

La Comprensión del Formulario de Consentimiento por los Pacientes que Forman Parte de Investigaciones con Fármaco en la Cardiología

Silmara Meneguini¹, Elma L. C. P. Zoboli², Raquel Z. L. Domingues¹, Moacyr R. Nobre¹, Luiz A. M. César¹

InCor - Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP¹; Escola de Enfermagem da USP², São Paulo, SP - Brasil

Resumen

Fundamento: En ensayos clínicos, el Formulario de Consentimiento Informado (FCI) es fundamental para que se preserve la ética, sin embargo por su complejidad él puede no comprenderse completamente. En este estudio, evaluamos la comprensión del FCI por parte del paciente.

Objetivo: Abordamos la cuestión sobre el nivel de comprensión de los pacientes respecto a los estudios basados en el Consentimiento Informado.

Métodos: Invitamos a los participantes de investigación clínica fase II, III y IV con fármacos para responder un cuestionario estructurado con 29 cuestiones, tales como: ¿Por qué aceptó participar? ¿Leyó el FCI antes de firmarlo? ¿Al firmarlo estaba seguro de haberlo entendido? Ochenta individuos (20 mujeres y 60 varones) comparecieron, en un total de 106 pacientes. Las variables de cada cuestión se llevaron a cabo por frecuencia de ocurrencia. La comparación entre los promedios entre los grupos se realizó mediante las pruebas *t* de Student o Wilcoxon; y para asociaciones, el Chi-cuadrado o Razón de Verosimilitud, o prueba exacta de Fisher.

Resultados: El promedio de las edades fue de $58,7 \pm 9,3$ años. De las motivaciones para participar en la investigación, el 66,2% señaló su propio beneficio; un 42,5%, el bien de la ciencia; un 25,0% alegó atender a una petición de su médico; el 50% no comprendió correctamente el FCI; y un 32,9% tampoco leyó el formulario, pero lo firmó. Entre los que recibieron placebo tras la randomización ($n = 47$), un 66,7% no entendió el significado de este término. Hubo una fuerte correlación entre las personas que no entendían el significado de placebo con la escolaridad ($p = 0,02$), evidenciando que cuanto menor era el nivel de instrucción, menor era la comprensión.

Conclusión: El FCI es poco comprendido por los pacientes y para algunos de ellos la confianza en el médico tuvo impacto en la decisión de participar en el ensayo clínico con fármaco, habiendo también influencia del nivel de instrucción de los sujetos en la comprensión del término "placebo". (Arq Bras Cardiol 2010; 94(1) : 4-9)

Palabras clave: Ensayos clínicos controlados aleatorios como asunto, ética.

Introducción

Investigaciones con seres humanos siguen siendo indispensables, principalmente en la cardiología, ya que nuevos fármacos son habitualmente de uso continuado. En Brasil, hubo aumento en el número de investigaciones patrocinadas, tras su normalización con seres humanos, por el Consejo Nacional de Salud (CNS/MS 196/96)¹. A partir de ahí, se introdujo el Formulario de Consentimiento Informado (FCI), documento con informaciones sobre el estudio y sus responsabilidades. Ni siempre el FCI recibe la atención necesaria, y se lo ve incluso como instrumento de exención de responsabilidades². El investigador puede asimismo hallarse en conflicto debido al doble rol que desempeña (clínico/

investigador)^{3,4}, además del poder que ejerce sobre el sujeto, teniendo en vista la relación asimétrica entre ellos^{5,6}.

Uno de los desafíos del siglo XXI es no permitir que el poder de la tecnología ofusque el respeto a la dignidad de las personas, principalmente en los países en desarrollo⁷. La cardiología presenta un número expresivo de estudios en el área, motivo por el que buscamos evaluar, en estos primeros 10, 12 años tras el establecimiento de los Comités de Ética en los hospitales de Brasil, como los individuos que participan en investigaciones científicas comprenden un estudio, a partir del FCI, y cual la explicación dada por quien lo desarrolla. Realizamos este estudio por medio de una investigación descriptivo-exploratoria, de cohorte transversal y con abordaje cualitativo y cuantitativo.

