

Prevalencia y motivos de la negación a participar en investigaciones clínicas

Nathalia Sernizon Guimarães¹, Dirceu Bartolomeu Greco², Maria Arlene Fausto³, Adriana Maria Kakehasi⁴, Milena Maria Moreira Guimarães⁵, Unai Tupinambás⁶

Resumen

Las informaciones disponibles respecto a la prevalencia y a los motivos de la negación de voluntarios para participar de investigaciones científicas son escasas. Este artículo tiene como objetivo describir la prevalencia y los motivos de la negación a participar voluntariamente en una cohorte dedicada a evaluar la morbilidad y la mortalidad de personas que viven con VIH/SIDA, a partir de un estudio transversal realizado en el Centro de Capacitación y Referencia en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias. Se obtuvieron las siguientes informaciones: origen, fecha de nacimiento, edad, sexo y motivo del no consentimiento, cuando correspondiera. La falta de tiempo para dedicarse a la investigación fue el principal motivo alegado para el no consentimiento (63%), seguido por el temor a la no confidencialidad (17%). No hubo diferencias estadísticas entre los que aceptaron participar o no de acuerdo a sexo, edad u origen del servicio. Se consideraron elevados los porcentajes en la negación de las personas que viven con VIH/SIDA a participar de la investigación (40,7%), así como la falta de tiempo disponible para esta participación (63%).

Palabras clave: Estudios longitudinales. Voluntarios. Investigación biomédica/Epidemiología. Bioética.

Resumo

Prevalência e motivos para recusar participação em pesquisa clínica

As informações fornecidas sobre prevalência e os motivos da recusa de voluntários a participar em pesquisa científica são escassas. Este artigo objetiva descrever esses dados em coorte voltada a avaliar morbimortalidade de pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) a partir de estudo transversal realizado no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias. Foram obtidas as informações: origem, data de nascimento, idade, sexo e motivo do não consentimento, quando aplicável. Falta de tempo para se dedicar a pesquisa foi o principal motivo alegado para o não consentimento (63%), seguido por medo de falta de sigilo (17%). Não houve diferença estatística entre os que aceitaram ou não participar por sexo, idade ou origem do serviço. Consideraram-se elevados os percentuais de recusa de PVHA (40,7%), bem como de falta de tempo disponível para participação (63%).

Palavras-chaves: Estudos longitudinais. Voluntários. Pesquisa biomédica/Epidemiologia. Bioética.

Abstract

Prevalence and reasons for refusal to participate in clinical research

The information provided regarding the prevalence and reasons why volunteers refuse to participate in scientific research is sparse. This article aims to describe the prevalence and reasons for refusing to voluntarily participate in the cohort study whose objective is to evaluate morbidity and mortality amongst people living with HIV/AIDS (PLWHA), through a cross-sectional study conducted at the Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias (Training and Referral Center for Infectious and Parasitic Diseases). The following information was obtained: origin, date of birth, age, gender, and reason for not consenting, when applicable. The lack of time to devote to the research was the main reason given (63%), followed by fear of lack of confidentiality (17%). There was no statistical difference among those who accepted or not to participate in terms of gender, age or origin of the service. The percentage of PLWHA who refused to participate in the study (40.7%) and lack of time available for their participation (63%) were considered high.

Keywords: Longitudinal studies. Volunteers. Biomedical research/Epidemiology. Bioethics.

Aprovação CEP/UFMG CAAE 12649713.4.0000.5149

1. **Mestra** nasernizon@hotmail.com 2. **Doutor** dirceugreco@gmail.com 3. **Doutora** mariaarlenefausto@gmail.com 4. **Doutora** amkakehasi@gmail.com 5. **Doutora** milenamg@uol.com.br 6. **Doutor** unaitupi@gmail.com – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte/MG, Brasil.

Correspondência

Nathalia Sernizon Guimarães – Universidade Federal de Minas Gerais – Faculdade de Medicina – Av. Prof. Alfredo Balena, 190, sala 148. CEP 30130-100. Belo Horizonte/MG, Brasil.

