

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

Processo de Consentimento em Pesquisa:
motivações para a descontinuidade na participação de voluntários de estudos longitudinais

ROSA DA ROSA MINHO DOS SANTOS

Porto Alegre

2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

Processo de Consentimento em Pesquisa:
motivações para a descontinuidade na participação de voluntários de estudos longitudinais

ROSA DA ROSA MINHO DOS SANTOS

Orientador: Prof. Dr. José Roberto Goldim
Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós- Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre
2024

CIP - Catalogação na Publicação

Santos, Rosa

Processo de Consentimento em Pesquisa: motivações para a descontinuidade na participação de voluntários de estudos longitudinais / Rosa Santos. -- 2024.
47 f.

Orientador: José Roberto Goldim.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Estudos longitudinais. 2. Consentimento informado. 3. Pesquisa biomédica. 4. Bioética. I. Goldim, José Roberto, orient. II. Título.

Agradecimentos

Escrever a dissertação implica olhar para os anos que passaram, inclusive, para além do ingresso no ensino superior. Dessa forma, meus agradecimentos abarcam diversas pessoas que marcaram este percurso e que de alguma forma estão presentes nesta escrita. A vocês, meus sinceros agradecimentos.

Agradeço inicialmente ao meu orientador, Prof. José Roberto Goldim, por toda atenção disponibilizada e conhecimento compartilhado. Por sua tranquilidade e apoio e por ter me acolhido com tanto carinho.

Um agradecimento especial a toda a equipe do Projeto Pós-COVID Brasil por ter possibilitado a realização deste mestrado. Obrigada pela oportunidade e voto de confiança.

Agradeço aos meus familiares, pets e amigos. O grande apoio e incentivo que recebi de vocês foi essencial.

RESUMO

Base teórica e objetivo: O processo de consentimento desempenha um papel importante para assegurar a proteção do participante de pesquisa. A decisão voluntária é o cerne desse processo, marcada pela livre escolha de participação entre as opções apresentadas. Delineamento de estudos como os longitudinais são desafiadores do ponto de vista ético considerando as constantes interações com o participante. Desse modo, o presente estudo buscou avaliar as motivações do participante para solicitar a descontinuidade de sua participação nestes estudos longitudinais. **Métodos:** Trata-se de estudo transversal, de abordagem mista, aninhado como parte do processamento e gerenciamento para qualidade dos dados de duas coortes multicêntricas sobre o período pós-covid, em que os voluntários foram acompanhados por ligações telefônicas estruturadas durante um ano. **Resultados:** A amostra de participantes era de 1731 pessoas, desses 67 (4%) voluntários que solicitaram a sua descontinuidade nos estudos compuseram a amostra atual. A maioria é do sexo feminino (65%), principalmente adultos entre 25 e 59 anos (47%) com 11 anos de estudo. Através da análise de conteúdo foi possível verificar que: 1) a motivação impacta na permanência dos voluntários na pesquisa; 2) As fragilidades associadas à doença, permanência de sintomas e sequelas impactam na permanência dos voluntários independente da vivência aos procedimentos da pesquisa; 3) Mesmo com planejamento e treinamento, não estão esgotadas as situações que podem ser apresentadas no decorrer do estudo, cabendo o processo de consentimento contínuo. **Conclusão:** Foi observado que a promoção da conscientização do voluntário sobre sua participação e condições de participação são um ponto-chave em estudos longitudinais.

Palavras-chaves: Estudos longitudinais. Consentimento informado. Pesquisa biomédica. Bioética.

ABSTRACT

Background and Objective: The consent process plays an important role in ensuring the protection of the research participant. Voluntary decision is the core of this process, marked by the free choice of participation among the options presented. Designing studies such as longitudinal ones is challenging from an ethical point of view considering the constant interactions with the participant. Therefore, the present study sought to evaluate the participant's motivations for requesting the discontinuation of their participation in these longitudinal studies. **Methods:** This is a cross-sectional study, with a mixed approach, nested as part of the processing and management for data quality from two multicenter cohorts on the post-covid period, in which volunteers were followed by structured telephone calls for one year. **Results:** The sample of participants was 1731 people, of which 67 (4%) volunteers who requested to discontinue the studies made up the current sample. The majority are female (65%), mainly adults between 25 and 59 years old (47%) with 11 years of education. Through content analysis, it was possible to verify that: 1) motivation impacts volunteers' retention in the research; 2) The weaknesses associated with the disease, the persistence of symptoms and sequelae impact the retention of volunteers regardless of their experience of the research procedures; 3) Even with planning and training, the situations that can be presented during the study are not exhausted, and the ongoing consent process is necessary. **Conclusion:** It was observed that promoting volunteer awareness about their participation and conditions of participation is a key point in longitudinal studies.

Keywords: Longitudinal studies. Informed consent. Biomedical research. Bioethics.

LISTA DE FIGURAS

Elementos pré-artigo.

Figura 1 - Estratégias de busca utilizando descritores e bases bibliográficas para localizar e selecionar artigos de interesse.

Figura 2. Marco conceitual

Elementos do artigo

Figura 1. Jornada dos voluntários nos estudos originais.

Figura 2. Fluxograma do estudo.

Figura 3. Nuvem de palavras do Estudo 1.

Figura 4. Nuvem de palavras do Estudo 2.

LISTA DE TABELAS

Elementos do artigo

Tabela 1. Características sociodemográficas.

Tabela 2. Entrevistas (interações) realizadas pelos voluntários na pesquisa.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Sumário

1. Introdução.....	9
2. Revisão da literatura.....	10
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	10
2.2 Pesquisa Clínica.....	10
2.2.1 Marco regulatório: breve panorama mundial e brasileiro.....	10
2.2.2 Estudos Longitudinais e seus desafios.....	13
2.2.4 A Pandemia de COVID-19 e o reenquadramento de pesquisas.....	14
2.3 O Processo do Consentimento.....	15
2.3.1 Consentimento e Voluntariedade.....	17
3. Marco Conceitual.....	19
4. Justificativa.....	20
5. Objetivos.....	21
5.1 Objetivo geral.....	21
5.2 Objetivos específicos.....	21
6. Referências bibliográficas.....	22
7. ARTIGO.....	25
8. Considerações Finais.....	41
9. Anexos.....	42
9.1 Termo de Compartilhamento de dados.....	43
9.2 Note to file: atualização de título.....	44
9.3 STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies.....	45

1. Introdução

A pesquisa clínica desempenha um papel fundamental no avanço da ciência e na promoção da qualidade de vida da sociedade ao permitir inovação e o desenvolvimento de novas tecnologias ou de tecnologias mais eficazes. Logo, o seu desenvolvimento está condicionado às normativas nacionais e internacionais que a regulamentam e garantem a validade dos dados e a proteção e segurança do voluntário.

O processo de consentimento informado é crucial para garantir a proteção dos participantes da pesquisa. No cerne desse processo está a decisão voluntária, que é marcada pela escolha livre dos participantes entre as opções apresentadas. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) é um documento explicativo que aborda todas as questões relacionadas ao estudo clínico, fornecendo informações essenciais para que o participante possa tomar uma decisão informada e voluntária sobre sua participação. É fundamental que esse processo seja conduzido da maneira mais adequada possível.

Estudos não experimentais também carregam consigo riscos e levantam questões importantes que merecem ser debatidas, especialmente no contexto dos estudos longitudinais em que observa-se constante interações com os voluntários além de uma quantidade de atividades significativa. Essa é uma temática ainda pouco explorada na literatura. É sempre um desafio reunir no TCLE todos os aspectos relevantes para a compreensão de um público variado, sobretudo, em estudos longitudinais em que não se esgotam todas as situações que poderão se apresentar no decorrer da pesquisa no planejamento que antecede a execução do estudo.

Manter a adesão do voluntário ao estudo e minimizar as perdas ao longo do tempo remete a decisões importantes. Essa recusa, que nem sempre é explícita, incorpora decisões éticas e metodológicas profundamente relacionadas. Conforme o disposto na Resolução CNS 466/2012, o processo de consentimento deve garantir ciência do participante sobre a plena liberdade de recusar-se ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma.

Dessa maneira, o presente estudo busca avaliar a partir do processamento e gerenciamento para qualidade dos dados dos Projetos Pós-COVID Brasil 1 (estudo 1) e Pós-COVID Brasil 2 (estudo 2), ambos coortes multicêntricas, em que os voluntários foram acompanhados por ligações telefônicas estruturadas durante 1 ano, as motivações do participante para solicitar a descontinuidade de sua participação durante o estudo.

2. Revisão da literatura

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Para a revisão da literatura desta dissertação foi realizada uma busca de artigos eletrônicos, entre os períodos de Março de 2022 a Janeiro de 2024, nas seguintes bases de dados científicos: PubMed (US National Library of Medicine), Lilacs (Literatura LatinoAmericana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Scielo (Scientific Eletronic Library Online). As palavras-chaves (MeshTerms) utilizadas nas bases de dados foram: *Ethics, Research, Informed Consent, Research Design, Bioethics*. Foram realizadas combinações diferentes de palavras e organizado um recorte temporal de dez anos (figura 1). Outros artigos relevantes também foram utilizados nessa revisão, considerando a aplicabilidade ao tema proposto.

Descritor	Lilacs	Scielo	Pubmed
Ethics, Research (1)	(2) = 1.822	(2) = 916	(2) = 3.132
	(1+2) = 263	(1+2) = 6	(1+2) = 763
Informed Consent (2)	(1+3) = 333	(1+3) = 23	(1+3) = 1.474
	(1+4) = 525	(1+4) = 41	(1+4) = 461
Research Design (3)	(1+2+3) = 36	(1+2+3) = 0	(1+2+3) = 174
	(1+2+3+4) = 6	(1+2+3+4) = 0	(1+2+3+4) = 13
Bioethics (4)	(2+3) = 85	(2+3) = 21	(2+3) = 335
	(2+4) = 132	(2+4) = 74	(2+4) = 124
	(2+3+4) = 25	(2+3+4) = 2	(2+3+4) = 15

Figura 1 - Estratégias de busca utilizando descritores e bases bibliográficas para localizar e selecionar artigos de interesse.

2.2 Pesquisa Clínica

2.2.1 Marco regulatório: breve panorama mundial e brasileiro

A pesquisa, essencialmente, representa um processo de aprendizagem tanto para o indivíduo que a realiza, quanto para a sociedade em que está inserida. Relaciona-se com a construção do conhecimento, visando principalmente a geração ou validação de

descobertas ou conhecimentos estabelecidos⁽¹⁾. No campo da pesquisa clínica, pertence à investigação realizada em seres humanos para descobrir ou avaliar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou efeitos de determinada intervenção, averiguando sua segurança e eficácia⁽²⁾.

Desde a segunda metade do século XIX, a pesquisa emergiu como uma atividade acadêmica praticada em renomados centros universitários, impulsionada pelo desenvolvimento de métodos compartilhados e pelo reconhecimento de comunidades especializadas. No século XX, testemunhamos uma integração significativa entre universidades e indústrias, culminando na formação de um complexo científico-industrial-tecnológico⁽³⁾.

A transição dessa atividade propôs a condução de pesquisas científicas em conformidade com as normativas nacionais e internacionais estabelecidas que balizaram as boas práticas. Sobre esses aspectos, após diversas atrocidades cometidas em campos de concentração, em um documento oficial da Prússia, surgiu no século XX, o processo de consentimento informado na pesquisa⁽⁴⁾.

O Código de Nuremberg de 1947, foi o primeiro documento reconhecido de princípios éticos relacionados à pesquisa que enfatiza a importância do consentimento voluntário, livre e consciente de qualquer indivíduo submetido a um experimento⁽⁵⁾.

Posteriormente, a Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial, cuja primeira versão foi publicada em 1964, ganhou proeminência histórica ao abordar e corrigir falhas identificadas no Código de Nuremberg. A mais importante contribuição foi o fato deste documento ter um caráter internacional, pois o Código de Nuremberg se referia apenas a um processo da justiça norte-americana. Desde então, a Declaração de Helsinque tem sido reconhecida como o principal documento internacional regulador da ética em pesquisa. Cabe recordar que o Brasil não é signatário a partir da versão de 2008 por divergências associadas aos critérios de uso de placebo e acesso ao produto investigacional após o estudo^(3,6,7).

Diante do exposto, tem-se o marco regulatório brasileiro sendo desenvolvido muito posteriormente ao observado no mundo. A partir de fatos recentes, os principais pontos:

- 1988: Publicada a Resolução 01/1988 do Conselho Nacional de Saúde que aprovou as normas de pesquisa em saúde, primeira regulamentação brasileira

nesta área. Nesta Resolução foi proposta a criação dos Comitês de Ética em Pesquisa e a obrigatoriedade da realização do processo de consentimento⁽⁸⁾.

- 1994: Publicada a Resolução CNS 136/1994 que exige que projetos oriundos do exterior tenham aprovação no país de origem e estejam de acordo com a Declaração de Helsinque⁽⁹⁾.
- 1996: Publicada a Resolução CNS 196/1996, que aprovou as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos, ampliando a área de abrangência da Resolução CNS 01/1988, que foi revogada. Nesta mesma Resolução CNS 196/1996 foi proposta a criação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)⁽¹⁰⁾.
- 1997: Publicada a Resolução CNS 251/1997, que aprova normas específicas para a pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos⁽¹¹⁾.
- 2000: Publicada a Resolução CNS 303/2000 específica para pesquisas em reprodução humana;
- 2004: Publicada a Resolução CNS 340/2004, que aprova as diretrizes para análise ética e tramitação de estudos na área temática especial de genética humana⁽¹²⁾.
- 2012: Publicada a Resolução CNS 466/2012, que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Este mesmo documento revogou as Resoluções nº 196/96, nº 303/00 e nº 404/08^(10,13-15).
- 2016: Publicada a Resolução CNS 510/2016 que é específica para as pesquisas em ciências humanas e sociais⁽¹⁶⁾.
- 2024: Publicada a Resolução CNS 738/2024 que dispõe sobre o uso de bancos de dados com finalidade de pesquisa científica envolvendo seres humanos, levando em consideração os termos propostos pela Lei Geral de Proteção de Dados, Lei 13709/2018⁽¹⁷⁾.
- 2024: Publicada a Lei 14874/24 que dispõe sobre os princípios, diretrizes e regras para a condução de pesquisas com seres humanos por instituições públicas ou privadas, um marco para a pesquisa clínica brasileira. A Lei deve entrar em vigor a partir de 28 de agosto de 2024⁽¹⁸⁾.

Vale destacar que simultaneamente à implementação dessas normatizações, houve um importante aumento no número de pesquisas clínicas desenvolvidas no Brasil, embora

ainda quantitativamente inferiores a alguns países desenvolvidos⁽¹⁹⁾. No decorrer dos anos, outras resoluções também fizeram parte desse marco regulatório. Além das Resoluções do Conselho Nacional de Saúde, outros documentos foram sendo propostos para regular as atividades de pesquisa em seres humanos, tais como as cartas circulares publicadas pela CONEP, as Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a própria Norma Operacional nº 001 de 2013 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) que dispõe sobre a organização e funcionamento do Sistema CEP/CONEP, manuais e demais documentos publicados por órgãos oficiais⁽²⁰⁾.

O Brasil, atualmente, conta com um reconhecido sistema de avaliação de pesquisas em seres humanos. Este aumento no desenvolvimento de estudos em seres humanos tem sido um grande desafio, assim como as questões relacionadas ao financiamento dos estudos, à pluralidade cultural, às subjetividades e fragilidades normativas⁽¹⁹⁾.

2.2.2 Estudos Longitudinais e seus desafios

A pesquisa na área da saúde se entrelaça significativamente com as disciplinas das Ciências Naturais e Sociais. Qualquer investigação científica em saúde deve considerar esses fundamentos teóricos. Esses estudos são importantes e devem ser regulamentados a fim de assegurar que seus benefícios superem seus eventuais riscos conforme visto⁽²¹⁾.

No decorrer da história, tem-se observado maior ênfase na discussão sobre a eticidade de estudos experimentais com seres humanos. Isso se deve ao imperativo de que há maior potencial de danos aos participantes envolvidos quando comparado a outros delineamentos. No entanto, estudos não experimentais também incluem riscos e evocam importantes questões a serem debatidas, principalmente, no tocante aos estudos sob o aspecto da epidemiologia analítica. Essa é uma temática pouco explorada na literatura⁽²²⁾.

Em geral, delineamentos de pesquisa podem ser subdivididos em estudos observacionais e experimentais, caracterizados pela intervenção ou não na realidade. Estudos Observacionais exploram ou descrevem fenômenos sem intervir, enquanto Estudos Experimentais testam variáveis, intervindo nos fenômenos estudados. Outra forma de classificação é quanto ao período de coleta de dados: dados primários são coletados durante o projeto (estudo contemporâneo), enquanto dados secundários são coletados anteriormente (estudo histórico). A abordagem da relação causa-efeito diferencia os delineamentos: estudos prospectivos partem da causa para o efeito, enquanto retrospectivos

partem dos efeitos para as causas. Essas classificações permitem várias formas de abordagem do problema pesquisado⁽²¹⁾.

Por definição, estudo longitudinal caracteriza-se pelo acompanhamento ao longo do tempo. A exposição é identificada antes do desfecho. Logo, identifica-se indivíduos com a exposição ou evento de interesse. Esses indivíduos são acompanhados ao longo do tempo até que o desfecho de interesse ocorra. A partir dessa ênfase em acompanhar o participante de pesquisa ao longo do tempo, a jornada desse sujeito compete múltiplas interações com o pesquisador e alguns desafios. Isso porque pode ocorrer atualização de informações de contato, aumento do risco em relação a segurança e confidencialidade dos dados⁽²²⁻²⁴⁾.

A partir daqui verificamos a importância de identificar as particularidades éticas e operacionais de estudos com esse delineamento, especialmente as associadas ao processo de consentimento que se prolonga ao longo do estudo, que é um de seus principais desafios. O processo de consentimento pode obter uma única autorização para todo o projeto, envolvendo o conjunto de suas etapas, ou ser um consentimento que se desdobra em cada uma destas etapas. No primeiro processo, o participante pode se retirar do estudo longitudinal a qualquer momento do estudo, acarretando a sua saída do projeto como um todo. No segundo, o voluntário autoriza a sua participação a cada nova etapa do projeto. No processo de consentimento escalonado, ou seja, obtido a cada nova etapa, o participante pode se retirar também a qualquer momento, mas sem prejudicar as etapas anteriormente autorizadas. É fundamental adequar o processo de consentimento ao tipo de delineamento do projeto de pesquisa⁽²⁵⁾.

2.2.4 A Pandemia de COVID-19 e o reenquadramento de pesquisas

Com o surgimento na China, a pandemia de COVID-19 resultou em milhões de infecções pelo coronavírus em todo o mundo. Em muitos países, incluindo o Brasil, o sistema de saúde enfrentou enormes desafios em relação à falta de leitos, recursos humanos, insumos e medicamentos. Esse desafio também se estendeu ao campo da investigação científica. Pesquisas precisaram ser suspensas, pesquisadores precisaram buscar novas formas de obter dados e acessos aos participantes de projetos novos ou em curso. Foi necessário incorporar formas inovadoras para manter suas redes de investigação em pleno funcionamento^(26,27).

Inegavelmente, a COVID-19 causou mudanças nas formas de investigar científico, desde o delineamento dos estudos, escopo e objetivos, as formas de obtenção de consentimento até a otimização para apreciação ética e regulatória por parte do Sistema CEP/CONEP. A urgência sanitária foi um catalisador de estratégias de adaptação necessárias à realização de pesquisas. A estrutura básica utilizada na realização das investigações foi adequada e a necessidade de novas habilidades, especialmente de cunho tecnológico, precisaram ser adquiridas ou recicladas⁽²⁸⁾.

Por isso, outras maneiras de coleta de dados como entrevistas realizadas de forma remota (online); grupos focais; métodos para capturar mobilidade e interações sociais; diários; coleta de dados por meio de fotos, vídeos ou gravação de voz, entrevistas por ligação telefônica ou aplicativos de mensagens. Além disto, as formas de análise também precisaram ser adaptadas a esta nova realidade. Da mesma forma, houve a necessidade de um planejamento criativo para cronogramas e ajuste de orçamentos. Houve uma pressão para a aceleração das publicações, que fragilizou os aspectos éticos relacionados à pesquisa, pela falta de tempo para realizar reflexões de modo adequado⁽²⁹⁾.

Esse período também causou limitações na qualidade, gerenciamento de qualidade e replicabilidade dos estudos. Em janeiro de 2020, as principais revistas científicas *The Lancet* e *The New England Journal of Medicine*, com impacto científico mundial, precisaram retirar/retratar dois artigos de grande visibilidade, uma vez que a validade dos dados não pode ser confirmada de forma independente⁽³⁰⁾. Posteriormente, inúmeros artigos publicados em revistas renomadas também foram retratados. Essa corrida por dados, chamou atenção para metodologias e maneiras de coletar dados mais explorados nas ciências humanas e sociais, que foram transpostas, muitas vezes de forma inadequada, para as pesquisas biomédicas. Este foi um desafio para os pesquisadores e para as instituições, que propôs uma nova perspectiva de realização de projetos e retomou reflexões sobre a relação risco-benefício em pesquisa clínica.

2.3 O Processo do Consentimento

O processo do consentimento é caracterizado por etapas destinadas a garantir que o participante possa manifestar livremente sua escolha, com base nas informações prestadas pelo pesquisador e compreendidas por ele. Este processo está previsto no artigo 4º da Resolução CNS 466/2012 e atualmente na Lei 14874/2024^(10,18).

Dessa forma, a relação de confiança entre pesquisador e participante é fundamental. O pesquisador deve atuar como a principal fonte de informações para os participantes. Nesse sentido, o processo de consentimento deve permitir o esclarecimento de dúvidas e a construção da relação de um vínculo de confiança. É indispensável que os participantes sintam-se à vontade para buscar esclarecimentos que permitam a realização de um processo de tomada de decisão baseado em informações adequadamente compreendidas^(7,13,31).

Em relação às etapas deste processo, na fase inicial, o esclarecimento é crucial. O pesquisador, ou alguém designado por ele, deve procurar o momento, condições e local mais apropriados para efetivamente realizar a etapa de informação do participante. O compartilhamento das informações também precisa ocorrer de forma clara e acessível, com tempo suficiente para proporcionar reflexão, além da oportunidade de consultar familiares ou outras pessoas que o participante considere ajudá-lo na tomada de decisão^(32,33).

A etapa de informação do potencial participante de pesquisa ou pessoa delegada para tomar uma decisão sobre a participação em investigações científicas é fundamental e deve estar baseada na melhor qualidade da informação. Por isso, o processo de consentimento, as formas e vias que construíram essa tomada de decisão, são tão importantes quanto o registro documental⁽³⁴⁾.

Quanto ao registro da autorização, o Termo de Consentimento é o documento recomendado pelas normativas nacionais e internacionais. No Brasil, a denominação utilizada é a de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), este documento é parte do processo de consentimento, mas não a sua totalidade ou finalidade. O TCLE pode ser utilizado para explicar ao participante todas as informações pertinentes já mencionadas. Outro documento, que costuma estar presente no dossiê regulatório dos estudos, é o plano de obtenção do TCLE. Esse documento informa quem, quando, como e onde ocorre o processo de consentimento e o seu respectivo registro. Esse planejamento deve estar de acordo com o delineamento e a população participante. O plano de obtenção do TCLE é um conjunto de boas práticas associadas ao processo de consentimento⁽³¹⁾.

Em alguns projetos, em função da complexidade do projeto ou de características dos potenciais participantes, recursos lúdicos têm sido utilizados para assegurar uma melhor qualidade da compreensão de informações por parte dos participantes. Em relação a sua aplicação prática, o próprio processo de consentimento tem sido objeto crescente de investigação^(31,34,35).

2.3.1 Consentimento e Voluntariedade

A voluntariedade é a característica associada ao processo de consentimento que garante a liberdade do potencial participante para decidir se aceita ou não o convite para participar do estudo. A tomada de decisão requer autonomia, compreensão e responsabilidade⁽³⁶⁾.

O termo autonomia, inicialmente utilizado para descrever a autogestão, com o passar do tempo, ampliou seu significado para englobar diferentes conceitos, tais como o direito à liberdade, à privacidade, à escolha individual e à liberdade de vontade. Sobretudo, a partir da Declaração de Helsinque de 1964, que colocou o participante de pesquisa no centro das atenções. De acordo com o artigo 5º da Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos, é crucial que o respeito à autonomia das pessoas para tomar decisões seja garantido, uma vez capazes de assumir tal responsabilidade^(36,37).

A autonomia se refere à capacidade do indivíduo em poder tomar decisões no seu melhor interesse. A autonomia para consentir é baseada no seu desenvolvimento psicológico-moral. Esta capacidade de consentir é uma característica necessária, mas a ação de consentir é baseada na autodeterminação⁽³⁸⁾. Em outras palavras, a autodeterminação é o exercício da autonomia.

A responsabilidade é decorrente da capacidade do indivíduo de consentir. Por definição, capacidade é a habilidade de realizar uma tarefa. Quando um paciente é considerado para ser convidado a participar de uma investigação científica, o pesquisador delegado para realizar o processo de consentimento deve estar atento a capacidade de consentimento da pessoa e isso não inclui apenas as situações de fragilidade por doença, mas a presença das especificidades culturais, como por exemplo quando participação de pessoa indígena⁽³¹⁾. As relações hierárquicas associadas a grupos, comunidades ou culturas devem ser levadas em consideração na obtenção do consentimento.

Garantidas as recomendações para o processo de consentimento e consagrada a participação, também faz parte desse processo a plena liberdade do participante em recusar o convite para participar ou a garantia de poder retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer necessidade de justificativa ou penalidade⁽¹³⁾.

A retirada do consentimento pode ser parcial ou total. A retirada parcial implica na descontinuação do participante nas novas etapas da pesquisa, enquanto que a total impede o uso de todas as suas informações já coletadas. Contudo, essa manifestação nem

sempre é explícita ou deve ser justificada, tornando para o pesquisador mais um desafio ao conduzir estudos⁽³¹⁾. Essa dissertação propõe-se a refletir sobre isso.

3. Marco Conceitual

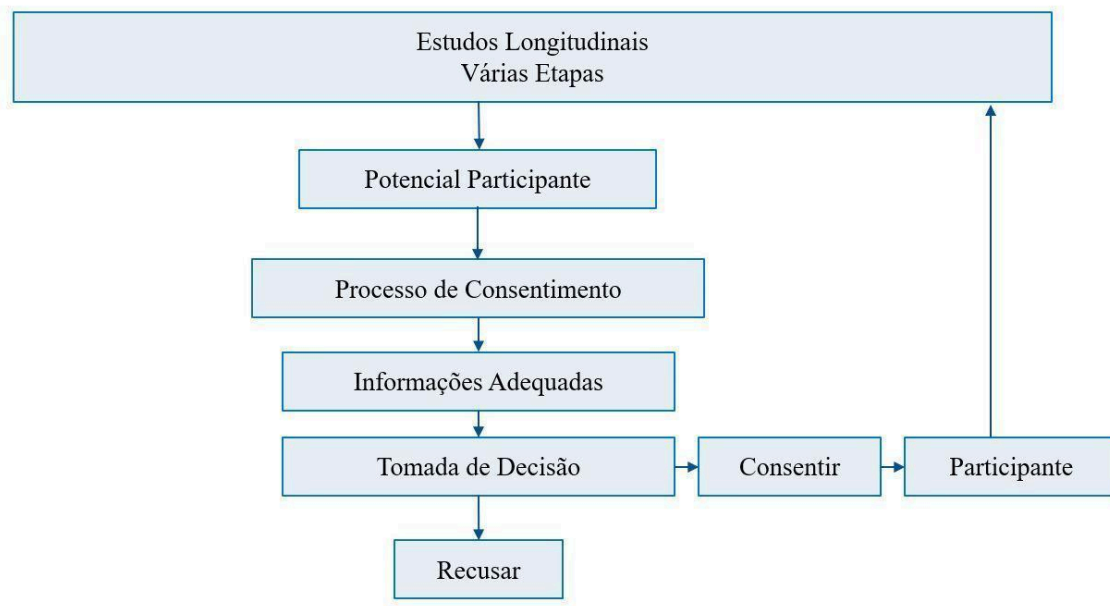


Figura 2. Marco conceitual

4. Justificativa

O processo de consentimento informado desempenha um papel muito importante para assegurar a proteção do participante de pesquisa. A decisão voluntária é o cerne desse processo, marcada pela livre escolha de participação entre as opções apresentadas.

Essa tomada de decisão se dá a partir da principal fonte que é o pesquisador. Por isso, é fundamental que todos os membros da equipe estejam constantemente atentos sobre as melhores práticas quanto ao processo e a obtenção do consentimento.

Por outro lado, conhecer e compreender o participante de pesquisa clínica também é relevante. As informações contidas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido devem estar adequadas ao nível de desenvolvimento dos indivíduos. Além da acessibilidade pertinente à escrita do documento e do planejamento para obtê-lo que também é pertinente.

Delineamento de estudos como os longitudinais são desafiadores do ponto de vista ético, quando é previsto constantes interações com o participante. Avaliar potenciais fatores que influenciam na adesão ou descontinuidade dos participantes no estudo é um caminho a ser explorado tendo em vista a escassez de evidências.

Desta forma, as informações obtidas por meio desse trabalho poderão auxiliar grupos de pesquisadores no planejamento e execução de estudos neste delineamento.

5. Objetivos

5.1 Objetivo geral

Avaliar as motivações de descontinuidade na participação de voluntários de estudos longitudinais.

5.2 Objetivos específicos

- Descrever os fatores que influenciam nas negativas de continuidade na pesquisa longitudinal.
- Identificar situações imprevistas e eticamente relevantes.
- Identificar pontos de melhoria na jornada dos participantes de estudos longitudinais.

6. Referências bibliográficas

1. Clark OAC, Castro AA. A pesquisa. Pesqui Odontol Bras. maio de 2003;17:67–9.
2. GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE.
3. Garrafa V, Lorenzo C. Helsinque 2008: redução de proteção e maximização de interesses privados. Rev Assoc Med Bras. 2009;55:514–8.
4. Anweisung an die Vorsteher der Kliniken, Polikliniken und sonstigen Krankenanstalten : [B. Universitäten und Technische Hochschulen] - Deutsche Digitale Bibliothek [Internet]. [citado 18 de março de 2024]. Disponível em: <http://www.deutsche-digitale-bibliothek.de/item/IFWFZ3Y5SHZVL5ZPISOOES4NHGFW7DBC>
5. Trials of war criminals before the Nuernberg military tribunals under Control Council law no. 10 (Volume 2) - Digital Collections - National Library of Medicine [Internet]. [citado 18 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog.nlm:nlmuid-01130400RX2-mvpart>
6. WMA - The World Medical Association-Declaration of Helsinki [Internet]. [citado 18 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>
7. de Mendonça LC. Dissertação de Mestrado Profissional.
8. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 01 [Internet]. [citado 18 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_88.htm
9. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 136 [Internet]. [citado 18 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_94.htm
10. Ministério da Saúde. Resolução nº 196 [Internet]. [citado 18 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196_10_10_1996.html
11. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 251 [Internet]. [citado 18 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_97.htm
12. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 340 [Internet]. [citado 18 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_04.htm
13. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466 [Internet]. [citado 18 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2013/06_jun_14_publicada_resolucao.html
14. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 303 [Internet]. [citado 18 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_00.htm
15. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 404 [Internet]. [citado 18 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_08.htm

16. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 510 [Internet]. [citado 18 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_16.htm
17. wellengton.junior. Conselho Nacional de Saúde. [citado 18 de março de 2024]. RESOLUÇÃO Nº 738, DE 01 DE FEVEREIRO DE 2024. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes-cns/3316-resolucao-n-738-de-01-de-fevereiro-de-2024>
18. L14874 [Internet]. [citado 21 de junho de 2024] Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2023-2026/2024/lei/L14874.htm>. Acesso em: 21 jul. 2024.
19. Amorim KPC. Ética em pesquisa no sistema CEP-CONEP brasileiro: reflexões necessárias. *Ciênc saúde coletiva*. março de 2019;24:1033–40.
20. Conselho Nacional de Saúde - Normativas [Internet]. [citado 18 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/normativas-conep?view=default>
21. Goldim JR. Manual de Iniciação à Pesquisa em Saúde. 2ª ed 2000.
22. Aquino EML, Vasconcellos-Silva PR, Coeli CM, Araújo MJ, Santos SM, Figueiredo RC de, et al. Aspectos éticos em estudos longitudinais: o caso do ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública*. junho de 2013;47:19–26.
23. Song JW, Chung KC. Observational Studies: Cohort and Case-Control Studies. *Plastic and Reconstructive Surgery*. dezembro de 2010;126(6):2234.
24. Bordalo AA. Estudo transversal e/ou longitudinal. *Rev Para Med* [Internet]. dezembro de 2006 [citado 18 de fevereiro de 2024];20(4). Disponível em: http://http://scieloteste.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-59072006000400001&lng=en&nrm=iso&tlng=en
25. Fernandes MS. Ethical, legal and social issues related to alcohol and drug research. *Current Opinion in Psychiatry* [Internet]. 1º de janeiro de 2011 [citado 5 de março de 2024]; Disponível em: https://www.academia.edu/23267104/Ethical_legal_and_social_issues_related_to_alcohol_and_drug_research
26. Khan S, Ali A, Siddique R, Nabi G. Novel coronavirus is putting the whole world on alert. *J Hosp Infect*. março de 2020;104(3):252–3.
27. Barroga E, Matanguihan GJ. Fundamental Shifts in Research, Ethics and Peer Review in the Era of the COVID-19 Pandemic. *J Korean Med Sci*. 9 de novembro de 2020;35(45):e395.
28. Witze A. Universities will never be the same after the coronavirus crisis. *Nature*. junho de 2020;582(7811):162–4.
29. Garcia SG. Adapting research methodologies in the COVID-19 pandemic.

30. Two elite medical journals retract coronavirus papers over data integrity questions [Internet]. [citado 19 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.science.org/content/article/two-elite-medical-journals-retract-coronavirus-papers-over-data-integrity-questions>
31. Goldim JR. O consentimento informado e a adequação de seu uso na pesquisa em seres humanos. 1999;154–154.
32. Miranda VDC, Fêde ÂBDS, Lera AT, Ueda A, Antonangelo DV, Brunetti K, et al. Como consentir sem entender? Rev Assoc Med Bras. 2009;55(3):328–34.
33. Rodrigues Filho E, Prado MM do, Prudente COM. Compreensão e legibilidade do termo de consentimento livre e esclarecido em pesquisas clínicas. Rev Bioét. agosto de 2014;22:325–36.
34. Raymundo MM. Avaliação da diversidade no processo de obtenção do consentimento através da autorização por representação em situações assistenciais e de pesquisa envolvendo crianças e idosos. 2007 [citado 19 de fevereiro de 2024]; Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/14681>
35. Batista KT, Seidl EMF, Schwartzman UPY, Martins VCS, Tabet LP. Análise dos termos de consentimento em pesquisas submetidos a um comitê de ética em pesquisa.
36. Paula LLRJ, Paula MF, Badiglian-Filho L. Consentimento por telefone: otimização do recrutamento de participantes de pesquisas. Revista Bioética [Internet]. 21 de junho de 2021 [citado 20 de fevereiro de 2024];29(2). Disponível em: https://revistabioetica.cfm.org.br/revista_bioetica/article/view/2483
37. Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos - UNESCO Digital Library [Internet]. [citado 20 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000146180_por
38. Alves RG de O, Fernandes MS, Goldim JR. Autonomia, autodeterminação e incapacidade civil: uma análise sob a perspectiva da bioética e dos direitos humanos. Revista de Direitos e Garantias Fundamentais. 29 de dezembro de 2017;18(3):215–42.

7. ARTIGO

Artigo a ser enviado para publicação na [Revista Bioética](#).

Processo de Consentimento em Pesquisa: motivações para a descontinuidade**Proceso de Consentimiento de Investigación: motivaciones para la discontinuidad****Research Consent Process: motivations for discontinuity**

Rosa da Rosa Minho dos Santos¹

<https://orcid.org/0000-0001-7845-3147>

José Roberto Goldim²

<https://orcid.org/0000-0003-2127-6594>

1. Mestranda rosa2minho@gmail.com 2. Doutor jgoldim@hcpa.edu.br - Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre/RS, Brasil.

Correspondência

Rosa da Rosa Minho dos Santos - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Laboratório de Pesquisa de Bioética e Ética na Ciência (Lapebec) - Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903. Porto Alegre/RS, Brasil. Contato: 51 996085512

Declaram não haver conflitos de interesse.

Resumo

O processo de consentimento desempenha um papel importante para assegurar a proteção do participante de pesquisa. O presente estudo buscou avaliar as motivações do participante para solicitar a descontinuidade de sua participação. Trata-se de estudo transversal, de abordagem mista, aninhado como parte do processamento e gerenciamento para qualidade dos dados de duas coortes multicêntricas sobre o período pós-covid. A amostra de participantes era de 1731 pessoas, desses 67 (4%) voluntários que solicitaram a sua descontinuidade sendo a amostra atual. A maioria é do sexo feminino (65%), adultos entre 25 e 59 anos (47%) com 11 anos de estudo. Através da análise de conteúdo foi possível verificar que: 1) a motivação impacta na permanência dos voluntários na pesquisa; 2) as fragilidades associadas à doença impactam na permanência dos voluntários independente da vivência aos procedimentos da pesquisa; 3) o processo de consentimento contínuo cabe como uma alternativa adequada para estudos longitudinais.

Palavras-chaves: Estudos longitudinais. Consentimento informado. Pesquisa biomédica. Bioética.

Resumen

El proceso de consentimiento juega un papel importante para garantizar la protección del participante de la investigación. El presente estudio buscó evaluar las motivaciones de los participantes para solicitar la interrupción de su participación. Se trata de un estudio transversal, con enfoque mixto, anidado como parte del procesamiento y gestión para la calidad de datos de dos cohortes multicéntricas sobre el período post-covid. La muestra de participantes fue de 1731 personas, de las cuales 67 (4%) fueron voluntarios que solicitaron la suspensión y constituyeron la muestra actual. La mayoría son mujeres (65%), adultos entre 25 y 59 años (47%) con 11 años de educación. A través del análisis de contenido, fue posible verificar que: 1) la motivación impacta la retención de los voluntarios en la investigación; 2) Las debilidades asociadas con la enfermedad impactan la retención de voluntarios independientemente de su experiencia en los procedimientos de investigación; 3) El proceso de consentimiento continuo es una alternativa adecuada para estudios longitudinales.

Palabras clave: Estudios longitudinales. Consentimiento informado. Investigación biomédica. Bioética.

Abstract

The consent process plays an important role in ensuring the protection of the research participant. The present study sought to evaluate the participant's motivations for requesting the discontinuation of their participation. This is a cross-sectional study, with a mixed approach, nested as part of the processing and management for data quality from two multicenter cohorts on the post-covid period. The sample of participants was 1731 people, of which 67 (4%) were volunteers who requested discontinuation and were the current sample. The majority are female (65%), adults between 25 and 59 years old (47%) with 11 years of education. Through content analysis, it was possible to verify that: 1) motivation impacts volunteers' retention in the research; 2) The weaknesses associated with the disease impact the retention of volunteers regardless of their experience of the research procedures; 3) The continuous consent process is a suitable alternative for longitudinal studies.

Keywords: Longitudinal studies. Informed consent. Biomedical research. Bioethics.

Introdução

O processo de consentimento é caracterizado por todas as etapas destinadas ao participante manifestar livremente sua escolha, com base nas informações prestadas pelo pesquisador e compreendidas por ele mesmo. Esse processo visa garantir que os participantes tenham pleno entendimento das informações relevantes para sua participação na pesquisa, além de assegurar que todos tenham total liberdade para recusar participar ou retirar seu consentimento a qualquer momento sem sofrer penalidades^{3,4}.

A tomada de decisão que concerne a sua participação requer autonomia, voluntariedade e responsabilidade. A autonomia se refere à capacidade do indivíduo em poder tomar decisões no seu melhor interesse. É uma potencialidade do indivíduo baseada no seu desenvolvimento psicológico-moral. O ato de consentir ou não é baseado nesta capacidade, mas a ação de consentir é baseada na autodeterminação. Em relação à voluntariedade, é a característica associada ao processo que garante a liberdade para

decidir se aceita ou não o convite de participar da pesquisa. Já a responsabilidade é decorrente da capacidade do indivíduo de consentir.

Uma vez garantidas as recomendações para o processo de consentimento e consagrada a participação, é fundamental que todos os membros da equipe estejam constantemente atentos sobre as melhores práticas quanto aos fatores de adesão ou descontinuidade dos voluntários. Nesse aspecto, estudos longitudinais são característicos pelo acompanhamento ao longo do tempo, podendo apresentar diversos desafios, sobretudo em relação às múltiplas interações que estão programadas, podendo portanto a retirada do consentimento ser parcial ou total^{5,6}.

A retirada parcial implica na descontinuação do participante nas novas etapas da pesquisa, enquanto que a total impede o uso de todas as suas informações já coletadas^{3,7}. Essa manifestação nem sempre é explícita ou deve ser justificada. Por isso, o presente estudo buscou avaliar as motivações de descontinuidade na participação de voluntários de estudos longitudinais a partir de dois projetos de pesquisa.

Esses projetos intitulados por Pós-COVID Brasil 1 (estudo 1) e Pós-COVID Brasil 2 (estudo 2), ambas coortes multicêntricas, objetivaram avaliar prospectivamente a qualidade de vida relacionada à saúde após episódio de COVID-19 sintomática moderado ou grave (estudo 1) e leve (estudo 2).

Nesses estudos, foram organizados como critérios de elegibilidade idade maior ou igual a 18 anos, apresentação de pelo menos um dos sintomas clássicos do quadro covid, resultado de teste de reação em cadeia da polimerase ou teste de antígenos positivo, necessidade de hospitalização superior a 48 horas no caso do estudo 1 e o atendimento ambulatorial no caso do estudo 2. Não foram incluídos, participantes que não contemplassem algum critério de inclusão, recusassem participar, tivessem expectativa de vida inferior a 3 meses, ausência de contato ou familiar nos casos de dificuldade de comunicação, óbito durante a hospitalização (estudo 1) e/ou já ter sido incluído no seu estudo de origem.

O processo de consentimento informado se deu nos centros participantes, hospitais distribuídos nas regiões brasileiras, de forma presencial ou por ligação telefônica realizada por equipe local treinada e devidamente delegada. O registro do termo de consentimento ocorreu de forma física ou online (opção apenas para o Estudo 2) em banco protegido e monitorado. Neste mesmo momento, após o registro do consentimento, também eram coletados os dados de linha de base (dados sociodemográficos, história de

saúde atual e prévia). A ferramenta utilizada para a coleta e gestão de dados foi o *Research Electronic Data Capture* (REDCap). As informações foram tratadas como sigilosas e os participantes codificados. Diversos procedimentos foram adotados a fim de garantir a qualidade e segurança dos dados, inclusive o monitoramento das descontinuidades dos voluntários.

Em ambos os estudos, os voluntários foram acompanhados durante 1 ano em intervalos minimamente distintos. No estudo 1, os voluntários foram acompanhados em intervalos de 3, 6, 9 e 12 meses após a alta hospitalar. No estudo 2, os voluntários foram acompanhados em intervalos de 1, 3, 6, 9 e 12 meses após assinatura do termo de consentimento. O acompanhamento dos voluntários de ambos os estudos ocorreu por meio de entrevistas telefônicas estruturadas e disparadas de central única ou aplicativo de mensagem por pesquisadores treinados e devidamente delegados pelo investigador principal do estudo. As entrevistas foram gravadas e as mensagens capturadas e obliteradas, sendo todos os arquivos mantidos também sob o mesmo teor de confidencialidade e monitoramento.

Durante a entrevista, os voluntários responderam a questionários e instrumentos validados sobre estado de saúde atual, qualidade de vida relacionada à saúde, saúde física e funcional, saúde mental e cognitiva. As entrevistas variam em duração conforme engajamento dos voluntários. Estava previsto no termo de consentimento o tempo estimado de 25 minutos para todas as entrevistas. A exceção da entrevista de 1 mês do estudo 2 (com duração menor e focada em sintomas e captura de hospitalização precoce), a estrutura das entrevistas foi a mesma em todos os intervalos e em ambos os estudos. Também poderiam responder às entrevistas os membros da família indicados durante a inclusão dos voluntários. Os questionários relacionados à saúde mental e cognitiva não poderiam ser respondidos pelos familiares indicados (Figura 1. Jornada dos voluntários nos estudos originais).

Houve perda do acompanhamento na ausência de contato após 10 tentativas em diferentes dias e turnos ou desejado descontinuar da pesquisa. Por descontinuidade, entende-se o participante que consentiu participar da pesquisa e após solicitou para não ser mais acompanhado, configurando desistência e o não comprometimento com o uso dos dados. A cessação do uso dos dados esteve condicionada ao requerimento do participante. Em conformidade com a norma, não houve a obrigatoriedade do relato das motivações relacionadas à descontinuidade.

Métodos

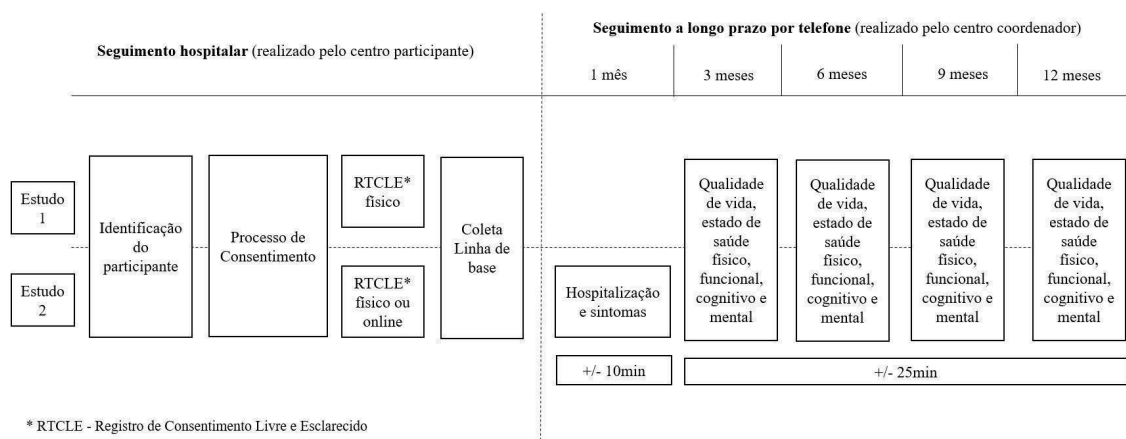
Trata-se de estudo transversal aninhado em dois Projetos Pós-COVID Brasil 1 (estudo 1) e Pós-COVID Brasil 2 (estudo 2). Ambas as coortes foram aprovadas pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. O recrutamento dos voluntários em ambos os estudos já havia sido finalizado. No estudo 1, foram incluídos 649 voluntários e no estudo 2 a inclusão de 1082 indivíduos.

O estudo transversal, com a utilização de métodos mistos, foi realizado como parte do processamento e gerenciamento para qualidade dos dados dos dois projetos de pesquisa descritos. A coleta de dados deste estudo foi realizada entre fevereiro de 2022 e julho de 2023.

Para este trabalho, o banco de dados foi novamente codificado. Foram alocados por meio de amostragem estocástica, apenas as descontinuidades no período mencionado que puderam ser realizadas a transcrição do áudio ou análise sob a imagem da mensagem que foi capturada com alguma justificativa associada.

A análise do conteúdo das desistências foi realizada utilizando o referencial proposto por Bardin. Através do programa NVivo v.1.5.1. foram obtidas avaliações de frequências de uso de palavras e suas agregações por significado. A representação destas análises foi realizada por meio de nuvens de palavras. Utilizou-se estatística descritiva simples quando apropriado. A representação destas análises foi realizada por meio de tabelas. Foram utilizadas as variáveis sexo, idade e anos de escolaridade.

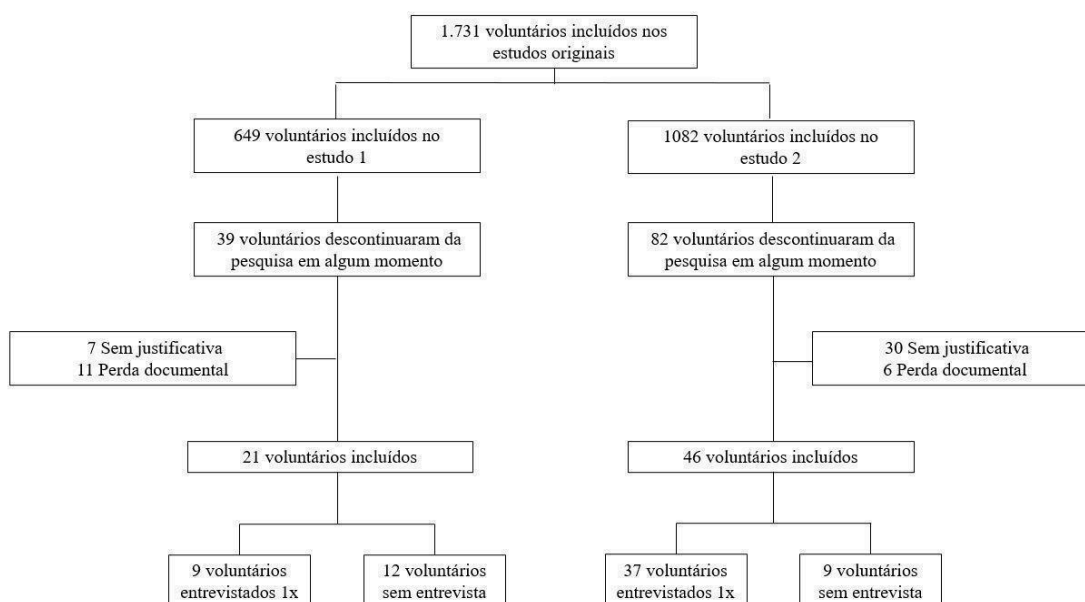
Figura 1. Jornada dos voluntários nos estudos originais.



Resultados

Durante o período analisado, a amostra de participantes era de 1731 pessoas. Foram constatadas 121 (7%) solicitações de descontinuidade em relação ao número total de voluntários incluídos em ambos os estudos. Puderam ser analisadas 67 (4%) dos motivos associados às solicitações de descontinuidade constatadas. Foram desconsiderados para a análise 37 pedidos de descontinuidades que não apresentaram justificativa associada e 17 perdas documentais (figura 2. fluxograma do estudo).

Figura 2. Fluxograma do estudo.



Dentre os 67 analisados, a maioria dos voluntários é do sexo feminino (65%), principalmente adultos entre 25 e 59 anos (47%) com 11 anos de estudo. No estudo 1, a maioria da população são idosos (44%), entre 60 e 94 anos. Diferentemente do estudo 2, em que a população é maioria (65%) composta por adultos (Tabela 1). Também observou-se que 46 (68%) participaram ao menos uma vez da programação de entrevistas organizada pelos estudos originais e 21 (31%) dos voluntários solicitaram descontinuidade sem ter realizado qualquer entrevista. As interações desses 21 voluntários em relação à pesquisa podem ter ocorrido no momento da inclusão no estudo ou nas tentativas de agendamento para a primeira entrevista de acompanhamento. Interessante perceber que no estudo 1 mais voluntários (57%) solicitaram desistência da pesquisa sem nenhuma entrevista realizada. Diferentemente do estudo 2, em que observou-se o mesmo percentual (28%) de participantes que tiveram entre uma a três entrevistas realizadas em suas jornadas

durante a participação na pesquisa. Essa semelhança pode estar associada ao fato de a primeira entrevista ter menor duração em relação às ocorridas a partir de 3 meses da participação na pesquisa (Tabela 2).

Tabela 1. Características sociodemográficas. Os dados são apresentados como No/n (%) ou mediana (intervalo interquartil).

	Total (n = 67)	Estudo 1 (n = 21)	Estudo 2 (n = 46)
Sexo, n (%)			
Feminino	44/67 (65,7%)	16/21 (76,2%)	28/46 (60,9%)
Masculino	23/67 (34,3%)	5/21 (23,8%)	18/46 (39,1%)
Idade, mediana (IIQ)	55,0 (37,5; 74,0)	77,0 (64,0; 86,0)	43,5 (34,0; 57,0)
Idade, n (%)			
Adultos jovens (20-25 anos)	5/67 (7,5%)	0/21 (0,0%)	5/67 (10,9%)
Adultos (26-59 anos)	32/67 (47,8%)	2/21 (9,5%)	30/46 (65,2%)
Idosos (60-94)	30/67 (44,8%)	19/21 (90,5%)	11/46 (23,9%)
Anos de estudo, mediana (IIQ)	11,0 (9,0; 15,0)	12,0 (11,0; 15,0)	11,0 (9,0; 15,0)

Tabela 2. Entrevistas (interações) realizadas pelos voluntários na pesquisa. Os dados são apresentados como No/n (%).

	Estudo 1 (n = 21)	Estudo 2 (n = 46)
Até 1 entrevista	6/21 (28,5)	13/46 (28,6)
Até 2 entrevistas	2/21 (9,5)	11/46 (23,9)
Até 3 entrevistas	1/21 (4,7)	13/46 (28,6)
Até 4 entrevistas	0/21 (0,0)	0/46 (0,0)
Até 5 entrevistas	0/21 (0,0)	0/46 (0,0)
Nenhuma entrevista	12/21 (57,1)	9/46 (19,5)

Com a análise das nuvens de palavras obtidas, pode ser notado que os principais fatores justificados pelos voluntários no estudo 1 (**figura 3**) e no estudo 2 (**figura 4**) foram:

Motivação: é possível notar que a participação na pesquisa é motivada principalmente pela expectativa e esperança de controlar a doença e promover a melhora na saúde, principalmente, no contexto do Covid-19. No entanto, principalmente no estudo

2, com o retorno da rotina, saturamento do tema e baixa na conexão com o escopo do estudo ao longo do tempo, as perspectivas e anseios pelos resultados da pesquisa não se sobrepõem à importância dos aspectos cotidianos. Essa relação é percebida pela citação frequente de “trabalho”, “tempo”, “participar”, “interesse”, “sentido” e “assunto”. Aqui, a ausência de sintomas, condição de saúde atual associada e sequelas atribuíveis impactam a permanência no estudo.

Fragilidade: o impacto da doença, a permanência de sintomas e o surgimento de sequelas é dada como uma fragilidade que também pondera a participação na pesquisa, especialmente no estudo 1, como fatores importantes observados pelas citações “doente”, “condição”, “problemas”, “sequelas” e “conseguir”. Aqui, a permanência de sintomas, condição de saúde atual associada e sequelas atribuíveis impactam a permanência no estudo.

Múltiplas interações: a duração da entrevista e a quantidade de vezes que ocorre interação com o participante também implica na continuidade na pesquisa. Essa relação pode ser observada pela citação frequente de “cansaço”, “questionário”, “formulário”, “responder/respondendo” e “atendimento”. Aqui, a permanência ou ausência de sintomas, condição de saúde atual associada e sequelas atribuíveis impactam a permanência no estudo. O modo operante se sobrepõe.

Figura 3. Nuvem de palavras do Estudo 1. Frequência de 20 palavras.

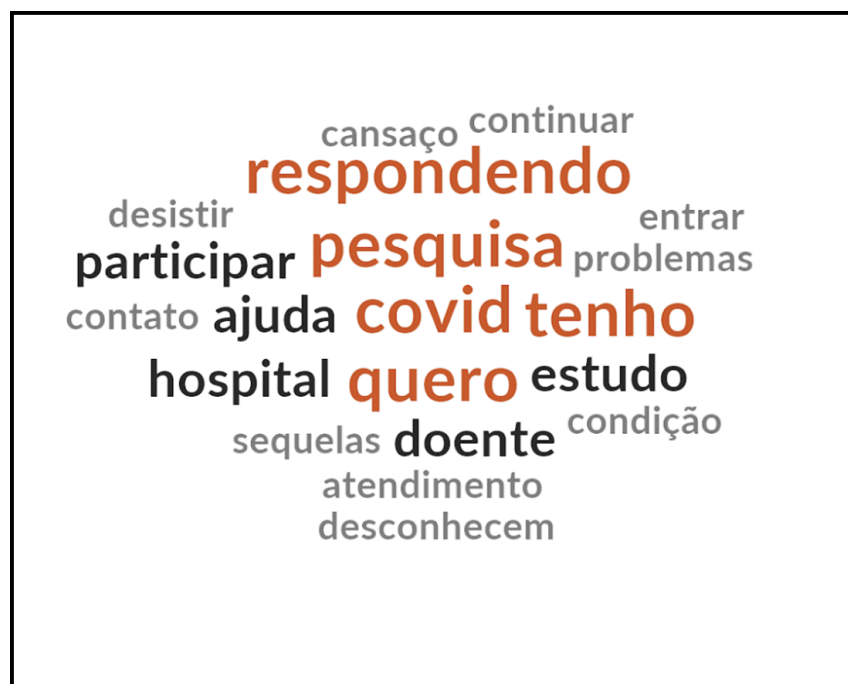
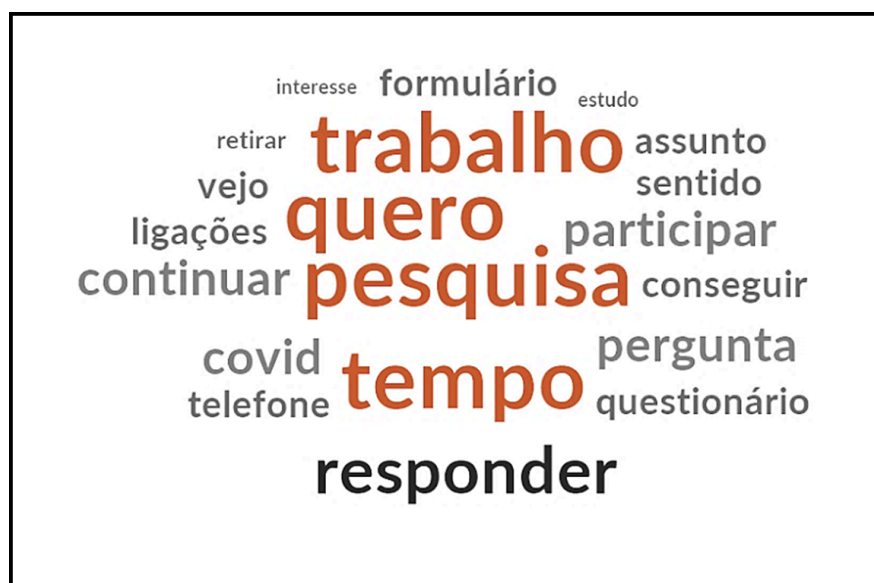


Figura 4. Nuvem de palavras do Estudo 2. Frequência de 20 palavras.



Discussão

Os resultados demonstram que a garantia de liberdade do voluntário em participar sem penalidades é um processo contínuo. A cada interação com o participante, cabe resgatar os principais elementos que compõem o processo de consentimento, uma vez observada mudança de motivação, as fragilidades inerentes à pesquisa biomédica e doença de base, além da capacidade de retenção de informações no momento que ocorreu o processo do consentimento informado.

Segundo Bajotto e Goldim, em um estudo sobre os cuidados no consentimento informado de populações vulneráveis, é pertinente a necessidade de considerar o consentimento informado como uma atividade para ser realizada durante toda a pesquisa e não apenas como um evento único, haja vista que a compreensão depende das características de cada indivíduo⁸.

É o processo de consentimento informado que evoca a oportunidade dos voluntários, segundo suas compressões, de ponderar sobre os benefícios e riscos de participar de uma investigação científica. Além do mais, é a escolha autônoma que pressupõe a capacidade de decisão voluntária. Conforme Valley e colaboradores, fatores como o analfabetismo, as barreiras de linguagens, as noções de probabilidade ou da noção de eventos adversos, as variações socioculturais da doença, sobretudo no contexto de

populações vulneráveis, são uma realidade de fatores que impactam na compreensão desses indivíduos⁹.

Além disso, conforme observado em outro estudo, o impacto da doença a longo prazo é uma realidade importante para a permanência dos voluntários em estudos longitudinais. Tal situação de fragilidade pode ser esperada no decorrer do planejamento da pesquisa, especialmente durante o cálculo amostral e definição da população alvo, por isso a apresentação tendenciosa dos benefícios associados à participação, como o acesso a diferentes serviços, também culminam para a ampliação da vulnerabilidade do indivíduo. Nesse contexto, por mais pertinente que seja o processo de consentimento ocorrer durante toda a pesquisa, essa necessidade também requer medidas cautelosas e um planejamento sobre as implicações¹⁰.

Essa maximização dos benefícios também retoma a importância da inter-relação entre participante-pesquisa-pesquisador. Como principal fonte de informações acerca do estudo, o pesquisador deve ser assertivo com as informações a partir da realidade do voluntário, sendo necessário que o modelo dessa comunicação possa valorizar tanto o conteúdo transmitido como o ato de falar⁴.

Outro estudo sobre otimização de recrutamento e consentimento por telefone, apontam como fatores de estresse no momento de acessar aos serviços de saúde podem impactar no processo de consentimento minimizando a voluntariedade na participação¹¹. Algo comum nesse estudo já que a sua realização se deu ainda em um contexto de urgência sanitária seguida de estabilização.

Um revisão da literatura sobre recusas e retiradas de consentimento durante a pandemia da Covid-19, publicada em 2021, também apresentou que as recusas e retiradas de consentimento de ensaios clínicos randomizados antes da pandemia foram superiores ao percentual de descontinuidades nos estudos durante a pandemia. Segundo os autores, esse comportamento que não é muito fácil de explicar, poderia estar associado às expectativas dos participantes em relação a escassez terapêutica e a complexidade do desdobramento da doença ainda desconhecida¹².

Antes disso, Almeida e colaboradores já haviam demonstrado em estudo qualitativo publicado em 2010, que as expectativas em relação aos benefícios diretos para si ou para a comunidade foram fatores condicionantes para a participação em pesquisa¹³. Como avaliado no estudo, a mudança na motivação dos participantes é um importante elemento a ser considerado em sua permanência.

Também foi observado em um estudo com reflexões éticas envolvidas no desenvolvimento do Estudo longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA)-Brasil, que as mudanças na motivação dos indivíduos tanto na direção da desistência permanente ou temporária, trazem consigo decisões éticas e metodológicas profundamente imbricadas. Esse desafio de manter a aderência do participante ao estudo, do ponto de vista do investigador, retoma a importância do monitoramento constante sobre a pesquisa com o genuíno interesse de compreender cada situação peculiar, pois a compressão do limite sobre estar ferindo ou não o direito de recusa do participante nem sempre estará explícito. Esse artigo também documenta a relevância da necessidade constante de avaliação sobre a pertinência da obtenção repetida do consentimento informado⁶.

Do ponto de vista operacional, em estudos que envolvem o seguimento dos participantes, como é o caso deste, estruturar maneiras diferentes do usualmente na obtenção do termo de consentimento informado também pode ser um passo relevante. Nesse caso, existem alguns tipos de consentimento garantidos por normativas: o informado que é aquele realizado no momento da inclusão no estudo, o substitutivo que é o garantido por membros familiares e também o diferido que é o consentimento posterior por ocasiões críticas do participante. Também ocorre casos de estudos com a dispensa do consentimento informado segundo justificativas atreladas ao risco mínimo ou acesso ao participante¹¹.

Todos, na maioria das vezes, concebidos da sua maneira tradicional: no papel, com a logo institucional, com perguntas e suas respectivas respostas apresentando todos os itens indicados pela normativa vigente e inerente. Mesmo com uma exponencial no engajamento para que o tipo de consentimento, a forma de apresentação do termo e a obtenção e registro compreendam de fato uma personalização efetiva, sobretudo após a pandemia, retomando Bajotto e Goldim, pensar nesse evento como ação única corrobora para inadequações, uma vez que a preocupação maior são de apenas oportunizar momentos chaves para retomar aspectos da intervenção do estudo, limitados a prevenção de desvios de protocolo⁸.

O cerne da questão parece ser melhor esclarecido em outro estudo publicado em 2011 por Goldim, Fernandes e Pechansky que apresentaram alguns destaques e comentários sobre questões éticas, legais e sociais relacionadas à pesquisa sobre álcool e drogas, enfatizando que o consentimento informado, quando compreendido como processo, pressupõe a possibilidade de retirar a autorização, mas o consentimento contínuo pode ser visto como uma forma diferente de reiterar a garantia da liberdade de descontinuar da pesquisa, dado que a voluntariedade seja retomada a cada novo nível do

processo da coleta de dados. Essa é uma maneira vantajosa tanto para o participante quanto para o investigador, ao passo que implementa um ritmo de escolha para o participante, podendo vir a preservar a detecção desses fatores apontados como as fragilidades inerentes ou as mudanças motivadoras¹⁴.

Somando a isso, ainda que o cuidado e exaustão estejam presentes desde o princípio no planejamento da investigação científica e que o processo de consentimento contínuo se estabeleça, não ficam esgotadas todas as situações que acabam sendo apresentadas à medida que o trabalho de campo se desenvolve. Logo, parte da garantia do estudo sob a eticidade pertinente, deve estar na identificação e no aprimoramento das peculiaridades e tendências daquela população estudada e naquele contexto que o estudo está sendo dirigido. Simulações de aplicação do termo de consentimento podem ser uma alternativa para a programação e organização da bagagem de experiências acumuladas, mas a promoção de discussões periódicas com alvo para melhoria perante os desafios é tão importante quanto⁶.

Conclusão

Embora a presente pesquisa tenha limitações do ponto de vista metodológico ao ser considerada como um desdobramento do processo de gerenciamento e qualidade de dados de dois estudos longitudinais e não como uma pesquisa planejada para tal fim, os dados obtidos nessa amostra de 67 voluntários, submetidos a múltiplas interações, permitiu demonstrar que a garantia de liberdade do voluntário em descontinuar sua participação livre de penalidades é um processo de consentimento contínuo e que ao visitar situações imprevistas eticamente relevantes a compreensão dos fatos deve ser enriquecida pelo debate a sensibilidade ética.

Para o responsável da pesquisa e para equipe delegada é central que além dos treinamentos, ocorra um monitoramento que considere o perfil comportamental da população participante. Tornar o voluntário consciente das questões-chave sobre as condições de sua participação, sobretudo da sua jornada na pesquisa, é peça-chave.

Com essa prática de monitorização sobre a adesão dos participantes em estudos longitudinais, pode ser potencial para a curva de aprendizado da equipe envolvida e no auxílio para a construção avaliativa do tempo a ser disponibilizado, no número de pesquisadores necessários e até mesmo no orçamento dos estudos.

Os dados apresentados referem-se a um período atípico na pesquisa e historicamente peculiar. Dessa forma, generalizações ou reflexões devem ser confirmadas com outras publicações em consonância com aquilo que já está estabelecido pela norma.

Referências

1. Clark OAC, Castro AA. A pesquisa. *Pesqui Odontol Bras.* maio de 2003;17:67–9.
2. GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE.
3. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466 [Internet]. [citado 18 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2013/06_jun_14_publicada_resolucao.html
4. Goldim JR, Pithan C da F, Oliveira JG de, Raymundo MM. O processo de consentimento livre e esclarecido em pesquisa: uma nova abordagem. *Rev Assoc Med Bras.* 2003;49:372–4.
5. Alves RG de O, Fernandes MS, Goldim JR. Autonomia, autodeterminação e incapacidade civil: uma análise sob a perspectiva da bioética e dos direitos humanos. *Revista de Direitos e Garantias Fundamentais.* 29 de dezembro de 2017;18(3):215–42.
6. Aquino EML, Vasconcellos-Silva PR, Coeli CM, Araújo MJ, Santos SM, Figueiredo RC de, et al. Aspectos éticos em estudos longitudinais: o caso do ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública.* junho de 2013;47:19–26.
7. wellington.junior. Conselho Nacional de Saúde. [citado 18 de março de 2024]. RESOLUÇÃO Nº 738, DE 01 DE FEVEREIRO DE 2024. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes-cns/3316-resolucao-n-738-de-01-de-fevereiro-de-2024>
8. Consentimento informado: cuidados para o recrutamento de populações vulneráveis. *Revista Bioética* [Internet]. 5 de setembro de 2012 [citado 4 de março de 2024];20(2). Disponível em: https://www.revistabioetica.cfm.org.br/revista_bioetica/article/view/743
9. Valley A, Lees S, Shagi C, Kasindi S, Soteli S, Kavita N, et al. How informed is consent in vulnerable populations? Experience using a continuous consent process during the MDP301 vaginal microbicide trial in Mwanza, Tanzania. *BMC Med Ethics.* 13 de junho de 2010;11:10.
10. Goldim JR, Clotet J, Ribeiro JP. Adequacy of Informed Consent in Research Carried Out in Brazil. *Eubios Journal of Asian and International Bioethics.* 2006;16(6):177–80.
11. Paula LLRJ, Paula MF, Badiglian-Filho L. Consentimento por telefone: otimização do recrutamento de participantes de pesquisas. *Revista Bioética* [Internet]. 21 de junho de 2021 [citado 20 de fevereiro de 2024];29(2). Disponível em: https://revistabioetica.cfm.org.br/revista_bioetica/article/view/2483

12. Gogtay N, Sheth H, Maurya M, Belhekar M, Thatte U. A literature review of consent declines and consent withdrawals in randomized controlled trials conducted during the COVID-19 pandemic. *J Postgrad Med.* 2021;67(3):134–8.
13. Almeida CH, Marques R de C, Reis DC, Melo JM do C, Diemert D, Gazzinelli MF. A pesquisa científica na saúde: uma análise sobre a participação de populações vulneráveis. *Texto contexto - enferm.* março de 2010;19:104–11.
14. Fernandes MS. Ethical, legal and social issues related to alcohol and drug research. *Current Opinion in Psychiatry* [Internet]. 1º de janeiro de 2011 [citado 5 de março de 2024]; Disponível em: https://www.academia.edu/23267104/Ethical_legal_and_social_issues_related_to_alcohol_and_drug_research

8. Considerações Finais

Com base nos dados obtidos nessa amostra de 67 voluntários, participantes de estudos longitudinais sob o impacto da Covid-19 na qualidade de vida relacionada à saúde, foi possível verificar que:

1. A motivação impacta na permanência dos voluntários na pesquisa.
2. As fragilidades associadas à doença, permanência de sintomas e sequelas, ou seja, as condições de saúde atuais, impactam na permanência dos voluntários independente da vivência aos procedimentos da pesquisa.
3. Mesmo com planejamento e treinamento, não estão esgotadas as situações que podem ser apresentadas no decorrer do estudo, cabendo entender o processo de consentimento como sendo contínuo e que ocorre ao longo de todo o período de realização do projeto.

Os dados obtidos indicaram que a promoção da consciência do voluntário sobre sua participação e as condições de sua participação como pontos-chave de estudos longitudinais. Também foi possível reconhecer a importância das imprevisibilidades que podem ocorrer ao longo de toda a realização do projeto e a necessidade de manter o debate e monitoramento ativo dessas situações como um aspecto relevante para a adesão do participante.

9. Anexos

9.1 Termo de Compartilhamento de dados

9.2 Note to file: atualização de título

9.3 STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD)

Eu, Regis Goulart Rosa, Pesquisador Responsável do projeto de pesquisa intitulado **“Estudo de coorte para avaliação do impacto em longo prazo da COVID-19 no Brasil: Estudo pós-COVID Brasil 1 (pacientes hospitalizados)”** sob o CAAE 53695021.1.1001.5330 e do projeto de pesquisa intitulado **“Estudo de coorte para avaliação do impacto em longo prazo da COVID-19 no Brasil: Estudo pós-COVID Brasil 2 (pacientes ambulatoriais)”** sob o CAAE 54665321.6.1001.5330 após ter tomado conhecimento do projeto de pesquisa intitulado **“Processo de consentimento em estudos longitudinais: Avaliação das negativas de continuidade após múltiplas interações”** que objetiva avaliar as negativas de continuidade após múltiplas interações em estudos longitudinais e identificar situações imprevistas e eticamente relevantes e, para tanto, com a utilização dos dados contidos no banco de dados de acesso restrito dos estudos supracitados sob minha responsabilidade a fim de obtenção somente dos objetivos previstos necessita coletar as seguintes informações: dados sociodemográficos (sexo, idade e escolaridade) e as respostas das entrevistas coletadas por ligação telefônica ou aplicativo de mensagem, **autorizo** os pesquisadores Rosa da Rosa Minho dos Santos (discente de mestrado do Programa de Pós-Graduação de Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul) e José Roberto Goldim (Professor orientador) a terem acesso às informações dos participantes destes projetos de pesquisa.

Esta autorização está sendo concedida desde que as seguintes premissas sejam respeitadas: as informações serão utilizadas única e exclusivamente para a execução do presente projeto; os pesquisadores se comprometem a preservar as informações constantes nos prontuários, garantindo o sigilo e a privacidade dos participantes; os pesquisadores se comprometem a não repassar os dados coletados ou o banco de dados em sua íntegra, ou parte dele, à pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa; os pesquisadores declaro conhecer e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde

Porto Alegre, 12 de julho de 2023.

Dr. Regis Goulart Rosa
Medicina Interna
CRM-RS 61/801

Regis Goulart Rosa

Pesquisador Responsável
Projeto Pós-COVID Brasil

NOTE TO FILE

Porto Alegre, 05 de março de 2024.

REF: Dissertação de Mestrado pesquisadora Rosa - atualização de título

Venho, por meio deste, informar que dada a sequência no processo de revisão na escrita da de minha dissertação, sob orientação do Pesquisador Dr. José Roberto Goldim, houve atualização do título para “Processo de Consentimento em Pesquisa: motivações para a descontinuidade na participação de voluntários de estudos longitudinais”.

Sem mais,



Rosa da Rosa Minho dos Santos
Enfermeira de Projetos Sociais - H MV
Mestranda PPGCM - UFRGS

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation	Pg
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	27-28
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	27-28
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	27-30
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	29
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	31
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	31
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	31
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	-
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	31
Data sources/measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	31
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	31
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	31
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	31
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	31
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	31
		(c) Explain how missing data were addressed	31
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	31
		(e) Describe any sensitivity analyses	31

Continued on next page

Results			
Participants 13*		(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	32
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	32
		(c) Consider use of a flow diagram	32
Descriptive data 14*		(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	32-33
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	32-33
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	-
Outcome data 15*		<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time	-
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	-
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures	32-35
Main results 16		(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	32-35
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	32-35
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	32-35
Other analyses 17		Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	32-35
Discussion			
Key results 18		Summarise key results with reference to study objectives	35-38
Limitations 19		Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	35-38
Interpretation 20		Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	35-38
Generalisability 21		Discuss the generalisability (external validity) of the study results	35-39
Other information			
Funding 22		Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	-

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.