Métodos

El estudio se llevó a cabo en un hospital público del municipio de São Paulo, especializado en cardiología y con actividades de enseñanza e investigación. Tras la aprobación

Correspondencia: Luiz Antônio Machado César •

Rua Constantino de Souza, 1580 - Campo Belo - 04605-004 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: lucesar@cardiol.br, dcllucesar@incor.usp.br

Artículo enviado el 27/01/09; revisado recibido el 25/05/09; aceptado el 23/06/09.

del Comité de Ética en investigaciones de un banco de datos institucional de pacientes que participaron en ensayos clínicos, se identificaron los estudios fase II, III y IV con fármacos, conducidos en la clínica de especialidades en el período de 2002 a 2006, con o sin la utilización de placebo. **Así que** seleccionamos todos los ensayos clínicos - en un total de 6 -, que se adecuaban a estas características y que se condujeron en la institución en este período. **Para incluirse, los sujetos** deberían haber utilizado placebo al menos en el período de *washout*, o en comparación al fármaco en prueba, y haber sido randomizados en estas investigaciones.

Instrumento de recolección de datos

Los datos se obtuvieron mediante entrevista y consulta a los prontuarios de los pacientes. **Como no existe un formulario** específico para que se evalúe la interpretación de un FCI, nos basamos en cuestiones que podría valorar la comprensión del contenido y del sentido de las palabras. **El cuestionario** constaba de 29 apartados, desde datos de informaciones generales hasta preguntas específicas para respuestas objetivas con opciones y preguntas para respuestas libres. **Además de** las características generales de los individuos, se evaluó la escolaridad teniendo en cuenta los niveles a continuación: 1) enseñanza fundamental; 2) enseñanza media; ó 3) superior, teniendo en cuenta si completa o incompleta. **En cuanto al** asunto específico de la comprensión, tanto de la investigación en sí como sobre la utilización de placebo, los individuos fueron sometidos a un cuestionario objetivo y directo con las siguientes preguntas y opciones: I) **¿Quién lo invitó a** participar en la investigación? **Opciones:** 1) investigador; 2) otro paciente; 3) enfermera; 4) secretaria; 5) otros; II) **¿Le** pareció importante a usted quien lo invitó a participar en la investigación? **Opciones:** **Sí o No;** III) **¿Como se hizo el** contacto para que usted compareciera al hospital a fin de que participara de la investigación? **Opciones:** 1) **teléfono;** 2) personal; 3) otros; IV) **¿Se le fue dicho que el objetivo era** que participara en una investigación? **Opciones:** **Sí o No;** V) **¿Por qué aceptó participar en una investigación?** **Opciones:** 1) para el bien de la ciencia; 2) en beneficio propio; 3) porque el médico que me atendió me había solicitado; 4) porque el médico que me atendió me había dicho que era bueno para mí; 5) por miedo de no recibir atención o perder la vez; 6) porque es un hospital público; 7) otros.

Las cuestiones siguientes consideraron como respuesta solamente las opciones Sí o No: VI) **¿Se le informaron de la** importancia de la investigación? VII) **¿Se le informaron de los** posibles riesgos e incomodidades que podrían ocurrir debido a la investigación? VIII) **¿Se le informaron de la existencia de** otros tratamientos diferentes de los de la investigación? **Acto** seguido, se plantearon las preguntas específicamente relativas al FCI: IX) **Cuando usted decidió participar en la investigación,** ¿firmó algún documento? X) **¿Usted leyó algún documento** antes de firmarlo? XI) **¿Usted tuvo una conversación sobre** el FCI con el investigador? XII) **Al firmar el FCI, ¿usted** estaba cierto de haber comprendido lo que el formulario de consentimiento explicaba? **Se preguntó aún:** XIII) **¿Si no** estaba cierto(a) de haberlo entendido, qué hizo enseguida? **Opciones:** 1) **firmó incluso sin comprenderlo;** 2) **le pidió una** nueva explicación al investigación; 3) otro.