Declararam não haver conflitos de interesse.

Según los datos publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2014, 2 millones de individuos se infectaron con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)^{1,2}. Existen diversas investigaciones en el área de la salud realizadas a personas con VIH/SIDA y que nunca han recibido tratamiento antirretroviral (TARV), las cuales tienen como objetivo, de manera general, describir el perfil epidemiológico mapeado por el proceso salud-enfermedad; la fisiopatología de infección del VIH, lo cual incluye parámetros clínicos (bioquímica, señales y síntomas, genotipado, resistencia a los medicamentos); las morbilidades asociadas o no al VIH; las tasas de mortalidad del SIDA y los factores potenciales de riesgo o protección de comorbilidades³⁻⁹.

Aun cuando es un tema abordado subjetivamente en el campo de la bioética, el cual se interesa de las regulaciones que aseguren la integridad y la dignidad de los voluntarios de investigaciones científicas^{10,11}, son escasas las informaciones cuantitativas, proporcionadas por estudios de diferentes delineamientos, sobre el número de personas abordadas en la fase de inclusión de voluntarios, así como sobre la prevalencia de la negación y de los motivos para no participar en una investigación científica. En ese contexto, este artículo tiene como objetivo describir tales datos en una cohorte.

Método

Se trata de un estudio transversal, realizado en el Centro de Capacitación y Referencia en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias (CTR-Orestes Diniz, UFMG, Municipalidad de Belo Horizonte) entre la segunda quincena de marzo y la primera quincena de septiembre de 2014, desarrollado como parte del Proyecto Quarup, aprobado por el Comité de Ética en Investigación con Seres Humanos de la Universidad Federal de Minas Gerais (CEP-UFMG), cuyo objetivo principal es evaluar prospectivamente la morbimortalidad por causas asociadas o no al VIH, en personas entre 18 y 55 años que tienen VIH/SIDA y están iniciando el TARV. El presente trabajo fue sometido al CEP, como un desdoblamiento de la investigación original (en forma de apéndice) y fue aprobado y registrado conforme a la normativa nacional¹².

En el proyecto original, los voluntarios son dirigidos a ocho o más consultas clínicas, todas ellas realizadas al momento de ingresar y 24 meses

después de la inclusión. La estimación del tiempo utilizado para los exámenes era de veinte horas, por un periodo de doce días, subdivididas en: ocho horas de exámenes físicos, cuatro de exámenes de laboratorio, dos para ultrasonidos de carótidas y dos para absorciometría de rayos X de doble energía acoplada a un examen de antropometría. El voluntario sería informado previamente de la cita, lo cual fue delegado al equipo de investigación.

Las personas con VIH/SIDA que fueron contactadas no habían iniciado el TARV ni presentaban otras infecciones. Los criterios de exclusión fueron: a) Individuos sin intención de continuar el seguimiento por lo menos seis meses; b) quienes utilizaron el TARV para la profilaxis de la transmisión del VIH, sin finalidad terapéutica; c) presencia de enfermedades crónico-degenerativas antes del diagnóstico de infección por VIH; d) problemas psiquiátricos; e) embarazadas.

Para calcular la muestra, se utilizaron el programa Openepi y los siguientes datos: tamaño de la población igual a 100 individuos, prevalencia de negación igual al 50% en base a la derivación de la fórmula de probabilidad, es decir, en el porcentaje al cual el evento se verifica con significancia, debido a la inexistencia de datos sobre la estimación de negación en la bibliografía investigada^{13,14}, variación de 5% y nivel de confianza de 95%, lo cual resulta en una muestra mínima de 80 individuos.

