta antes de iniciar o caminho para a conformidade. Uma particularidade no sistema brasileiro é que existem dois caminhos possíveis para obtenção da certificação, baseados no grau de risco dos dispositivos (ou seja, na sua classificação): **Cadastro** (para dispositivos com classificações mais baixas, isto é, com menor grau de risco) e o **Registo** (para dispositivos com classificações mais altas, logo, com maior grau de risco e, geralmente, mais moroso). Segue-se, então uma versão resumida do processo de aprovação de um dispositivo médico em território brasileiro [79]:

1. Determinação da classificação do dispositivo e decisão do caminho possível para a certificação (**Cadastro** ou **Registo**). Para tal deve ser consultado o Anexo II da Resolução RDC 185/2001 publicado pela ANVISA;
2. Exigido para todas as classes de dispositivos: escolha de uma empresa que possui uma Autorização de Trabalho da ANVISA, como o **Brazil Registration Holder** [80] (doravante designado por BRH). Este ponto aplica-se essencialmente aos fabricantes que não têm localização física no Brasil e, como tal, precisam de um representante que faça a mediação de todos os processos em território brasileiro;
3. Exigido para todas as classes de dispositivos: escrita de uma Carta de Autorização para o BRH que irá submeter a candidatura à ANVISA. É o BRH que mantém o controlo do registo do dispositivo e, caso seja aplicável, do **Brazil Good Manufacturing Practice** (doravante designado por BGMP). O BGMP funciona como um certificado de qualidade e aplica-se a empresas que queiram fabricar e comercializar dispositivos de Classe III e Classe IV [81];
4. Exigido para todas as classes de dispositivos: caso seja necessário, proceder à Certificação INMETRO. Esta certificação é providenciada pelo **Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia** [82] e aplica-se essencialmente a dispositivos médicos com componentes elétricas;
5. Neste passo existem **dois caminhos** possíveis:
 - a) Para dispositivos de Classe I e Classe II (**Cadastro**): é necessário que os fabricantes cumpram os requisitos do BGMP, ainda que, a ANVISA não conduza uma auditoria;

- b) Para os dispositivos de Classe III e Classe IV (**Registro**): é necessário que os fabricantes cumpram os requisitos do BGMP e que se preparem para uma auditoria da ANVISA;
6. Também, neste passo, existem **dois caminhos** possíveis:
- a) Para dispositivos de Classe I e Classe II (**Cadastro**): é necessária a preparação dos Dossier Técnico e da candidatura. Procede-se, depois, ao envio dos documentos legais e da rotulagem para o BRH;
- b) Para os dispositivos de Classe III e Classe IV (**Registro**): é necessária a preparação do Ficheiro Técnico, incluindo dados clínicos, estudos clínicos (se aplicável), informação sobre o dispositivo e rotulagem proposta;
7. Exigido para todas as classes de dispositivos: o BRH irá preparar e submeter a candidatura à ANVISA, em que todos os documentos estarão em Português do Brasil.
8. Exigido para todas as classes de dispositivos: é feita a revisão da candidatura pela ANVISA e, caso haja aprovação, é feita a publicação do número de registo no Diário Oficial da União [83];
9. Existem dois caminhos possíveis:
- a) Para dispositivos de Classe I e Classe II (**Cadastro**): o registo dos dispositivos nunca irá expirar;
- b) Para os dispositivos de Classe III e Classe IV (**Registro**): o registo dos dispositivos é válido por cinco anos, sendo de que, a renovação do registo deve iniciar-se com um ano de antecedência ao prazo de validade;
10. Exigido para todas as classes de dispositivos: escolha de um importador e/ou distribuidor qualificado e início da comercialização do dispositivo no Brasil.

Canadá

No Canadá, os dispositivos médicos são regulados pelo **Health Canada** [84], que é uma instituição federal que tem como missão assegurar que os canadianos mantenham e aumentem a qualidade da sua saúde, através do acesso a cuidados de saúde de alta qualidade e no trabalho que desenvolve para diminuir os riscos para a saúde da população. O acesso ao mercado canadiano é feito através da obtenção de uma licença, que terá de ser obtida pelos fabricantes de dispositivos médicos. Existem dois tipos de licenças: **Health Canada Medical Device Establishment License (MDEL)**, que terá de ser obtida pelo fabricante e/ou pelo distribuidor, dependendo de quem irá vender o produto, e que se aplica a dispositivos com o risco mais baixo; **Health Canada Medical Device License (MDL)** [85], que se aplica a dispositivos com risco mais elevado e que envolve, de facto, uma aprovação de produto, não sendo, apenas, uma autorização para o fabricante e/ou distribuidor, como o caso anterior. A classificação dos dispositivos médicos, é feita tendo em conta **Canadian Medical Devices Regulations (CMDR) SOR/98-282** [86], segundo a qual, os dispositivos são incorporados em uma de quatro classes (Classe I, Classe II, Classe III ou Classe IV) de acordo com o seu grau de risco associado. Os passos necessários para obtenção de licença são os seguintes [87]:

1. Determinação da classificação do dispositivo que se pretende comercializar (Classe I, Classe II, Classe III ou Classe IV);
2. Para todos os dispositivos, exceto Classe I: implementação do Sistema de Gestão de Qualidade ISO 13485 [88], que já inclui os requisitos mais específicos da CMDR;

3. Para todos os dispositivos, exceto Classe I: auditoria ao Sistema de Qualidade e Gestão ISO 13485 por um **Registrar** acreditado pelo **Health Canada** sob a **Canadian Medical Devices Conformity Assessment System (CMDCAS)**, que é o sistema canadiano de avaliação de conformidade. Alguns Organismos Notificados Europeus atuam como **Registrars** e são reconhecidos pela **Health Canada**. Após a auditoria, será emitido um certificado ISO 13485;
4. Neste passo, existem dois caminhos possíveis:
 - a) Para dispositivos de Classe I: submissão de candidatura para **Medical Device Establishment Licence (MDEL)**;
 - b) Para os dispositivos de Classe II, Classe III e Classe IV: submissão de candidatura para **Medical Device License (MDL)**. A complexidade das candidaturas aumenta consoante o risco do dispositivo;
5. Também, aqui, existem vários caminhos possíveis:
 - a) Para dispositivos de Classe I: após submissão da candidatura MDEL, deve-se proceder à preparação para os procedimentos obrigatórios e ao pagamento das taxas associadas à **Health Canada**;
 - b) Para dispositivos de Classe II: após submissão da candidatura MDL, deve-se proceder à submissão de: **Fee Form** (que é um formulário específico para este tipo de candidaturas) [89], rotulagem (IFU), Declaração de Conformidade e o certificado ISO 13485 (CMDCAS). Efetuar pagamento das taxas associadas à **Health Canada**;
 - c) Para os restantes: após submissão da candidatura MDL, há que submeter também: Declaração de Conformidade, o certificado ISO 13485 (CMDCAS), rotulagem (IFU), **Fee Form** e o **Premarket Review Document** (documento de análise de mercado), que poderá incluir um requerimento para dados clínicos. Geralmente, podem ser fornecidos dados clínicos recolhidos fora do país. Efetuar pagamento das taxas associadas à **Health Canada**;
6. Neste passo, a Health Canada revê as candidaturas MDL (dispositivos de Classe II, Classe III ou Classe IV) e os **Premarket Review Document** (dispositivos de Classe III e IV);
7. Aqui, podem acontecer duas coisas diferentes:
 - a) Para dispositivos de Classe I: as candidaturas aprovadas serão publicadas pela **Health Canada** e serão enviados os certificados MDEL;
 - b) Para os dispositivos de Classe II, Classe III e Classe IV: as licenças concedidas irão ser publicadas pela **Health Canada** e serão enviadas as licenças MDL;
8. Os dispositivos poderão, agora, ser comercializados. As licenças não expiram, desde que seja feito o pagamento anual das taxas à **Health Canada** e que seja feita a renovação de registo.

China

No caso do território chinês, a entidade responsável por regular a certificação e o mercado dos dispositivos médicos é a **China Food and Drug Administration (CFDA)** [90]. Esta entidade também regula o mercado dos bens alimentares e dos medicamentos, e é responsável pela maioria dos preceitos legais, organizacionais, sistemáticos e de orientação nestas áreas [91]. A legislação sobre dispositivos médicos está publicada no documento **China Food and Drug Administration (CFDA) Order No. 650** [92], onde estão redigidas todas as regras e definições que temos necessidade de saber para conhecer o mercado e onde estão contempladas as

possíveis classificações do dispositivo médico (que dependem, uma vez mais, do risco associado e da sua finalidade prevista) que pretendemos fabricar e comercializar: Classe I (para os dispositivos com menos risco associado), Classe II (para os dispositivos com risco intermédio) e Classe III (para os dispositivos com risco elevado). O mecanismo de certificação, no mercado chinês, tem, também, um conjunto de passos, que passamos a enunciar [93]:

1. Determinação da classificação do dispositivo médico, recorrendo ao documento **China Food and Drug Administration (CFDA) Order No. 15** [94] e à base de dados da CFDA para classificação de dispositivos médicos [95];
 - a) Os fabricantes de dispositivos de Classe II ou Classe III deverão fazer um estudo prévio e encontrar dados clínicos e requisitos para o dispositivo, bem como, as formas de os satisfazer;
2. Escolha de um **Agent** localizado na China que irá coordenar todo o processo de registo do dispositivo médico na CFDA;
3. Demonstração da aprovação do dispositivo no seu país de origem (quando o fabricante não tem nacionalidade chinesa), através de um dos documentos existentes para esse efeito, como por exemplo: **Certificate of Free Sale (CFS)** [96] ou **Certificate to Foreign Government (CFG)** [97];
4. É exigida, aos fabricantes, a submissão de uma “prova de qualificação do fabricante”, que, de uma forma simples, é um documento que mostre alguma evidência de que o fabricante cumpre os critérios de qualidade para produzir o dispositivo em causa. Existem variadas formas de cumprir este requisito, como por exemplo: Certificado ISO 13485, **Establishment Registration** [98], concedido pela FDA para empresas provenientes dos EUA, ou, então, **Manufacturing License** [99] para empresas japonesas ou coreanas;
5. Preparação do documento “Product Technical Requirement”. Uma boa prática aqui é consultar o **Chinese Medical Device Evaluation Center** para levantamento de boas **Technical Review Guidelines** que possam ser aplicáveis ao dispositivo e, incluir detalhes sobre possíveis testes a serem conduzidos na China. É necessário, também, compilar o dossier técnico do produto;
6. Apenas para dispositivos de Classe II ou Classe III: envio, autorizado pelo **Medical Device Evaluation Center**, de amostras do dispositivo para a China, com a finalidade de serem testadas pela CFDA. Para os dispositivos não isentos de ensaios clínicos, é necessário preparar a China Clinical Evaluation, tendo sempre em mente que os dados obtidos, por exemplo, de um ensaio clínico, irão ser utilizados e requeridos;
7. Neste passo existem dois caminhos possíveis:
 - a. Para dispositivos de Classe I: proceder à preparação da documentação técnica para uma submissão de Classe I e posterior submissão à CFDA. Não existem taxas associadas, mas os documentos deverão estar em Chinês Simplificado;
 - b. Para os dispositivos de Classe II e Classe III: proceder à preparação de um dossier de registo que inclua Relatórios de Testes, Autorização do **Agent**, um documento que comprove a aprovação do dispositivo no país de origem, a avaliação clínica (sempre que aplicável), entre outros documentos técnicos.Neste caso, já existirão taxas associadas e os documentos serão submetidos à CFDA para revisão (em Chinês Simplificado).

8. Neste passo existem dois caminhos possíveis:
 - a) Para os dispositivos de Classe I: irá ocorrer uma revisão administrativa do processo;
 - b) Para os dispositivos de Classe II e Classe III: irá ocorrer uma revisão completa do processo, do ponto de vista administrativo e técnico. Mais ainda, produtos novos ou de alto risco poderão ser submetidos a um Painel de Peritos. Importante ter em conta que a CFDA poderá executar, **localmente**, auditorias ao Sistema de Gestão da Qualidade dos fabricantes estrangeiros;
9. Neste passo existem dois caminhos possíveis:
 - a) Para os dispositivos de Classe I: é emitido um **voucher** de Classe I pela CFDA, que não expira. Poderá ser começada a comercialização do dispositivo;
 - b) Para os dispositivos de Classe II e Classe III: é emitido um certificado de registo, que tem a duração de cinco anos. É obrigatória a colocação do número de licença CFDA no rótulo do dispositivo. Poderá ser começada a comercialização do dispositivo.

Japão

No Japão, a regulação dos dispositivos médicos é levada a cabo pela **Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)** [100] que é uma agência do **Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW)** [101], o equivalente japonês do Ministério da Saúde, e que tem como objetivo supervisionar e legislar o desenvolvimento de novos dispositivos médicos e de novos medicamentos. No que toca à classificação de dispositivos médicos, esta é feita tendo em conta a legislação prevista no **Pharmaceuticals and Medical Devices Act (PMD Act)** e os códigos de nomenclatura, presentes no **Japanese Medical Device Nomenclature (JMDN)**. O sistema de classificação nipónico divide os dispositivos médicos de acordo com as seguintes classes: Classe I - dispositivos médicos gerais, Classe II - dispositivos médicos especificados e controlados, Classe II - dispositivos médicos controlados, Classe III - dispositivos médicos altamente controlados, Classe IV - dispositivos médicos altamente controlados. Os passos para obtenção de certificação, no mercado japonês [102], são os seguintes [103]:

1. Determinação da classificação do dispositivo médico;
2. Neste passo, existem duas opções possíveis:
 - a) Para dispositivos médicos de Classe I: é necessário escolher um **Marketing Authorization Holder (MAH)**, que funciona como uma espécie de representante da empresa e que possui a capacidade de importar e vender produtos (neste caso, dispositivos médicos) no mercado japonês;
 - b) Para dispositivos médicos das restantes classes: é necessário escolher um **Marketing Authorization Holder (MAH)** ou **Designated Marketing Authorization Holder (D-MAH)** [104] que irá gerir e supervisionar o registo do dispositivo médico em território japonês;
3. Para todas as classes de dispositivos médicos:
 - a) Fabricantes japoneses têm registar as instalações situadas dentro do país com as **prefectural authorities** locais;
 - b) Fabricantes estrangeiros têm de submeter uma candidatura de **Foreign Manufacturer Registration (FMR)** [105] à **Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)**, para registo das instalações que se encontram fora do país;

4. Para todas as classes de dispositivos médicos: implementação de um Sistema de Qualidade e Gestão que cumpra os requisitos da **Ordinance #169**, oriunda da PMD Act e do MHLW [106]. Esta norma é baseada na conhecida norma ISO 13485;
5. Neste passo existem várias situações [107]:
 - a) Para dispositivos médicos de Classe I: submissão do **Pre-Market Submission** à **Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA)**, em japonês;
 - b) Para dispositivos médicos de Classe II - dispositivos médicos especificados e controlados: submissão da candidatura **Pre-Market Certification** a um organismo que a irá avaliar, **Registered Certified Body (RCB)** [108], e que está autorizado a emitir certificações. Todos estes documentos terão de estar em japonês;
 - c) Para dispositivos médicos de Classe II - dispositivos médicos controlados até à Classe IV - dispositivos médicos altamente controlados: proceder à preparação da candidatura **Pre-Market Approval**, e do dossier de registo no **Summary Technical Document**. Submissão destes documentos, em japonês, à PMDA;
6. Neste passo existem várias situações:
 - a) Para dispositivos médicos de Classe I: em princípio não será necessária uma avaliação do Sistema de Gestão da Qualidade (poderá haver casos excecionais);
 - b) Para dispositivos médicos de Classe II - dispositivos médicos especificados e controlados: um **Registered Certification Body (RCB)** irá fazer uma auditoria ao Sistema de Gestão da Qualidade implementado na empresa;
 - c) Para dispositivos médicos de Classe II - dispositivos médicos controlados até à Classe IV - dispositivos médicos altamente controlados: a própria PMDA irá fazer auditoria ao Sistema de Gestão da Qualidade. Auditorias no local dizem respeito a dispositivos novos, que não possuam código **JMDN**, dispositivos médicos de Classe IV, e/ou dispositivos que necessitem obrigatoriamente de uma investigação clínica;
7. Para todos os dispositivos médicos de Classe II até Classe IV: o Certificado do Sistema de Gestão da Qualidade será emitido pela PMDA ou pelo **Registered Certification Body (RCB)**;
8. Neste passo, existem duas situações:
 - a) Para dispositivos médicos de Classe II - dispositivos médicos especificados e controlados: o Certificado **Pre-Market** é emitido pelo **Registered Certification Body (RCB)**;
 - b) Para dispositivos médicos de Classe II - dispositivos médicos controlados até à Classe IV - dispositivos médicos altamente controlados: o Certificado **Pre-Market Approval** é emitido pelo **Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW)**;
9. Para todos os dispositivos médicos: se aplicável, deverá ser preenchido o formulário de reembolso endereçado à **Economic Affairs Division of MHLW**;
10. Poderá ser iniciada a comercialização do dispositivo médico em mercado japonês, tendo em conta que, apesar de a aprovação do dispositivo não expirar, é necessário renovar os Certificados do Sistema de Gestão de Qualidade, a cada cinco anos.

Rússia

Na Rússia, o representante máximo por estas questões é o **Ministry of Healthcare** (o equivalente russo ao Ministério da Saúde) [109], que em russo é traduzido para Minzdrav. A entidade que atua ao serviço deste Ministério (e que lhe está direta-

mente subordinado) é o **Federal Service for Surveillance in Healthcare**, que, em russo, é traduzido para **Roszdraznadzor** [110], que tem a missão de controlar e supervisionar o sistema de saúde, através dos seus escritórios regionais ou de cooperação que estabelece com outras agências federais, órgãos executivos estatais, autoridades locais, associações públicas ou outras instituições relevantes para o efeito. Quanto à indústria dos dispositivos médicos no mercado russo, ela encontra-se regulada pelo documento **Decree 1416** [111], e, para a classificação de dispositivos médicos (e posterior identificação da nomenclatura associada ao código de classificação), geralmente, há consulta dos seguintes documentos: **Order 4n** [112] e **GOST 31508-2012** [113]. À semelhança dos sistemas de classificação anteriores, a classificação de dispositivos médicos é feita tendo em conta o seu risco associado e, como tal, existem quatro classes de dispositivos médicos: Classe I, Classe IIa, Classe IIb e Classe III [114]. Como nos exemplos anteriores, enuncia-se, de seguida, um conjunto de passos essenciais para obtenção da certificação de um dispositivo médico, em território russo [115]:

1. Determinação da classe do dispositivo médico e identificação da nomenclatura associada ao código de classificação, recorrendo aos documentos enunciados acima;
2. Escolha de um **Representante Autorizado** (também conhecido como **Mandatário**) para coordenar o registo do dispositivo médico na Rússia;
3. Envio da informação sobre o dispositivo, bem como, dos Relatórios de Testes, para laboratório russo de testes, autorizado, que irá determinar quais os requisitos que devem ser cumpridos, de acordo com as regras do país. Os documentos deverão estar traduzido para russo;
4. Preparação e submissão da candidatura para obtenção do **Import Permit**, para se poder proceder à importação de amostras do dispositivo para testes. Este procedimento é coordenado com o **Roszdraznadzor**, que também irá emitir este documento;
5. Envio dos dispositivos para o laboratório de testes autorizado, para se proceder a testes de qualidade, segurança e eficácia;
6. Preparação do **Registration Dossier**, que deverá incluir informação técnica, resultados de testes, Certificado ISO 13485 e dados clínicos existentes (todos os documentos deverão estar traduzidos para russo e os certificados deverão estar autenticados e reconhecidos por uma entidade que preste serviços de notariado);
 - a) Os dispositivos médicos de Classe I poderão ser elegíveis para um processo de revisão simplificado, contudo, nestes casos, o **Registration Dossier** deverá conter informação clínica suplementar e obtida através de testes clínicos executados dentro da Rússia;
7. Para dispositivos médicos de Classe IIa, Classe IIb e Classe III: O **Roszdraznadzor** irá fazer uma revisão final. Se tudo estiver aceitável, o dossier é enviado para um **Expertise Center**, para uma revisão mais técnica. Esta entidade tem como objetivo rever e fazer recomendações no que toca à sugestão de novas requisitos para eventuais dados clínicos suplementares. Haverá uma revisão pelo **Roszdraznadzor** e será emitida uma opinião final, para se prosseguir para os próximos passos.
8. Para dispositivos médicos de Classe IIa, Classe IIb e Classe III: consoante as recomendações do **Roszdraznadzor**, poderá ser, ou não, conduzida uma nova ronda de testes clínicos, em território russo. Caso isto aconteça, o processo de regis-

to do dispositivo médico fica em modo “suspensão”. Só após o final desta ronda de testes e subsequente aprovação pelo **Roszdraznadzor**, é que se poderá, entretanto, prosseguir com o resto do processo de registo;

9. Para todos os dispositivos médicos: o dossier irá atravessar a designada revisão de Fase 2 e, se aceitável, o **Roszdraznadzor**, irá emitir um **Certificado de Registo** (estes registos não expiram), bem como, listar o produto na base de dados do **Roszdraznadzor**;
10. Para todos os dispositivos médicos: escolher um **Russian Declarant** e submeter candidatura para obtenção de uma certificação da Declaração de Conformidade, que será combinada com uma certificação da qualidade e segurança do produto (documentos que poderão ser necessários: Certificado de Registo, Relatórios de Testes, Certificado ISO 13485, e outros documentos que se possam considerar relevantes);
11. Para todos os dispositivos médicos: após a emissão do Certificado da Declaração de Conformidade (que poderá ter até três anos de validade), o produto está pronto a ser comercializado.

Singapura

Em Singapura, a autoridade máxima no campo da saúde é o **Ministry of Health** (que é equivalente ao Ministério da Saúde, em Portugal), cuja missão poderá ser dividida em três objetivos distintos: promoção da saúde de qualidade e redução das doenças, acesso a bons serviços de saúde, foco na medicina de excelência [116]. A regulação e monitorização do mercado dos dispositivos médicos é, no entanto, levada a cabo por uma outra entidade, subordinada ao **Ministry of Health**, e designada por **Health Sciences Authority (HSA)**, que possui, também, três objetivos mais específicos e claros: regular criteriosamente os produtos de saúde e assegurar-se que estes cumprem os requisitos de segurança, qualidade e eficácia, servir a administração da justiça através da sua capacidade em prestar serviços de medicina forense, ciência forense e química analítica, salvaguardar o fornecimento de transfusões de sangue ao assegurar um fornecimento de sangue seguro e adequado para os hospitais públicos e privados [117]. De acordo com a **HSA Guidance GN-13** [118], a classificação dos dispositivos médicos é a seguinte: Classe A – baixo risco, Classe B – baixo – moderado risco; Classe C – moderado-alto risco, D – alto risco. O caminho normal para se obter a certificação de um dispositivo médico é enunciado pelos seguintes passos [119]:

1. Determinação da classificação do nosso dispositivo médico de acordo com a legislação acima enunciada (a particularidade aqui é que se estivermos perante um dispositivo de Classe A não estéril, este não precisa de atravessar todo o processo de certificação, ao contrário dos outros dispositivos pertencentes a outras Classes);
2. Para sistemas, dispositivos com vários componentes ou famílias de produtos, deve-se determinar qual a melhor estratégia de grupo, tendo em conta as orientações do documento **HSA Guidance GN-12** [120];
3. Seleção de um representante em Singapura, **Singapore Registrant** [121] para coordenar e submeter a candidatura para a obtenção do registo do dispositivo;
4. Para dispositivos médicos de Classe B, Classe C e Classe D: se o nosso dispositivo já tiver obtido aprovação num dos mercados de referência (Austrália, Canadá, Europa, Japão ou USA), é possível proceder à qualificação para um dos seguintes

processos de submissão: **Abreviada, Expedita ou Imediata** (apenas para dispositivos médicos de Classe B);

5. Preparação do **Dossier** de Submissão e entrega da **proof of compliance**, de acordo com os requisitos dos mercados de referência para o Sistema de Qualidade de Gestão. Para as submissões do tipo Abreviada ou Expedita: informação sumariada poderá ser submetida para os dados pré-clínicos e para os dados clínicos. Detalhes adicionais para as Classes B, C e D poderão ser encontrados no documento **HSA Guidance GN-15** [122];
6. O nosso representante irá submeter, por via eletrónica, a candidatura através do **Medical Device Information and Communication System (MEDICS)** [123] e, posteriormente, deveremos pagar a taxa;
7. Escolha de um distribuidor que esteja registado para poder importar o dispositivo para Singapura;
8. Neste passo, existem duas opções possíveis:
 - a) Para dispositivos médicos de Classe A estéreis: a HSA irá verificar a classificação;
 - b) Para os dispositivos médicos de Classe B, Classe C e Classe D: a HSA verifica a classificação e elabora uma avaliação detalhada da nossa candidatura;
9. O dispositivo médico poderá ser comercializado. Importante ter em conta que os registos dos dispositivos não expiram, mas que é necessário pagar anualmente as taxas para se manter os registos.

Coreia do Sul

A autoridade que regula o mercado dos dispositivos médicos na Coreia do Sul designa-se por **Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)** [124] e tem como objetivos a promoção da saúde pública (através da garantia de segurança de todos os bens alimentares, medicamentos, cosméticos, ervas medicinais e dispositivos médicos) e a salvaguarda dos consumidores, face aos produtos que existem no mercado. No mercado sul-coreano, a classificação de dispositivos médicos é feita da seguinte forma: Classe I – pequeno risco. Classe II – baixo risco, Classe III – risco moderado, Classe IV – alto risco. Os requisitos que devem ser cumpridos por estes dispositivos, encontram-se enunciados no **Medical Devices Act** [125]. Para se obter certificação do dispositivo médico, há que seguir os seguintes passos [126]:

1. Determinação da classificação do dispositivo médico. Se o dispositivo que pretendemos verificar não possuir equivalentes no mercado sul-coreano, será obrigatória, antes do processo de certificação, a obtenção de dados clínicos e da sua submissão;
2. Escolha de um representante coreano, **Korea License Holder** [127], caso não tenhamos uma filial ou escritório local. Será este representante quem vai gerir todo o processo de registo do dispositivo médico no MDFS;
3. Para dispositivos médicos de Classe II, Classe III ou Classe IV: obtenção do Certificado **Korea Good Manufacturing Practices (KGMP)** [128]. Os fabricantes de dispositivos de Classe II costumam ser auditados, no local, por um auditor privado, isto é, um **Third Party Auditor (TPA)**, enquanto, os fabricantes de outros tipos de dispositivos, Classe III e Classe IV, irão ser auditados no local por um TPA e pelo MDFS. A cada três anos é necessário renovar esta certificação;

4. Para dispositivos médicos de Classe II, Classe III e Classe IV: enviar o dispositivo em questão para a Coreia do Sul para ser testado ou então é necessária a preparação de um documento com dados de testes clínicos similares;
5. Neste passo existem vários caminhos possíveis:
 - a) Para dispositivos médicos de Classe I: preparação do **Pre-Market Notification**, incluindo a informação básica do dispositivo;
 - b) Para dispositivos médicos de Classe II: preparação da candidatura de registo em coreano, incluindo o **Ficheiro Técnico** [129], Relatórios de Testes e o Certificado de KGMP;
 - c) Para dispositivos médicos de Classe IV: o Ficheiro Técnico deverá estar em formato de **Summary Technical Documentation (STED)** [130];
6. Existem, aqui, várias opções (todas têm custos associados):
 - a) Para dispositivos médicos de Classe I: é feita a submissão do **Pre-Market Notification**, pelo **Korea License Holder**, ao **Medical Device Information and Technology Assistance Center (MDITAC)** [131], que será quem vai certificar o dispositivo;
 - b) Para dispositivos médicos de Classe II: é feita a submissão do **dossier** de registo para entidade privada de revisão, **Third Party Reviewer**, certificada ou ao **MDITAC**;
 - c) Para dispositivos médicos de Classe III e Classe IV: é feita a submissão, pelo **Korea License Holder**, do **dossier** de registo ao MFDS para uma revisão de segurança e eficácia;
7. Neste passo, existem dois casos:
 - a) Para dispositivos médicos de Classe I: não é necessária uma aprovação, mas sim uma notificação (que não tem prazo de validade) para o MDITAC, que depois irá publicar o dispositivo no website do MFDS;
 - b) Para dispositivos médicos de Classe II, Classe III, Classe IV: após uma revisão bem-sucedida, caberá ao MDITAC (para a maioria dos dispositivos médicos de Classe II) ou ao MFDS (para dispositivos médicos Classe II inovadores, dispositivos médicos de Classe III ou dispositivos médicos de Classe IV), emitir a licença e publicar no website do MFDS. Este tipo de registo não expirar, desde que não sejam feitas alterações ao dispositivo médico ou à sua finalidade prevista;
8. Poderá ser iniciada a comercialização do dispositivo médico.

ANEXO II – GRUPOS RELEVANTES DE NORMAS ISO

Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives

- **ISO 22442-1:2015 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives** – Part 1: Application of risk management [132]
- **ISO 22442-2:2015 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives** – Part 2: Controls on sourcing, collection and handling [133]
- **ISO 22442-3:2007 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives** – Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents [134]
- **ISO/TR 22442-4:2010 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives** – Part 4: Principles for elimination and/or inactivation of transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents and validation assays for those processes [135]

Biological Evaluation of medical devices

- **ISO 10993-1:2018 Biological evaluation of medical devices** – Part 1: Evaluation and testing within a risk management process [136]
- **ISO 10993-2:2006 Biological evaluation of medical devices** – Part 2: Animal welfare requirements [137]
- **ISO 10993-3:2014 Biological evaluation of medical devices** – Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity [138]
- **ISO 10993-4:2017 Biological evaluation of medical devices** – Part 4: Selection of tests for interactions with blood [139]
- **ISO 10993-5:2009 Biological evaluation of medical devices** – Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity [140]
- **ISO 10993-6:2016 Biological evaluation of medical devices** – Part 6: Tests for local effects after implantation [141]
- **ISO 10993-7:2008 Biological evaluation of medical devices** – Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals [142]
- **ISO 10993-9:2009 Biological evaluation of medical devices** – Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products [143]
- **ISO 10993-10:2010 Biological evaluation of medical devices** – Part 10: Tests for irritation and skin sensitization [144]
- **ISO 10993-11:2017 Biological evaluation of medical devices** – Part 11: Tests for systemic toxicity [145]
- **ISO 10993-12:2012 Biological evaluation of medical devices** – Part 12: Sample preparation and reference materials [146]
- **ISO 10993-13:2010 Biological evaluation of medical devices** – Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices [147]
- **ISO 10993-14:2001 Biological evaluation of medical devices** – Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics [148]
- **ISO 10993-15:2000 Biological evaluation of medical devices** – Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys [149]
- **ISO 10993-16:2017 Biological evaluation of medical devices** – Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables [150]
- **ISO 10993-17:2002 Biological evaluation of medical devices** – Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances [151]
- **ISO 10993-18:2005 Biological evaluation of medical devices** – Part 18: Chemical characterization of materials [152]

- **ISO/TS 10993-19:2006 Biological evaluation of medical devices** – Part 19: Physicochemical, morphological and topographical characterization of materials [153]
- **ISO/TS 10993-20:2006 Biological evaluation of medical devices** – Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices [154]
- **ISO/TR 10993-22:2017 Biological evaluation of medical devices** – Part 22: Guidance on nanomaterials [155]
- **ISO/TR 10993-33:2015 Biological evaluation of medical devices** – Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity – Supplement to ISO 10993-3 [156]

In vitro diagnostic medical devices

- **ISO 18113-1:2009 In vitro diagnostic medical devices** – Information supplied by the manufacturer (labelling) – Part 1: Terms, definitions and general requirements [157]
- **ISO 18113-2:2009 In vitro diagnostic medical devices** – Information supplied by the manufacturer (labelling) – Part 2: In vitro diagnostic reagents for professional use [158]
- **ISO 18113-3:2009 In vitro diagnostic medical devices** – Information supplied by the manufacturer (labelling) – Part 3: In vitro diagnostic instruments for professional use [159]
- **ISO 18113-4:2009 In vitro diagnostic medical devices** – Information supplied by the manufacturer (labelling) – Part 4: In vitro diagnostic reagents for self-testing [160]
- **ISO 18113-5:2009 In vitro diagnostic medical devices** – Information supplied by the manufacturer (labelling) – Part 5: In vitro diagnostic instruments for self-testing [161]

Labelling and packaging for medical devices and clinical laboratory testing

- **ISO 15223-1:2016 Medical devices** – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied – Part 1: General requirements [162]
- **ISO 15223-2:2010 Medical devices** – Symbols to be used with medical device labels, labelling, and information to be supplied – Part 2: Symbol development, selection and validation [163]
- **ISO/FDIS 11607-1 Packaging for terminally sterilized medical devices** – Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems [164]
- **ISO/TS 16782:2016 Clinical laboratory testing** – Criteria for acceptable lots of dehydrated Mueller-Hinton agar and broth for antimicrobial susceptibility testing [165]

ANEXO III - OUTROS STAKEHOLDERS SEGUNDO A MDR

1. «Importador», qualquer pessoa singular ou coletiva estabelecida na União que coloque no mercado da União um dispositivo proveniente de um país terceiro;
2. «Distribuidor», qualquer pessoa singular ou coletiva presente no circuito de comercialização, que não seja o fabricante ou o importador, que disponibilize um dispositivo no mercado, até ao momento da entrada em serviço;
3. «Operador económico», um fabricante, mandatário, importador, distribuidor ou uma pessoa responsável pela observância da regulamentação;
4. «Medical Device Coordination Group», designado doravante como MDCG, é o Grupo de Coordenação dos Dispositivos Médicos:
 - a) Cada Estado-Membro nomeia para o MDCG, por um período de três anos renovável, um membro efetivo e um membro suplente MDCG com conhecimentos especializados no domínio dos dispositivos médicos, bem como um membro efetivo e um membro suplente com conhecimentos especializados no domínio dos dispositivos médicos para diagnóstico in vitro. Os Estados-Membros podem optar por nomear apenas um membro efetivo e um membro suplente com conhecimentos especializados em ambos os domínios.
 - b) Os membros do MDCG são escolhidos em função da sua competência e experiência no domínio dos dispositivos médicos e dos dispositivos médicos para diagnóstico in vitro. Os membros do MDCG representam as autoridades competentes dos Estados-Membros. A Comissão publica os nomes dos membros e das entidades de que dependem.
 - c) Os membros suplentes representam e votam em nome dos membros efetivos na ausência destes.
5. «Pessoa responsável pela observância da regulamentação», pessoa responsável pela observância da regulamentação que possua as competências específicas necessárias no domínio dos dispositivos médicos. Genericamente, os fabricantes são obrigados a possuírem na sua organização uma pessoa que cumpra este papel, no entanto, sem prejuízo das disposições nacionais em matéria de qualificações profissionais, os fabricantes de dispositivos feitos por medida podem demonstrar as competências específicas necessárias, mediante, pelo menos, dois anos de experiência profissional num domínio de fabrico relevante. As competências específicas necessárias são demonstradas mediante uma das seguintes qualificações:
 - a) Diploma, certificado ou outro título comprovativo de um ciclo de formação universitária, ou de um ciclo de formação reconhecido como equivalente pelo Estado-Membro envolvido, em direito, medicina, farmácia, engenharia ou outra disciplina científica relevante e, pelo menos, um ano de experiência profissional no domínio dos assuntos regulamentares ou dos sistemas de gestão da qualidade relacionados com dispositivos médicos;
 - b) Quatro anos de experiência profissional no domínio dos assuntos regulamentares ou dos sistemas de gestão da qualidade relacionados com dispositivos médicos.
6. «Avaliação da conformidade», o processo que demonstra se foram cumpridos os requisitos estabelecidos na MDR em relação a um dispositivo;
7. «Organismo de avaliação da conformidade», o organismo que realize atividades de avaliação da conformidade por terceiros, incluindo calibração, ensaio, certificação e inspeção;

ANEXO IV - ROTULAGEM ONLINE E IDENTIFICAÇÃO ÚNICA DE DISPOSITIVO (UDI) [166]

Identificação Única de Dispositivo

A UDI irá permitir a monitorização dos produtos após a sua comercialização, bem como a criação de uma base de dados global que nos permitirá identificar qualquer dispositivo médico que encontremos no mercado. Este tipo de prática é já feito pela FDA, nos EUA, e será implementado na União Europeia, através da MDR. **A UDI será o resultado de duas componentes de identificação, nomeadamente [167]:**

- **Identificador do Dispositivo (DI)** – componente obrigatória e que nos permitirá identificar a versão e/ou modelo de determinado dispositivo;
- **Identificador de Produto (PI)** – componente variável da UDI e que é altamente dependente do sistema de gestão de qualidade do fabricante. Poderá ser, por exemplo:
 - Número do lote de produção desse dispositivo;
 - Número de Série desse dispositivo;
 - Prazo de validade desse dispositivo;
 - Data de fabrico desse dispositivo.

Sobre a rotulagem online dos dispositivos

A nova legislação prevê que os fabricantes coloquem toda a informação sobre o dispositivo que comercializam no seu website. Esta informação deve estar disponível em todos os idiomas referentes aos países onde o dispositivo é comercializado e, caso haja informação antiga sobre esse mesmo dispositivo, esta deverá também disponível [168].