Después, nuevamente con opciones Sí o No, se preguntó: XIV) **¿A usted se le entregó una copia del documento?** XV) **¿Usted entendió lo que significaba “placebo”?**

Seguidamente, se planteó una cuestión abierta y de libre respuesta: XVI) **¿Y lo qué usted comprendió (o no)?**

Al volver a las opciones Sí o No, se preguntó: XVII) **¿Usted sabía que podría tomar una pastilla sin ningún efecto** durante algunos meses? (**cuestión aplicable solamente a los** pacientes que recibieron el placebo como tratamiento); XVIII) **¿Le pareció importante haber participado en una** investigación? **¿Por qué? (respuesta libre).**

Análisis estadística

Las variables cuantitativas se analizaron en términos de promedios y desviación estándar. **Las variables clasificatorias** están detalladas en tablas que contienen frecuencias absolutas (n) y relativas (%).

Con el objetivo de verificar si había asociación entre algunos quesitos, se hicieron análisis de las posibles asociaciones de estas variables por medio de la prueba *t* de Student, del Chi-cuadrado o de la prueba de la Razón de Verosimilitud, o prueba exacta de Fisher, cuando aplicables⁸. El análisis estadístico se realizó con el apoyo del *software* SPSS versión 15.0 (SPSS Inc., EUA). **Se tomó en consideración como** estadísticamente significantes para análisis los valores de $p < 0,05$. En cuanto al análisis de los datos descriptivos obtenidos por el contacto directo del investigador con el pesquisado, por medio de las cuestiones abiertas, se utilizó el análisis de contenido propuesta por Bardin⁹.

Grupo focal

Con la intención de complementar los datos obtenidos por medio de la investigación cualitativa y cuantitativa, especialmente para que se confirmara el entendimiento del término “placebo”, se optó por la realización del grupo focal por ser una técnica utilizada para la obtención de datos a partir de discusiones previamente planificadas, donde los participantes expresan sus experiencias, valores, creencias, actitudes y representaciones sociales sobre cuestiones específicas¹⁰. **Esta técnica es particularmente apropiada** cuando el entrevistador tiene una serie de cuestiones abiertas y cerradas y desea estimular a los participantes a explorar un asunto de importancia para ellos, en su propio vocabulario y siguiendo sus propias prioridades¹¹. También se buscó obtener respuestas que exploraran y aclararan opiniones y puntos de vista de un modo fácil para su lenguaje, considerando su comprensión del asunto, cotejado con su visión de los otros¹².

Resultados

Los pacientes participaron en estudios de tratamiento de hipertensión arterial y enfermedad isquémica del corazón. Se seleccionaron a todos los sujetos incluidos en los ensayos clínicos pasibles de localizarse y que aceptaran participar en esta investigación. **Se entrevistaron a 80 individuos en el** segundo semestre de 2006, con tiempo de 6 meses hasta 4 años tras el término de las investigaciones de las que participaron

Artículo Original

para la entrevista. De estos pacientes, 69 participaron en estudios que utilizaron placebo, o en una fase de retirada de medicamentos (*washout*) previamente en utilización, o como comparativo al fármaco en prueba durante la fase de tratamiento activo - lo que significa que el término "placebo" estaba escrito en el FCI. Desde el total de individuos, 47 de hecho recibieron placebo en la fase de tratamiento activo - las características generales de los pacientes están en la Tabla 1. Se puede observar un número expresivo de individuos - 51 (63,8%) - que tampoco completaron la enseñanza fundamental o incluso se declaraban analfabetos. La mayoría (52,5%) no ejercía ninguna actividad profesional más. En la Tabla 2 están las respuestas respecto de las motivaciones de los sujetos para participar en el estudio clínico. Quedó clara, en los pacientes, la percepción de que se benefician tomando parte de un estudio, ya que un 66,2% de ellos consideraron haber participado para beneficio propio.

Datos relacionados al Formulario de Consentimiento Informado

Con relación específicamente al FCI (Tabla 3), se verifica que el 25% de los sujetos declaran no haber recibido cualquier tipo de información acerca de la importancia de la investigación para la que se estaban invitando a participar, y casi la mitad (42,5%) no se informó de los riesgos ni de las incomodidades. También se nota que la garantía de sigilo, primordial durante

la realización de una investigación, era desconocida por casi mitad de los sujetos (47,5%). Por otro lado, solamente un 67,1% leyeron el FCI antes de firmarlo, además de 52 individuos (65%) no haber conversado sobre el formulario con el investigador. Al indagarlos sobre su comprensión acerca de la información que constaba del FCI, el 50% de los sujetos no entendieron el contenido o las informaciones explicadas por quién lo aplicó. Más importante todavía: aun sin entender el contenido de la información que constaba del FCI, 39 sujetos (97,5%) firmaron el documento.

Entendimiento del significado del término "placebo"

En el cuestionamiento a los 69 sujetos sobre el entendimiento acerca del significado del término "placebo", 46 entrevistados (66,7%) declararon no haberlo aprehendido. Indagados sobre lo que se comprendió entonces, se pudo verificar que un 47,8% confirman el desconocimiento del formulario (47,8%) y un 18,8% tienen creencias equivocadas en cuanto a su significado. Con ello, se observa que el entendimiento se restringió solamente a un 20,3% de los entrevistados. También se observó que el 13% de los participantes no presentaban recuerdos de la información al momento de la entrevista. En cuanto a las asociaciones entre las características de los individuos y sus respuestas sobre el entendimiento del término "placebo", se nota, en el Gráfico 1, que la escolaridad fue el factor que se asoció al no entendimiento ($p = 0,02$).

Tabla 1 – Características sociodemográficas de los sujetos de la investigación

Características	N	%
Sexo		
F	20	25,0
M	60	75,0
Escolaridad		
Analfabeto/Enseñanza fundamental incompleta	51	63,8
Enseñanza fundamental completa/ media incompleta	9	11,2
Enseñanza media completa y superior incompleta	12	15,0
Superior completa	8	10,0
Estado civil		
Con pareja	64	80,0
Sin pareja	16	20,0
Actividad profesional		
No	42	52,5
Sí	38	47,5
Situación frente el trabajo		
Alejado	1	1,2
Jubilado	30	37,5
Ama de casa	11	13,8
En actividad	38	47,5

Tabla 2 – Respuestas espontáneas de las motivaciones de los pacientes para participar en la investigación

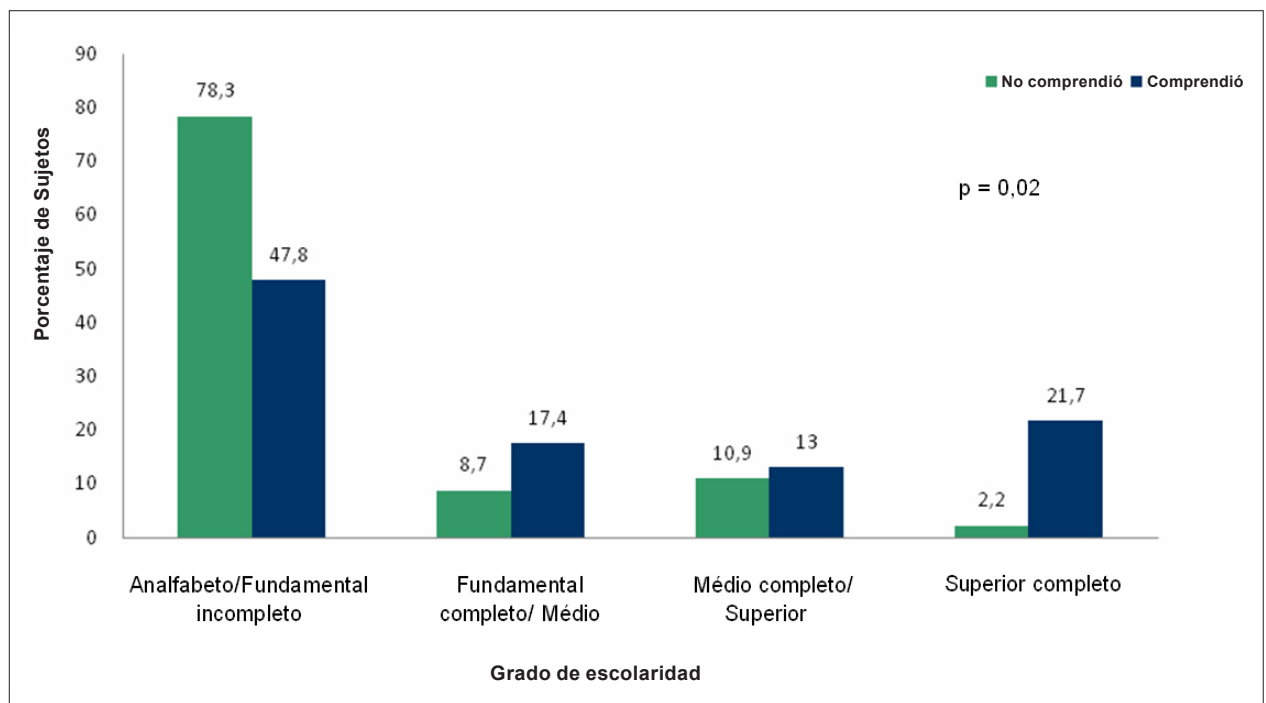
Motivos	N	%
Para el bien de la ciencia		
No	46	57,5
Sí	34	42,5
En beneficio propio		
No	27	33,8
Sí	53	66,2
Porque el médico que lo/la atendió le pidió		
No	72	90,0
Sí	8	10,0
Porque el médico que lo/la atendió le dijo que era bueno para usted		
No	68	85,0
Sí	12	15,0
Por miedo de no ser atendido o perder la vez		
No	77	96,2
Sí	3	3,8
Porque es un hospital público		
No	72	90,0
Sí	8	10,0
Otros		
No	75	93,8
Sí	5	6,2

Tabla 3 – Frecuencia de los esclarecimientos que realizaba el investigador sobre las informaciones contenidas en el FCI, según las respuestas de los sujetos

Esclarecimientos realizados	N	%
Importancia de la investigación		
No	20	25,0
Sí	60	75,0
Riesgo e incómodos		
No	34	42,5
Sí	46	57,5
Existencia de otros tratamientos distintos de los de la investigación		
No	66	82,5
Sí	14	17,5
Garantía del secreto		
No	38	47,5
Sí	42	52,5
Formas de resarcimiento de los gastos		
No	2	3,3
Sí	59	96,7
Formas de reparación ante eventuales daños o problemas		
No	37	46,2
Sí	43	53,8
Que podría desistir a cualquier momento		
No	19	23,8
Sí	61	76,2

Discusión

Hay diversos aspectos relacionados a la percepción del sujeto de la investigación al participar en un ensayo clínico. Se confirman y comprenden conceptos importantes para la implantación de estrategias de aplicación del FCI a los menos instruidos, en especial en instituciones públicas. **En cuanto** al nivel educacional, la mayor parte de los entrevistados era analfabeta o tenía un nivel fundamental incompleto (63,8%). Souza¹³ observó resultados semejantes, en datos de 793 pacientes invitados a participar en protocolos de investigación clínica conducidos en instituciones públicas y privadas. **En ese** estudio (el 53% de los sujetos de sexo masculino, promedio de edad 58,2 años), el nivel de instrucción predominante entre los 444 participantes (96%) de institución pública era semejante al de nuestra muestra. **Dichos datos señalan**, por lo tanto, hacia la gran deuda educacional del país, un reflejo del 47% de los brasileños, entre 14 y 64 años, que no completaron el 8^a año de la enseñanza fundamental¹⁴. Y de todos los que completaron, solamente el 11% se considera como plenamente alfabetizado¹⁵. Esto tiene un impacto en la investigación clínica, ya que muchos pacientes pueden no ser capaces de leer y comprender los FCI¹⁶. El formulario, de acuerdo con la resolución 196/96¹, debe aplicarse al individuo de la investigación, lo que implica en requerir la lectura, explicar verbalmente e interaccionar, por medio del diálogo, con el aplicador del FCI. **Esto vale principalmente para** estudios clínicos, ya que hay tiempo suficiente para que los investigadores se dediquen a esta aplicación. **En un estudio** en infarto agudo de miocardio con tratamiento vinculado al inmediatez necesario, por ejemplo, ocurre algo diferente: en esta circunstancia, generalmente las informaciones serán todas verbales y no se leerán, al menos por parte del paciente

**Gráfico 1** - Entendimiento del término "placebo", en el consentimiento informado, y asociación con el grado de escolaridad en 69 sujetos de la investigación.

Artículo Original

en cuestión. Por esto y por la inhibición natural misma de los menos esclarecidos, dichos sujetos difícilmente dejarán que trasparezca la no comprensión de su lectura del formulario, es decir, que lo leen y no lo entienden.

Este estudio tuvo claramente la capacidad de detectar el problema de la lectura equivocada, independientemente de cuál cuestionario se utilizó. **No se trata de una molestia** restringida al nuestro país y cultura: **en revisión sistemática** de 12 estudios, realizada por Flory y Emanuel¹⁷, se evidenció que los participantes con alto nivel de instrucción o de lectura presentaron niveles de entendimiento significativamente superiores ($p < 0,05$). En nuestro estudio, en cuanto a los motivos para la participación, observamos que la mayoría (66,2%) lo hizo por beneficio propio y después por el bien de la ciencia (42,5%). **Comparando los datos de este estudio** con los de Sakaguti¹⁸, constatamos que, a pesar del autor haber estudiado a 50 sujetos de investigación, atendidos en las unidades del ámbito de la Secretaría Municipal de Salud y Facultad de Odontología de la Universidad de São Paulo, los resultados son concordantes en cuanto a los principales motivos que llevan los sujetos a aceptar tomar parte en los ensayos clínicos. **En este nuestro estudio, el 68%** de los sujetos aceptó participar en beneficio propio, el 18% en pro de la ciencia y el 2% a petición del médico. **Otro** aspecto que sobresale: **de un estudio con 35 pacientes** que participaban en ensayos clínicos patrocinados por la industria farmacéutica en un centro de oncología en México, el 46% de los pacientes aceptaron participar en la investigación y firmaron el consentimiento para tener acceso al tratamiento, el 29% lo hicieron para librar los médicos y el hospital de alguna responsabilidad y ningún de ellos pensó que la propuesta del consentimiento serviría para protegerlos como pacientes¹⁹. Aún en nuestro estudio, el 25% de los sujetos atendieron a la invitación para participar en la investigación por medio de petición o indicación del médico. **Las palabras** de un médico pueden cambiar el curso de vida o ejercer una gran influencia en la toma de decisión del paciente²⁰, sin contar con la posibilidad, siempre presente, de haber conflictos de interés en las investigaciones patrocinadas por la industria farmacéutica^{21,22}.

Datos relacionados al Formulario de Consentimiento Informado

Hay mucha variación en el entendimiento del FCI por los pacientes, lo que también puede ser debido a las variaciones de las informaciones prestadas por los investigadores. **En nuestro estudio, el 25% de los sujetos** dijeron no haber recibido cualquier tipo de información acerca de la importancia de la investigación, y casi mitad (42,5%) desconocía la posibilidad de riesgo e incómodos. El mismo procede con relación a otros tratamientos existentes - 66 sujetos (82,5%) no recibieron esta información. **Puede** haber ocurrido dificultad de recuerdo de estos sujetos en sus respuestas, en función del tiempo entre la participación en los estudios y la entrevista. **Queda así implícita la importancia** de la comunicación médico-paciente en la discusión sobre la efectividad de las informaciones suministradas en el proceso de obtención del FCI. **Así, se puede inferir que la manera** por la que el médico se comunica con el paciente influirá

en su juzgamiento de los riesgos, beneficios y barreras para participar en el estudio²³.

Muy frecuentemente, los profesionales consideran el consentimiento informado como un requerimiento legal, y no un facilitador para la autonomía del sujeto de la investigación²⁴. La complejidad de las informaciones presentes en el FCI, bien como los términos técnicos y el excesivo número de páginas, son factores que contribuyen para dificultar su entendimiento^{25,26}. Aunque en nuestro estudio no se analizó los formularios utilizados en la conducción de los ensayos clínicos, la literatura es unánime en reconocer las “habilidades literarias” del sujeto como un factor determinante en el proceso de comprensión. **Los participantes con “habilidades literarias”** inadecuadas entienden una cantidad mínima de informaciones contenidas en el FCI²⁷.

Consideraciones respecto al término “placebo”

En lo que toca a la comprensión del significado de “placebo”, la cuestión específica se aplicó a 69 (87%) de los 80 individuos en cuyas investigaciones aparecía esta palabra escrita en el FCI. **Cuando indagados sobre lo que habían** entendido o no a respecto del significado del placebo, se verificó que casi la mitad confirma o no la comprensión de la palabra (47,8%) o tiene creencias equivocadas en cuanto a su significado (18,8%). **Con ello, se observa que** el entendimiento se restringió solamente a un 20,3% de los entrevistados. **Moodley et al.**²⁸ entrevistaron a 334 sujetos, en un período de 4 a 12 meses tras la finalización de un estudio conducido en África del Sur, a fin de probar la vacuna para influenza. **Los datos revelan que, aunque el 91% halló** esclarecedora acerca del estudio, el 81% no entendieron el significado del placebo.

Consideraciones finales y limitaciones

El Formulario de Consentimiento Informado es todavía poco comprendido y para algunos individuos la confianza en su médico es crucial para la decisión en participar en un ensayo clínico con fármacos. **Se evidenció también** la influencia del nivel de instrucción de los sujetos en el entendimiento del término “placebo”, sugiriendo fuertemente que algunas palabras y expresiones presentadas en el FCI son aún muy complejas y no ejercen la función que de hecho les cabe. **Hay una gran diversidad de estrategias utilizadas** para mejorar el entendimiento de los participantes, lo que aún está en el campo de la experimentación. **En la revisión** sistemática realizada por Flory y Emanuel¹⁷, que abordaban las intervenciones utilizadas para mejorar la comprensión de los participantes en el proceso de consentimiento informado, algunos métodos parecen ser más efectivos que otros en este proceso.

Estamos en un proceso reciente de aplicación de FCI estructurado. **La evaluación de este nuestro estudio** tuvo como foco las investigaciones patrocinadas, cuyos términos de compromiso suelen ser más estructurados que aquellos de las investigaciones autóctonas. **Por otra** parte, hay un inmenso número de informaciones que dificultan la comprensión de la investigación por los sujetos. Dichas dificultades de entendimiento, sin embargo, no

pertenecen solamente al nuestro medio, estando presentes en innúmeros centros de diversos otros países. **Por fin, es hecho que la muestra de 80 pacientes se puede considerar como pequeña para que se obtengan informaciones precisas sobre el asunto en cuestión. También es hecho que el cuestionario aplicado, frente la falta de un específico, constituye factor limitante del estudio. No obstante, las cuestiones específicas sobre placebo y entendimiento del FCI fueron directas y objetivas. Aunque estas limitaciones son considerables, dichas informaciones son las primeras en nuestro medio, teniendo en cuenta que realizamos un análisis cuantitativa con este material. La confirmación de los datos de comprensión por los sujetos de la investigación por medio de otras técnicas de entrevista ciertamente podrá traer una mayor contribución para validar estos resultados,**

lo que está dentro de una propuesta futura de análisis para esta casuística.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Doctorado de Simara Meneguín para el Incor - FMUSP.

Referencias

1. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução N^o 196, de 10 de Outubro de 1996. [Acesso em 2008 set 22]. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/docs/resolucoes/reso196.doc>.
2. Hossne WS. Poder e injustiça na pesquisa com seres humanos. In: Garrafa V, Pessini L. (orgs.). Bioética: poder e injustiça. São Paulo: Loyola; 2003. p. 271-86.
3. Edwards SJF, Lilford RJ, Thornton J, Hewison J. Informed consent for clinical trials: in search of the best method. *Soc Sci Med*. 1998; 47 (11): 1825-40.
4. Sugarman J, McCrory DC, Hubal RC. Getting meaningful informed consent from older adults: a structured literature review of empirical research. *J Am Geriatr Soc*. 1998; 46 (4): 517-24.
5. Sánches S, Salazar G, Tijero M, Días S. Informed consent procedures: responsibilities of researchers in developing countries. *Bioethics*. 2001; 15 (5/6): 398-412.
6. Angell M. The ethics of clinical research in the third world. *N Engl J Med*. 1997; 337 (12): 847-8.
7. Azevedo ES. Ética na pesquisa em genética humana em países em desenvolvimento. In: Garrafa V, Pessini L. (orgs.). Bioética: poder e injustiça. São Paulo: Loyola; 2003. p. 323-30.
8. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. 4th ed. New York: Duxbury Press; 1994. p. 682.
9. Bardin L. *Análise de conteúdo*. Lisboa: Edições 70; 1977.
10. Westphal MF, Bógus CM, Faria MM. Grupos focais: experiências precursoras em programas educativos em saúde no Brasil. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1996; 120 (6): 472-82.
11. Kitzinger J. Qualitative research. *BMJ*. 1995; 311: 299-302.
12. Patton MQ. *Qualitative research and evaluation methods*. 3rd ed. California: Sage Publications; 2002. p. 385-90.
13. Souza MK. Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE): fatores que interferem na sua adesão [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005.
14. Instituto Paulo Montenegro. 5^o Indicador Nacional de Alfabetismo Funcional: um diagnóstico para a inclusão social pela educação [avaliação de leitura e escrita]. 2005 [Acesso em 2008 jan 10]. Disponível em: <http://www.acaoeducativa.org.br/downloads/inaf05.pdf>.
15. Instituto Paulo Montenegro. Indicador Nacional de Alfabetismo Funcional. Boletim INAF, 2007 [Acesso em 2008 jun 13] Disponível em: http://www.ipm.org.br/download/bol_inaf_2007_03.pdf.
16. Williams MV, Parker RM, Baker DW, Parikh NS, Pitkin K, Coates WC, et al. Inadequate functional health literacy among participants at two public hospital. *JAMA*. 1995; 274: 1677-82.
17. Flory J, Emanuel E. Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *JAMA*. 2004; 292: 1593-601.
18. Sakaguti NM. O conhecimento de usuários de serviços públicos de saúde envolvidos em pesquisas clínicas, sobre seus direitos [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo; 2005.
19. Verástegui EL. Consenting of the vulnerable: the informed consent procedure in advanced cancer patients in Mexico. *BMC Med Ethics*. 2006; 7: E13.
20. Osuch JR. The power of the doctor, the vulnerability of the patient, and informed consent. *Surg Neurol*. 2004; 61: 494-6.
21. Horton R. The clinical trial: deceitful, disputable, unbelievable, unhelpful, and shameful - what next. *Control Clin Trials*. 2001; 22 (6): 593-604.
22. Alves EMO, Tubino P. Conflito de interesses em pesquisa clínica. *Acta Cir Bras*. 2007; 22: 412-5.
23. Albrecht TL, Blanchard C, Ruckdeschel JC, Coovert M, Strongbow R. Strategic physician communication and oncology clinical trials. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 3324-32.
24. Lidz CW, Meisel A, Osterweis M, Holden JL, Marx JH, Munetz MR. Barriers to informed consent. *Ann Intern Med*. 1993; 99: 539-43.
25. Andrus MR, Roth MT. Health literacy: a review. *Pharmacotherapy*. 2002; 22: 282-302.
26. Fitzmaurice DA, Adams JL. A systematic review of patient information leaflets for hypertension. *J Hum Hypertens*. 2000; 14: 259-62.
27. Davis TC, Holcombe RF, Berkel HJ, Pramanik S, Divers SG. Informed consent for clinical trials: a comparative study of standard versus simplified forms. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90: 668-74.
28. Moodley K, Pather M, Myer L. Informed consent and participant perceptions of influenza vaccine trials in South África. *J Med Ethics*. 2005; 31: 727-32.