El enfoque de los voluntarios se realizó, por conveniencia, con todos los primeros pacientes consecutivos agendados en el servicio de farmacia para la distribución del primer esquema de antirretrovirales (ARV) hasta llegar a la muestra mínima previamente establecida por el cálculo muestral ($n = 80$). Se les aclaró a los pacientes sobre los objetivos del Proyecto Quarup, consultas médicas, exámenes bioquímicos y físicos necesarios e incluidos en el diagrama de flujo de la investigación, locales de realización del estudio, tiempo utilizado y necesario para cada procedimiento, posibles riesgos de restricción y confidencialidad de los datos. También se les brindó a los posibles voluntarios informaciones de contacto (nombre, teléfono e email) del coordinador del proyecto y de los investigadores involucrados, con el fin de aclarar cualquier duda que puedan surgir en relación con el estudio.

Con la finalidad de conocer el perfil epidemiológico de los pacientes, se obtuvieron, por medio de un cuestionario, las siguientes informaciones: nombre, origen del servicio en el Sistema Único de Salud (SUS) o en salud suplementaria,

fecha de nacimiento, fecha de contacto, edad, sexo y motivo de la negación. Quienes aceptaron participar firmaron el término de consentimiento informado (TCLE), en el cual se garantizó el secreto de las informaciones y la confidencialidad de los datos recolectados.

El banco de datos se estableció en el *software Epidata* versión 3.1¹⁵ y para el análisis estadístico se utilizó el *software Stata* versión 11.0¹⁶, en el cual se adoptó un nivel de significancia menor de 5%. Como no implicaba en ningún tipo de carga o dolo a los involucrados, las variables sexo, rango etario y origen del servicio se compararon entre los que aceptaron o no participar en la investigación por las pruebas del chi-cuadrado, chi-cuadrado de participación y el test exacto de Fisher¹⁴, con el objetivo de verificar si había diferencias significativas que no fueran detectadas.

Resultados

Para alcanzar el número mínimo de individuos establecidos por el cálculo muestral y, de esa forma, dar confiabilidad a los resultados encontrados, se entrevistaron 112 personas con VIH/SIDA que no habían recibido tratamiento y con indicación médica para iniciar el ARV. Dentro de ellos, 26 no completaron los criterios de inclusión de cohorte, lo cual disminuyó a 86 los voluntarios aptos para participar.

De los 86 pacientes que completaron los criterios de inclusión pre establecidos de cohorte, 87,2% (n = 76) eran del sexo masculino, con edad media de 33,5 ± 8,7, variando entre 19 y 55 años. Más de la mitad (62,8%) realizaba un seguimiento en servicios de salud suplementaria y casi el 90% fueron abordados por un solo investigador (datos no indicados en la figura o tabla).

La prevalencia de la negación fue de 41% (n=35). De ellos, 5 pacientes (14%) afirmaron que iniciarían el tratamiento de inmediato. La mayoría de los otros 30 individuos que no aceptaron participar en la investigación indicó como motivo que les "falta tiempo para dedicarse a la investigación" (63%), seguido por el miedo a la exposición del diagnóstico a la sociedad (17%) (Tabla 1).

No se observaron diferencias estadísticas entre los individuos que aceptaron o no participar como voluntarios cuando se evaluaron el sexo, la edad y el origen del servicio (Tabla 2).

Tabla 1. Variables sociodemográficas de personas que tienen VIH/SIDA y que no han recibido TARV asistidas en el Centro de Referencia de Belo Horizonte/MG, 2014 (n=86)

Variables	n	%
Rango etario		
Adolescentes (18-19 años)	1	1
Adultos jóvenes (20-24 años)	14	16
Adultos (25-55 años)	71	83
Sexo		
Masculino	75	87
Femenino	11	13
Servicio de salud		
Salud suplementaria	54	63
Sistema Único de Salud	32	37
Consentimiento de la investigación		
Participación	51	59
No participación	35	41
Motivos relatados por el paciente para la no inclusión (n=35)		
Falta de tiempo	22	63
Miedo a la exposición del diagnóstico / falta de sigilo	6	17
Inicio inmediato del TARV	5	14
No tiene ganas de participar	2	6

n= muestra evaluada

Tabla 2. Características de personas con VIH/SIDA y que no han recibido TARV por sexo, rango etario y servicio de salud, asistidas en el Centro de Referencia, Belo Horizonte/MG, 2014

Variables	No participantes (n=35)		Participantes (n=51)		P
	N	%	n	%	
Sexo					
Masculino	32	91	43	84	0,332*
Femenino	3	9	8	16	
Rango etario					
Adolescentes	1	3	0	0	0,171**
Adultos jóvenes	8	23	6	12	
Adultos	26	74	45	88	
Servicio de salud					
Salud suplementaria	23	66	31	61	0,288*
Sistema Único de Salud	12	34	20	39	

*Test del Chi-cuadrado **Test exacto de Fisher

Discusión

No encontramos ningún estudio que evalúe cuantitativamente la prevalencia de la negación a participar en proyectos de investigación en el área de la salud, especialmente en estudios longitudinales, por parte de personas con VIH/SIDA recientemente diagnosticadas y que no hayan recibido TARV. Este trabajo demuestra como resultado principal un porcentaje alto de negación (40,7%).

A pesar de la prevalencia elevada de negación, es importante recalcar el respeto que el investigador debe tener siempre en relación con la decisión del individuo. Este derecho está establecido en la Resolución 466/2012 del Consejo Nacional de Salud¹², como buena conducta ética en investigación, a favor de la integridad científica, reproducción de resultados y evolución del saber científico y se basa en el principio de autonomía del sujeto de la investigación¹⁷⁻²⁰.

En cuanto a los motivos entregados por quienes no aceptaron participar, un 63% afirmó que no tenía tiempo disponible para las actividades previstas. Al evaluar el rango etario de adultos jóvenes y de adultos y la posibilidad de clasificarlos como personas económicamente activas, tal vez sea posible justificar la frecuencia alta de esa variable^{21,22}. Además, es importante citar que el Proyecto Quarup se llevaba a cabo en horarios matinales fijos en dos días hábiles de la semana, factor que puede haber contribuido en los resultados. Sin embargo, la mayoría de las personas con esas características aceptó participar.

También se debe enfatizar en que un 17% relató tener miedo a la violación de la confidencialidad, reforzando la necesidad de aclarar el proceso de mantención del secreto y de la confidencialidad de los datos en los proyectos, así también como la ética profesional observada en el propio servicio de salud. Es necesario proporcionarles a los voluntarios potenciales todas las informaciones en relación con los mecanismos establecidos por los investigadores sobre el secreto y la confidencialidad de todo y cualquier dato recolectado por la investigación, en lenguaje accesible, considerando la heterogeneidad del grupo que se evaluará, incluyendo a personas con vulnerabilidad social alta.

Según un estudio cualitativo realizado con grupos focales compuestos por personas que se negaron a participar en investigaciones biomédicas²³, se relataron nueve motivos. Dentro de

estos, las malas experiencias anteriores y la ignorancia sobre el procedimiento de consentimiento en investigación y los objetivos de la investigación se relacionaron al miedo de romper el secreto.

También es fundamental la participación en estudios de seguimiento clínico, en vista de que los datos generados en esos estudios son útiles no solo para la construcción del conocimiento, sino que también para la mejora de los cuidados y del tratamiento en el SUS de las poblaciones afectadas^{24,25}. Almeida y sus colaboradores²³, con el objetivo de analizar la participación de poblaciones vulnerables en investigaciones científicas en salud y los aspectos que involucran esa decisión, demostraron, en un estudio cualitativo, que la expectativa de algún beneficio inmediato para el participante y para la comunidad son factores condicionantes del consentimiento²³.

Consideramos importante que los proyectos de investigación incluyan datos sobre la negación a participar y también las razones por las cuales las personas deciden participar. El análisis de estos datos podrá contribuir para mejorar el entendimiento del universo de los participantes de la investigación, mejorando el proceso de consentimiento libre e informado, desde las informaciones preliminares, la aclaración sobre el proyecto hasta la firma del término (TCLE). Esas informaciones también podrán ayudar en la estimación del número de personas que serán invitadas a estudios prospectivos y, consecuentemente, permitir que se evalúen mejor el tiempo invertido²⁶, el número de investigadores o de colaboradores y el presupuesto.

Consideraciones finales

Frente a los porcentajes elevados de prevalencia de negación de las personas con VIH/SIDA en ser voluntarias, afirmando falta de tiempo para participar, miedo a la exposición del diagnóstico o falta de sigilo y no tener ganas de hacerlo, sugerimos que los estudios enfatizen, en la fase de inclusión, la importancia de la participación de los voluntarios en investigaciones clínicas, teniendo como principios éticos la autonomía y el sigilo de todo y cualquier dato individual del participante.

También reforzamos la importancia de seguir las recomendaciones éticas en investigación científica, emanadas del Consejo Nacional de Salud/Conep, considerando el papel destacado de Brasil contra la flexibilización de esas reglas.

Referências

1. World Health Organization. HIV/AIDS. [acesso 25 out 2015]. Disponível: <http://bit.ly/1idxJ53>
2. Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids. Global AIDS Response Progress Reporting 2015. Geneva; 2015 [acesso 18 out 2015]. Disponível: <http://bit.ly/1G6KS5G>
3. Jonhson JA, Li JF, Wei X, Lipscomb J, Irlbeck D, Craig C *et al.* Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naïve populations and associate with reduced treatment efficacy. *Plos Med.* 2008;5(7):158.
4. Jantarapakde J, Nittaya P, Chintana C, Supabhorn P, Pornpen M, Piyaporn T *et al.* Prevalence of metabolic syndrome among antiretroviral-naive and antiretroviral-experienced hiv-1 infected Thai adults. *Clinical and Epidemiologic Research.* 2014;28(7):331-40.
5. Law M, Puls R, Cheng AK, Cooper DA, Carr A. Evaluation of the HIV lipodystrophy case definition in a placebo-controlled, 144-week study in antiretroviral-naïve adults. *Antivir Ther.* 2006;11(2):179-86.
6. Cozzi-Lepri A, Noguera-Julian M, Di Giallonardo D, Schuurman R, Daumer M, Aitken S *et al.* Low-frequency drug-resistant HIV-1 and risk of virological failure to first-line NNRTI-based ART: a multicohort European case-control study using centralized ultrasensitive 454 pyrosequencing. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(3):930-40.
7. Gupta RK, Jordan MR, Sultan BJ, Hill A, Davis DHJ, Gregson J *et al.* Global trends in antiretroviral resistance in treatment-naive individuals with HIV after rollout of antiretroviral treatment in resource-limited settings: a global collaborative study and meta-regression analysis. *Lancet.* 2012;380(9849):1250-8.
8. Van Griensven J, De Naeyer L, Mushi T, Ubarijoro S, Gashumba D, Gazille C *et al.* High prevalence of lipoatrophy among patients on stavudine-containing first-line antiretroviral therapy regimens in Rwanda. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007;101(8):793-8.
9. Blanco F, García-Benayas T, Jose de la Cruz J, González-Lahoz J, Soriano V. First-Line therapy and mitochondrial damage: different nucleosides, different findings. *HIV Clin Trials.* 2003;4(1):11-9.
10. Hardy E, Bento SF, Osís MJD. Consentimento Informado normalizado pela Resolução 196/96: conhecimento e opinião de pesquisadores brasileiros. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2002;24(1):59-65.
11. Cabral MML, Shindler HC, Abath FGC. Regulamentação, conflitos e ética na pesquisa médica em países em desenvolvimento. *Rev Saúde Pública.* 2006;40(3):521-7.
12. Triola MF. Introdução à Estatística. 9ª ed. Rio de Janeiro: LTC; 2005.
13. Levine DM, Berenson ML, Stephan D, Krehbiel TC. Estatística: teoria e aplicações usando Microsoft Excel em português. Rio de Janeiro: LTC; 2000.
14. Lauritsen JM, Bruus M. A comprehensive tool for validated entry and documentation of data. EpiData Association. Odense Denmark; 2004.
15. Stata Technical Support. Stata Statistical Software: Release 11. College Station; 2009.
16. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. 2012 [acesso 18 out 2015]. Disponível: <http://bit.ly/1mTMIS3>
17. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 4ª ed. New York: Oxford; 1994. p. 100-3.
18. Beauchamp TL. Looking back and judging our predecessors. *Kennedy Inst Ethics J.* 1996;6(3):251-70.
19. Emanuel EJ. The beginning of the end of principlism. *Hastings Cent Rep.* 1995;25(4):37-8.
20. Schramm FR, Palácios M, Rego S. O modelo bioético principialista para a análise da moralidade da pesquisa científica envolvendo seres humanos ainda é satisfatório? *Ciênc Saúde Coletiva.* 2008;13(2):361-70.
21. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Mensal de Emprego. [acesso 25 out 2015]. Disponível: <http://bit.ly/1tmKPAC>
22. Brasil. Portal Brasileiro de Dados Abertos. População Economicamente Ativa por Sexo. [acesso 25 out 2015]. Disponível: <http://bit.ly/28KnBTz>
23. Almeida CH, Marques RC, Reis DC, Melo JMC, Diemert D, Gazzinelli MF. A pesquisa científica na saúde: uma análise sobre a participação de populações vulneráveis. *Texto Contexto Enferm.* 2010;19(1):104-11.
24. Mfutso-Bengo J, Masiye F, Molyneux M, Ndebele P, Chilungo A. Why do people refuse to take part in biomedical research studies? Evidence from a resource-poor area. *Malawi Med J.* 2008;20(2):57-63.
25. Gordis L. Epidemiologia. 4ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2010.
26. Hayned RB. A proposal for more informative abstracts of clinical articles. Ad working group for critical appraisal of the medical literature. *Ann Intern Med.* 1987;106(4):598-604.

Participación de los autores

Todos los autores participaron en la concepción y diseño del estudio. Nathalia Sernizon Guimarães fue la responsable de la recolección de datos, por medio del análisis e interpretación de los datos y de la redacción del artículo. Dirceu Bartolomeu Greco, Maria Arlene Fausto, Adriana Maria Kakehasi, Milena Maria Moreira Guimarães y Unai Tupinambás hicieron la revisión crítica del contenido intelectual.



Anexo

Proyecto Quarup –Complicaciones no infecciosas en pacientes con VIH/SIDA

Checklist para la inclusión:

1. Número del Servicio de Archivo Médico: _____

2. Fecha de la entrevista: _____

3. Médico responsable: _____

4. Nombre del(a) paciente: _____

5. Sexo: () Femenino () Masculino

6. Teléfono de contacto: _____

7. Fecha de nacimiento: _____ ¿Edad entre 18 y 55 años? () sí () no

8. Origen del servicio de salud: SUS () Salud suplementaria ()

9. ¿Paciente que no ha recibido TARV que completa los criterios de inicio de acuerdo con el Ministerio de Salud/Brasil? () sí () no

10. ¿Capaz de manifestar su deseo de participar en el estudio al firmar el término de consentimiento informado? () sí () no

11. ¿Tuvo TARV anteriormente (profilaxia transmisión vertical y otros motivos)? () sí () no

12. ¿Tiene diagnóstico de enfermedades crónico-degenerativas y/o sabe que presenta lesión en órgano clave (diabetes con nefropatía, historial previo de IAM o AVC) antes del diagnóstico de infección por VIH? () sí () no

13. ¿Paciente con inestabilidad clínica? () sí () no

14. Otros motivos que le impiden al paciente participar en el estudio:
