

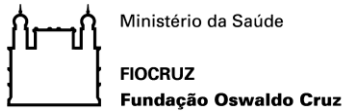
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Programa de Pós-Graduação em Informação e Comunicação em Saúde (PPGICS)

**Análise do processo de adesão e o acompanhamento dos participantes nas pesquisas
clínicas sobre Chikungunya: revisão de escopo**

por

Diana Estefanía Vargas Bello

2021



DIANA ESTEFANÍA VARGAS BELLO

**ANÁLISE DO PROCESSO DE ADESÃO E O ACOMPANHAMENTO DOS
PARTICIPANTES NAS PESQUISAS CLÍNICAS SOBRE CHIKUNGUNYA:
REVISÃO DE ESCOPO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde, para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cristina Soares Guimarães.

Co-orientadora: Profa. Dra. Martha Silvia Martínez Silveira.

Rio de Janeiro

2021

Vargas Bello, Diana Estefanía.

Análise do processo de adesão e o acompanhamento dos participantes nas pesquisas clínicas sobre Chikungunya: revisão de escopo / Diana Estefanía Vargas Bello. - Rio de Janeiro, 2021.

139 f.; il.

Dissertação (Mestrado) - Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde, Pós-Graduação em Informação e Comunicação em Saúde, 2021.

Orientadora: Maria Cristina Soares Guimarães.

Co-orientadora: Martha Martínez Silveira.

Bibliografia: f. 98-129

1. Revisão de escopo. 2. Pesquisa clínica. 3. Chikungunya. 4. Adesão à pesquisa. I. Título.

DIANA ESTEFANÍA VARGAS BELLO

**ANÁLISE DO PROCESSO DE ADESÃO E O ACOMPANHAMENTO DOS
PARTICIPANTES NAS PESQUISAS CLÍNICAS SOBRE O CHIKUNGUNYA:
REVISÃO DE ESCOPO**

Aprovado em: ____ de _____ de _____.

Banca Examinadora:

Prof^ª. Dra. Cícera Henrique da Silva
Membro titular interno
Programa de Pós-Graduação em Informação e Comunicação em Saúde - PPGICS
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde - ICICT
Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz

Prof^ª. Dra. Rosane Abdala Lins
Membro titular interno
Programa de Pós-Graduação em Informação e Comunicação em Saúde - PPGICS
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde - ICICT
Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz

Prof. Dr. André Siqueira
Membro titular externo
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - INI
Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz

Prof. Dr. Federico Costa
Membro suplente externo
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva
Instituto de Saúde Coletiva
Universidade Federal da Bahia - UFBA

*Quando o homem compreende a sua realidade, pode
levantar hipóteses sobre o desafio dessa realidade e
procurar soluções. Assim, pode transformá-la e o seu
trabalho pode criar um mundo próprio, seu Eu e as suas
circunstâncias.
— Paulo Freire
"Educação e Mudança" 1979*

AGRADECIMENTO

Agradeço a Deus por mostrar-me e acompanhar-me com tanto amor no caminho que ele quer que eu ande.

A Minha família pelo apoio incondicional, em especial o meu irmão Jhony e minha mãe Gloria por sempre acreditar em mim. São um exemplo de valentia, fortaleza e perseverança. Inspiram-me a superar cada desafio que a vida traz.

A Minha filha Juana por ser minha maior bela companhia, pela paciência e amor com que sacrificou tantas horas de jogos e brincadeiras comigo. Amo você, minha filha.

Ao Sebastian, meu grande amor, meu companheiro de vida, por tanto amor, por ser meu sustento diário. Minhas noites sem dormir não seriam as mesmas sem tua encantadora música. Juana e você me proporcionaram a serenidade necessária para chegar até aqui.

A todos os professores que em algum momento participaram do meu percurso acadêmico, desde a especialização. Em especial, as professoras e minhas orientadoras Maria Cristina e Martha, pela orientação atenciosa, construtiva, verdadeiramente colaborativa e respeitosa. Por sempre acreditar em mim. As admiro por serem brilhantes pesquisadoras e grandes pessoas.

Aos funcionários e servidores da Gestão Acadêmica do PPGICS, pelo atendimento sempre gentil e profissional. E por último, mas não menos importante agradeço a Fundação Oswaldo Cruz pela bolsa de estudos e o auxílio financeiro que possibilitou a dedicação integral ao programa de pós-graduação.

RESUMO

As arboviroses como a Chikungunya são de grande relevância na saúde pública, devido à inexistência de apoio laboratorial eficiente, a falta de medidas imunoproláticas, a possibilidade de causar quadros crônicos, a falta de terapia específica, pela ausência de tratamento, vacinas e medidas efetivas de prevenção e controle, relegando o tratamento ao controle sintomático das manifestações clínicas. Considerando que já existe um esforço expressivo na produção de conhecimento em Chikungunya, predominantemente, a partir de países onde os maiores surtos epidêmicos ocorreram nos anos recentes, encontra-se relevante o estudo de dimensões como o espaço ético nas pesquisas clínicas sobre Chikungunya, que coloca em foco a relação entre pesquisador e sujeito de pesquisa, suscitando o encontro de mundos conflitantes, o saber biomédico e o saber leigo. Nesse sentido, de forma exploratória, buscou-se identificar estudos clínicos e, a partir da análise da produção científica e dos documentos de pesquisa de cada um desses estudos, procurar identificar como se dá, formalmente, o processo de adesão das pesquisas. O percurso metodológico escolhido para seguir nesta investigação é a revisão de escopo, dado que este método permite abordar uma questão de pesquisa exploratória destinada a mapear conceitos-chave e lacunas existentes na literatura, e permite a revisão de diferentes tipos de evidências. A partir dos dados extraídos foram identificados aspectos relacionados aos tipos das pesquisas clínicas e dimensões éticas referentes ao processo de adesão e o acompanhamento dos participantes nas publicações e registros dos estudos selecionados. Foram utilizadas três estratégias para incluir todas as pesquisas atuais relacionadas à pergunta da revisão: pesquisa de bancos de dados bibliográficos, banco de dados de registros de estudos clínicos e pesquisas de fontes complementares, nove bases de dados foram pesquisadas e foram extraídos dados de 244 publicações e documentos de pesquisa. Resultados mostraram que embora se saiba, de que o processo de adesão e o acompanhamento dos participantes nas pesquisas em sua complexidade dependem de vários fatores relacionados com a pesquisa e outros com os participantes e seu entorno, a maior parte dos estudos não informam detalhes relacionados à questão da revisão, evidenciaram-se lacunas de conhecimento que dificultaram a caracterização do espaço ético das pesquisas analisadas. O questionário aberto desenvolvido no percurso metodológico, permitiu a caracterização dos possíveis cenários que envolvem aos participantes no decorrer das pesquisas clínicas sobre Chikungunya.

Palavras-chave: Revisão de escopo, Pesquisa clínica, Chikungunya, Adesão à pesquisa.

ABSTRACT

Arboviruses like Chikungunya are of great relevance in public health, due to the lack of efficient laboratory support, the lack of immunoprophylactic measures, the possibility of causing chronic conditions, the lack of specific therapy, the absence of treatment, vaccines and effective measures of prevention and control, relegating treatment to the symptomatic control of clinical manifestations. Considering that there is already a significant effort in the production of knowledge in Chikungunya, predominantly, from countries where the greatest epidemic outbreaks occurred in recent years, it is relevant to study dimensions such as the ethical space in clinical research on Chikungunya, which places in focus the relationship between researcher and research subject, raising the encounter of conflicting worlds, biomedical knowledge and lay knowledge. In this sense, in an exploratory way, we sought to identify clinical studies and, based on the analysis of the scientific production and research documents of each of these studies, try to identify how the research adherence process formally occurs. The methodological path chosen to follow in this investigation is the scope review, given that this method allows addressing an exploratory research question aimed at mapping key concepts and gaps in the literature, and allows the review of different types of evidence. From the extracted data, aspects related to the types of clinical research and ethical dimensions related to the adherence process and the monitoring of participants in the publications and records of selected studies were identified. Three strategies were used to include all current research related to the review question: search of bibliographic databases, database of clinical study records and research from complementary sources, nine databases were searched and data were extracted from 244 publications and documents of research. Results showed that although it is known, that the adherence process and the monitoring of research participants in their complexity depend on several factors related to the research and others with the participants and their surroundings, most studies do not report details related to the issue of the review, knowledge gaps were found that hindered the characterization of the ethical space of the analyzed researches. The open questionnaire developed in the methodological path, allowed the characterization of the possible scenarios that involve the participants during the clinical research on Chikungunya.

Keywords: Scope review, Clinical research, Chikungunya, Engagement research.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Mapa da distribuição do <i>Aedes aegypti</i> ao redor do mundo	20
FIGURA 2 - Mapa de distribuição de casos de CHIKV até 2018	24
FIGURA 3 - Fluxograma do processo da revisão de escopo	56
FIGURA 4 – Estudos clínicos CHIKV 2010–2020.....	57
FIGURA 5 - Mapa de distribuição do corpo de pesquisa CHIKV 2010-2020.....	68
FIGURA 6 - Estudos clínicos do CHIKV x Categoria 2010-2020.....	69
FIGURA 7 - Relação estudos observações e experimentais	71
FIGURA 8 - Ética em pesquisa CHIKV 2010-2020	84
FIGURA 9 - Cenário estudos epidemiológicos CHIKV.....	89
FIGURA 10 - Cenário estudos de patogênese CHIKV	90
FIGURA 11 - Cenário estudos de história natural CHIKV	91
FIGURA 12 - Cenário estudos diagnóstico CHIKV	92
FIGURA 13 - Cenário estudos tratamento CHIKV	93
FIGURA 14 - Cenário estudos qualidade de vida CHIKV	94
FIGURA 15 - Cenário estudos prevenção CHIKV	95

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Perguntas do questionário aberto.....	54
TABELA 2 - Características gerais dos documentos da revisão.....	59
TABELA 3 - Características gerais relacionadas com a pergunta da revisão	64
TABELA 4 - Detalhes do processo de adesão e o acompanhamento.....	82
TABELA 5 - Limitações informadas dos estudos selecionados	88

APÊNDICE

APÊNDICE 1 - Formulário de extração de dados gerais 131

APÊNDICE 2 - Categorias do questionário aberto135

APÊNDICE 3 - Lista de ensaios clínicos da revisão 139

LISTA DE SIGLAS

CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
ICICT	Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PPGICS	Programa de Pós-graduação em Informação e Comunicação em Saúde
CHIKV	Vírus do Chikungunya
DENV	Vírus da Dengue
ZIKV	Vírus do Zika
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
DTN	Doença Tropical Negligenciada
ISRCTN	International Standard Randomized Controlled Trial Number
ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors
WHO	World Health Organization
PAHO	Pan American Health Organization

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	20
2.1 OBJETIVO GERAL	20
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
3 AS ARBOVIROSES	21
3.1 VÍRUS DO CHIKUNGUNYA	23
3.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO VÍRUS DO CHIKUNGUNYA.....	25
4 TIPOLOGIA DE PESQUISA EM SAÚDE	29
4.1 PESQUISA EM SAÚDE.....	29
4.2 PESQUISAS PRIMARIAS.....	30
4.2.1 PESQUISAS BÁSICAS	30
4.2.2 PESQUISAS CLÍNICAS	30
4.2.3 ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS	32
4.3 ANÁLISE DE ACORDO COM A CRONOLOGIA	32
5 PESQUISAS CLÍNICAS E A PERSPECTIVA ÉTICA.....	34
5.1 DECLARAÇÕES E CÓDIGOS DE ÉTICA EM PESQUISA.....	34
5.2 O PROCESSO DE ADESAO.....	35
5.3 O VALOR SOCIAL DAS PESQUISAS.....	37
5.4 OS DOCUMENTOS DE PESQUISA	38
6 REVISÃO DE ESCOPO	43
6.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS	43
6.2 ETAPAS REVISÃO DO ESCOPO	44
7 PERCURSO METODOLÓGICO	46
7.1 PROTOCOLO DE REVISÃO	47
7.2 PERGUNTA DE PESQUISA DA REVISÃO.....	47
7.3 BUSCA DE ESTUDOS E DOCUMENTOS RELEVANTES	47
7.4 SELEÇÃO DAS FONTES DE BUSCA	48
7.5 ESTRATÉGIAS DE BUSCA	49
7.6 BUSCA COMPLEMENTAR	49
7.7 SELEÇÃO DOS ESTUDOS: CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	50
7.8 EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	51
7.8.1 EXTRAÇÃO DOS DADOS GERAIS.....	51
7.8.2 EXTRAÇÃO DOS DADOS RELACIONADOS COM A PERGUNTA.....	53
7.9 ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS.....	55

8 RESULTADOS	56
8.1 ESTATÍSTICAS DAS CARACTERÍSTICAS GERAIS	56
8.2 ESTATÍSTICAS DO QUESTIONÁRIO ABERTO	60
8.3 ANÁLISE DOS RESULTADOS DOS ASPECTOS GERAIS.....	64
8.3.1 ACESSO AOS DOCUMENTOS DE PESQUISA.....	64
8.3.2 REGISTROS DOS ESTUDOS CLÍNICOS	66
8.3.3 EMERGÊNCIAS EPIDEMIOLÓGICAS E CORPO DE PESQUISA.....	67
8.3.4 TIPOS DE ESTUDOS E CATEGORIAS DE PESQUISA.....	69
8.3.5 CHIK E O FINANCIAMENTO DAS PESQUISAS.....	72
8.4 ANÁLISE DOS RESULTADOS RELACIONADOS COM A PERGUNTA.....	73
8.4.1 CARACTERIZANDO AO PARTICIPANTE: PACIENTE COM CHIKV	73
8.4.2 A IDADE DOS POTENCIAIS PARTICIPANTES.....	73
8.4.3 CARACTERIZANDO A PESQUISA: LOCAIS DO ESTUDO.....	75
8.4.4 CARACTERIZANDO A RELAÇÃO DO PARTICIPANTE COM PESQUISA....	77
8.4.4.1 AS EQUIPES RESPONSÁVEIS DA ADEÇÃO.....	77
8.4.4.2 AS ESTRATÉGIAS DE ADEÇÃO IMPLEMENTADAS.....	78
8.4.4.3 OS PROCESSOS DE ADEÇÃO REALIZADOS	79
8.4.4.4 AS ESTRATÉGIAS DE ACOMPANHAMENTO APLICADAS.....	81
8.4.4.5 APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA.....	83
8.4.4.6 COMUNICAÇÃO DO TCLE.....	84
8.4.4.7 AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO RISCO/BENEFÍCIO.....	84
8.4.4.8 TAXA DE ABANDONO DOS PARTICIPANTES.....	85
8.4.4.9 COMPARTILHAMENTO DOS RESULTADOS.....	86
8.4.5 CARACTERIZANDO OS CENÁRIOS DAS PESQUISAS DE CHIKV.....	87
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	96
10 REFERÊNCIAS	99

1. INTRODUÇÃO

As arboviroses como a Chikungunya têm representado um grande desafio em todo o mundo pela possibilidade de causar epidemias extensas, pela capacidade de adaptação a novos ambientes e hospedeiros, e pela susceptibilidade universal. A introdução de qualquer arbovírus em área intacta ou com a presença do vetor nunca deve ser negligenciada. No atual contexto epidemiológico brasileiro, os arbovírus de maior circulação são os da Dengue (DENV), Chikungunya (CHIKV) e Zika (ZIKV), além do vírus da febre amarela e de outros arbovírus com potencial de disseminação no país (DONALISIO *et al.*, 2017).

Em entrevista concedida ao Portal da Rede Dengue, Zika e Chikungunya, no final do ano de 2016, o pesquisador da Fiocruz Rivaldo Venâncio da Cunha, relatou sobre o crescimento exponencial de casos de Chikungunya entre os anos de 2015 e 2016 e, afirmou: “Algumas pessoas têm me perguntado se há o risco de ocorrer uma epidemia de Chikungunya em 2016. Eu tenho respondido que não há o risco de ocorrer uma epidemia, pois ela já está ocorrendo” (CASTRO, 2016).

Quase dois anos após a entrada do vírus no país, se estabeleceu a emergência em saúde pública pelo Ministério da Saúde (MS) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para CHIKV no Brasil. No ano seguinte da emergência, foi confirmada a associação entre o CHIKV e o aumento de casos graves, com acometimento articular que desencadeiam em doenças crônicas. Quando ocorreu a explosão de casos, o tema passou a ser prioridade na agenda de pesquisa (DONALISIO *et al.*, 2017).

É ainda Cunha (2016) que explica que as dificuldades de tratamento médico nos casos de Chikungunya e Zika vírus estão atreladas ao pouco conhecimento que se tem dessas doenças. Segundo o mesmo autor, “as preocupações estão voltadas para o fato de que se trata de uma doença relativamente nova no Brasil”, que está instalada desde 2014, assim “nem a população conhece a doença do ponto de vista de ter sido infectada, nem os profissionais de saúde a conhecem, por isso não têm experiência de como lidar com essa doença” (CASTRO, 2016). Nos anos seguintes ao surto do Chikungunya, a doença tem se mostrado complexa e com muita diversidade de manifestações, e apesar disso até hoje tem sido menos estudada do que a Dengue e a Zika. Desde que se espalhou no país, causando

surtos em diversas regiões, foi observado em paralelo que houve também um aumento de casos com diferentes complicações clínicas (FUNCHS, 2019).

As arboviroses como a Chikungunya são de grande relevância na saúde pública, devido à inexistência de apoio laboratorial eficiente, a inexistência de medidas imunoproláticas, e a falta de terapia específica, pela ausência de tratamento, vacinas e medidas efetivas de prevenção e controle, relegando o tratamento ao controle sintomático das manifestações clínicas (LOPES, 2014). Cunha (2016) também menciona a preocupação com as consequências para os sistemas de saúde, dado que a Chikungunya:

(...) tem uma característica peculiar, específica, que a diferencia marcadamente da Dengue, por exemplo, que é o seu potencial de se tornar crônica ... Uma coisa é ter uma doença que permaneça por uma ou, no máximo, duas semanas; outra coisa é ter uma doença que se arrasta por seis meses, dez meses, ou um ano e meio, e esse doente necessita de atendimento de saúde rotineiro, repetidamente precisa ser atendida na rede pública ou privada (CASTRO, 2016).

De fato, as manifestações clínicas da Chikungunya em seres humanos podem variar desde doença febril indiferenciada, moderada ou grave e erupções cutâneas, a síndrome febril neurológica, articular e hemorrágica (LOPES, 2014). A doença é dita evoluir por fases: há uma poliartrite febril e eruptiva severa inicial, seguida por reumatismo periférico incapacitante. Em alguns pacientes, as dores articulares podem permanecer por alguns meses ou mesmo anos (BRIGHTON et.al., 1989). Segundo Azevedo et.al. (2015), embora a infecção por CHIKV seja geralmente benigna, existem relatos frequentes que associam a Chikunguniya à descompensação de várias doenças preexistentes, resultando em um número inesperado de mortes.

Ainda em 2014, Morens e Fauci (2014) apontavam que os agentes antivirais e os tratamentos com anticorpos monoclonais para Chikungunya estavam no estágio inicial de desenvolvimento, assim como várias vacinas. Mas alertavam que, ainda que as vacinas chegassem, as autoridades de saúde pública enfrentariam um desafio significativo para determinar quem e quando vacinar, uma vez que a Chikungunya aparece de maneira imprevisível e ocorre de forma tão explosiva que a vacinação contra epidemias é impraticável (MORENS, 2014).

Além disso, existe um papel importante dos médicos para que diagnóstiquem e notifiquem a doença quando ela ocorre. Nesse meio-tempo, só podemos manter os dedos cruzados - por mais doloroso que seja para muitas pessoas infectadas com Chikungunya - para que a epidemia do Caribe diminua e o vírus abandone o hemisfério ocidental, como pode ter acontecido há quase dois séculos (MORENS e FAUCI, 2014, p.887. [tradução livre]).¹

Felizmente, a despeito de uma certa ironia nesta fala acima referenciada, já existe um esforço expressivo na produção de conhecimento em Chikungunya. Em uma revisão de escopo sobre o tema, Mascarenhas *et al.*, (2018) apontam que a pesquisa em CHIKV vem sendo relatada, predominantemente, a partir de países onde os maiores surtos epidêmicos ocorreram nos anos recentes, especialmente a partir de 2011, quando de sua emergência nas Américas. A temática mais pesquisada é a epidemiologia de Chikungunya relacionada a hospedeiros e vetores, sendo que pouco mais de um terço dos artigos relataram sinais, sintomas e diagnóstico do CHIKV em humanos. O tratamento para Chikungunya em humanos foi relatado por cerca de 12% das pesquisas, o que não deixa de se apresentar como um percentual ainda pouco expressivo (MASCARENHAS *et al.*, 2018).

Manimunda *et al.*, (2010) relataram um estudo prospectivo realizado na Índia com aproximadamente 200 pacientes, nos anos 2010, onde os sinais e sintomas mais frequentemente observados durante o 10º mês de seguimento foram dores nas articulações em 46% dos pacientes, fadiga em 13% e formigamento e dormência nas extremidades, sugestivas de neurite, em 6%. Os autores apontam também que, embora existam vários estudos que procuram descrever a ocorrência de diferentes sintomas, dados relacionados à ocorrência, evolução e duração dos sintomas são ainda escassos (MANIMUNDA *et al.*, 2010).

No Brasil, a Replick - Rede de Pesquisa Clínica e Aplicada em Chikungunya é um consórcio harmonizado de estudos clínicos aplicados à Chikungunya, e tem como projeto central um estudo multicêntrico de história natural e resposta terapêutica de Chikungunya, com foco nas manifestações musculoesqueléticas agudas e crônicas. Lançada no ano de 2019 (REPLICK, 2019).

¹ In addition, there is an important role for astute clinicians in diagnosing and reporting the disease when it occurs. In the meantime, we can only keep our fingers crossed — painful as that would be for many people infected with Chikungunya — that the Caribbean epidemic will decline and the virus will depart from the Western Hemisphere, as it may have done nearly two centuries ago.

A proposta da Rede Replick é acompanhar uma coorte de dois mil pacientes, do diagnóstico ao manejo clínico da Chikungunya, consolidando dados e experiências implementadas com sucesso no Sistema Único de Saúde (SUS) de forma melhorar protocolos, amenizando assim os impactos da doença na saúde da população. Ao envolver uma extensa e diversificada gama de profissionais, como médicos (infeccionistas, reumatologistas e clínicos), enfermeiros, farmacêuticos, biólogos, economistas, cientistas sociais, entre outros, a Rede é um grupo articulado que pode servir de modelo para outras ações no país (REPLICK, 2019).

Um dos eixos temáticos da Replick é a “Comunicação e Engajamento Comunitário”, tema este que serviu de inspiração para a presente dissertação. De fato, a temática do engajamento comunitário vem sendo extensivamente pesquisada, em perspectiva internacional. Uma profícua literatura à disposição (LAVERACK e RONALD, 2000; POPAY *et al.*, 2007; O’MARA, 2013; RIFKIN, 2014) ainda não foi capaz de prover metodologias e estratégias seguras para orientar o processo de engajamento, quiçá de participação dos sujeitos na pesquisa (WALLERSTEIN *et al.*, 2006).

Uma dimensão do engajamento comunitário que vem crescendo em importância está relacionada à ética (SINGER *et al.*, 2007), a ética do engajamento, que Ermine (2007, p.193-194) denomina “o espaço ético do engajamento”:

O “espaço ético” é formado quando duas sociedades, com visões de mundo díspares, estão prontas para engajar-se ... O espaço é inicialmente conceituado pela construção inquebrantável da diferença e diversidade entre as comunidades humanas. Essas são as diferenças que destacam a singularidade, pois cada entidade é moldada a partir de uma história, tradição de conhecimento, filosofia e realidade social e política distintas. Com a desconexão calculada pelo contraste de suas identidades, e a subsequente criação de duas solidões, cada uma reivindicando sua visão distinta e autônoma do mundo, abre-se um espaço teórico entre elas (SINGER *et al.*, 2007. [*tradução livre*]).²

Quando lido à luz da pesquisa em saúde, esse espaço ético coloca em foco a relação entre pesquisador e sujeito de pesquisa, quando do encontro de mundos conflitantes: um saber biomédico e um saber leigo, claramente produtor de iniquidade de poder. O mediador deste espaço, por excelência, é um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que deve esclarecer ao sujeito sobre a pesquisa e seus riscos, além de apontar potenciais benefícios, seguindo orientações do Conselho Nacional de Pesquisa – CONEP, à luz da Norma Operacional 001/2013 (BRASIL, 2013). Mas, de forma clara, um TCLE, um consentimento, não responde por uma estratégia de engajamento!

² The “ethical space” is formed when two societies, with disparate worldviews, are poised to engage each other... The space is initially conceptualized by the unwavering construction of difference and diversity between human communities. These are the differences that highlight uniqueness because each entity is moulded from a distinct history, knowledge tradition, philosophy, and social and political reality. With the calculated disconnection through the contrasting of their identities, and the subsequent creation of two solitudes with each claiming their own distinct and autonomous view of the world, a theoretical space between them is opened.

Também, é lícito supor que o conflito ético que a pesquisa clínica enfrenta, no seu nascedouro, deriva do fato que o propósito de um estudo não é tratar ou beneficiar diretamente aos participantes, mas, antes, é conhecer, elucidar, testar hipóteses e estratégias para tratamento, quer sejam vacinas e/ou medicamentos. Neste sentido, considera-se que o processo de adesão ajuda a resolver parte deste conflito ético, pois este permite determinar se a participação no estudo é adequada aos interesses do participante, além de garantir-lhe o direito de ser protegido de quaisquer eventuais danos (NARDINI, 2014).

O caminho de investigação que se abraçou na presente dissertação não seguiu o percurso clássico de se perguntar qual seria a melhor estratégia para adesão em pesquisa em Chikungunya. Antes, se objetiva indagar como ele vem se dando no âmbito das pesquisas clínicas em curso e finalizadas, em perspectiva internacional. Assim, de forma exploratória, buscou-se identificar estudos clínicos e, a partir da análise da produção científica e dos documentos de pesquisa de cada um destes estudos, procurar identificar se e como se dá, formalmente, o processo de adesão. Sabe-se que as pesquisas clínicas publicam diferentes tipos de documentos sobre o estudo desenvolvido, e que a informação que é publicizada difere segundo as regras e orientações de cada país onde o estudo é desenvolvido. O caminho metodológico escolhido para seguir nesta investigação é a revisão de escopo, dado que este método permite abordar uma questão de pesquisa exploratória destinada a mapear conceitos chave e lacunas existentes na literatura, e permite a revisão de diferentes tipos de evidências (DIJKERS, 2015). A partir dos dados extraídos foram identificados aspectos relacionados aos tipos das pesquisas clínicas e dimensões éticas referentes ao processo de adesão e o acompanhamento dos participantes nas pesquisas clínicas.

Assim, no Capítulo 2 são apresentados os objetivos de pesquisa. O capítulo 3 faz uma apresentação sumária sobre as arboviroses e sobre o vírus Chikungunya, seguido pelo capítulo 4, que foca na tipologia de pesquisas em saúde, continuando com a pesquisa clínica e perspectiva ética no capítulo 5. Uma apresentação do método de revisão de escopo é disponibilizada no capítulo 6, ao qual se segue o caminho metodológico da pesquisa, no capítulo 7. Os resultados são apresentados no capítulo 8, seguido pelas considerações finais, no capítulo 9.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Conhecer e mapear o processo de adesão e o acompanhamento dos participantes nas pesquisas clínicas sobre o Chikungunya.

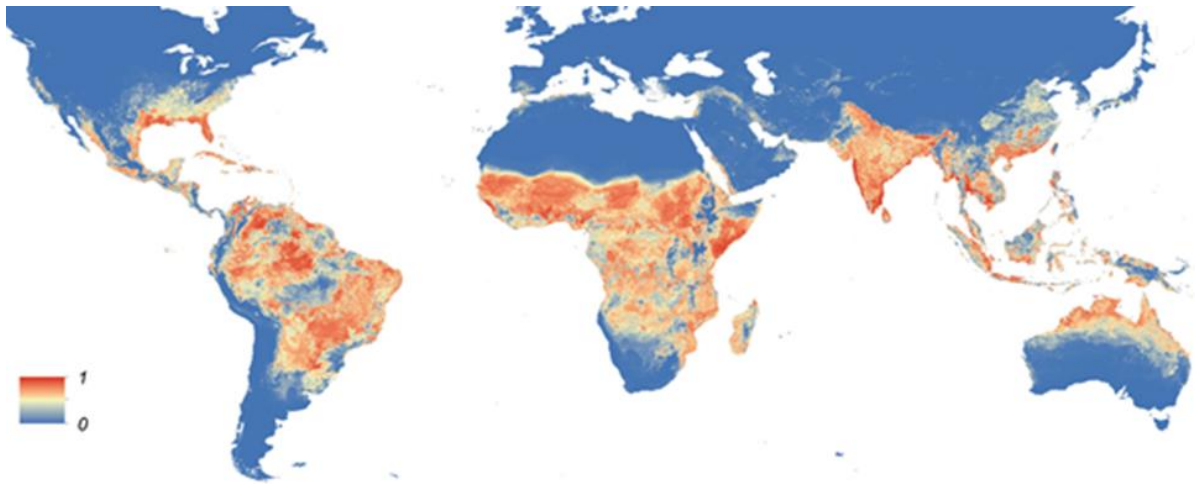
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Buscar a produção científica e os documentos de pesquisa publicados que se relacionem com o processo de adesão e o acompanhamento dos participantes nas pesquisas clínicas sobre o Chikungunya.
2. Identificar aspectos relacionados aos tipos das pesquisas clínicas e formas de adesão dos participantes.
3. Identificar os aspectos éticos relacionados ao processo de adesão e o acompanhamento dos participantes nas publicações e registros dos estudos selecionados.

3. AS ARBOVIROSES

Os arbovírus (ARthropod BOrne VIRUS) são vírus que compartilham a característica de serem transmitidos por artrópodes, sendo que parte de seu ciclo replicativo ocorre nos insetos, em sua maioria, mosquitos hematófagos. Os vírus mais importantes para a saúde humana são os transmitidos por culicídeos, principalmente dos gêneros *Culex* e *Aedes*. Sendo o *Aedes aegypti*, o vector de doenças graves, como Dengue, Febre Amarela, Febre Zika e Chikungunya, estando bem-adaptado a zonas urbanas (Figura 1) (DONALISIO *et al.*, 2017).

Figura 1 - Mapa da distribuição do *Aedes aegypti* ao redor do mundo



Fonte: KRAEMER, 2015

Os arbovírus que causam doenças em humanos e outros animais de sangue quente são membros de cinco famílias virais: Bunyaviridae, Togaviridae, Flaviviridae, Reoviridae e Rhabdoviridae. Estima-se que haja mais de 545 espécies de arbovírus, dentre as quais, mais de 150 relacionadas com doenças em seres humanos, sendo a maioria zoonótica (LOPES, 2014).

A família Togavirida, são vírus de RNA de cadeia simples envelopados. Apesar de terem sido originalmente classificados junto aos vários grupos de vírus, predominantemente, transmitidos por insetos, análises mais recentes redefiniram como uma família distinta, com dois gêneros: Alphavirus e Rubivirus. Os representantes do gênero Alphavirus são agentes causadores de uma ampla gama de doenças em seres humanos e animais, com distribuição cosmopolita. As infecções humanas evoluem com sintomas clínicos não específicos, que são

semelhantes àquelas causadas por outros arbovírus. São destacados o vírus Mayaro (MAYV) e o Chikungunya (CHIKV) (LOPES, 2014).

Alguns vírus perderam a exigência de amplificação enzoótica e produzem epidemias urbanas tendo exclusivamente o homem como amplificador vertebrado. É o caso dos (DENV), (CHIKV), Febre Amarela (com ciclos periurbanos) e, mais recentemente, (ZIKV) (DONALISIO *et al.*, 2017).

As arboviroses no mundo

As arboviroses têm sido motivo de grande preocupação em saúde pública em todo o mundo principalmente pelo potencial de dispersão, pela capacidade de adaptação a novos ambientes e hospedeiros (vertebrados e invertebrados), pela possibilidade de causar epidemias extensas, pela susceptibilidade universal e pela ocorrência de grande número de casos graves, com acometimento neurológico, articular e hemorrágico. A introdução de qualquer arbovírus em área intacta ou com a presença do vetor nunca deve ser negligenciada (DONALISIO *et al.*, 2017).

As arboviroses têm representado um grande desafio devido às mudanças climáticas e ambientais e aos desmatamentos que favorecem a amplificação, a transmissão viral, além da transposição da barreira entre espécies. Para as regiões tropicais o desafio é maior se consideramos que a migração populacional, a ocupação desordenada de áreas urbanas e a precariedade das condições sanitárias favorecem a amplificação e transmissão viral, tornando as arboviroses em importantes e constantes ameaças nestas regiões (LOPES, 2014).

A distribuição predominante de doenças infecciosas nos países pobres está fortemente relacionada com as Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs), em razão de que a população afetada representa um sexto da população mundial. As DTNs embora sejam diversificadas do ponto de vista médico, são um grupo de doenças que estão fortemente associadas a contextos tropicais empobrecidos onde tendem a coexistir. A Chikungunya é uma das condições que atualmente representam esse grupo (PAHO, 2012).

Além das consequências na saúde das populações, essas doenças também mantêm numerosas populações em condições de pobreza, por ser doenças tão incapacitantes, como é o caso da Chikungunya na sua etapa crônica, contribuindo para a manutenção do quadro de desigualdade, já que representam forte entrave ao desenvolvimento de países nas regiões

tropicais e subtropicais do mundo, atingindo a África, Ásia, América Latina e o Caribe (ADRIANO, 2020).

As arboviroses no Brasil

O Brasil é constituído por uma grande extensão terrestre (pouco mais de 8.500.000 km²) e com 190.755.799 habitantes (IBGE, 2010), situado em uma área predominantemente tropical, com extensas florestas com condições ideais para a existência do vetor (LOPES, 2014). O risco para a emergência de novos arbovírus no Brasil relaciona-se à existência de cidades grandes, populosas e infestadas por mosquitos *Culex* bem como o altamente antropofílico *Aedes aegypti*. De fato, mais de 200 espécies diferentes de arbovírus foram isoladas no Brasil, e cerca de 40 delas causam doenças humanas (DONALISIO *et al.*, 2017).

Em 2017, um estudo apresentado na conferência ISPOR³ mostrou que o investimento na prevenção e controle do *Aedes Aegypti*, agente transmissor do ZIKV, DENV, vírus da febre amarela e CHIKV, ainda é insuficiente, ainda mais se forem considerados os impactos econômicos e sociais da doença. Segundo o levantamento, no Brasil o governo investiu em 2015, ano de maior surto da doença da Zika no país, mais de R\$ 150 milhões na prevenção de doenças transmitidas pelo *Aedes Aegypti*. No entanto, as estimativas da literatura médica dizem que os custos com tratamento apenas da Dengue consumiriam mais de R\$ 1 bilhão dos cofres públicos (BUENO, 2017). No atual contexto epidemiológico brasileiro, os arbovírus de maior circulação são DENV, CHIKV e ZIKV, além do vírus da febre amarela e de outros arbovírus com potencial de disseminação no país (DONALISIO *et al.*, 2017).

3.1 VÍRUS DO CHIKUNGUNYA

O CHIKV é dito um arbovírus re-emergente que iniciou expansão pandêmica a partir de 2004 graças a uma mutação que permitiu a boa adaptação ao vetor *A. albopictus*, uma espécie de mosquito abundante nas ilhas do Oceano Índico e em outras regiões da Ásia. Essa adaptação favoreceu a expansão da virose em áreas urbanas e periurbanas naquele continente e aumentou o risco de epidemias em outras regiões tropicais, subtropicais e mesmo temperadas, como Europa (DONALISIO *et al.*, 2017).

³ ISPOR is the leading professional society for health economics and outcomes research (HEOR) globally

Há uma falta crítica de conhecimento sobre a biologia do CHIKV, discrepando com os modelos de alfavírus relacionados como o vírus Sindbis (SINV), o vírus Semliki Forest (SFV) e o vírus Ross River (RRV); isso provavelmente reflete o fato de que o CHIKV tem afetado principalmente pessoas em países em desenvolvimento (SOURISSEAU et al., 2007. [tradução livre]).⁴

Chegou à América apenas em dezembro de 2013 e segue expandindo-se. Desde então mais de 1,7 milhões de casos suspeitos foram notificados à Organização Pan-Americana da Saúde (PAHO). Causou surtos recentes entre 2007 e 2015 por toda América, Europa, África, China, sudeste Asiático e ilhas do pacífico segundo a Figura 2, a seguir (CDC, 2016).

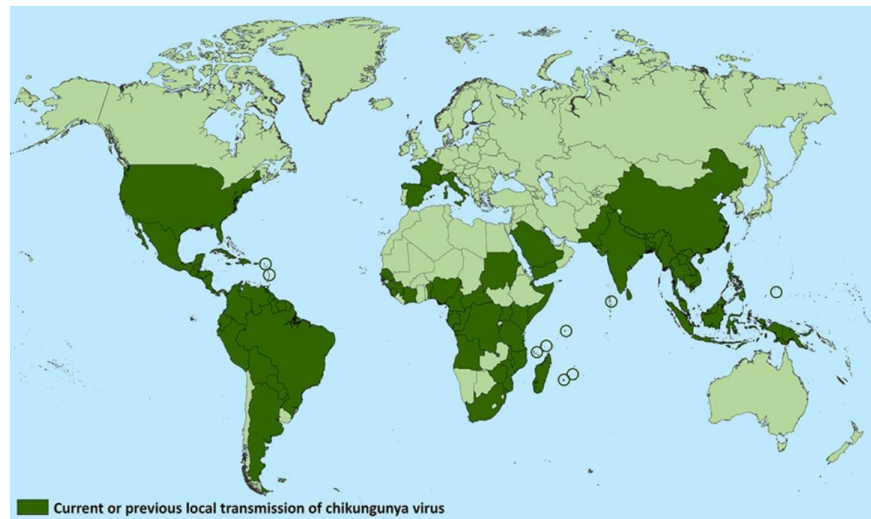
Os primeiros casos confirmados no Brasil, em 2010, referem-se a dois pacientes que apresentaram os sintomas depois de uma viagem à Indonésia. Em junho de 2014 foram confirmados seis casos no Brasil de soldados que retornaram de uma missão no Haiti (PREFEITURA DE CAMPINAS, 2014). Segundo dados publicados pelo Ministério da Saúde, no mês de outubro desse mesmo ano, foram confirmados 337 casos no país, sendo 274 apenas na Bahia (BRASIL, 2014).

Em 2015, ocorreu um surto na América do Sul, nos primeiros quatro meses desse ano a estimativa foi de 10 mil casos e 113 mortes (INFOBAE, 2014). Estabelece-se que 2500 desses casos foram no Brasil, a maioria dos casos na Bahia, Minas Gerais e São Paulo. No primeiro semestre de 2017, o estado do Ceará viveu uma nova epidemia da doença (CDC, 2018).

De acordo com o boletim epidemiológico divulgado em setembro do ano 2019 pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Governo Federal, até 26 de agosto do ano 2019, foram registrados 110 627 casos prováveis de Chikungunya, contra 76 742 no mesmo período de 2018 (BRASIL, 2019).

⁴ There is a critical lack of knowledge on the biology of CHIKV, contrasting with related model alphaviruses like Sindbis virus (SINV), Semliki Forest virus (SFV), and Ross River virus (RRV); this probably reflects the fact that CHIKV has mostly afflicted persons in developing countries.

Figura 2 - Casos de Chikungunya até maio de 2018



Fonte: CDC, 2018

3.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO VÍRUS DO CHIKUNGUNYA

O vírus Chikungunya (CHIKV) foi isolado pela primeira vez de um indivíduo febril na Tanzânia em 1952, e seu nome é usado tanto para o vírus quanto para a doença. Em suaíli, dialeto africano, o termo “Chikungunya” significa “o andador torto”. De fato, em vários pacientes, uma artralgia crônica e incapacitante persiste por meses [...] Casos clínicos, raramente ou nunca antes descritos, incluem linfopenia, lesões dermatológicas graves, hepatite letais e encefalite em adultos (geralmente idosos) e recém-nascidos, e transmissão fetal durante a gravidez levando a encefalopatia neonatal ou aborto (SOURISSEAU et al., 2007. [tradução livre]).⁵

Segundo Pialoux *et al.*, (2007) Chikungunya é uma doença especificamente tropical. É relativamente incomum e mal documentada, ainda que se saiba que haja relatos em todos os grupos de idade, e igualmente em homens e mulheres.

A doença começa após um período de incubação que varia entre 4 a 8 dias após a exposição ao vírus, com a picada do mosquito, mas os sintomas podem aparecer a qualquer momento entre os 2 - 12 dias. Os primeiros sinais e sintomas dão lugar à fase aguda. Aproximadamente entre o 75 - 95% das pessoas infectadas desenvolvem os sintomas da fase aguda. O sintoma mais comum desta fase é febre acima de 39°, de início súbito, acompanhada de dor nas articulações (artralgia). Outros sintomas incluem dor muscular (mialgia),

⁵ Chikungunya virus (CHIKV) was first isolated from a febrile individual in Tanzania in 1952, e seu nome é usado tanto para o vírus quanto para a doença. In Swahili, dialeto africano, the term “Chikungunya” means “the bent walker”, Indeed, in numerous patients, a chronic and incapacitating arthralgia persists for months... Clinical cases, rarely or never described before, include lymphopenia, severe dermatological lesions, lethal hepatitis and encephalitis in adults (often elderly persons) and newborns, and fetal transmission during pregnancy leading to neonatal encephalopathy or abortion.

inflamação articular, fotofobia, dor de cabeça, náusea, vômito, diarreia, fadiga e erupção cutânea (CIAMPI,2010).

Na maioria dos casos da infecção pelo Chikungunya, os pacientes desenvolvem poliartralgia em minutos a dias após o início da febre. Embora qualquer articulação possa ser afetada, aqueles que são mais comumente relatados são as extremidades distais, como punhos, articulações metacarpais e interfalângianas, bem como os tornozelos e articulações metatarsofalângicas, alguns estudos têm indicado que o joelho também é comumente afetado (MOHAMMAD. *et al.*,2018).

A maioria dos sintomas iniciais da febre Chikungunya são característicos de outros arbovírus e, portanto, inespecíficos. Por esse motivo é extremamente importante realizar o diagnóstico diferencial entre a doença febril aguda associada a poliartralgia debilitante, intensa e frequente causada pelo vírus do Chikungunya com a febre hemorrágica e a Dengue (SILVA. *et al.*, 2018).

Não existe vacina nem tratamento específico. O tratamento é principalmente sintomático, com remissão espontânea observada na maioria dos pacientes, alguns dias após a infecção. No entanto, até 88% das pessoas podem ter artralgia e outros sintomas persistindo por meses a até anos após da infecção aguda, levando à dor crônica. Portanto, o vírus pode causar doenças agudas, subagudas ou crônicas (SCHILTE. *et al.*, 2013).

Conhece-se que a fase crônica da Chikungunya é mais frequente em grupos de risco, como os de extremos de idade e os que sofrem de doenças de base. Uma menor duração dos sintomas foi observada em grupos de idades mais jovens e pacientes do sexo masculino (GÉRARDIN. *et al.*, 2011).

Fatores associados à persistência de sintomas reumáticos como a artralgia foram, a idade avançada (idade de >45 anos), uma fase aguda >15 dias, sexo feminino e algumas comorbidades. Estudos encontraram taxas de não recuperação de 44% em uma população jovem (idade média 42 anos) e 64% em uma população mais velha (idade média 58 anos). Evidencia-se que a doença é frequentemente considerada mais grave em adultos do que em crianças (COUTURIER, 2012).

Uma revisão sistemática relacionada as sequelas de longo prazo da infecção por Chikungunya, amostrou que uma proporção significativa de pacientes com esta infecção sofre de manifestações crônicas da doença. Artralgia persistente, artrite, alopecia e depressão foram

as mais citadas, impactando na qualidade de vida do paciente. Semelhante a outras doenças crônicas, os sintomas persistentes associados à Chikungunya são incapacitantes em termos de atividades diárias prejudicando a qualidade de vida relacionada à saúde (GOUPIL, 2016).

Em particular, o fato de que muitos desses pacientes não respondem bem a analgésicos usuais sugere que a natureza da dor crônica pode ser não apenas nociceptiva, mas também neuropática. O neurotropismo do vírus do Chikungunya, refletido nas complicações neurológicas, é compatível com essa noção. Dado que as síndromes de dor neuropática requerem tratamento, incluindo antiepilépticos e antidepressivos, o potencial componente neuropático desta doença deve ser um fator importante que afeta o quadro sintomático dos casos crônicos (CIAMPI, 2010).

A relação entre as manifestações da doença persistente na fase crônica da Chikungunya e a presença de comorbidades preexistentes no momento da infecção inicial é descrita em até 71,6% dos pacientes. Algumas das comorbidades mais comumente relatadas incluem hipertensão, doenças respiratórias ou cardiovasculares e doença articular. As doenças cardíacas isquêmicas e a diabetes também, têm sido implicadas como fatores de risco (GOUPIL; MORES, 2016).

Outras manifestações graves

A infecção congênita por CHIKV foi relatada. A pesquisa indicou que as infecções neonatais ocorrem como resultado do contato direto com sangue de mães virêmicas no momento do parto, ao invés de transferência placentária de vírus. Esses casos resultaram em manifestação grave em bebês, incluindo convulsões, doença hemorrágica e anormalidades na função cardíaca (MARIMOUTOU. *et al.*, 2015).

Além disso, casos ocasionais graves de complicações oculares, neurológicas (meningoencefalite e convulsões), cardiovasculares, hemorrágicas, gastrointestinais, foram descritos. Essas manifestações graves são mais frequentes em crianças, idosos e pessoas que têm comorbidades subjacentes (SILVA. *et al.*, 2018).

Até a primeira metade do século XXI Pialoux *et al.*,(2007) resumizavam, assim, os desafios postos pela Chikungunya:

Várias lições podem ser deduzidas dos surtos em andamento de Chikungunya (...). Primeiro, as manifestações clínicas são altamente variáveis e podem ser mais graves do que relatado anteriormente. Em segundo lugar, o desenvolvimento econômico não protege os países de doenças transmitidas por vetores, ao contrário, estilos de vida modernos podem tornar maior uma epidemia mediante viagens, envelhecimento da população e produção de resíduos sólidos que podem albergar o mosquito *Aedes*. Terceiro, os surtos de Chikungunya ressaltam a importância do monitoramento de doenças zoonóticas e transmitidas por vetores. Esses surtos deram a oportunidade de melhorar nosso conhecimento antes insuficiente da biologia, epidemiologia, dinâmica e imunologia da infecção pelo vírus Chikungunya.⁶ (PIALOUX *et al.*, 2007, p. 327. [tradução livre])

Staples *et al.*, (2009) reforçam que embora uma boa quantidade de conhecimento tenha sido adquirida com os surtos recentes e pesquisas subsequentes, são necessários mais estudos. Modelos que incorporam agentes ecológicos, entomológicos e virológicos devem ser explorados com o propósito de identificar fatores que contribuem para a propagação da doença para prever futuros surtos de CHIKV. Por sua vez, os profissionais da saúde, os departamentos de saúde locais e melhoras na disponibilidade e validade dos testes de diagnóstico para CHIKV serão essenciais para a detecção precoce e redução de risco (STAPLES *et al.*, 2009).

Propõe ainda que as pesquisas devem focar na patogênese das artralguas persistentes, buscando possíveis terapias, assim aquelas voltadas para o desenvolvimento de antivirais e vacinas, que podem tratar e prevenir a doença e, potencialmente, reduzir a alta viremia e a morbidade significativa associada à infecção por CHIKV (STAPLES *et al.*, 2009). O aprimoramento dos diferentes tipos de pesquisa permite construir a base do conhecimento necessário que gera intervenções e benefícios para a sociedade.

⁶ Several lessons can be drawn from the ongoing outbreaks of Chikungunya (...). First, clinical manifestations are highly variable and may be more severe than previously reported. Second, economic development does not protect countries from vector-borne diseases, on the contrary, modern lifestyles may amplify an epidemic through travel, population ageing, and production of solid waste that can shelter *aedes* mosquitoes. Third, the Chikungunya outbreaks highlight the importance of monitoring vector- borne and zoonotic diseases. These outbreaks have provided an opportunity to improve our previously poor knowledge of the biology, epidemiology, dynamics, and immunology of Chikungunya virus infection.

4. TIPOLOGIAS DE PESQUISAS EM SAÚDE

4.1. PESQUISA EM SAÚDE

A Organização Mundial da Saúde (OMS) tem repetidamente afirmado que todas as políticas de saúde nacionais e internacionais devem ser baseadas em evidências científicas válidas; que tal evidência requer pesquisa; e que a aplicação do conhecimento, informação e tecnologia derivados da pesquisa em saúde tem um enorme potencial na promoção da saúde (WHO, 2004. [tradução livre])⁷.

Com relação ao anteriormente mencionado pela OMS no guia prático para pesquisadores em saúde, sobre o valor da pesquisa em saúde. Dhari (2014) aponta que esta tem sido amplamente definida como o processo de geração de novos conhecimentos de interesse ao setor saúde, incluindo qualquer pesquisa que contribua para o conhecimento dos processos biológicos, clínicos, psicológicos ou sociais nos seres humanos, melhores métodos para a prestação de serviços de saúde, patologias humanas, as causas de uma doença, os efeitos do meio ambiente no corpo humano, desenvolvimento ou nova aplicação de produtos farmacêuticos, medicamentos ou substâncias relacionadas, e o desenvolvimento de novas aplicações da tecnologia da saúde.

O tipo de estudo é um componente do desenho do estudo, sendo esses dois os principais determinantes da qualidade científica e do valor clínico de um estudo. Röhrig *et al.*, (2009) mencionam que o tipo de estudo que melhor pode responder à pergunta da pesquisa deve ser determinado não apenas em bases puramente científicas, mas também levando em conta os recursos financeiros disponíveis, o pessoal e a viabilidade prática e esse deve ser especificado antes do início do estudo.

É importante ressaltar que a pesquisa em saúde não se limita ao campo biomédico. Outros campos da ciência podem contribuir muito para o aprimoramento de nossa compreensão sobre questões de saúde. Em termos gerais, as seguintes categorias de ciências estão envolvidas na pesquisa em saúde (WHO, 2004).

- Ciências biomédicas: incluem todas as pesquisas biológicas, médicas e clínicas e o desenvolvimento e avaliação de produtos biomédicos.

⁷ The World Health Organization (WHO) has, time and again, affirmed that all national and international health policies should be based on valid scientific evidence; that such evidence requires research; and that the application of the knowledge, information and technology emanating from health research has enormous potential in promoting health

- Ciências da população: incluem epidemiologia, demografia e ciências sociocomportamentais.
- Ciências da política de saúde: incluem pesquisa de política de saúde, pesquisa de sistemas de saúde e pesquisa de serviços de saúde. Os estudos de análise econômica são agora uma subcategoria importante da pesquisa em políticas de saúde.

Algumas categorizações são apresentadas:

4.2. PESQUISAS PRIMÁRIAS

Considerando o dito anteriormente, a pesquisa primária é entendida como a coleta e análise de informação e dados que ainda não estão disponíveis. Os estudos de pesquisas primárias no campo da saúde podem ser categorizados como pesquisa básica, clínica, e epidemiológica (RÖHRIG. *et al.*, 2009).

4.2.1. Pesquisa básica

A pesquisa em saúde básica, também conhecida como pesquisa experimental, inclui experimentos com animais, estudos com células, investigações bioquímicas, genéticas e fisiológicas, e estudos sobre as propriedades de medicamentos. Este tipo de pesquisa, também inclui o desenvolvimento e melhoria dos procedimentos analíticos (determinação de enzimas, marcadores ou genes), imagens (tomografia computadorizada, magnética ou ressonância) e sequenciamento de genes (RÖHRIG, *et al.*, 2009).

4.2.2. Pesquisas clínicas

Observa-se que os estudos clínicos de acordo com o seu objetivo podem ser estudos de intervenção (ou experimentais) e não intervencionais (ou observacionais) (CLINICALTRIALS.GOV, 2020).

a. Estudos de intervenção ou ensaio clínico

Conhece-se como um estudo sistemático de investigação que envolve seres humanos, e busca responder as perguntas específicas sobre a segurança ou eficácia de um medicamento,

método de diagnóstico, dispositivos ou protocolos de terapia. Os estudos de vacinas também contam como estudos de intervenção em alguns países (CLINICALTRIALS.GOV, 2020).

É fundamental considerar que o objetivo desses tipos de estudo deve ser alcançado por meio de medidas adequadas, principalmente pela alocação aleatória dos pacientes aos grupos, evitando-se o viés do resultado (RÖHRIG, *et al.*, 2009). É importante para a realização de um ensaio clínico que ele seja cuidadosamente planejado e que os procedimentos clínicos e métodos exatos sejam especificados e determinados pelo protocolo do estudo. No entanto, também é importante que tanto a execução do estudo de acordo com o protocolo, bem como a coleta de dados, sejam acompanhados (RÖHRIG, *et al.*, 2009).

Como é sabido os estudos clínicos experimentais estão sujeitos a uma variedade de requisitos legais e éticos, devendo ser realizados de acordo com as regras de Boas Práticas Clínicas (RÖHRIG, *et al.*, 2009). Nessa perspectiva, estes ensaios só podem ter lugar após que é recolhida a informação satisfatória da qualidade da segurança não clínica, e depois de que os Comitês de Ética em Pesquisa aprovarem a realização dos ensaios no país em que o mesmo se vá realizar. Sendo absolutamente essencial para a realização do estudo, que o participante assine o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (SOUZA, *et al.*, 2013).

Dependendo do tipo de abordagem e do estágio do desenvolvimento do estudo, os investigadores inscrevem voluntários saudáveis e/ou pacientes em estudos piloto, inicialmente grupos pequenos, seguido por estudos de maior escala em grupos de pacientes que muitas vezes comparam o novo produto com o tratamento atualmente prescrito. Com resultados de segurança e de eficácia positivos, o número de pacientes é geralmente aumentado. Ensaio clínicos podem variar de tamanho, e também de serem conduzidos em um único centro em um país para estudos multicêntricos em vários países (BRITANICA, 2019).

b. Estudo observacional

Como é sabido, cada campo do conhecimento é formado pela perspectiva dos diferentes profissionais que o constituem. Nesse sentido o estudo observacional é um tipo de estudo que pretende avaliar desde diferentes olhares a associação existente entre um determinado fator e um desfecho sem intervir diretamente na relação analisada. Nestes estudos, os indivíduos da amostra não são designados aos grupos por processo aleatório, estando já classificados nos respectivos grupos desde o início da pesquisa. Constitui-se na única forma de estudar efeitos colaterais e contraindicações das diferentes terapias (IME,

2018). Os estudos observacionais incluem estudos terapêuticos não intervencionais, estudos de prognóstico, estudos observacionais de medicamentos, análise de dados secundários, séries de casos e análise de caso (RÖHRIG, *et al.*, 2009).

4.2.3. Estudos epidemiológicos

Esta pesquisa é baseada principalmente na observação e geralmente não requer intervenção mais invasiva do que fazer perguntas e realizar exames médicos de rotina e, às vezes, exames laboratoriais ou exames de diagnóstico. O principal ponto de interesse em estudos epidemiológicos é investigar a distribuição e as mudanças históricas na frequência das doenças e suas causas (RÖHRIG, *et al.*, 2009).

A partir do tamanho da amostra, os estudos epidemiológicos podem se subdividir em: estudos de campo, nesse caso a amostra corresponde a uma área, como uma grande região ou um país, e estudos de grupo, a amostra de um grupo específico, como um grupo social ou étnico específico (RÖHRIG, *et al.*, 2009).

Também os estudos epidemiológicos podem ser subdivididos em estudos de coorte (estudos de acompanhamento), estudos de caso-controle, estudos transversais (estudos de prevalência) e estudos ecológicos (estudos de correlação) (IME, 2018).

Em contraste, estudos com apenas avaliação descritiva se restringem a uma simples descrição da frequência (incidência e prevalência) e distribuição de uma doença dentro de uma população. O objetivo da descrição também pode ser o registro regular de informação (monitoramento, vigilância) (RÖHRIG, *et al.*, 2009).

As demandas de planejamento, implementação e avaliação estatística para estudos observacionais deve ser tão alta quanto para estudos experimentais. Portanto, o protocolo de estudo deve ser preparado para ambos tipos de estudos tanto de intervenção quanto para os observacionais (IME, 2018).

4.3. ANÁLISE DE ACORDO COM A CRONOLOGIA DO EVENTO A ESTUDAR

Uma pergunta de pesquisa pode ser respondida por mais de um projeto de pesquisa. O pesquisador deve selecionar o desenho apropriado para o estudo específico. Todos os tipos de projeto de pesquisa têm um lugar e todos têm vantagens e desvantagens. Em um estudo

observacional longitudinal, os pesquisadores podem fazer um estudo prospectivo estudo ou um estudo retrospectivo.

a. Análise prospectiva

O estudo inicia antes dos eventos estudados, para que sejam observados à medida que ocorrem. A coleta e o monitoramento dos dados se movimentam no eixo longitudinal do tempo em direção ao futuro (MANTEROLA, *et al.*, 2019).

b. Análise retrospectiva

O estudo começa depois que o evento a estudar tenha ocorrido. Neste caso, o acompanhamento é do passado para o presente. Os dados são obtidos de arquivos ou do que os sujeitos ou profissionais referem (MANTEROLA, *et al.*, 2019).

É importante considerar que todas as pesquisas acima descritas ao envolver seres humanos devem ser conduzidas de acordo com os princípios éticos contidos na versão atual da Declaração de Helsinque. As considerações éticas são importantes na implementação do estudo, seja envolvendo seres humanos ou experimentação em animais (NARDINI, 2014).

É fundamental também entender que as considerações éticas se aplicam ao longo do processo de pesquisa, e que são componentes integrais do processo de pesquisa, e não são um assunto a ser discutido separadamente. Por essa razão, o estudo deve ser monitorado quanto à aderência a esses princípios éticos. Além disso, a honestidade científica no registro dos resultados e a honestidade fiscal nas despesas de pesquisa são princípios éticos básicos (WHO, 2004).

5. PESQUISA CLÍNICA E PERSPECTIVA ÉTICA

Segundo a OMS (2004):

Uma série de desenvolvimentos trouxeram o tema da ética na pesquisa médica para a linha de frente das preocupações dos profissionais de saúde e da sociedade em geral. Isso inclui uma grande expansão na pesquisa em saúde, o significativo investimento público em pesquisa, a crescente necessidade de experimentação em seres humanos, casos divulgados de violação ética, internacionalização da pesquisa e o papel crescente da indústria privada (WHO, 2004. [*tradução livre*])⁸.

O século XX testemunhou uma grande expansão na pesquisa em saúde. Ressalta-se a necessidade de uma ética em pesquisa distinta e independente da ética médica, ante a evidência que o avanço do conhecimento médico depende, em grande medida, da expansão da pesquisa envolvendo experimentação em seres humanos. Com a crescente aceitação e valorização dos direitos humanos individuais, e da necessidade de respeitá-los e protegê-los, não é aceitável que o bem-estar e o respeito dos indivíduos sejam comprometidos na busca de benefícios que podem advir para a ciência e a sociedade (NARDINI, 2014).

Considerando o anterior e os episódios de má conduta de pesquisa relatados na literatura, confirma-se que a proteção dos participantes nas pesquisas em saúde não pode unicamente ser garantida pelo Juramento de Hipócrates. A necessidade de uma estrutura para discutir criticamente e avaliar a experimentação humana surge porque as ferramentas da ética médica são insuficientes nesse momento, para direcionar um curso de ação diante do investimento significativo que a sociedade hoje em dia realiza na pesquisa em saúde (WHO, 2004; NARDINI, 2014).

5.1 DECLARAÇÕES E CÓDIGOS DE ÉTICA EM PESQUISA

O conceito moderno de pesquisa em seres humanos é inspirado em três documentos, concebidos após o reconhecimento de condutas antiéticas nas pesquisas.

O Código de Nuremberg é um código legal e ético promulgado pelos juízes dos EUA no julgamento dos médicos nazistas em Nuremberg após a Segunda Guerra. Muitos a consideram a referência legal mais autoritária sobre o assunto da experimentação em seres humanos, baseia-se nos princípios dos direitos humanos, estabelece dez princípios básicos,

⁸ A number of developments have brought the subject of ethics in medical research to the front line of concerns of the health profession and the society at large. These include a major expansion in health research, the significant public investment in research, the increasing need for experimentation on human subjects, publicized cases of ethical violation, internationalization of research, and the expanding role of private industry.

entres estes o princípio básico de que a participação na pesquisa requer o consentimento livre e esclarecido do sujeito participante, e da ilegalidade da coerção (VIEIRA, 2005; NARDINI, 2014).

A Declaração de Helsinque é sem dúvida a diretriz mais conhecida e influente na pesquisa médica em todo o mundo. É uma política oficial da Associação Médica Mundial (World Medical Association), que foi adotada pela primeira vez em 1964 e, desde então, tem passado por sete revisões, sendo sua última revisão em outubro de 2013. A Declaração pode ser considerada como o primeiro esforço significativo para equilibrar a necessidade de gerar conhecimento médico sólido com a necessidade de proteger a saúde e os interesses dos participantes da pesquisa (VIEIRA, 2005; NARDINI, 2014).

Finalmente, o Relatório Belmont é um pequeno documento sobre princípios morais, publicado em 1978 pela Comissão Nacional para a Proteção de Sujeitos Humanos de Pesquisas Biomédicas e Comportamentais, após os escândalos de má conduta em pesquisas médicas que foram descobertos na década de 1970. É especialmente conhecido por estabelecer uma estrutura de princípios éticos básicos que devem nortear a pesquisa biomédica em seres humanos, respeito as pessoas, beneficência e justiça. No nível europeu, outras diretrizes são fornecidas pelas diretrizes do Conselho da Europa e da Comissão Europeia e, é claro, pelas Comissões Nacionais de Bioética dos Estados-membros (VIEIRA, 2005; NARDINI, 2014).

5.2. O PROCESSO DE ADESÃO

O problema geral com a ética dos estudos clínicos é que existe uma lacuna entre aqueles que estão expostos ao risco de uma intervenção, os participantes do estudo, e aqueles que são os beneficiários pretendidos dos resultados do estudo, futuros pacientes e a sociedade, em geral. Sendo que, os riscos das pesquisas não são compensados por um benefício clínico em potencial, uma vez que o final primário do estudo não é o de tratar os participantes do estudo, mas o de obter novos conhecimentos relevantes em benefício da sociedade (NARDINI, 2014).

Muitos acreditam que a função do processo de consentimento é resolver esta lacuna, pois, o pesquisador manifesta respeito pelo participante do estudo, garantindo a prevenção de danos, enganos ou divulgação inadequada de informação para persuadi-los a tomar um curso

de ação específico. Nesta medida, o processo de consentimento tem um duplo objetivo: determinar se a participação no estudo é adequada aos interesses do participante do estudo e dar-lhe o direito de ser protegido da exploração e danos. Por esse motivo, todas as pesquisas realizadas em seres humanos devem ser aceitas preventivamente pelo próprio sujeito através do procedimento conhecido como consentimento informado (NARDINI, 2014).

O processo de consentimento se reflete em quatro requisitos: divulgação, voluntariedade, compreensão suficiente do participante do estudo e capacidade de decisão (KURIN, *et al.*, 2019).

a. Divulgação

Embora os outros três requisitos se concentrem na tomada de decisão do participante do estudo, a divulgação se concentra na obrigação do pesquisador para com o participante do estudo. A maioria dos pacientes desejam ouvir informação sobre os estudos clínicos disponíveis por seus médicos ou mesmo equipes de pesquisa, mas apenas 25% dos pacientes realmente recebem essa informação (KURIN, *et al.*, 2019).

b. Voluntariedade

A decisão de participar de um estudo clínico deve ser do próprio participante do estudo, sem coerção ou influência indevida. Conforme descrito acima, um dos objetivos do consentimento informado é garantir que os participantes do estudo sejam tratados como um fim em si mesmo (KURIN, *et al.*, 2019).

c. Compreensão

O pesquisador deve garantir uma compreensão adequada do estudo clínico. Apesar de ser o critério mais simples conceitualmente, é o mais difícil de cumprir na prática. Os dados sugerem que os participantes do estudo não compreendem bem o documento de consentimento informado, mesmo depois de assiná-lo (KURIN, *et al.*, 2019).

Pensa-se que o consentimento válido geralmente inclui a compreensão dos riscos e benefícios do tratamento que os pacientes podem receber, a compreensão dos procedimentos pelos quais o participante pode se submeter, entender que a participação na pesquisa é voluntária e, finalmente, entender o objetivo da pesquisa. O que conta como um nível adequado de informação em cada um desses estágios é notavelmente difícil de definir (KURIN, *et al.*, 2019).

Na pesquisa médica, esta questão tem um giro adicional porque o objetivo da pesquisa não é o benefício direto dos participantes da pesquisa. Apesar da oportunidade dos participantes receberem algum tipo de benefício durante a inscrição num estudo, este não é o fim principal do estudo (NARDINI, 2014).

d. Capacidade

O componente mais complexo do processo de consentimento, desde uma perspectiva ética, é a capacidade de decidir dos participantes. A capacidade decisória em si, possui quatro componentes: compreensão, expressão de uma escolha, apreciação de como os dados de risco e benefício se aplicam a si mesmo, e capacidade de fornecer raciocínio logicamente consistente com essa (KURIN, *et al.*, 2019).

O consentimento informado deriva de um princípio básico, expresso no Código de Nuremberg, do valor da autonomia de uma pessoa. Diante disso, o processo de consentimento deve possuir três características para ser válido: deve ser expresso voluntariamente, deve ser a expressão de um sujeito competente e o sujeito deve ser adequadamente informado. Desta maneira, espera-se que no processo de consentimento o sujeito avalie o risco/benefício próprio (NARDINI, 2014).

Considerando o anterior é fundamental entender que a pesquisa, ao ser um conjunto sistemático de atividades para obter certas respostas às perguntas, o princípio da incerteza é essencial para a pesquisa. Portanto, sempre existe o risco de que os participantes envolvidos na pesquisa em saúde possam ser prejudicados (DHAI, 2015). Em vista disso, a avaliação dos riscos/benefícios nos estudos é um componente imprescindível para promover a autonomia do participante com o processo de consentimento na pesquisa, sendo este, um trabalho desafiador para toda pesquisa clínica.

Estudos para medir a qualidade do processo de consentimento ajudam a promover uma melhoria contínua nos aspectos éticos das pesquisas de uma área específica (KURIN, *et al.*, 2019).

5.3 O VALOR SOCIAL DAS PESQUISAS

Sabe-se que a pesquisa clínica deve ter valor social, por meio da geração de conhecimentos e dados confiáveis validos que levem a melhorias na saúde. Sem valor social, a pesquisa expõe os participantes a riscos sem uma boa razão. Conseqüentemente, o valor

social da pesquisa para a comunidade estudada deve ser explicitamente especificado e aprimorado, deve-se determinar quem se beneficiará com a pesquisa. É importante delinear os potenciais beneficiários do estudo de pesquisa, especificando se eles incluem a comunidade local onde os participantes da pesquisa serão matriculados, o país local ou pessoas fora do país local. No entanto, o processo de tradução dos resultados da pesquisa em melhorias de saúde é complexo e aleatório (EMANUEL, *et al.*, 2004).

Em razão disso, um estudo deve ser desenhado de modo que os resultados sejam úteis no contexto do problema de saúde no local pesquisado. As estratégias do estudo devem ser devidamente desenhadas para garantir que as pesquisas sejam viáveis e eficazes, para seguidamente poder implementar mudanças sociais, culturais ou econômicas apropriadas para a sociedade ou para fornecer uma base confiável para a realização de pesquisas subsequentes (EMANUEL, *et al.*, 2004).

Normalmente, os estudos iniciais são valiosos apenas porque a informação que eles geram possibilita pesquisas adicionais que cumulativamente podem mudar os cuidados de saúde. Em consequência, as determinações de valor social são sempre incertas e probabilísticas, implicando em julgamentos sobre a utilidade de uma sequência de pesquisa (KATRIN, 2015).

Por esse motivo é importante desenvolver mecanismos para aumentar o valor social da pesquisa. Por meio de parcerias colaborativas com a comunidade pesquisada, estratégias devem ser elaboradas para disseminar os resultados em idiomas e formatos apropriados para que as principais partes interessadas, incluindo a comunidade local, formuladores de políticas de saúde, prestadores de serviços de saúde e organizações internacionais de saúde, se beneficiem dos resultados. Isso requer não apenas apresentações científicas, conferências e publicações em periódicos, mas também novas formas de disseminação, como apresentações em reuniões da comunidade (EMANUEL *et al.*, 2004).

Por último, a condução da pesquisa não deve prejudicar a comunidade ou os serviços de saúde existentes. Além disso, como requisito mínimo, devem complementar o sistema existente através do fornecimento de recursos adicionais, equipamentos, medicamentos ou treinamento apropriado para a pesquisa poder agregar valor (KATRIN, 2015).

5.4. OS DOCUMENTOS DE PESQUISA

A relevância da publicação e compartilhamento dos diferentes documentos gerados por uma pesquisa converge nos benefícios que gera para todos os atores envolvidos na produção e comunicação da ciência: os financiadores, as instituições públicas, os próprios pesquisadores, o setor privado e a sociedade civil, reforçando o conceito de responsabilidade social científica (SILVA MEDEIROS, 2012; BORGMAN, 2015).

a. O registro dos estudos

Os registros são uma fonte valiosa de dados estruturados sobre os estudos em andamento e concluídos. Existem dois tipos principais de registro: registros da indústria, contendo informação dos ensaios conduzidos por uma empresa, e registros nacionais, contendo informação sobre os ensaios conduzidos em um território (GOLDACRE; GRAY, 2016).

Desde 2004, a OMS exige que os estudos sejam registrados em um registro público. Essa demanda é apoiada pelo International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), que especifica que o registro do estudo antes da inclusão do primeiro sujeito é condição essencial para a publicação dos resultados do estudo (YIP.; HAN.; SNG., 2016).

b. As publicações em revistas revisadas por pares

Os periódicos acadêmicos são uma fonte de informação sobre ensaios clínicos, na forma de texto livre semiestruturado. Os artigos de periódicos sobre testes incluem outros tipos de documentos, como comentários e protocolos. Dependendo do tipo de estudo, existem recomendações e listas de checagem para apresentação dos resultados, como a Equator Network, uma iniciativa internacional que visa promover relatórios transparentes e precisos de estudos de pesquisa em saúde, auxiliando no desenvolvimento, disseminação e implementação de diretrizes para diferentes tipos de projetos de estudo, monitorando o status da qualidade dos relatórios de pesquisa na literatura de ciências da saúde, para aumentar o valor e a confiabilidade da literatura de pesquisa médica (GOLDACRE; GRAY, 2016).

c. Os relatórios de estudos clínicos

Os relatórios são documentos extremamente longos produzidos para ensaios patrocinados pela indústria. Eles têm uma estrutura bem definida, que pesquisadores acadêmicos começaram recentemente a acessar com mais frequência (GOLDACRE; GRAY, 2016).

d. O protocolo do estudo

Após o planejamento adequado e completo do estudo, o plano deve ser escrito. O protocolo é o plano detalhado do estudo. Cada estudo de pesquisa deve ter um protocolo e o protocolo deve ser escrito (WHO, 2004).

O protocolo é um documento fundamental no desenvolvimento de qualquer pesquisa clínica: força os pesquisadores a esclarecer seus pensamentos e a pensarem sobre todos os aspectos do estudo, é um guia necessário para toda a equipe que trabalha na pesquisa, é essencial se o estudo envolve pesquisas em seres humanos ou em animais de experimentação, para obter a aprovação ética da instituição e é um componente essencial de uma proposta de pesquisa apresentada para financiamento. Uma vez que um protocolo do estudo tenha sido desenvolvido e aprovado, ele deve ser estritamente seguido desde o início até a finalização da pesquisa (WHO, 2004).

O protocolo deve descrever a justificativa do estudo, seu objetivo, a metodologia utilizada e como os dados serão gerenciados e analisados. Deve destacar como as questões éticas foram consideradas e, quando for necessário, como as questões de gênero estão sendo tratadas (GOLDACRE; GRAY, 2016).

Todos os protocolos de pesquisa no campo biomédico, devem incluir uma seção que trate de considerações éticas, onde é apresentada a aprovação por escrito do Comitê de revisão de ética e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), quando for necessário. Além da documentação mencionada esta seção deve incluir uma lista de verificação, para tratar todas as questões éticas possíveis que podem surgir no estudo (WHO, 2004).

e. Resumo do estudo para o CEP

Todos os estudos clínicos que envolvem humanos devem passar por um Comitê de Ética em Pesquisa, e todos os Comitês exigem um resumo com termos simples e fáceis de entender. A disponibilização desse tipo de documentos pode beneficiar pacientes ou a comunidade em geral (GOLDACRE; GRAY, 2016).

f. Relatório de resultados da pesquisa

Os dados estruturados sobre os resultados dos ensaios clínicos estão disponíveis em duas fontes principais: as bases de dados de registros que aceitam os relatórios dos resultados, e dados estruturados que foram manualmente extraídos em revisões sistemáticas ou outras pesquisas. Esses são geralmente pouco acessíveis e raramente indexados, mas eles podem conter informação relevante do estudo (GOLDACRE; GRAY, 2016).

g. Dados abertos da pesquisa

Os princípios e padrões de dados abertos estabelecem como a informação deve ser divulgada, em formatos legíveis e com licenças que removem as restrições à reutilização, pretendendo facilitar novas formas de colaboração, inovação e reutilização de dados, por meio de novos aplicativos, bases de dados colaborativas, e ecossistemas de dados que combinam e curam dados de várias fontes (GOLDACRE; GRAY, 2016).

h. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

É um documento básico e fundamental do protocolo de pesquisa, de caráter explicativo, onde são abordadas todas as questões relativas ao estudo clínico que possam estar relacionadas à decisão do sujeito de participar na pesquisa, contendo de forma clara a informação mais importante do protocolo de pesquisa. O formulário de consentimento tem duas partes: a) uma declaração que descreve o estudo e a natureza do envolvimento do participante nesse. Incluindo o título, a justificativa do estudo, os objetivos, os procedimentos metodológicos, os possíveis riscos e os benefícios do estudo, a forma de acompanhamento e a assistência prestada. e b) um certificado de consentimento atestando o consentimento do sujeito. Ambas as partes devem ser escritas em linguagem simples para que o sujeito possa compreender facilmente o conteúdo. Toda a informação deve estar descrita em língua materna dos candidatos (SOUZA, 2016).

O termo deve, conforme apropriado, explicar por que o estudo está sendo feito e por que o sujeito foi convidado a participar. Deve descrever, em sequência, o que vai acontecer no decorrer do estudo, dando detalhes suficientes para que o participante tenha uma clara ideia do que esperar. Deve esclarecer se os procedimentos do estudo oferecem ou não quaisquer

benefícios para o sujeito ou para outros, e explicar a natureza, probabilidade e tratamento de desconforto previsto ou efeitos adversos, incluindo riscos psicológicos e sociais. Caso considere relevante, o termo deve incluir uma comparação com os riscos apresentados por tratamentos padrão ou medicamentos (WHO, 2004).

Finalmente, é importante considerar que o Termo deve indicar que o sujeito tem o direito de se retirar do estudo a qualquer momento e que a informação de identificação dele não deve ser publicada a menos que a informação seja essencial para fins científicos. Nesse caso o participante deve dar o consentimento por escrito para a publicação, ganhando o direito de que lhe seja mostrado o documento a ser publicado (WHO, 2004).

O TCLE é um documento único e deve ser sempre apresentado integralmente, em muitas ocasiões ele é anexado ao protocolo. A assinatura do voluntário não pode ser posta em papel à parte do corpo do TCLE e esse deve estar assinado por todos os pesquisadores. Também deve incluir o endereço, telefone, e-mail e/ou outra forma de contato com o pesquisador responsável (SOUZA, 2016).

Os resultados da pesquisa devem ser sintetizados em pesquisas secundárias como as revisões. As diretrizes práticas, desenvolvidas após revisão rigorosa de vários estudos, podem ser muito úteis (WHO, 2004).

6. REVISÃO DE ESCOPO

A prática baseada em evidências é um campo em expansão e, com o rápido aumento na disponibilidade da pesquisa primária, a condução das revisões também aumentou. Diferentes formas de evidência e diferentes tipos de objetivos e perguntas de revisão exigem o desenvolvimento de novas abordagens que são projetados para sintetizar com mais eficácia e rigor as evidências (DIJKERS, 2015).

Na tentativa mais recente de esclarecer o que é uma revisão de escopo, Colquhoun *et al.*, (2014) a definem assim:

É uma forma de síntese do conhecimento que aborda uma questão de pesquisa exploratória destinada a mapear conceitos-chave, tipos de evidência e lacunas na pesquisa relacionada a uma área ou campo definido, pesquisando sistematicamente, selecionando e sintetizando o conhecimento existente (COLQUHOUN *et al.*, apud DIJKERS, 2015. [tradução livre]).⁹

6.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS

Uma revisão de escopo tem um "objetivo" mais amplo, com critérios de inclusão menos restritivos, por mais que possa parecer uma revisão sistemática, não envolve necessariamente uma avaliação da qualidade dos estudos primários (DIJKERS, 2015).

Um ponto especialmente importante é que a questão da revisão de escopo pode recorrer aos dados de qualquer tipo de evidência e metodologia de pesquisa e não se restringe apenas estudos quantitativos (ou a qualquer outro desenho de estudo). Isso, no entanto, não é prescritivo; revisores podem decidir quais desenhos do estudo estariam além do escopo ou quais não são apropriados, ou úteis para sua revisão (JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2015). A questão da avaliação do escopo orienta e direciona o desenvolvimento dos critérios de inclusão específicos para a revisão de escopo. Clareza na questão da revisão auxilia no desenvolvimento do protocolo, facilita a eficácia na pesquisa bibliográfica, e fornece uma estrutura forte para o desenvolvimento do relatório de revisão de escopo.

⁹ Is a form of knowledge synthesis that addresses an exploratory research question aimed at mapping key concepts, types of evidence, and gaps in research related to a defined area or field by systematically searching, selecting and synthesizing existing knowledge.

Existem várias razões pelas quais, uma revisão do escopo pode ser realizada (JOANNA BRIGGS INSTITUTE. 2015; DIJKERS, 2015):

- Examinar a extensão, o alcance e a natureza da atividade de pesquisa; esse tipo de revisão pode não descrever os resultados da pesquisa em detalhes, mas é uma maneira útil de mapear as áreas de pesquisa, onde seja difícil visualizar a variedade de materiais que podem estar disponíveis.
- Determinar se uma revisão sistemática é viável e de valor, como um exercício preliminar antes da realização de uma revisão sistemática, fornecendo um mapa da gama de evidências disponíveis, fornecendo também uma ampla visão geral de um tópico.
- Resumir e divulgar as descobertas da pesquisa para os formuladores de políticas, profissionais e usuários.
- Examinar evidências emergentes quando ainda não está claro quais outras questões mais específicas podem ser colocadas e abordadas com valor.
- Explorar áreas amplas para identificar lacunas nas evidências, esclarecer conceitos chave e relatar os tipos de evidência que abordam seguidas de conclusões sobre o estado geral da atividade de pesquisa em uma área específica.
- Mapear evidências em relação ao tempo (quando foi publicado), local (país), fonte (pares) literatura revisada ou em cinza e / ou origem (saúde ou disciplina acadêmica).
- Determinar não apenas a extensão da pesquisa disponível sobre um tópico, mas também a maneira como a pesquisa foi realizada.

6.2. ETAPAS DA REVISÃO DE ESCOPO

Segundo o Manual da Joanna Briggs Institute (2015) e Dijkers (2015) para se realizar uma revisão de escopo as seguintes etapas deveriam ser seguidas, adaptando-as de acordo com o tema e com os atores implicados:

1. Esclarecer e vincular o objetivo e a questão da pesquisa.
2. Encontrar os estudos relevantes, através dos meios usuais: bases de dados eletrônicas, listas de referência, sítios web de organizações, anais de conferências, etc.

3. Selecionar os estudos relevantes para as perguntas e extrair os dados.
4. Realizar um gráfico dos dados, da informação relevante dos estudos, incorporando um resumo numérico e análise temática qualitativa
5. Resumir e relatar os resultados, identificando as implicações do estudo, resultados para políticas, práticas ou pesquisas.
6. Consultar as partes interessadas (clínicos, pacientes e familiares, formuladores de políticas ou qualquer outro grupo apropriado) para obter mais referências, fornecer informação sobre o que a literatura não destaca, etc.

Enfatiza-se que a revisão de escopo não é um processo linear, mas é uma alternância entre descobertas iniciais e novas visões, além de alterações nos termos de pesquisa e até nas perguntas (JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2015).

7. PERCURSO METODOLÓGICO

Apesar dos avanços no aprimoramento da transparência das pesquisas clínicas, principalmente na forma de registro dos estudos e da publicação de resultados, o acesso público aos demais documentos envolvidos na pesquisa é sabidamente ainda muito limitado. Praticamente nenhum desse tipo de informação é normalmente compartilhada em publicações de pesquisa, dificultando a análise na ausência de formulários e protocolos de consentimento disponíveis ao público (LYNCH *et al.*, 2017).

Nesse cenário, novas políticas decorrentes de novos regulamentos que promovem maior acesso do público aos documentos de pesquisa regem a base de dados de estudos clínicos Clinicaltrials.gov, uma das mais relevantes no mundo, que exige dos pesquisadores e possibilita acesso aberto a publicação deste grupo de registros (Protocolos de pesquisa, TCLE, Relatórios de pesquisa, entre outros) (LYNCH *et al.*, 2017).

De fato, o movimento do acesso livre à informação científica, com marco temporal na Declaração de Budapest no ano de 2002 (BUDAPEST, 2002) veio, de forma crescente, ampliando as discussões para o acesso aberto aos dados de pesquisa e, mais recentemente, o acesso aos dados produzidos por estudos clínicos. Iniciativas como o OpenTrials (2007) que é uma infraestrutura de informação que objetiva aumentar a transparência e aprimorar o acesso à pesquisa, testemunham esse esforço, mesmo que se reconheça que há ainda um longo caminho pela frente.

Para atender ao objetivo central da pesquisa, qual seja buscar identificar na literatura científica como os estudos clínicos sobre Chikungunya têm conduzido seus processos de adesão e o acompanhamento dos participantes, foi conduzida uma revisão de escopo.

Ou seja, a revisão tem o intuito de reunir evidências existentes e emergentes de fontes heterogêneas, examinar as evidências de qualquer tipo de metodologia de pesquisa para fornecer uma visão geral da forma como os estudos clínicos foram conduzidos, mas especificamente para conhecer e mapear o processo de adesão e o acompanhamento dos participantes nos estudos clínicos do Chikungunya (DIJKERS, 2015).

7.1. PROTOCOLO DE REVISÃO

Para garantir que os métodos da revisão de escopo fossem reproduzíveis, transparentes e consistentes, a estrutura, o instrumento e o formulário desenvolvido da presente revisão basearam-se no protocolo da revisão de Waddell *et al.*, (2016). Esse protocolo consta das seguintes dimensões: a pergunta da revisão, os resultados esperados, as responsabilidades da equipe da revisão, a estratégia de busca, as bases de dados selecionadas, as estratégias para a verificação das buscas, o instrumento de relevância, a caracterização do estudo, a gestão da revisão, os métodos para a análise de dados, o formulário de relevância e o formulário de caracterização dos dados.

7.2. PERGUNTA DE PESQUISA DA REVISÃO

A pergunta é: Como é realizado o processo de adesão e o acompanhamento dos participantes nos estudos clínicos sobre Chikungunya

7.3. BUSCA DE ESTUDOS E DOCUMENTOS RELEVANTES

Foram utilizadas três etapas de busca para incluir tanto o maior número de estudos clínicos relacionados a pergunta da pesquisa quanto o maior número de documentos de pesquisa relacionados a cada uma desses estudos. Procurou-se que estas etapas atuassem de forma sinérgica e complementar: a) busca nas bases de dados bibliográficas, b) nas bases de dados de registros de ensaios clínicos e c) busca em fontes complementares.

Para a definição do período de cobertura da revisão, consideram-se os resultados da revisão de Mascarenhas *et al.*, (2018), que analisou a produção científica de Chikungunya desde 1950. A referida revisão apontou o crescimento desta literatura a partir de 2010. Por esse motivo o período de estudo da presente revisão correspondeu de 2010 – 2020.

7.4. SELEÇÃO DAS FONTES DE BUSCA

Primeiramente, foram selecionadas as seguintes bases de dados de registros de estudos clínicos, esta seleção foi realizada com base no trabalho de Waddell *et al.*, (2016):

- CLINICAL TRIAL.GOV, é a maior base de dados de ensaios clínicos gerenciado pela Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA.
- EU CLINICAL TRIALS REGISTER, é o Banco de Dados de Ensaios Clínicos Europeu.
- ReBEC é o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos gerenciado pela Fiocruz.
- WHO ICRTTP é a plataforma de registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS), que compreende um grande número de bases de dados de registros.

Em segundo lugar, foram selecionadas as seguintes bases de dados bibliográficas, a seleção foi realizada com base no trabalho de Martinez-Silveira *et al.*, (2015).

- GLOBAL HEALTH, é uma base de dados sobre dados de saúde pública mundial incluída na plataforma CABI, disponível no Portal de Periódicos da CAPES.
- MEDLINE-PubMed, é a base de dados bibliográfica da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos, de acesso gratuito.
- CINAHL, é a base de dados internacional de informação científica em Enfermagem, disponível no Portal de Periódicos da CAPES.
- EMBASE, é uma base de dados bibliográfica sobre biomédica e farmacologia de acesso através de assinatura pela Fiocruz.
- COCHRANE CENTRAL REGISTER DE ENSAIOS CONTROLADOS (CENTRAL) é um banco de dados que contém detalhes de artigos de ensaios controlados e outros estudos de intervenções de saúde. Disponível no Portal de Periódicos da CAPES.

7.5. ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Para a busca em bases de dados de registros de ensaios clínicos pensou-se em garantir que a estratégia abrangesse o maior volume de estudos sobre o assunto, e, para tanto, o termo "Chikungunya" foi inserido como palavra-chave única. A inclusão na estratégia de busca de um só termo relacionado à doença e ao vírus do Chikungunya, relaciona-se também com as limitações tecnológicas identificadas para realizar estratégias de buscas robustas nessas plataformas. As limitações foram tantas que se fez necessária a extração manual dos estudos nas bases de dados ReBEC e EU CLINICAL TRIALS REGISTER.

Para a busca nas bases de dados bibliográficas foi feita uma estratégia que incluiu os termos do vocabulário controlado (MESH para o PubMed), relacionados com o nome da doença e do agente emergente, e termos relacionados com os tipos de estudos clínicos e os documentos de pesquisa existentes, além dos termos livres sobre os mesmos assuntos. A estratégia de busca bibliográfica desenvolvida para a PubMed é descrita a continuação, e para as demais bases de dados foi feita uma adaptação desta estratégia:

Estratégia de busca bibliográfica

"Chikungunya Fever"[Mesh] OR "Chikungunya virus"[Mesh] OR
Chikungunya[Title/Abstract]

AND

"Clinical study"[Publication Type] OR "Observational Study" [Publication Type] OR
"Clinical Trial" [Publication Type] OR "Clinical Trial Protocol" [Publication Type]

As buscas foram realizadas na segunda semana do mês de março de 2020 e foram reexecutadas a primeira semana do mês de novembro de 2020, imediatamente antes da análise final, estudos posteriores recuperados foram incluídos.

7.6. BUSCA COMPLEMENTAR

Posteriormente realizaram-se buscas manuais de outras revisões do mesmo tema, assim como das listas de referência das publicações e dos registros dos estudos clínicos selecionados. A busca complementar realizada de forma exaustiva garantiu que não fora

perdida a publicação ou o documento de pesquisa eventualmente não recuperado pelas estratégias de busca.

Adicionalmente, realizou-se uma busca complementar por autor e pelas referências dos resumos de trabalhos apresentados em congressos, posters de congressos e relatórios semanais epidemiológicos de morbidez e mortalidade do CDC, que foram recuperados na busca bibliográfica. Cabe destacar que estes últimos documentos, foram excluídos da presente revisão por não oferecerem informação adequada devido à curta extensão, como o caso dos resumos de trabalhos de congresso.

. Esta busca complementar recuperou algumas publicações de literatura primária revisada por pares referentes às pesquisas descritas nos tipos de documentos excluídos.

Ao realizar revisões, muitas vezes é necessário selecionar artigos adicionais para obter informação mais completa sobre um determinado estudo, que permita construir uma visão mais ampla de como os estudos foram conduzidos. A literatura das pesquisas clínicas representa um caso extremo dessa situação.

As duplicatas foram removidas manualmente e cotejados os resultados.

7.7. SELEÇÃO DOS ESTUDOS: CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Instrumento de relevância

Um instrumento de relevância foi desenvolvido *a priori* para confirmar a importância da publicação, registro ou documento de acordo com o objetivo e a pergunta da revisão desta revisão. Foram revisados os títulos, os resumos e palavras-chave das publicações, e o documento completo dos registros das pesquisas clínicas potencialmente relevantes.

A pesquisa primária foi definida como pesquisa original, quando os autores geraram e relataram suas próprias pesquisas. Os registros dos estudos clínicos e os artigos de pesquisa primária revisada por pares foram considerados relevantes se abordassem um ou mais aspectos da questão da pesquisa. Os estudos clínicos do Chikungunya realizados em humanos que dentro de suas etapas de pesquisa realizaram um processo de adesão com os participantes dos estudos foram incluídos. Foram excluídas as pesquisas clínicas realizadas com amostras ou órgãos doados, devido a não realização do processo de adesão nesses estudos.

As pesquisas primárias relevantes onde os participantes investigados eram profissionais da saúde foram excluídas, pois o foco desses estudos está relacionado com sistemas e serviços de saúde, e protocolos clínicos, o que não era objeto da presente revisão.

As publicações de pesquisa secundária (revisões) relevantes que abordaram como temas principais de revisão, as pesquisas primárias relevantes de acordo a pergunta da revisão ou o desenvolvimento de vacinas contra o vírus do Chikungunya, complementaram os achados de estudos originais.

Apenas artigos em inglês, espanhol e português foram incluídos.

As seguintes opções compreendem o instrumento de relevância, e, a partir da sua utilização foram verificados os critérios de inclusão e exclusão dos registros, documentos e artigos potencialmente relevantes.

Opções

Sim cumpre com os critérios de inclusão

- Pesquisas primárias relevantes de Chikungunya em qualquer etapa da pesquisa que já tenham publicado ou disponibilizados algum documento de pesquisa para análise.
- Revisões sobre vacinas e pesquisas primárias relevantes sobre Chikungunya.
- Pesquisas primárias ou revisões relevantes em inglês, espanhol ou português

Não cumpre com os critérios de inclusão

- Pesquisas primárias relevantes onde os participantes investigados sejam profissionais da saúde.
- Pesquisas primárias relevantes realizadas com amostras ou órgãos doados.
- Pesquisas primárias ou revisões relevantes que incluem outros microorganismos além do CHIKV.
- Outras revisões de Chikungunya não relacionadas à pergunta da pesquisa.
- Diretrizes, alertas, relatórios epidemiológicos, boletins de vigilância ou notícias sobre Chikungunya.
- Artigo de jornal ou de revista sobre Chikungunya.

- Comentários, cartas, resumos de conferências ou posters de congresso.

7.8. EXTRAÇÃO DOS DADOS

7.8.1. Extração dos dados gerais

Para a extração dos dados, foi elaborado *a priori* um formulário de 10 perguntas para confirmar a relevância dos estudos, a utilidade dos dados e a extração das características gerais dos estudos selecionados (Apêndice 1).

A extração dos dados foi realizada a partir do registro completo do estudo clínico, os documentos de pesquisa e o artigo completo da publicação.

As categorias estabelecidas na primeira pergunta: —Qual é o foco principal dos objetivos e os resultados do estudo? foram adaptadas a partir do trabalho de Waddell *et al.*, (2016) e posteriormente consultadas com um epidemiologista. Os estudos foram categorizados a partir da análise do objetivo principal e dos resultados do estudo.

A segunda pergunta, —Em que idioma o estudo é publicado? foi respondida considerando o idioma em que foi registrado esse dado na citação na base de dados extraído.

Para a pergunta três: —O ano de publicação considerado para os registros clínicos foi a data do registro na base de dados dos estudos clínicos.

Para responder à pergunta quatro —Qual é o identificador do estudo clínico? a busca do código de identificação fornecido para cada estudo nas bases de dados de registros de pesquisas clínicas, foi realizada no resumo, introdução e metodologia do artigo publicado.

Para a pergunta cinco: —Qual é o tipo de financiador do estudo? foram definidas cinco categorias a partir de duas características dos financiadores: financiamento público de instituições nacionais, financiamento público de instituições estrangeiras, financiamento privado de instituições nacionais, financiamento privado de instituições estrangeiras e organização internacional. A primeira característica baseou-se se o financiamento deriva de setor público ou privado, e a segunda, se o financiamento provém de instituições nacionais, estrangeiras ou organizações internacionais. Para a categorização da informação, foi necessário pesquisar sobre a natureza de cada um dos financiadores informados em cada estudo.

A pergunta seis —Qual é o tipo de estudo clínico? foi respondida a partir da informação contida em cada uma das referências selecionadas.

O status do estudo mencionado no registro nas bases de dados de registros de pesquisas clínicas considerou-se para responder à pergunta sete: —Qual é o status do estudo? Esta informação foi atualizada no dia 31 de dezembro de 2020.

As categorias estabelecidas na pergunta oito: —Em que país e continente o estudo foi realizado? baseou-se no trabalho de Waddell *et al.*, (2016) que utiliza o modelo de seis continentes, definindo a Oceania como Austrália e considerando América central e o Caribe como parte do América do Sul. A partir desta informação determinou-se o número total de países onde foram realizadas as pesquisas de Chikungunya, a informação sobre os países que compreendem cada continente foi especificada no Apêndice 2.

As categorias da pergunta nove: —Que tipo de documento é este artigo? foram definidas também a partir do trabalho Waddell *et al.*, (2016). Os estudos foram categorizados a partir da definição de cada um dos tipos de documentos incluídos.

A pergunta dez: —Existe uma relação entre os registros e as publicações dos estudos selecionadas? responde-se a partir dos dados extraídos na pergunta quatro. Os resultados da pergunta quatro permitiram estabelecer a relação entre as publicações e os registros das pesquisas clínicas e vice-versa, além de permitir o agrupamento dos diferentes tipos de documentos publicados para uma mesma pesquisa. Os estudos resultantes deste agrupamento foram os examinados na etapa de análise de dados relacionados à pergunta da revisão.

É importante mencionar que uma pergunta do formulário teve que ser eliminada ante a dificuldade para a categorização dos dados, devido à ausência da informação e a falta de padronização dos dados. A pergunta estava relacionada com o tipo de desenho de estudo implementado em cada pesquisa selecionada. Devido à falta de padronização na abordagem metodológica utilizada em cada pesquisa, a descrição do desenho do estudo foi muito variada. Uma grande parte dos estudos que informaram o desenho, geraram uma multiplicidade de resultados que dificultou uma categorização simples, por outro lado um alto número de estudos não mencionou o desenho abordado. Por esses motivos, foi excluída esta pergunta do questionário.

7.8.2. Extração dos dados relacionados à pergunta da revisão

Para o mapeamento dos dados relacionados à pergunta da revisão, foi elaborado um questionário aberto de catorze perguntas elaboradas *a priori*, que permitiu identificar a informação relevante das diferentes fontes selecionadas segundo o objetivo da revisão. Por meio das catorze perguntas do questionário, buscou-se construir o possível cenário que envolve os participantes ao longo de uma pesquisa onde foi realizado um processo de adesão (Tabela 1).

Tabela 1 - Questionário aberto relacionado à pergunta da revisão.

Perguntas do questionário relacionado a questão-chave	
1	Menciona-se o local onde os estudos foram realizadas?
2	Mencionam-se dados demográficos sobre os participantes da pesquisa?
3	Mencionam-se detalhes sobre a equipe responsável do processo de adesão e o acompanhamento dos
4	Como garantiram a proteção dos participantes na pesquisa?
5	Menciona-se se os participantes foram informados sobre os possíveis riscos e efeitos colaterais que os envolveram ao longo do estudo?
6	Menciona-se se foram explicados os possíveis benefícios oferecidos aos participantes do estudo?
7	Quais foram as intervenções realizadas aos participantes durante o estudo?
8	Quantos participantes foram inscritos no estudo?
9	Qual foi a duração do estudo?
10	Menciona-se se o estudo estava relacionado com alguma emergência epidemiológica?
11	Qual foi a taxa de abandono dos estudos?
12	Menciona-se se os resultados do estudo foram compartilhados com os participantes? Caso sim, de que forma?
13	Mencionam-se detalhes sobre o processo de adesão e do acompanhamento do estudo?
14	Quais foram as limitações mencionadas no estudo, relacionadas com o processo de adesão e o acompanhamento dos participantes?

Fonte. Elaboração própria

A elaboração das perguntas baseou-se em duas fontes de informação. A primeira derivou da leitura dos próprios estudos selecionados no processo de extração dos dados gerais, mapeando assim, os dados mencionados nas diferentes referências relacionadas à pergunta da revisão. A segunda fonte de informação, foi a lista das perguntas frequentes que os participantes costumam realizar aos responsáveis das pesquisas, antes de assinar o TCLE segundo o site do Clinicaltrials.gov, a maior base de dados de ensaios clínicos gerenciado pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (CLINICAL TRIALS, 2019).

Por meio do questionário aberto buscou-se entender os cenários em que estão inseridos os participantes ao longo dos estudos clínicos do Chikungunya, por esse motivo as perguntas levantadas procuraram examinar detalhes das diferentes etapas da pesquisa.

A extração dos dados por meio do questionário aberto só foi aplicada aos estudos de relevância confirmada que disponibilizaram documentos de pesquisa ou artigos publicados, além do registro nas bases de dados dos estudos clínicos.

Após a extração dos dados, foi desenvolvida a categorização das respostas de cada uma das perguntas do questionário, para sua posterior análise e apresentação (Apêndice 2).

Todas as etapas da revisão de escopo, desde a seleção de relevância até a extração de dados, foram conduzidas no Google Sheets. O formulário de relevância e o questionário aberto foram realizados no Google Forms, os dados coletados nos formulários de Google Forms foram automaticamente exportados no Google Sheets, onde foram formatados e analisados descritivamente para facilitar a categorização, a discussão e a realização dos gráficos. Os gráficos foram realizados no Power BI desktop.

7.9. ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Através da ordem das perguntas do questionário buscou-se fornecer um resumo lógico e descritivo dos resultados alinhados com o objetivo e a pergunta da revisão. A ordem das perguntas coincidiu com as etapas da pesquisa clínica, desde seu início até sua finalização. Estratégias de adesão (Pergunta 1 e 2), Processo de adesão (3 e 4) e, Comunicação do TCLE (Pergunta 4, 5 e 6), Execução do estudo (Perguntas 7,8 e 9), Acompanhamento dos participantes (Pergunta 9, 10 e 11) e o Compartilhamento dos resultados da pesquisa (Pergunta 12). Por meio das perguntas 13 e 14 conhecem-se detalhes relacionados ao processo de adesão, o acompanhamento e as limitações relacionadas as etapas ao longo da pesquisa.

As respostas conseguidas por meio do questionário aberto foram agrupadas segundo categorias para apresentação dos resultados (Apêndice 3). Considerando a natureza das perguntas 13 e 14, determinou-se a não categorização dos resultados destas perguntas, elaboraram-se duas tabelas com os resultados destas (Tabela 4 e 5).

As tabelas e os gráficos produzidos na etapa de protocolo da revisão para a apresentação dos resultados e das descobertas relevantes para a pergunta da revisão foram aprimoradas na fase de análise dos resultados, levando em conta o conhecimento adquirido com cada um dos estudos selecionados ao longo da revisão. Como é mencionado no Manual do Joanna Briggs Institute (2015), traçar os resultados pode ser um processo iterativo pelo qual as tabelas e os gráficos foram continuamente atualizados conforme o decorrer da revisão.

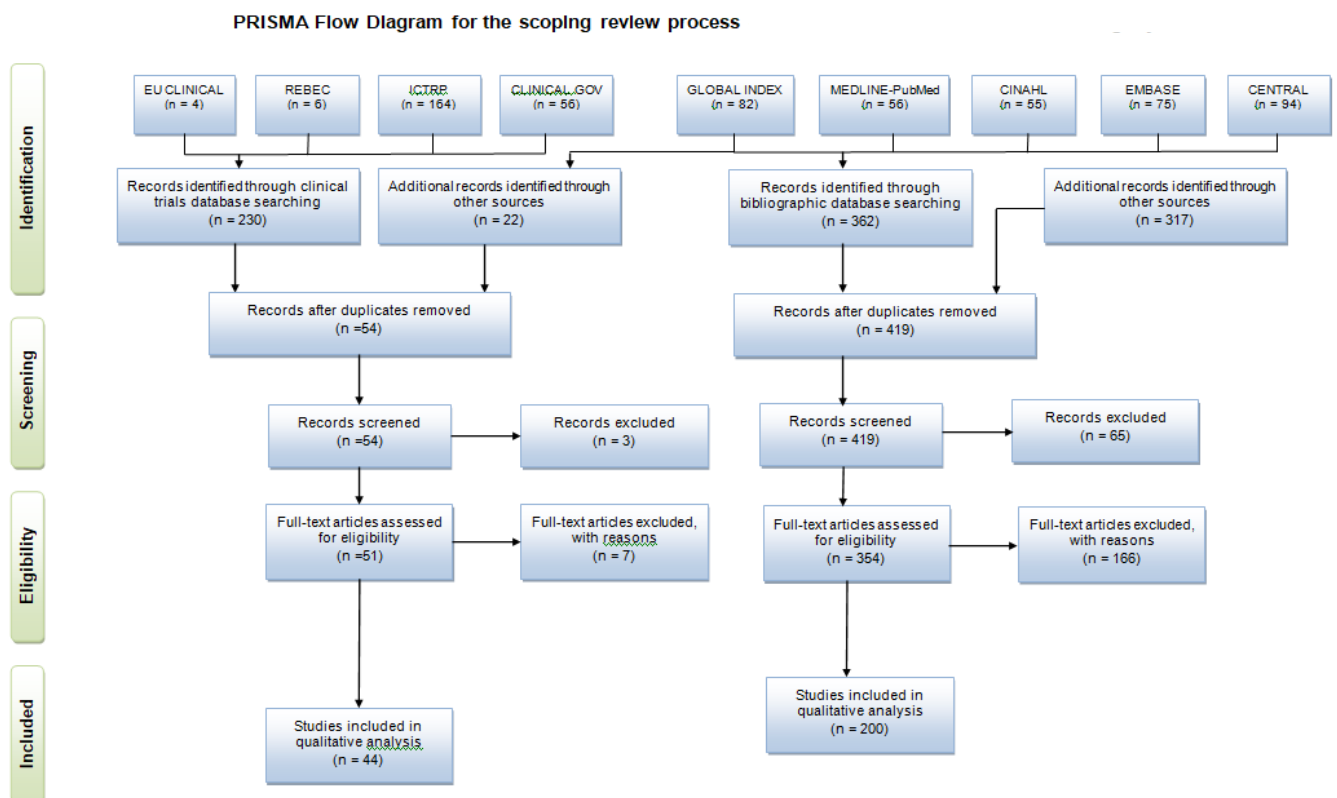
Os resultados e as categorias apresentadas nos gráficos e nas tabelas foram relacionados de forma isolada e conjunta com o objetivo e a pergunta da revisão.

8. RESULTADOS

8.1. Estatísticas das características gerais

As buscas realizadas retornaram com 54 registros oriundos das bases de dados de registros e 419 resumos oriundos das bases de dados bibliográficas, totalizando 473 resumos e registros que, após a seleção (Elegibility), resultou em um total de 244 publicações e documentos de pesquisa relevantes para a pergunta da revisão, 44 deles provindo das bases de registros (Apêndice 1) e 200 das bases bibliográficas (Figura 3), nos idiomas inglês, espanhol e português. Seguiu-se a etapa de obtenção dos documentos completos (Included).

Figura 3. Fluxograma do processo da revisão de escopo



Fonte. Elaboração própria

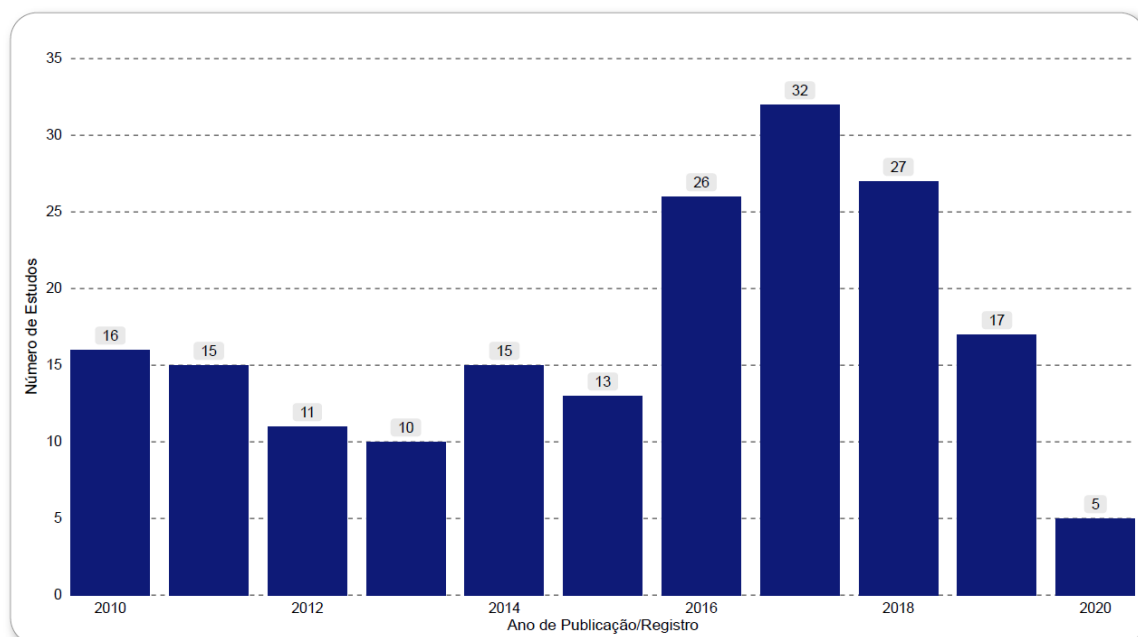
Após a seleção e obtenção das publicações e os documentos de pesquisa (244), esses foram agrupados em 187 estudos clínicos relevantes (Tabela 2). Para a análise das

características gerais do estudo os totais utilizados foram os 187 estudos clínicos e os 244 documentos recuperados.

No período estudado a produção científica teve pouca variação entre os anos 2011 e 2015, a partir do que se observa um movimento de crescimento expressivo, o que coincide com a re-emergência do vírus Chikungunya nas Américas, em 2015 (Figura 4).

A maior produção científica foi registrada no ano 2017, com 17.1% (32/187) do total (Figura 4) e a maioria das revisões relevantes para a pergunta da pesquisa, foram publicadas entre 2016 e 2018 em 67.5% (25/37) dos casos. As características gerais dos documentos incluídos estão descritas na Tabela 2. A maioria dos documentos incluídos foram revisados por pares em 77% (188/244), documentos de pesquisa em 23% (56/244) e em inglês em 95,0% (232/244) dos casos. 4.9% (12/244) documentos estavam em outros idiomas, 1.6% (4/244) espanhol e 3.3% (8/244) inglês/português.

Figura 4. Estudos clínicos Chikungunya 2010 – 2020



Fonte. Elaboração própria

Atualmente, o maior corpo de pesquisa no Chikungunya é da Ásia com 72 estudos, seguido por Latinoamérica com 42, América do Norte com 34, África com 26, Europa com 14 e Australásia com 3 pesquisas. A soma total de estudos nos dados anteriormente apresentados é maior que 187, devido a que alguns estudos multicêntricos selecionados foram realizados

em mais de um país, aumentando assim, de forma indireta o número de pesquisas por continente. Foram 45 países que realizaram pesquisas clínicas do Chikungunya entre 2010 – 2020. Esta informação foi extraída considerando o país local onde foram realizadas as pesquisas, sem levar em conta a procedência dos autores ou dos financiadores do estudo.

Os estudos compreenderam principalmente cinco categorias de assuntos a partir da análise do seu objetivo principal e dos seus resultados: epidemiologia do Chikungunya (vigilância, surtos e fatores de risco) em 38% (71/187), história natural da Chikungunya (caraterísticas clínicas e complicações) em 23.5% (44/187), estudos de tratamento da Chikungunya (intervenções como medicação, novas abordagens) em 12% (23/187), prevenção (Vacinas) em 10% (18/187) e patogênese (processos e mecanismos biológicos) em 8% (15/187) dos casos. Há poucos relatos na literatura primária sobre qualidade de vida, apenas 6% (11/187) e testes de diagnóstico, que somaram 2.5% (5/187). Estes resultados se alinham com os mencionados na revisão de Mascarenhas *et al.*, (2018) ao referir que a área de foco pesquisada mais extensivamente foi a epidemiologia de Chikungunya, com 40% dos estudos, e o tratamento para Chikungunya em humanos com (12%) dos estudos, seguido pelas pesquisas em diagnóstico com 7%.

Os estudos mencionaram principalmente cinco tipos de financiadores: financiamento público de instituições nacionais em 73 dos estudos, financiamento público de instituições estrangeiras em 34, financiamento privado de instituições nacionais em 20, financiamento privado de instituições estrangeiras em 16, Organização Internacional em 12 dos estudos. O número de estudos que não informaram os financiadores foi consideravelmente alto, totalizando o quantitativo de 37, assim como estudos que mencionaram não ter recebido nenhum tipo de financiamento, em 20 estudos. A soma total de pesquisas registradas no dado anteriormente descrito é maior de 147, devido a que em alguns estudos foram informados até três tipos de financiadores diferentes, aumentando dessa forma os resultados por tipo de financiador.

A maioria dos estudos implementaram desenhos de tipo observacional, no percentual de 79% (147/187), enquanto 21% (40/187) abordaram desenhos de estudos de tipo experimental. Evidenciou-se uma diferença significativa no tipo de estudo das pesquisas publicadas em artigo e as inscritas nos registros de estudos clínicos. A maioria das pesquisas publicadas em artigo foram de tipo observacional (140/147) e a maioria das pesquisas inscritas nas bases de dados de registros de estudos clínicos corresponderam a estudos de tipo experimental (29/40).

Em torno da metade (17) dos estudos registrados nas bases de dados dos registros, encontravam-se em estado finalizado, 14 estavam em andamento, e 5 em estado suspenso ou desconhecido.

Os tipos de revisões incluídas foram três: revisão de literatura com o percentual de 59% (22/37), revisão sistemática com 30% (11/37) e revisão sistemática e meta-análise, com 11% (4/37) dos casos. Todos estes dados estão sumarizados na Tabela 2, a seguir.

Tabela 2. Características gerais dos documentos da revisão

Categoria	Conta
Tipo de documento	
Primario - Revisado por pares	151
Documentos de pesquisa	56
Registro de estudos clínicos	44
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	7
Protocolo do estudo	4
Planos de Análise Estatística	1
Revisões	37
Revisão de Literatura	22
Revisão Sistemática	11
Revisão Sistemática e Meta-análise	4
Idioma dos documentos	
Inglês	232
Inglês - Português	8
Espanhol	4
Data de publicação/registro do estudo	
2010	16
2011	15
2012	11
2013	10
2014	15
2015	13
2016	26
2017	32
2018	27
2019	17
2020	5
Pesquisas por continente	
Ásia	72
América Central/América do Sul/Caribe	42
América do Norte	34
África	26
Europa	14
Australásia	3
País do estudo	
No. Países	45
Categoria de assunto	
Epidemiologia	71
Historia Natural	44
Tratamento	23
Prevenção (Vacinas)	18
Patogênese	15
Qualidade de vida	11
Diagnóstico	5
Financiadores das pesquisas	
Financiamento público de instituições nacionais	73
Não Informado	37
Financiamento público de instituições não nacionais	34
Financiamento privado de instituições nacionais	20
Nenhum	20
Financiamento privado de instituições não nacionais	16
Organização Internacional	12
Desenho de estudo	
Estudo observacional	147
Estudos publicados	140
Estudos registrados	7
Estudo experimental	40
Estudos registrados	29
Estudos publicados	11
Relação registro/publicação do estudo	8/187
Estado do registro do estudo	
Estudos registrados	36
Finalizados	17
Em andamento	14
Encerrado/Suspendidos/estado desconhecido	5

Fonte. Elaboração própria

8.2. Estatísticas do questionário aberto associado à pergunta da revisão

Para a análise desta etapa, o total utilizado foi de 151 estudos clínicos dos 187 agrupados, uma vez que nesses 151 foi possível recuperar as correspondentes publicações ou documentos de pesquisa, além do registro do estudo, permitindo a análise relacionada à pergunta da revisão. As características gerais relacionadas à pergunta da revisão estão descritas na Tabela 3.

De acordo com as 151 pesquisas relevantes analisadas, a região rural foi a mais atingida pelos surtos de Chikungunya em 60% dos casos. Os locais onde mais frequentemente realizaram os estudos, em ordem decrescente foram, o ambiente hospitalar 29% (44/151), atendimento ambulatorial 26% (40/151), pesquisa domiciliar 26% (40/151), pesquisa telefônica ou por correio 8% (12/151) e UTI 1% (2/151). Deve-se considerar que 17% (25/151) dos estudos não informaram o local.

Em relação aos participantes inscritos nos estudos, a maioria das pesquisas não indicaram um grupo etário específico para a inclusão, representando 60% (90/151). As faixas etárias mais mencionadas em ordem de frequência foram adultos-jovens (20 a 44 anos) e adultos de meia-idade (45 a 59 anos) em 27% (41/151), adolescentes (12 a 19 anos) em 15% (23/151), apenas adultos jovens em 9% (13/151), crianças e neonatos em 11% (17/151) dos casos.

Com relação à condição de saúde dos participantes no momento da inscrição nas pesquisas, 79% (119/151) dos estudos indicaram como critério de inclusão, pacientes com diferentes relações com a doença Chikungunya. Os participantes como caso suspeito sem considerar a fase da doença foram mencionados em 41% (62/151) dos estudos, com diagnóstico confirmado de Chikungunya na fase aguda em 36% (54/151), participantes com diagnóstico confirmado em fase crônica em 23% (35/151) das pesquisas. As outras condições de saúde consideradas nos critérios de inclusão distribuíram-se de maneira mais uniforme entre as pessoas consideradas saudáveis em relação a Chikungunya 14.5% (22/151) e a população geral, grupo que incluiu aos moradores dos locais pesquisados, 18.5% (28/151). Um aspecto importante a mencionar, foi a frequência em que o histórico de doenças reumáticas inflamatórias preexistentes foi considerado como um critério de exclusão nos estudos que inscreviam pacientes na fase crônica da doença, por cada 3.5 estudos 1 mencionava aquele critério, 4 estudos incluíram mulheres grávidas junto com seus filhos.

A maior parte dos estudos não informou as dimensões relacionadas à equipe responsável pelo processo de adesão e o acompanhamento nas pesquisas realizadas, o que somou o percentual de 67.5% (102/151). Quando mencionadas, a equipe de saúde que inclui todos os profissionais de saúde foi relatada em 17% (26/151) dos estudos; entrevistadores ou voluntários locais treinados em 11.5% (17/151), e pesquisadores do estudo ou de campo em 10.5% (16/151) dos estudos.

A maioria dos estudos mencionaram a aprovação da pesquisa por parte de um Comitê de ética, somando o percentual de 71% (107/151). Somente 7% (11/151) dos estudos informaram que não foi necessária a apresentação do estudo a um Comitê, em relação às características da pesquisa ou por sua relação com uma resposta de emergência de saúde pública. Em referência a apresentação do TCLE aos participantes, 77% (119/151) dos estudos declararam ter informado, 44% (67/151) de forma escrita, 20% não especificaram de que maneira o apresentaram, 10% (16/151) de forma oral, 3% (5/151) de forma oral e escrita, e 21% (32/151) dos estudos não referiram a apresentação do TCLE. Apesar da maioria dos estudos ter submetido à aprovação por um Comitê de Ética (71%) e de que tenham apresentado o TCLE aos participantes (77%), só o 5% (7/151) dos estudos confirmaram ter informado os benefícios do estudo ao participante, 3% (4/151) confirmaram a explicação dos riscos e possíveis efeitos colaterais da pesquisa, e unicamente 1% (1/151) dos estudos selecionados mencionaram o compartilhamento dos resultados com os participantes. Em relação aos benefícios e aos riscos dos estudos, esperava-se poder analisar aquela informação no TCLE e os protocolos de pesquisa dos estudos selecionados, dado que a maioria dos estudos analisados não disponibilizou os documentos de pesquisa mencionados, aqueles dados foram revisados nos artigos publicados em revista.

No contexto dos benefícios informados, 4.6% (7/151) dos estudos não mencionaram se os participantes foram informados sobre os mesmos, porém descreveram nos estudos a disponibilização sem custo de tratamento, cuidados, acompanhamento, suporte ou controle de vetores nas casas dos participantes.

As intervenções e os procedimentos realizados, envolvendo participantes nas pesquisas, organizadas em ordem de frequência foram: o registro de dados sociodemográfico, clínicos, epidemiológicos, entre outros, em 88% (133/151) dos estudos; os testes imunológicos, os exames diagnósticos, laboratoriais e a coleta de amostra em 75% (113/151) dos casos; o exame físico em 40% (60/151), as entrevistas ou grupos focais em 34% (51/151), as consultas ao longo do estudo e outras formas de acompanhamento em 27% (41/151), a

administração de um tratamento medicamentoso ou um procedimento terapêutico em 13% (20/151), a administração de vacinas em 3% (5/151), as ações comunitárias de prevenção em 1% (2/151) e a internação em 0.5% (1/151) dos casos .

O número de participantes inscritos nos estudos teve uma alta variação relacionada aos diferentes tipos de estudos, 24% (36/151) dos estudos inscreveram até 100 participantes, 40% (61/151) até 500, 15% (23/151) até 1000, 11% (17/151) até 2000, 7% (10/151) até 5000, 3% (4/151) mais de 5000. É importante mencionar que na maioria dos estudos selecionados não foi possível identificar se o número de participantes inscritos informados correspondia aos participantes após ou antes da aplicação dos critérios de inclusão.

A maioria das pesquisas foi realizada durante um ano em 62% (94/151) dos casos, em 14% (21/151) num intervalo de 2 anos, em 9% (13/151) num período entre 2 e 6 anos e em 15% (23/151) dos casos não informaram a duração da pesquisa. Embora na maioria dos estudos analisados foi possível extrair esse dado, é importante ressaltar que não foi possível determinar se o período mencionado nos estudos se refere apenas ao período de execução do estudo ou se dentro do período mencionado considera-se também o período de acompanhamento dos participantes. Por falta de informação também não foi possível determinar com precisão o desenho de estudo de uma grande parte das pesquisas analisadas, em razão disso não foi possível relacionar os resultados entre o desenho e o período do estudo.

A metade dos estudos mencionou a realização da pesquisa no decorrer de uma epidemia ou um surto (76/151), 28% (43/151) a realizaram após e 22% (32/151) não informaram nenhuma relação com alguma emergência epidemiológica.

A taxa de abandono nos estudos foi difícil de determinar devido a que 54% (82/151) das pesquisas não forneceram os dados necessários para realizar o cálculo. Entre os 49 estudos que informaram os dados, em 24% (35/151) das pesquisas o abandono foi de até 25%, em 11% (16/151) das pesquisas foi de até 50%, e em 12% (18/151) das pesquisas a taxa de abandono foi de até 85%.

Todos estes dados estão sumarizados na Tabela 3, a seguir.

Tabela 3. Características gerais relacionadas com a pergunta da revisão

Categoria		Conta
Local do estudo		
	Ambiente hospitalar	(29%) 44
	Pesquisa domiciliar	(26%) 40
	Atendimento ambulatorial	(26%) 40
	Não informado	(17%) 25
	Região Afetada	(16%) 24
	Pesquisa telefônica/Correio	(8%) 12
	Área Urbana Afetada	(3%) 5
	UTI	(1%) 2
Dados Demográficos Participantes		
(Estado de saúde)		
	Participantes casos suspeitos	(41%) 62
	Pacientes com diagnóstico confirmado na fase aguda	(36%) 54
	Pacientes com diagnóstico confirmado na fase crónica	(23%) 35
	População geral	(18.5%) 28
	Pessoas saudáveis	(14.5%) 22
	Sem histórico de doenças reumáticas pré-existentes	(7%) 10
	Mulheres grávidas	(3%) 4
Dados Demográficos Participantes		
(Faixa etária)		
	Todas as faixas etárias	(60%) 90
	Adultos e idosos	(27%) 41
	Adolescentes	(15%) 23
	Adultos	(9%) 13
	Crianças	(8%) 12
	Neonatos	(3%) 5
Equipe responsável da adesão		
	Não informado	(67.5%) 102
	Equipe de saúde	(17%) 26
	Entrevistadores ou voluntários locais treinados	(11%) 17
	Pesquisadores do estudo/de campo	(10.5%) 16
Aprovação do Comité de ética		
	Sim	(71%) 107
	Não informado	(22%) 33
	Não necessária (Caraterísticas do estudo)	(5%) 8
	Não necessária (Resposta de emergência de saúde)	(2%) 3
Comunicação do TCLE		
	Sim. Escrito	(44%) 67
	Não informado	(21%) 32
	Sim. Não especificado	(20%) 31
	Sim. Oral	(10%) 16
	Sim. Oral e escrito	(3%) 5
Comunicação dos Riscos		
	Não, o estudo não o mencionou	(97%) 146
	Sim, o estudo o mencionou	(3%) 5
Comunicação dos Benefícios		
	Não, o estudo não o mencionou	(91%) 138
	Não mencionaram, porém ofereceram tratamento, cuidados, acompanhamento e controle de vetores.	(5%) 7
	Sim, o estudo o mencionou	(4%) 6

Fonte. Elaboração própria

Tabela 3. (Continuação) Características gerais relacionadas com a pergunta da revisão

Categoria		Conta
Intervenções realizadas no estudo		
	Registro de dados	(88%) 133
	Testes imunológicos, exames diagnósticos, laboratoriais e coleta de amostra.	(75%) 113
	Exame físico	(40%) 60
	Entrevistas/Grupo focal	(34%) 51
	Acompanhamento e consultas durante o estudo	(27%) 41
	Tratamento medicamentoso e procedimento	(13%) 20
	Administração de vacinas	(3%) 5
	Ações comunitárias de prevenção	(1%) 2
	Internação	(0.5%) 1
No. Participantes		
	Até 50	(12%) 18
	51 - 100	(12%) 18
	201 - 500	(21%) 32
	501 - 1000	(15%) 23
	1001 - 2000	(11%) 17
	2001 - 5000	(7%) 10
	Mais de 5000	(3%) 4
Período de realização do estudo		
	Menos de 1 mês	(6%) 9
	1 - 3 Meses	(23%) 35
	4 - 6 Meses	(16%) 24
	7 - 11 Meses	(17%) 26
	12 - 23 Meses	(14%) 21
	24 Meses ou mais	(9%) 13
	Não informado	(15%) 23
Relação com emergência		
	Estudo realizaado durante a emergência	(50%) 76
	Estudo realizado após da emergência	(28%) 43
	Não mencionaram relação com emergência	(22%) 32
Taxa de abandono		
	0 - 10%	(11%) 16
	11 - 25%	(13%) 19
	26 - 50%	(11%) 16
	51 - 75%	(7%) 11
	76 - 85%	(5%) 7
	Sem informação	(54%) 82
Compartilhamento dos resultados		
	Não informado	(99%) 150
	Sim, o mencionaram	(1%) 1

Fonte. Elaboração própria

8.3. ANÁLISE DOS RESULTADOS DOS ASPECTOS GERAIS DAS PESQUISAS

8.3.1. Acesso aos documentos de pesquisa

Para responder à pergunta desta revisão de escopo, recuperaram-se diferentes tipos de documentos de pesquisa como o próprio protocolo do ensaio clínico, o TCLE, o relatório de pesquisa, o plano estatístico, e o registro do estudo assim como os artigos revisados por pares que são as publicações de pesquisas primárias e secundárias. Em relação aos documentos de pesquisa, reconhece-se sua relevância como produto científico, pois estruturam em diferentes dimensões as pesquisas. Baseado nos dados recopilados e registrados nos documentos de pesquisa é que os resultados são publicados.

As bases de dados de registros de estudos clínicos, como recurso *na web*, fornecem aos pacientes, seus familiares, profissionais de saúde, pesquisadores e ao público geral, acesso fácil a informação sobre estudos clínicos (CLINICAL TRIALS, 2020). Na presente revisão, mostrou-se que entre as bases de dados bibliográficas e de registro selecionadas, existem grandes diferenças na interação do usuário com o uso dessas plataformas tecnológicas. Os procedimentos considerados para avaliar esta experiência basearam-se na etapa de buscas de evidências.

Com relação à elaboração de estratégias de buscas, à exportação de resultados e à gestão dos dados, as bases de dados bibliográficas mostraram ter uma infraestrutura tecnológica mais preparada e melhores práticas na gestão de dados, permitindo realizar estratégias de buscas mais complexas, exportação de resultados automáticos em diferentes formatos e apresentação de dados equivalentes entre as bases. Nesse sentido, o trabalho realizado nas bases bibliográficas tornou-se mais acessível, eficaz e transparente. Já as buscas nas bases de registros de estudos clínicos ofereceram algumas dificuldades como se verá no próximo item.

Compreendendo as infraestruturas como elementos dinâmicos, constituídas por processos que se adaptam às mudanças na prática, política, tecnologias e partes interessadas, evidencia-se a necessidade de que as diversas áreas de conhecimento continuem promovendo o compartilhamento dos dados através do aprimoramento dos sistemas de informação e a infraestrutura tecnológica (BORGMAN, 2015).

8.3.2. Registro dos estudos clínicos

Sabe-se que novas políticas decorrentes de novos regulamentos que promovem maior acesso do público aos documentos de pesquisa regem as bases de dados mais relevantes de estudos clínicos no mundo (LYNCH, 2017). O movimento para abertura dos dados tem transpassado a comunidade acadêmica e envolve também aqueles que a financiam. As agências de fomento estão cada vez mais engajadas no processo do compartilhamento dos dados de pesquisas e os pesquisadores financiados com recursos públicos estão na obrigatoriedade de disponibilizar todos os dados gerados no ciclo de vida da pesquisa quando finalizada.

Neste sentido, os resultados da revisão sobre os registros das pesquisas nas bases de dados de registros parecem contrapor algumas das práticas propostas do movimento da ciência aberta. O Comitê Internacional de Medicina Editores de Revistas (ICMJE) aponta que o registro do estudo antes da inclusão do primeiro participante é condição essencial para a publicação dos resultados do estudo (YIP; HAN; SNG, 2016) A taxa de registro das pesquisas clínicas selecionadas correspondeu a 23.5% (44/187) e das pesquisas analisadas nesta etapa a 5% (8/187). Além disso, apenas 3 documentos dos 244 selecionados na revisão foram recuperados na busca complementar nas bases de registros. É relevante esclarecer que apesar dos resultados anteriormente relatados, todas as bases de dados de registro selecionadas dispõem de infraestrutura tecnológica para depositar os documentos de pesquisa.

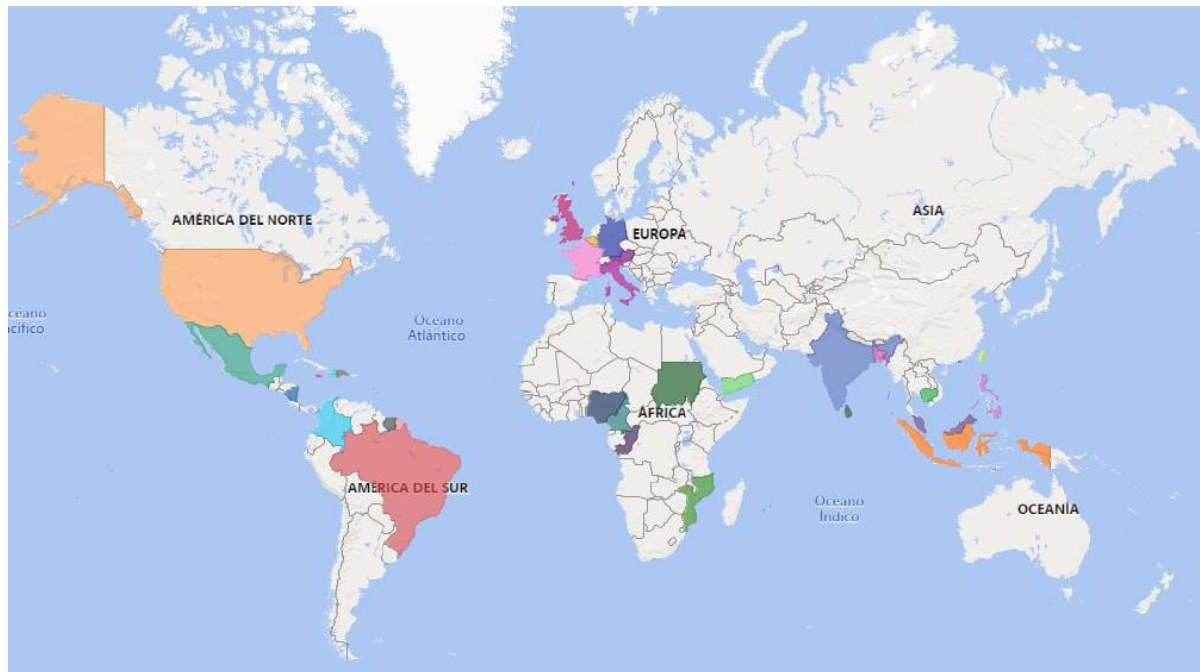
De acordo com a informação disponibilizada no Clinicaltrials.gov (2019), a maioria dos registros nessa plataforma corresponde a estudos experimentais. Com base nisso, evidencia-se que os resultados desta revisão suportam o anteriormente mencionado. A maioria das pesquisas selecionadas, que realizaram o registro nas bases de dados de registros de pesquisas, corresponde a estudos de tipo experimental, guardando uma proporção de 4:3, ou, para cada quatro estudos registrados, três são experimentais. Os resultados poderiam não ter coincidido com o mencionado, considerando-se que na presente revisão não foi incluído só o Clinicaltrials.gov, mas também as quatro maiores bases de registros do mundo.

Toda esta conjuntura faz refletir sobre a necessidade de garantir uma ciência aberta que possibilite e oriente novas práticas que permitam uma verdadeira transformação. Tratar os dados como produtos para ser compartilhados, requer mudanças nos métodos e práticas de pesquisa, declarar que os dados devem ser liberados não garante que o sejam (BORGMAN, 2015).

8.3.3 Emergências epidemiológicas e corpo de pesquisa

De acordo com o CDC (2018), o número de países com registro de casos do Chikungunya entre 1953 - 2018 correspondem a 113 no mundo. Considerando que atualmente a ONU (2007) reconhece 194 países, fica claro o caráter epidêmico do Chikungunya. A presente revisão de escopo mapeou que 45 países atingidos pela doença realizaram pesquisas relacionadas com o vírus e com a doença associada (Figura 5).

Figura 5. Mapa de distribuição do corpo de pesquisa CHIKV 2010 – 2020



Fonte. Elaboração própria

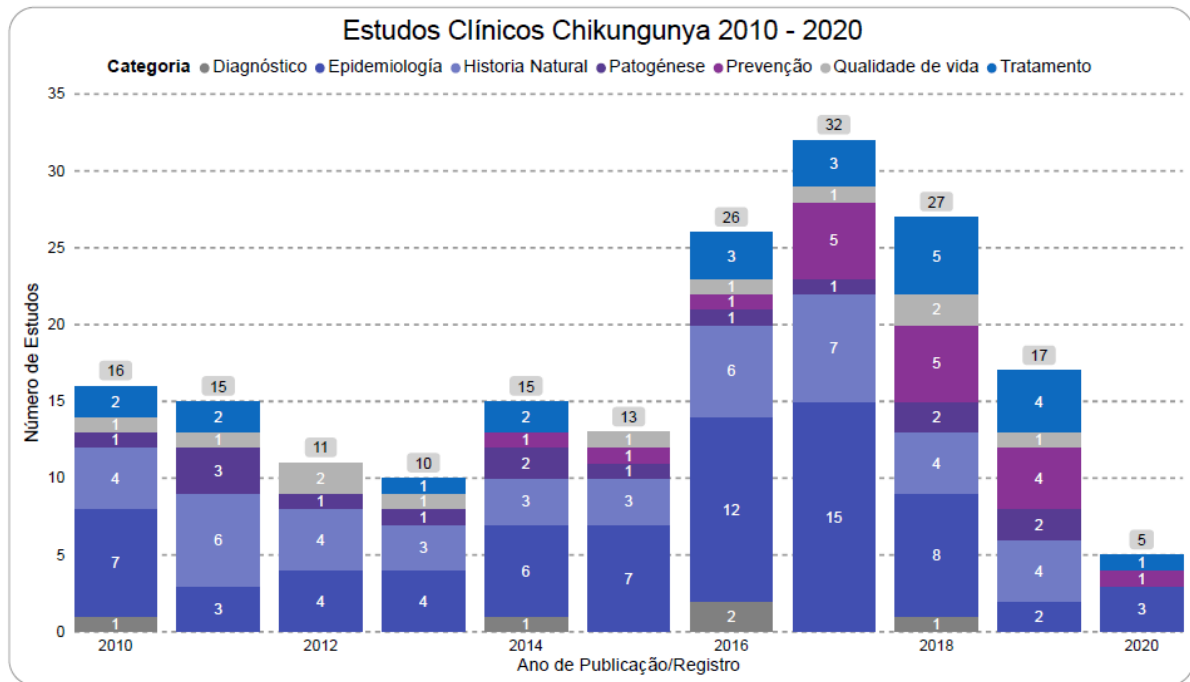
Evidenciou-se uma relação entre os países, maiormente atingidos pela epidemia do Chikungunya no período estudado e os países com maior número de pesquisas produzidas relacionadas ao tema, resultado este que corresponde com o apontado por Mascarenhas *et al.*, (2018). No geral, o interesse na pesquisa do CHIKV aumentou nas regiões, logo após a ocorrência de grandes epidemias (MASCARENHAS *et al.*, 2018). Na presente revisão a Índia reportou 51 pesquisas no período pós epidêmico da maior epidemia registrada no país entre 2007 – 2010 (CDC, 2016). Seguido por Reunião com 17 pesquisas realizadas em relação ao maior surto registrado na ilha com uma taxa de infecção de 63% da população (CDC, 2016). O terceiro é o Brasil com 17 pesquisas, após da epidemia na América iniciada no final do ano 2013 (CDC, 2016). Posteriormente, seguidos em número de pesquisas, estão a Colômbia e os Estados Unidos da América, com 13 pesquisas cada país.

A relação relatada anteriormente confirmou-se com outros dois resultados da presente revisão. O primeiro indica que a metade das pesquisas foram realizadas durante alguma emergência epidemiológica, e outro 25% realizadas após de acontecer o evento. O segundo resultado refere-se à produção científica por continentes, o maior corpo de pesquisa no período estudado relaciona-se com os continentes mais atingidos pela doença. Ásia, América Latina e América do Norte. O total de pesquisas relacionado com os dados anteriormente mencionados sobre a produção científica nos países é maior que 187, devido a alguns estudos registrarem a realização desses em mais de um país.

8.3.4. Tipos de estudos e categorias das pesquisas

A Figura 6, a seguir, apresenta uma síntese das categorias dos estudos sobre Chikungunya cobertos na presente revisão. O maior volume de pesquisas relaciona-se as pesquisas epidemiológicas. Estas pesquisas incluíram os estudos de vigilância, surtos, casos esporádicos, de incidência e prevalência e fatores de risco para o desenvolvimento da infecção. Cada um destes objetivos de pesquisa relaciona-se com as fases do Plano de Resposta de Saúde Pública frente Emergências Epidemiológicas indicadas pelos órgãos de referência internacionais, aquelas pesquisas procuram identificar os padrões, as causas e o controle dos distúrbios em grupos de pessoas (PAHO, 2011).

Figura 6. Estudos Clínicos do Chikungunya por categoria 2010 – 2020



Fonte. Elaboração própria

A primeira fase indicada no plano é fase de preparação, nesta busca-se fortalecer a vigilância, em razão de que seu principal objetivo é a detecção oportuna dos casos de Chikungunya. Sabe-se que a detecção precoce permite uma resposta e caracterização adequadas do surto, assim como da identificação das cepas circulantes. Observa-se na Figura 6 que os estudos epidemiológicos foram relatados em todo o período temporal analisado, o que pode se relacionar com dois contextos: o primeiro, a indicação dada no plano de emergência de manter os estudos epidemiológicos durante todo o evento, para monitorar as mudanças na transmissão do vírus do Chikungunya; e o segundo, a entrada do vírus e a duração do surto em todos os países foram diferentes (PAHO, 2011).

Com respeito, à fase de resposta inicial do plano de emergência é realizada uma investigação epidemiológica exaustiva, buscando rastrear o vírus, monitorar a incidência e prevalência em áreas afetadas, identificando os fatores de risco da infecção e as cepas que circulam do vírus do Chikungunya, situação possivelmente relacionada com a diversidade de tipos de estudos epidemiológicos achados na revisão (PAHO, 2011).

Uma vez introduzido o vírus a fase de resposta inicial finaliza e, começa a fase de transmissão mantida, período em que é diminuída paulatinamente a vigilância ativa e o número de testes, para evitar custos desnecessários em contextos de recursos limitados. Em

relação aos resultados da revisão, relata-se em diferentes pesquisas analisadas o não uso de testes imunológicos para o diagnóstico confirmatório do Chikungunya nos participantes do estudo pela falta dos mesmos em alguns casos de grandes surtos, ou pela priorização destes para a emergência (PAHO, 2011).

Nesta fase, os estudos de patogênese e de história natural da infecção ganham importância, fornecendo informação valiosa sobre como as doenças e a saúde progridem, e como os processos e mecanismos biológicos levam à doença. Nesse mesmo período, os estudos de caso e séries de caso também são altamente realizados por sua natureza, descrevendo as características clínicas de pacientes com manifestações não muito frequentemente descritas na literatura.

Conforme a epidemia vai avançando, os estudos de qualidade de vida começam a ser realizados, avaliando a severidade clínica em relação com o impacto da doença na vida dos pacientes, explorando maneiras de melhorar o conforto e a qualidade de vida de pessoas com doenças crônicas.

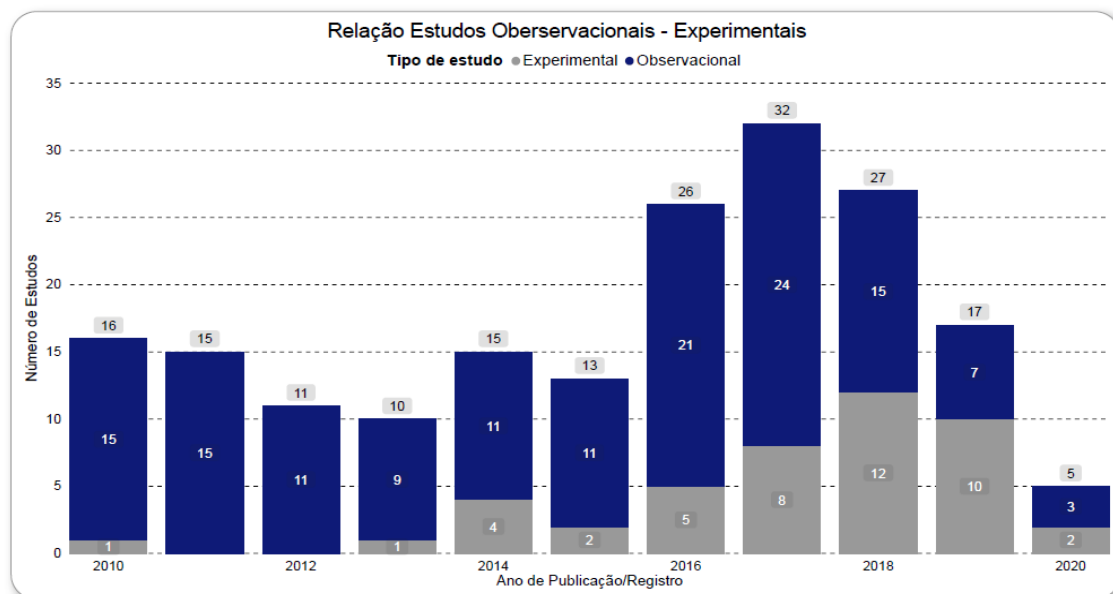
No contexto clínico, compreende-se que os estudos observacionais de tipo epidemiológico, história natural, patogênese, qualidade de vida, são os pilares para a elaboração de estudos observacionais de prevenção, diagnóstico e tratamento. Consequentemente os anteriores mencionados, levaram a realização de estudos experimentais para o desenvolvimento de novas intervenções, esses últimos são uma fonte de evidência muito importante ao permitir moldar constantemente as diretrizes e políticas estabelecidas (EMANUEL, *et al.*, 2004).

Em grande parte dos casos, estudar as necessidades de saúde locais não gerará necessariamente benefícios imediatos para as mesmas comunidades. No entanto, estudos que atendam às necessidades de saúde locais gerarão informação necessária para melhorar a saúde pública em longo prazo. Quando se garante que a informação é relevante para a população local, está se construindo a base de conhecimento necessário para gerar intervenções e políticas benéficas, sendo esse uma espécie de benefício em si para qualquer pesquisa (WEIGMAN, 2015).

Disponibilizar novos tratamentos, intervenções, testes, vacinas, entre outros, deve ser considerado uma prioridade de saúde, mas isso pode levar anos ou mesmo décadas no ritmo atual de progresso. A Figura 7, a seguir, mostra a relação entre a produção dos estudos observacionais e experimentais no contexto do Chikungunya. Não se espera que a produção

seja proporcional entre eles, considerando a natureza, os objetivos e o nível de complexidade que tem cada estudo, mas considera-se relevante levar em conta essa relação que permite evidenciar que todo esse conhecimento científico está traduzindo-se em benefícios para a sociedade. O achado de por cada 12 estudos observacionais produzidos, 1 estudo experimental é realizado, evidenciado na presente revisão, relaciona-se com o informado na revisão de Mascarenhas, *et al.*, (2018), por cada 21 estudos observacionais 1 estudo experimental é realizado.

Figura 7. Relação estudos observacionais e experimentais



Fonte. Elaboração própria

8.3.5 Chikungunya e o financiamento da pesquisa

No que se refere aos resultados sobre os tipos de financiadores informados nas pesquisas clínicas analisadas, evidenciou-se que os aspetos do GAP 10/90¹⁰ se refletem de forma clara nos resultados da presente revisão, particularmente se a Chikungunya for tomada como uma DTN. Apesar de que na atualidade estejam crescendo os esforços para fechar aquela grande brecha como parte da agenda de equidade em saúde, devido a crescente atenção global as disparidades na saúde, o caminho é ainda longo e os desafios por abordar são enormes (NIVEDITHA, 2009).

¹⁰ Atualmente, menos de 10% do atual o financiamento global para pesquisa é gasto em doenças que afetam mais de 90% da população. Isso é conhecido como a lacuna 10/90 na pesquisa em saúde (NIVEDITHA, 2009).

Com respeito aos resultados desta revisão, identificou-se que 16% do financiamento informado nas pesquisas estudadas provêm do setor público não nacional, principalmente de instituições educativas e de pesquisa; em torno de 9.5% dos estudos informaram não ter recebido nenhum tipo de financiamento externo, cerca de 8% do financiamento informado nas pesquisas estudadas provêm de instituições privadas não nacionais¹¹ e 6% de organizações internacionais. Este padrão de financiamento sugere que Chikungunya é tratada como Doença Tropical Negligenciada (DTN), talvez porque seus surtos epidêmicos ainda estão circunscritos a países periféricos tropicais, apesar de que as recentes epidemias do Chikungunya registraram casos em 114 países no mundo.

Em perspectiva internacional, a Chikungunya parece ainda despertar pouco interesse de financiamento. Os países de baixa renda gastam em saúde cerca de 4% do seu produto bruto nacional per capita, ou seja, metade do valor gastos pelos países mais ricos (PAHO, 2012). Apesar da brecha mencionada, a presente revisão registrou que cerca de 45% do financiamento total das pesquisas revisadas vem de instituições públicas e privadas nacionais.

Apenas uma pequena porcentagem do total das despesas mundiais em pesquisa e desenvolvimento em saúde é dedicada ao desenvolvimento de medicamentos direcionados às doenças tropicais (PAHO, 2012). O financiamento das indústrias farmacêuticas nas pesquisas analisadas nesta revisão ficou no percentual de 1.5%. Este resultado pode estar relacionado com o pouco incentivo de investimento que as doenças negligenciadas trazem para indústria em busca de produtos novos e melhores, uma vez que a população atingida é de baixa renda e presente, em sua maioria, nos países periféricos (ADRIANO, 2020).

¹¹Os tipos de instituições financiadores privadas não nacionais que o estudo registrou foram fundações, instituições filantrópicas, Organizações no governamentais (ONG), instituições educativas e de pesquisa, fundos, organizações civis e em menor proporção as indústrias farmacêuticas.

8.4. ANÁLISE DOS RESULTADOS RELACIONADOS A QUESTÃO PRINCIPAL DA REVISÃO

8.4.1. Caracterizando o participante: pacientes com Chikungunya

Ao conhecer as manifestações clínicas e a história natural da doença do Chikungunya, é possível prever os quadros clínicos que os participantes potenciais apresentam na hora que são convidados a participar das pesquisas clínicas.

Nesse contexto, sabe-se que os pacientes aderidos como participantes na inscrição poderiam apresentar-se como caso suspeito ou confirmado na fase aguda ou crônica da doença. Considerando o anterior, determina-se que os resultados relacionados ao estado de saúde dos participantes no momento da adesão nas pesquisas correspondem com a história natural da Chikungunya já descrita. Os participantes aderidos aos estudos recuperados nesta revisão, em sua maioria, cerca de 70%, eram pacientes nas diferentes fases da doença, com ou sem diagnóstico sorológico ou clínico confirmado, sendo que a inclusão ou exclusão dos possíveis casos no momento da inscrição baseou-se nos objetivos de cada um dos estudos. A relação do estado de saúde do participante com a doença não foi um critério de inclusão em todas as pesquisas.

A maioria dos pacientes em fase crônica incluídos nos estudos correspondiam ao grupo etário de adultos jovens e adultos de meia-idade, e a terceira parte desses estudos indicaram como critério de exclusão o histórico de doenças reumáticas preexistentes. Esta condição é considerada um fator de confusão nas pesquisas clínicas de Chikungunya, em alguns estudos dos analisados a doenças reumáticas preexistentes foram verificadas por meio de questionários de auto relato ou nas avaliações ortopédicas na inscrição dos estudos analisados (JALLER. *et al.*, 2016); (MOGAMI. *et al.*, 2017); (MOGAMI. *et al.*, 2018); (BOUQUILLARDA. *et al.*, 2018); (MURILLO. *et al.*, 2018).

8.4.2 A idade dos potenciais participantes

Normalmente, os ensaios clínicos conduzidos na população adulta incluem pacientes com idades entre 18 e 64 anos (PREMNATH *et al.*, 2015). Os resultados desta revisão em relação ao grupo etário dos participantes coincidiram com o mencionado, pois independente da faixa etária dos participantes inclusos nos estudos, a maioria destes registravam uma idade máxima de 64 anos de idade.

Sabe-se que os pacientes idosos estão mal representados nos ensaios clínicos. Portanto, há evidências e conhecimentos inadequados sobre as respostas de pacientes geriátricos aos medicamentos. Por causa disso, as autoridades regulatórias nos países desenvolvidos insistem em evitar limites superiores arbitrários de idade e aconselham os pesquisadores e a indústria a não excluir idosos dos ensaios clínicos sem uma razão válida (PREMNATH *et al.*, 2015).

Com respeito aos resultados sobre este assunto nesta revisão, evidencia-se que apesar de que a frequência de cada um dos grupos etários inclusos nos estudos relaciona-se com a clínica da Chikungunya, a maioria dos estudos onde estabeleceram uma faixa etária como critério de inclusão, determinaram como idade limite os 65 anos. Cerca do 49% das pesquisas incluíram todas as faixas etárias a partir de 1 ou os 5 anos de idade. Entre o 51% dos estudos que indicaram uma faixa etária específica nos critérios de inclusão, observa-se que os adultos-jovens e adultos de meia-idade foram o grupo mais frequente nos estudos em 29% dos casos.

Os princípios científicos, éticos e regulatórios que determinam a condução de ensaios clínicos em indivíduos mais jovens se aplicam igualmente aos idosos. Sabe-se que os idosos são os usuários majoritários de muitos medicamentos. Embora as pessoas com idade ≥ 65 anos representem apenas cerca de 13% da população, elas consomem quase um terço de todos os medicamentos. Isso inevitavelmente significa que o processo de desenvolvimento de medicamentos deve reconhecer cada vez mais a importância de identificar e desenvolver alvos terapêuticos relevantes para os idosos (PREMNATH *et al.*, 2015).

Nesse sentido, é importante levar em conta que o desenvolvimento de medicamentos para uso em idosos requer uma consciência das considerações fisiológicas, fisiopatológicas e sociológicas particulares deles. Os pacientes geriátricos podem responder de maneira diferente dos pacientes mais jovens à terapia medicamentosa. Em consequência, mudanças fisiológicas relacionadas à idade podem afetar a farmacocinética e a farmacodinâmica do medicamento (PREMNATH *et al.*, 2015).

Por causa disso, as autoridades reguladoras recomendaram a determinação da farmacocinética em idosos a partir de um grupo maior da população-alvo representativa nos ensaios clínicos de eficácia e segurança. No entanto, os medicamentos devem ser estudados em todas as faixas etárias e os participantes do ensaio devem ser representativos da população de pacientes recebendo a terapia na prática médica diária (PREMNATH *et al.*, 2015).

Considerando o mencionado sobre a importância inevitável de incluir idosos nos estudos clínicos, é importante refletir sobre o significado neste contexto do fator de confusão que se considerou como critério de exclusão em diferentes pesquisas analisadas nesta revisão, a doença reumática preexistente. Apesar de que as doenças reumáticas não ocorrem só em idosos, o aumento da idade média das populações traz consigo a crescente incidência e prevalência das doenças reumatológicas (PEREIRA, *et al.*, 2010). Considerando o aumento das doenças reumáticas na população idosa, e o fator de risco de idade avançada para o desenvolvimento da fase crônica da Chikungunya, é importante avaliar se os estudos clínicos ao determinar a exclusão tanto de pacientes com doenças reumáticas preexistentes quanto de idosos correm o risco de uma má representatividade na pesquisa dos pacientes que poderiam se beneficiar futuramente dos avanços dos estudos desta doença.

8.4.3. Caracterizando a pesquisa: Locais do estudo

a. Pesquisas em países em desenvolvimento.

Como anteriormente mencionado, a maior parte dos estudos estão situados em países que passaram por surtos epidêmicos.

A Chikungunya ao ser considerada como parte do grupo das Doenças Tropicais Negligenciadas, sabe-se que o principal cenário destas pesquisas são as regiões tropicais e subtropicais empobrecidas e vulneráveis, com falta de infraestrutura para pesquisa, cultura de pesquisa pouco desenvolvida e sistema de saúde fragmentado ou fragilizado (PAHO, 2012)(ADRIANO, 2020), este contexto foi confirmado nos resultados da revisão. Apesar de que diferentes tipos de estudos se realizaram em áreas urbanas com melhores condições as descritas anteriormente, as regiões rurais foram as mais afetadas pelas epidemias e por isso, foi o local onde a maioria dos estudos foram realizados.

Nesse contexto, Emanuel, *et al.*, (2004) apontam sobre a necessidade de construir parcerias colaborativas com as comunidades estudadas, ajudando a minimizar a possibilidade de exploração, garantindo que a comunidade determine por si mesma se a pesquisa é aceitável e responsiva para seus problemas de saúde. Com relação aos resultados da presente revisão, ao redor do 90% dos estudos realizaram-se em países periféricos e 60% deles foram realizados em regiões rurais afetadas pelos surtos e epidemias de Chikungunya. Não foram documentadas parcerias ou colaborações com a comunidade estudada nas pesquisas

selecionadas na presente revisão, além dos estudos que utilizaram abordagens de engajamento comunitário.

b. Pesquisas em Ambientes hospitalares

Estudos clínicos que ocorrem dentro de um ambiente hospitalar têm um conjunto único de complexidades, pois os participantes potenciais muitas vezes precisam fazer escolhas sobre a participação em pesquisas no contexto de doenças graves. Considerando que o processo de adesão protege a livre escolha e respeita a autonomia individual, percebe-se que a linha entre atendimento médico e pesquisa é facilmente turva quando a pesquisa ocorre dentro de um hospital e os médicos que tratam os pacientes também são os mesmos médicos que realizam a adesão na pesquisa (VAN NUIL *et al.*, 2020)

Na prática, pode ser difícil para um paciente recusar uma oportunidade de pesquisa de seu médico, mesmo que o médico garanta que eles podem escolher participar ou não do estudo e que seus cuidados futuros não serão impactados. Para muitos participantes, a confiança nos profissionais de saúde é um elemento significativo na tomada de decisão sobre a participação na pesquisa. Além disso, no contexto de um hospital, os participantes podem pensar que estão obtendo atendimento individualizado em um ensaio clínico quando este não é o caso, sendo esse um equívoco terapêutico (VAN NUIL *et al.*, 2020).

Considerando que os ambientes hospitalares foram os locais de pesquisa mais frequentes entre os estudos analisados na presente revisão, acredita-se na importância de conhecer a maneira como esses estudos afrontam desafios como os mencionados anteriormente. Nos estudos analisados não foram documentados essa parte do processo.

O aspecto ético do ambiente hospitalar mencionado anteriormente se torna mais complexo no contexto dos estudos que são realizados em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs). Dois estudos de história natural do Chikungunya analisados nesta revisão foram realizados em unidades desta natureza. Não foram relatados detalhes sobre a maneira como foram abordadas as questões éticas das UTIs como local de pesquisa (CROSBY *et al.*, 2016) (GUPTA *et al.*, 2018)

c. Pesquisas em atendimento ambulatorial

Sabe-se que a convicção do paciente de estar sob ameaça de problemas de saúde para os quais precisa ser tratado com urgência ou o mais rápido possível, influencia fortemente a decisão de participar de um estudo (VERHEGGEN; NIEMAN; JONKERS, 1998). Neste contexto é importante mencionar que apesar de 56% dos estudos analisados nesta revisão terem sido realizados em ambientes hospitalares e em atendimento ambulatorial, não foram informados detalhes sobre o processo de adesão dos participantes nesses cenários.

8.4.4. Caracterizando a relação do participante com a pesquisa

8.4.4.1 As equipes responsáveis da adesão

a. Equipe de saúde

Um ponto a ressaltar foi a dificuldade na análise desse aspecto nas pesquisas selecionadas devido ao percentual de 68% dos estudos não informar a equipe responsável do processo de adesão dentro das pesquisas. Entre os dados extraídos, as equipes de saúde formada por diferentes profissionais foram os mais mencionados, sendo o médico, o profissional mais relacionado com esse papel.

Nesse contexto observam-se diferentes desafios a considerar quando a equipe responsável pela adesão são os profissionais da saúde da pesquisa ou dos locais onde esta é realizada.

Conhece-se que a grande carga de documentação necessária na realização das pesquisas, considerando o número limitado de pesquisadores e funcionários nos estudos, é um desafio a enfrentar. A redução de recursos humanos nas pesquisas, está relatada como um dos obstáculos mais importantes em caso que a taxa de participantes aumente. Quanto maior o número de participantes, maior o número de pessoal de apoio necessário (STRAUBE; HERSCHBACH, 2017). A pesquisa de Kaanoi *et al.*, (2015), relatou que 22 dos 27 oncologistas no Havaí não tinham equipe de apoio suficiente para recrutar mais pacientes para ensaios clínicos; a pesquisa explicou que o baixo número de enfermeiras do estudo limitou a quantidade de pacientes em ensaios clínicos.

Nesse contexto já foi mencionado o papel de importância que o pesquisador/médico tem sobre a tomada de decisão dos participantes pela relação de confiança estabelecida entre

eles, e as consequências positivas para o processo de adesão. Estudos sobre o tema têm ressaltado que o endosso da pesquisa pelo médico de família do próprio paciente pode aumentar a participação no ensaio (VAN NUIL *et al.*, 2020).

Mas essa situação também traz vários desafios a abordar. Em geral, os médicos no contexto de pesquisa exercem duas funções, como pesquisador e como médico dentro da unidade hospitalar (ARROYO *et al.*, 2017). Esta situação pode se transformar numa limitação da pesquisa, segundo os resultados alcançados nos estudos analisados (Tabela 5), pois a perda de participantes potenciais pode ser alta se os profissionais não conseguem realizar o papel de pesquisador. Além disso, o trabalho de Straube e Herschbach (2017) resumiu, que a falta de tempo para a triagem, tratamento e acompanhamento dos ensaios clínicos é uma barreira importante para oncologistas participarem de ensaios clínicos.

b. Voluntários Treinados locais

Estudos recentes, como parte da estratégia de adesão, adotaram como estratégia a adesão de voluntários da comunidade, tais como conselheiros de saúde comunitária, para permanecer em contato constante com os participantes da pesquisa durante todo o estudo. Os resultados indicaram que esta estratégia aumentou significativamente a permanência dos participantes na pesquisa (DEBDIPTA *et al.*, 2020). O contato pessoal e contínuo com os participantes parece ser importante no acompanhamento. Com relação aos resultados desta revisão, documenta-se que esta estratégia foi abordada em 11% (17/151) dos estudos analisados, a maioria destes estudos tinha foco epidemiológico.

Outros estudos mencionaram a barreira de linguagem na execução do estudo, utilizando como parte da estratégia a inclusão na equipe de pesquisa, de voluntários da comunidade bilíngues, que nesse caso foram capacitados para participar no estudo (DEBDIPTA *et al.*, 2020).

8.4.4.2 As estratégias de adesão implementadas

O papel da confiança em relação à participação em pesquisas foi observado em vários ambientes. Em outros contextos, parece que a desconfiança é um elemento mais importante que precisa ser abordado em comunidades onde a pesquisa ocorre estudo (DEBDIPTA *et al.*, 2020).

Detalhes das estratégias de adesão identificadas nos estudos analisados a partir da pergunta 12 do questionário aberto foram mencionados na Tabela 4. As estratégias de adesão mencionadas nos diferentes estudos foram: a adesão por meio de profissional da saúde (médicos), adesão em eventos organizados em locais públicos, adesão em centros de saúde locais, abordagem de pesquisa domiciliar liderada por trabalhadores ou voluntários da comunidade, abordagem de divulgação nos meios de comunicação e abordagem comunitária através de programas de educação.

a. Engajamento da comunidade.

A maioria dos autores relatam que as estratégias de pesquisa participativa baseada na comunidade (*Community based participatory research* - CBPR) estão associadas a baixas taxas de recusa e altas taxas de inscrição de sujeitos em potencial. Mencionam que as pesquisas que utilizaram CBPR têm intervenções particularmente bem-sucedidas. Isso se deve em parte a parceria de pesquisadores com instituições reconhecidas, respeitadas e confiáveis na comunidade. Isso, por sua vez, traz credibilidade quase imediata aos pesquisadores e é um componente essencial para obter acesso a indivíduos que historicamente têm sido sub-representados na pesquisa e talvez desconfiados do processo de pesquisa ou do pessoal acadêmico (DEBDIPTA *et al.*, 2020). Dois estudos analisados utilizaram a CBPR para realizar ações comunitárias de prevenção (CHOPRA *et al.*, 2012) (SATISH *et al.*, 2013).

8.4.4.3 Os processos de adesão realizados

Os pesquisadores têm o dever de proteger a vida, saúde, dignidade, integridade, direito de autodeterminação, privacidade e confidencialidade da informação pessoal dos sujeitos da pesquisa (YIP.; HAN.; SNG., 2016).

A adesão é um processo de diálogo iniciado entre o investigador e o participante potencial antes da apresentação do TCLE. Envolve a identificação de potenciais participantes e o fornecimento de informação aos mesmos, gerando interesse no estudo proposto, fornecendo uma explicação adequada, clara e concisa sobre os procedimentos do estudo. Tentar engajar os participantes, durante o processo de adesão também ajuda na retenção do sujeito (KADAM *et al.*, 2016). Detalhes dos processos de adesão realizados nos estudos selecionados foram anteriormente mencionadas na Tabela 4.

A adesão bem-sucedida de participantes depende criticamente de fatores como suporte administrativo, atitude da equipe clínica, volume e rotatividade dos participantes, protocolos de estudo realistas e estabilidade dos participantes. Os próprios investigadores precisam ser conscienciosos, ter integridade profissional, planejar meticulosamente e desenvolver boas habilidades interpessoais. O respeito pelos participantes pode ajudar a estabelecer confiança e relacionamento com eles dentro do estudo, traduzindo-se assim em uma melhor taxa de permanência do sujeito (KADAM *et al.*, 2016). O processo de adesão envolve esforços colaborativos de todos os membros da equipe de pesquisa, bem como dos patrocinadores do estudo. Considerando a pergunta de pesquisa desta revisão, é importante mencionar que houve muita dificuldade para analisar em detalhe como foi o processo de adesão nas pesquisas selecionadas, devido a pouca informação subministrada em relação a este processo.

Os pacientes querem ser livres para tomar sua própria decisão de consentir com a pesquisa biomédica, mas seu desejo é mais por obter informação adequada, do que pelo poder de tomar suas decisões sozinhas. A maioria gostaria de ter a oportunidade de discutir o estudo novamente, após a fase aguda, e de receber os resultados do estudo. A qualidade da informação aumenta a qualidade da relação médico-paciente (EMANUEL *et al.*, 2004).

Na prática, a quantidade de informação considerada suficiente não é facilmente definida, o entendimento varia entre e dentro das comunidades e as escolhas (individuais ou não) são influenciadas por uma variedade de fatores que podem não ser óbvios. Desenvolver um processo de adesão com a quantidade certa de informação para compreensão suficiente continua a ser um desafio para pesquisadores (VAN NUIL, 2020).

A informação deve ser fornecida no idioma e método que os sujeitos em potencial possam entender. As diferenças de linguagem, as tradições sociais tornam o processo de adesão nos países em desenvolvimento complexo (EMANUEL *et al.*, 2004).

Os desafios frequentemente encontrados na adesão de sujeitos são a complexidade do protocolo do estudo, falta de conhecimento sobre os estudos clínicos e questões socioculturais relacionadas à participação nos ensaios (KADAM *et al.*, 2016). Situação evidenciada nas taxas de adesão dos estudos, uma revisão sistemática sobre o assunto mostra que 86% de todos os estudos clínicos nos Estados Unidos falham em aderir o número necessário de participantes em tempo hábil e que aproximadamente 30% dos investigadores têm inscrição abaixo do ideal em estudos clínicos. Criar uma consciência positiva sobre os ensaios clínicos entre as pessoas por meio da imprensa e da mídia, ter um coordenador de pesquisa clínica

dedicado para o ensaio e projetar uma estratégia de adesão antes do início do estudo, melhoraria a adesão (DEBDIPTA *et al.*, 2020). Assim como interagir com a comunidade médica nas proximidades do local do estudo e educar os pacientes sobre os ensaios clínicos durante as visitas ambulatoriais de rotina aumentaria as taxas de adesão (KADAM *et al.*, 2016) (Tabela 4).

Um problema comumente relatado com respeito à realização dos estudos experimentais é que o recrutamento é frequentemente mais lento ou mais difícil do que o esperado, com muitos ensaios falhando em atingir o tamanho de amostra planejado dentro do prazo e financiamento originalmente previsto (MCDONALD *et al.*, 2006). Esse cenário foi visto frequentemente nos estudos avaliados nesta revisão. Os estudos analisados relataram dificuldades de adesão, nos cronogramas e metas estipuladas desde o início da pesquisa.

8.4.4.4 As estratégias de acompanhamento aplicadas

As estratégias de acompanhamento são bastante bem documentadas na literatura. Nos estudos analisados encontramos que as estratégias de acompanhamento foram mencionadas, mas os detalhes da implementação da estratégia e suas limitações não foram documentados. Os detalhes que se encontraram sobre o processo de acompanhamento foram compartilhados na Tabela 4. Estudos recentes citam um aumento no número de estratégias tanto de adesão quanto de acompanhamento, como um aumento na intensidade das estratégias utilizadas nas pesquisas, ao comparar com as estratégias e estudos tradicionais (NICHOLSON; SCHWIRIAN; GRONER, 2015).

Um estudo recente de intervenção comportamental de fumantes relatado por Nicholson *et al.*, (2015), examinou a relação entre métodos de adesão e permanência e descobriu que a probabilidade de permanecer no estudo era cinco vezes maior se os participantes fossem aderidos com uma combinação de estratégias proativas ou diretas (por exemplo: face a face, abordagem pessoal) e reativas ou indiretas (exemplo: divulgação em massa), em vez de apenas a adesão reativa. Três estudos dos analisados na presente revisão utilizaram abordagens similares no processo de adesão, e nas limitações do estudo não mencionaram problemas relacionados com a adesão.

Tabela 4. Detalhes extraídos das pesquisas: processo adesão e o acompanhamento

Detalhes recopilados dos estudos sobre o processo de adesão e o acompanhamento aos participantes
Detalhes sobre as estratégias de adesão
Os pacientes foram encaminhados aos estudos por seus prestadores de cuidados primários.
A adesão foi realizada durante o atendimento no serviço de emergências ou na consulta externa.
Foram realizadas duas tentativas de contato através de duas visitas domiciliares.
Em cada domicílio a participação no estudo foi oferecida a todos os moradores presentes no hora da visita.
Os dados de contato dos casos elegíveis, foram procurados no Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
Os indivíduos potencialmente elegíveis foram convidados por telefone para visitar o centro de saúde mais próximo para ser entrevistado.
Foi utilizada uma ampla estratégia de adesão, por meio de redes sociais e divulgação impressa em serviços de saúde públicos e privados.
Os dados dos participantes adultos foram fornecidos por clínicos gerais para a adesão do estudo.
O estudo foi realizado em continuação de uma resposta de emergência a um surto. Todas as famílias na área afetada pelo surto foram incluídas no estudo.
Os voluntários de saúde das aldeias foram solicitados a cooperar para visitar todas as famílias nas aldeias do estudo e convidar a todos os moradores.
A conscientização pública sobre o surto foi bastante alta, sendo um dos motivos para que a taxa de participação no estudo fora elevada.
Foram familiarizados vários médicos locais sobre os objetivos da pesquisa.
Realizamos um programa de educação básica de saúde sobre o CHIKV na aldeia por meio de sessões de pequenos grupos comunitários. O programa de educação também garantiu a boa vontade e a cooperação dos moradores.
Incentivados pela origem dos pacientes durante a epidemia, foi escolhida uma aldeia para o estudo. A aldeia não tinha nenhum tipo de instalação médica ou um médico.
O apoio para o estudo obtido de líderes comunitários foi muito importante.
Folhetos de informação escrita circularam explicando o objetivo do estudo. Os pacientes foram convidados a participar de uma pesquisa de saúde.
Os pacientes foram tratados na infecção aguda em instituições de saúde e foram encaminhados para realização do estudo.
Uma forte estratégia de publicidade foi realizada por 10 dias antes da avaliação médica detalhada. O objetivo era atrair participantes potenciais ao estudo. Automóveis foram usados durante 5 dias sucessivos para informar do estudo ao público. Também foram publicados anúncios nos jornais locais.
Uma semana antes da pesquisa, um profissional de saúde local percorreu as aldeias para informar a população sobre o estudo.
Os participantes potenciais foram contatados por meio de informantes-chave e a través da estratégia da bola de neve.
No processo de adesão foram utilizadas de forma complementar as técnicas de entrevista em profundidade e grupo focal.
Detalhes sobre o processo de adesão
No processo de adesão, os pacientes que apresentavam sinais de doença grave foram encaminhados ao hospital mais próximo e não foram incluídos no estudo.
Os pacientes que apresentam dor associados a uma doença diferente ou de base foram excluídos.
Toda a informação pertinente sobre o estudo foi explicada aos participantes potenciais na presença de uma testemunha independente.
O processo de consentimento informado incluiu a revisão dos procedimentos do estudo, riscos e benefícios com a oportunidade de fazer perguntas aos membros da equipe do estudo e preenchimento de um formulário de Avaliação de Compreensão por escrito ou verbal, para avaliar o nível de compreensão do estudo.
No processo de adesão é importante que o sujeito tenha tempo suficiente para decidir sobre sua participação no estudo.
Uma seção de triagem será incluída na coleta de dados do estudo, para fornecer informação sobre as razões da não inscrição para o estudo.
Os questionários usados no processo de adesão foram aprovados pelos participantes como uma marca de consentimento.
O conselho de monitoramento de segurança do estudo monitoraram o estudo em intervalos predefinidos.
Ao longo do estudo um conselho independente de monitoramento de segurança de dados, composto por quatro especialistas médicos externos, realizaram revisões periódicas ao estudo.
Detalhes sobre o acompanhamento dos participantes
Na ausência de acompanhamento reumatológico sistemático, a evolução das manifestações reumáticas do médio e longo prazo foi determinada por inquérito telefônico.
Durante as ligações, os entrevistadores procuraram identificar sinais de astenia persistente, ansiedade e depressão.
Todos os pacientes foram acompanhados até a recuperação completa dos sintomas clínicos, o acompanhamento foi de trinta meses.
A rígida política nacional de contenção determinou que todos os casos positivos fossem isolados no Centro de Doenças Transmissíveis, até que uma amostra negativa fosse obtida.
Os sujeitos foram convidados a voltar para ao hospital a cada dois ou tres dias durante os primeiros dez dias e depois novamente tres semanas após a visita inicial.
Os pacientes retornaram para o acompanhamento clínico e se não for possível retornar e o endereço for conhecido, foram visitados em sua casa.
No estudo, as novas crianças de dois anos são matriculadas a cada ano, e as crianças são retiradas quando atingem quinze anos de idade.
Para garantir o atendimento contínuo dos pacientes, os encaminhamos para a unidade de saúde mais próxima para o tratamento.

Fonte. Elaboração própria

Baixas taxas de adesão e permanência são conhecidas por ter um efeito prejudicial na validade científica e na viabilidade financeira dos estudos. Além do atraso na conclusão do estudo, redução do poder estatístico, atraso em trazer o produto experimental ao mercado e, portanto, atrasa o acesso do paciente, pressão sobre agências de financiamento e, em casos extremos, encerramento do estudo. Baixas taxas de acúmulo de pacientes, subsequentemente, podem levar ao fracasso de estudos importantes porque eles não atingem os tamanhos da amostra pré-planejados em intervalos de tempo adequados (DEBDIPTA *et al.*, 2020).

8.4.4.5 Aprovação pelo Comitê de Ética em pesquisa

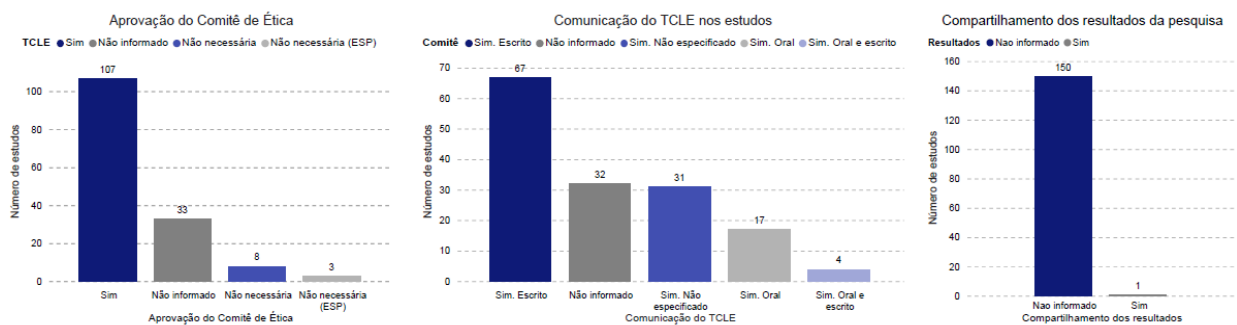
A revisão ética de todos os protocolos de pesquisa clínica é necessária para minimizar as preocupações com relação a os conflitos de interesse dos pesquisadores e para garantir a responsabilidade pública. Além do conselho de revisão institucional ou do Comitê de ética em pesquisa, outras aprovações regulatórias podem ser necessárias para alguns tipos de pesquisa (EMANUEL *et al.*, 2004). Cerca de 71% dos estudos analisados nesta revisão informaram ter submetido a pesquisa a uma organização reguladora (Figura 8, a seguir).

Na pesquisa multicêntrica, há uma necessidade especial de transparência. A transparência aumenta a responsabilidade, garantindo ao público que a pesquisa não é exploradora. As revisões complementares por conselhos comunitários locais, organizações não governamentais envolvidas com a comunidade, organizações internacionais de saúde ou ministérios da saúde são necessárias se a natureza da parceria colaborativa o determina (EMANUEL *et al.*, 2004). Tal circunstância é evidenciada nos estudos analisados, principalmente com as pesquisas epidemiológicas relacionadas com alguma emergência epidemiológica. Três estudos desta natureza substituíram a aprovação do Comitê de ética por revisões realizadas pelo ministério de saúde pelo fato de se tratar de emergência de saúde pública.

8.4.4.6 Comunicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Na perspectiva teórica, o TCLE seria o instrumento que assegura ao paciente não só a condução da ética da pesquisa, mas também, ao deixar claro os objetivos e a importância da participação, juntamente com os benefícios (ainda que indiretos) esperados, ele, o TCLE, seria também um dispositivo que auxiliaria na adesão. Mas há uma vasta literatura debruçada sobre isso, e nenhuma concordância. Isso porque os estudos, as pessoas e os contextos são diferentes. Cada caso é um caso. Das pesquisas analisadas nesta revisão cerca de 79% informaram ter comunicado o consentimento aos participantes, mas não foram descritos os detalhes nem as considerações que levaram em conta para a apresentação desse.

Figura 8. Ética em pesquisa Chikungunya 2010 – 2020



Fonte. Elaboração própria

8.4.4.7. Avaliação da relação favorável Risco - Benefício

Todas as pesquisas clínicas devem oferecer aos participantes uma relação risco benefício favorável. Deve-se considerar que a relação mencionada, para os indivíduos deve ser favorável no contexto em que vivem. Quando os participantes enfrentam um maior risco de doença, maiores benefícios potenciais podem justificar riscos maiores em desenho de pesquisa (EMANUEL *et al.*, 2004).

Com respeito aos estudos analisados, não foi possível determinar se a relação risco benefício foi favorável, devido ao fato que 97% dos estudos não informaram os riscos e os benefícios dos participantes nas pesquisas, e nem se estes foram mencionados aos participantes.

Como anteriormente mencionado, em relação às pesquisas analisadas, 5% destas informaram ter oferecido tratamento, cuidados médicos, acompanhamento, programas educacionais, atendimento comunitário ou controle de vetores nas casas dos participantes.

Os benefícios representam a apreciação ou compensação pelo tempo e esforço do participante, mas não deve resultar em incentivo para participação. Em países em desenvolvimento onde a pobreza é generalizada, os participantes são mais suscetíveis à participação em estudos clínicos quando oferecem incentivos monetários considerando-se uma adicional viável de fonte de renda (YIP.;HAN.; SNG, 2016).

Dentre algumas comunidades, pode-se esperar compensação pela participação em pesquisas, enquanto, em outros, pode ser considerado ofensiva. A forma e o nível apropriados da compensação dependem do contexto econômico e social local (EMANUEL *et al.*, 2004).

No que se refere aos serviços médicos fornecidos aos participantes da pesquisa após a conclusão do estudo, alguns argumentam que as intervenções que provaram ser benéficas para os participantes durante um estudo devem ser disponibilizadas para eles na conclusão do estudo. Com relação a esta situação, apenas menciona-se em dois estudos o acompanhamento até a melhora do participante (EMANUEL *et al.*, 2004).

Acesso continuado a medicamentos experimentais é uma forma de se beneficiar da participação da pesquisa. No entanto, a participação na pesquisa não necessariamente dá direito para continuar recebendo tratamento, nem obriga os investigadores a fornecer tratamento continuado (EMANUEL *et al.*, 2004).

8.4.4.8 Taxa de abandono dos participantes

O estudo de Debdipta, *et al.*, (2020) que avaliou falhas de triagem mostrou que a saída dos participantes saudáveis dos estudos muitas vezes ocorre, pois muitos deles apenas são examinados para garantir a "normalidade" dos relatórios laboratoriais. No entanto, outro motivo pode ser a pressão da família ou do médico para retirar-se após a triagem, quando o "alto risco" é discutido.

O Debdipta, *et al.*, (2020) também mostrou que quase 90% das desistências resultaram em perda de acompanhamento. Dois motivos foram: a mudança do número de contato e, portanto, a impossibilidade de contato com os participantes e a migração para outra área geográfica. Este aspecto foi um dos mais mencionados nas limitações das pesquisas (Tabela 5).

Em relação aos motivos de desistências relacionados com os participantes, a Conferência Internacional de Harmonização E9 descreveu a perda de acompanhamento como a primeira razão para desistências em ensaios clínicos (DEBDIPTA *et al.*, 2020). Sabe-se que

os participantes que desistem têm características diferentes daqueles que continuam no estudo. Como resultado, estudos específicos para identificar essas mesmas características dos participantes ajudariam a minimizar e abordar as taxas de abandono.

No que se refere aos elementos das pesquisas que se relacionam com a desistência dos participantes, o estudo de Debdipta *et al.*, associam quatro fatores das pesquisas com maior probabilidade de falhas na adesão: tipo de intervenções no estudo, o alto risco, financiamento da indústria farmacêutica e participantes saudáveis. Sabe-se que a identificação do risco como um preditor de desistências indica logicamente que uma maior ênfase deve ser dada durante o processo de adesão a explicação da natureza do risco, bem como estratégias de mitigação de risco que serão seguidas no local.

Nesse aspecto, deve-se dar maior ênfase à explicação dos riscos e à garantia da compreensão adequada dos participantes durante o processo de adesão na comunicação do consentimento informado. Da mesma forma, um foco maior deve ser dado na explicação dos benefícios sociais do estudo, durante os mesmos processos, especialmente para estudos de baixo ou mínimo risco, para minimizar o abandono (NICHOLSON; SCHWIRIAN; GRONER, 2015).

São conhecidas taxas de falha de triagem de 20% - 30% e taxas de abandono de 15% - 40% em ensaios clínicos (DEBDIPTA *et al.*, 2020). Dados que se correlacionam com os resultados desta revisão, 34% das pesquisas analisadas tiveram uma taxa de abandono de até 50% dos participantes, considerando que em 54% dos estudos não foi possível calcular esta taxa por falta de informação.

8.4.4.9 Compartilhamento dos resultados

A conduta ética da pesquisa clínica não termina quando o TCLE é recebido. Pesquisadores têm obrigações para com os participantes, ex-participantes e comunidade local. Uma obrigação essencial é desenvolver estratégias explícitas para informar os participantes e comunidades locais, dos resultados da pesquisa (EMANUEL *et al.*, 2004). Tendo participado da pesquisa e assumido riscos, os participantes e a comunidade têm o direito de saber o que foi encontrado e suas implicações para saúde pública e políticas de saúde. Em relação a este aspecto, evidenciou-se que 99% dos estudos analisados não mencionaram se e de que forma os resultados foram compartilhados com os participantes e as comunidades.

Tabela 5. Limitações informadas nos estudos selecionados

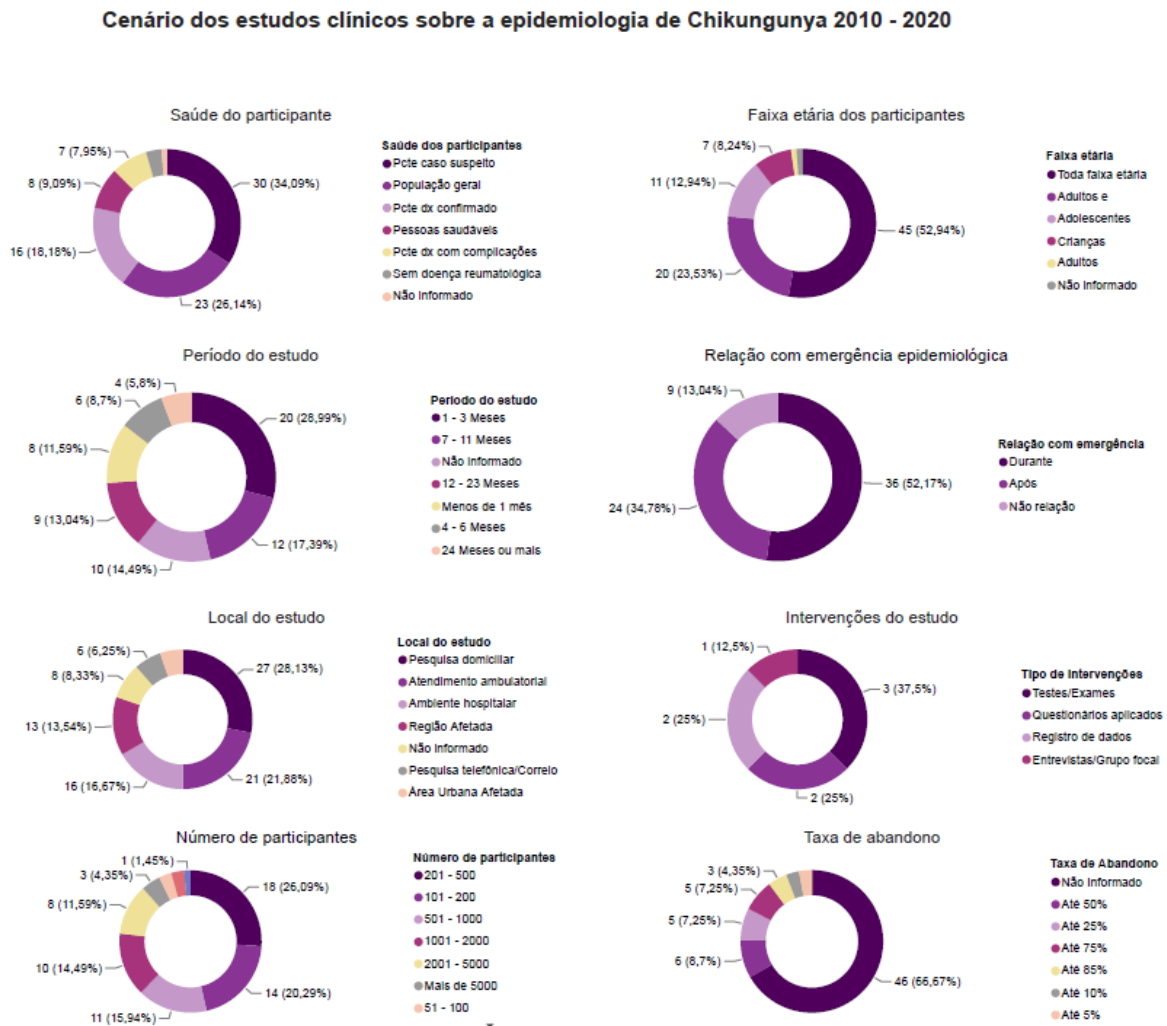
Limitações recopiladas dos estudos relacionadas ao processo de adesão e o acompanhamento dos participantes	
Limitações no processo de adesão	Motivos mencionados
O Tamanho de amostra de participantes foi menor do que o esperado.	A equipe de saúde responsável da adesão perderam um número significativo de participantes. A Informação de contato estava incorreta ou ausente nos bancos de dados de participantes potenciais. Os indivíduos estavam participando de outro estudo local. Alguns indivíduos negaram ter sido infectados com o vírus chikungunya. Possíveis participantes não estavam dispostos a se inscrever no estudo.
Limitações na execução do estudo	Motivos mencionados
O exame sorológico de confirmação foi realizado para apenas uma parte dos participantes. Não foi possível a confirmação do diagnóstico laboratorial.	Recursos limitados na pesquisa. O baixo nível socioeconômico da população estudada. A falta de testes no região do estudo.
Limitações no acompanhamento dos participantes	Motivos mencionados
A falta de acompanhamento clínico para todos os pacientes. A alta taxa de perda no acompanhamento dos participantes.	A pouca quantidade de pesquisadores nos estudos para realizar o trabalho de campo. Os indivíduos não cumpriram totalmente com o combinado e não retornam ao hospital conforme solicitado. O acompanhamento só foi possível com os participantes registrados no banco de dados de surtos que foram contactados. O Participante foi morar a outra região. Algumas circunstancias pessoais dos participantes os levaram a abandonar o estudo.
Não foi possível garantir o monitoramento dos participantes ao longo prazo. Não foi possível estudar o curso da doença devido a que não foi realizado o acompanhamento. Problemas na coleta de dados para programas de longo prazo na comunidade.	A morte do participante. A intensidade e a brevidade dos surtos dificultaram a pratica das estratégias. Foram indentificadas falhas nos desenhos dos estudos. Problemas com a logistica da pesquisa que dificultaram a recoleta dos dados e o rastreo de todos os casos.

Fonte. Elaboração própria

8.4.5. Caracterizando os cenários das pesquisas clínicas de Chikungunya

A partir da caracterização das diferentes dimensões que constituem uma pesquisa clínica, buscou-se caracterizar os tipos de estudos agrupados por categorias na presente revisão. Confirmaram-se as dimensões que caracterizam cada tipo de estudo segundo seu objetivo de pesquisa.

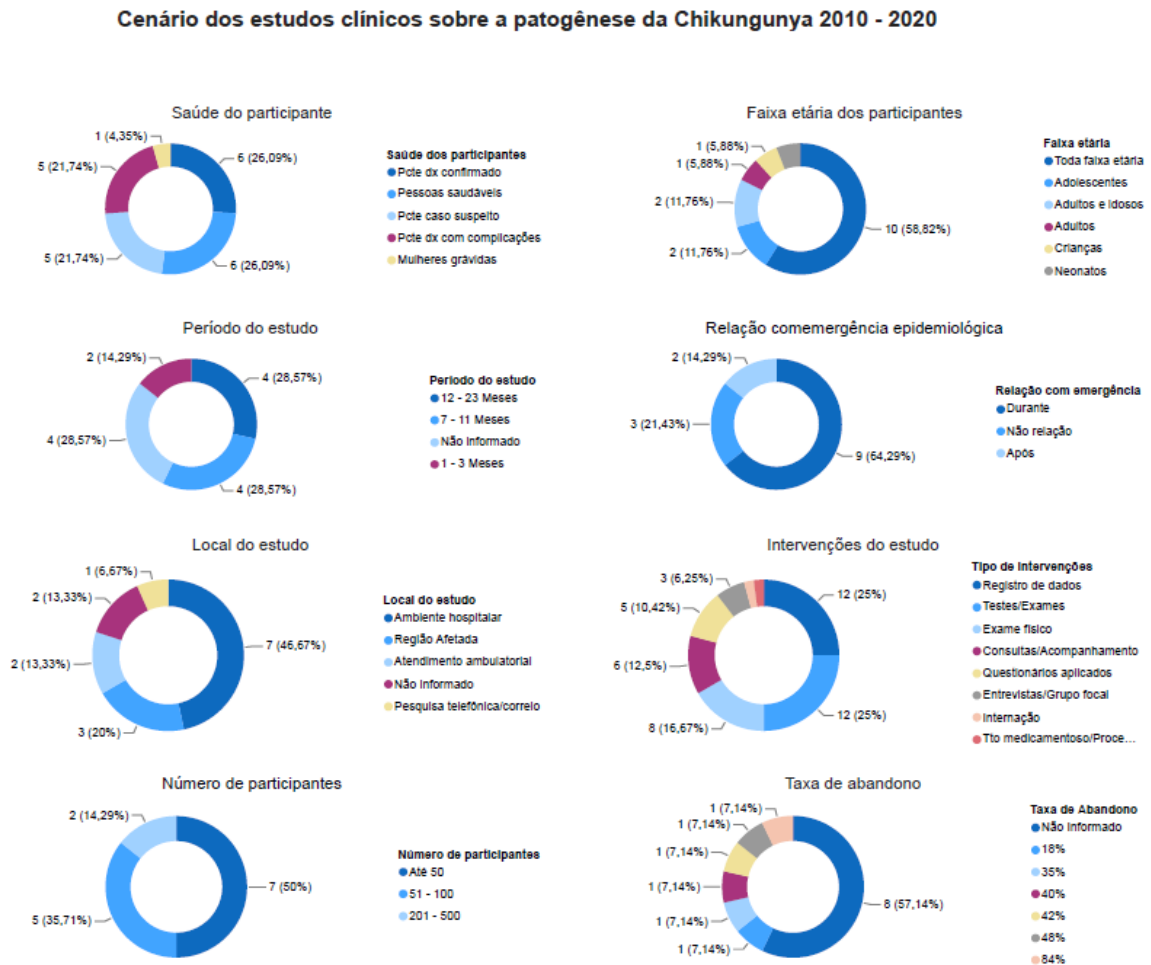
Figura 9. Cenário das pesquisas clínicas epidemiológicas do Chikungunya



Fonte. Elaboração própria

Estudos realizados em sua maioria durante as emergências epidemiológicas em locais de atendimento ambulatorial ou diretamente nas casas dos participantes. Os participantes aderidos eram pacientes casos suspeitos e população geral de qualquer faixa etária, principalmente, adultos e adultos maiores. O período de estudo foi entre 1 e 6 meses, o número de participantes foi entre 100 e 1000 participantes. As intervenções realizadas aos participantes consistiram em questionários para recolecção de dados e de história clínica, assim como testes imunológicos e exames laboratoriais com toma de amostras. Cerca de 80% dos estudos apresentaram o TCLE (57/71), 32 deles escrito, 13 de forma oral, e 14 não informaram de que maneira o coletaram. A taxa de abandono não foi informada em sua maioria.

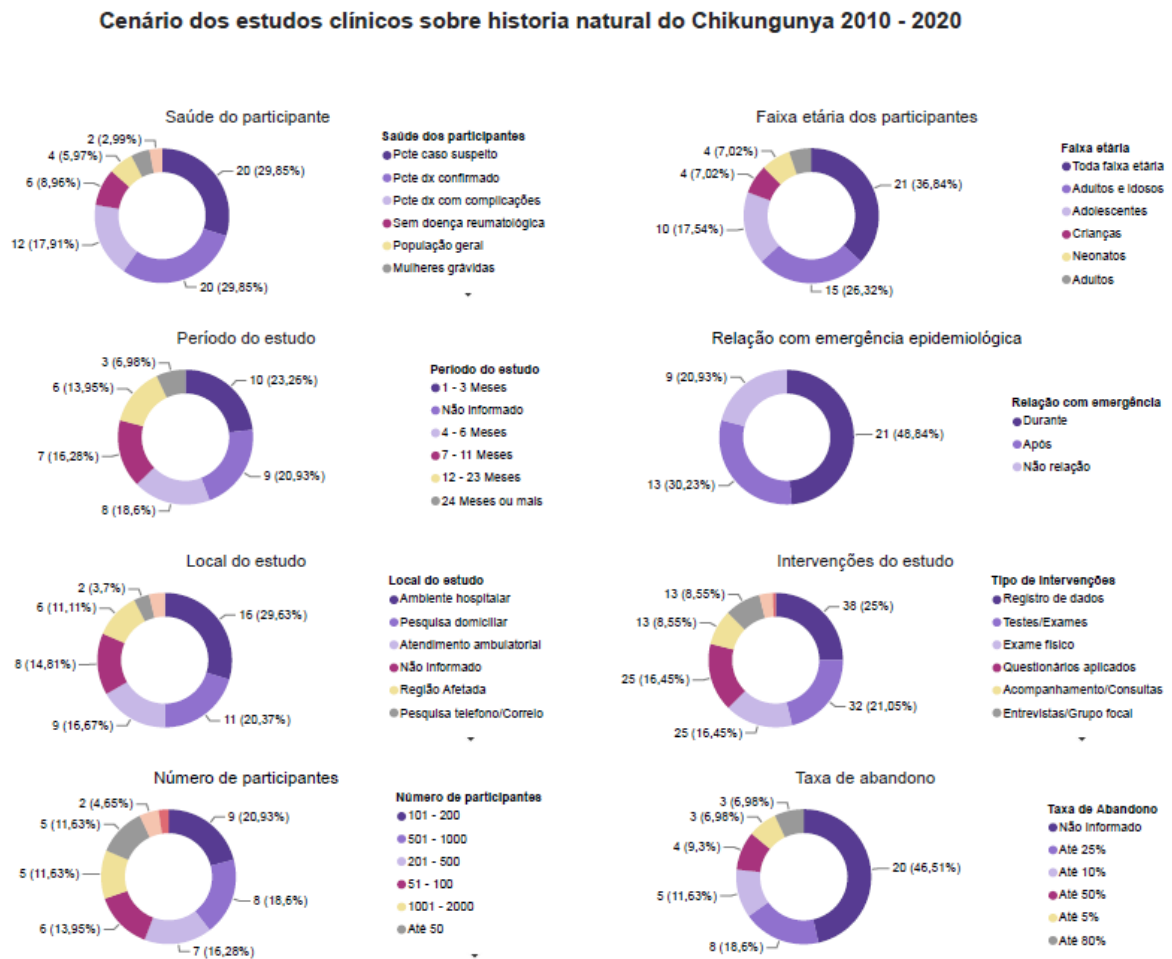
Figura 10. Cenário das pesquisas clínicas sobre a patogênese do Chikungunya.



Fonte. Elaboração própria

Estudos foram realizados em sua maioria durante as emergências epidemiológicas em locais de ambiente hospitalar e atendimento ambulatorial. Os participantes aderidos eram pacientes com diagnóstico confirmado em fase aguda, pessoas saudáveis e casos suspeitos de qualquer faixa etária principalmente, adolescentes, adultos e adultos maiores. O período de estudo foi entre os seis meses e dois anos, foram inscritos entre 1 e 100 participantes, as intervenções realizadas aos participantes consistiram em recolção de dados sociodemográficos e de história clínica, assim como testes imunológicos, exames laboratoriais e exame físico foram realizadas consultas de acompanhamento. A taxa de abandono não foi informada em sua maioria.

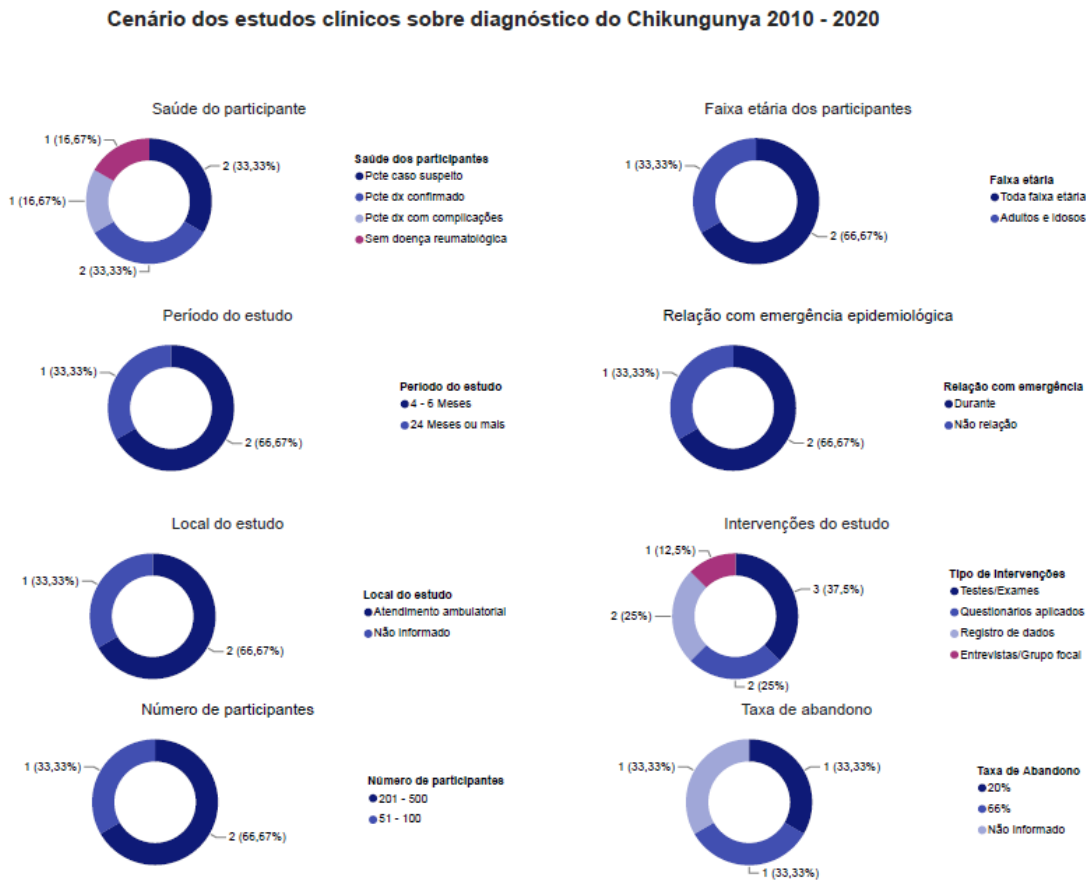
Figura 11. Cenário das pesquisas clínicas sobre história clínica do Chikungunya.



Fonte. Elaboração própria

Estudos realizados em sua maioria durante as emergências epidemiológicas em locais de ambiente hospitalar e nas casas dos participantes. Os participantes aderidos eram pacientes com diagnóstico confirmado em fase aguda e casos suspeitos de qualquer faixa etária principalmente adultos-jovens e adultos de meia-idade. O período de estudo foi entre um mês e seis meses, foram inscritos entre 100 e 1000 participantes, as intervenções realizadas aos participantes consistiram na recollecção de dados sociodemográficos e de história clínica através de questionários, assim como testes imunológicos, exames laboratoriais e exame físico. A taxa de abandono não foi informada em uma parte importante dos estudos, mas foi registrada a taxa de abandono de até 25% em alguns estudos.

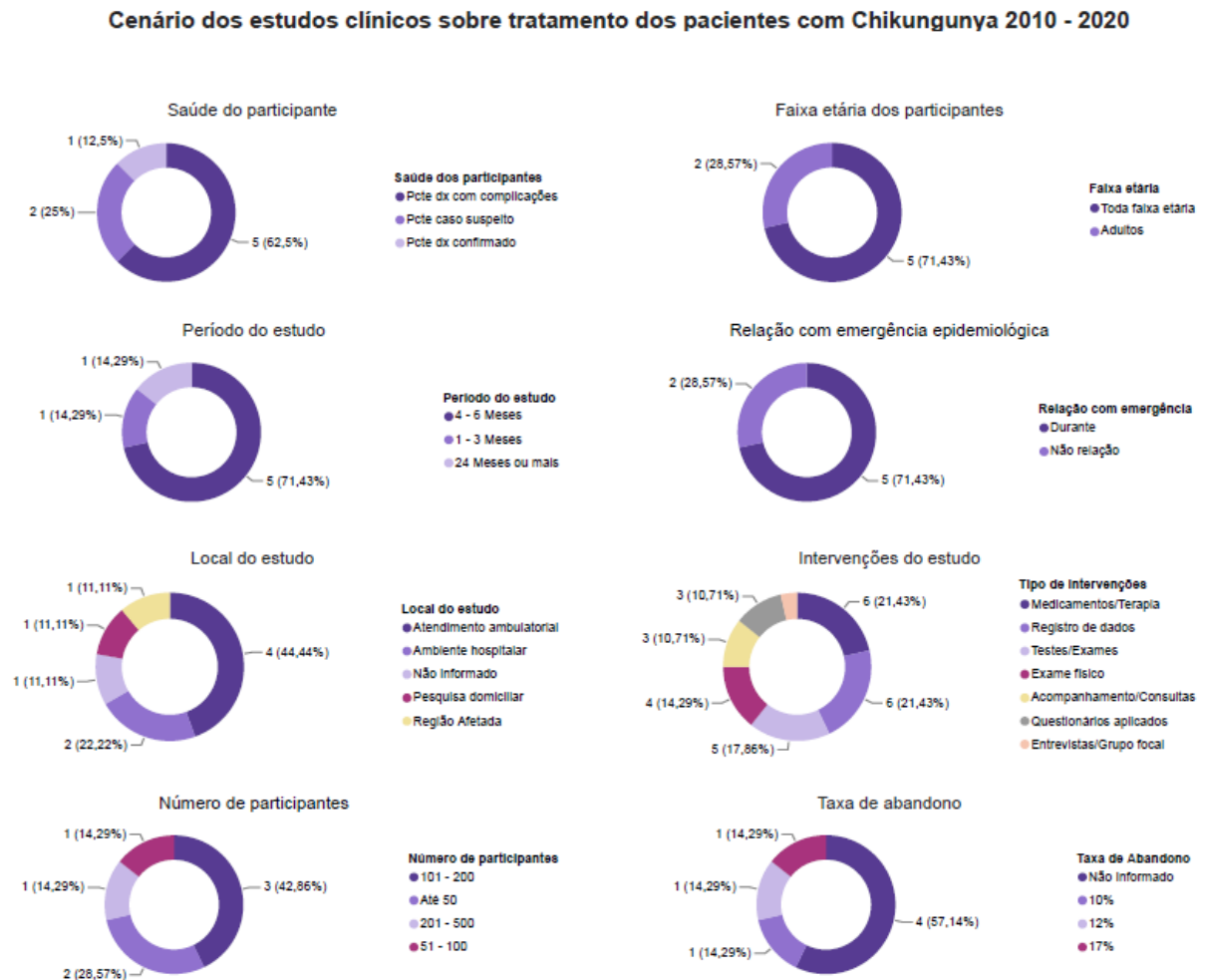
Figura 12. Cenário das pesquisas clínicas sobre diagnóstico do Chikungunya.



Fonte. Elaboração própria

Estudos realizados em sua maioria durante as emergências epidemiológicas em locais de atendimento ambulatorial. Os participantes aderidos eram pacientes com diagnóstico confirmado em fase aguda e casos suspeitos de qualquer faixa etária principalmente, adultos jovens e adultos de meia-idade. O período de estudo foi entre os quatro e seis meses, foram inscritos entre 200 e 500 participantes, as intervenções realizadas aos participantes consistiram em testes imunológicos, exames laboratoriais, exames diagnósticos e foram aplicados questionários. A taxa de abandono foi de até 66%.

Figura 13. Cenário das pesquisas clínicas sobre tratamento do Chikungunya.



Fonte. Elaboração própria

Estudos realizados em sua maioria durante as emergências epidemiológicas em locais de atendimento ambulatorial e ambiente hospitalar. Os participantes aderidos eram pacientes com diagnóstico confirmado em fase crônica e casos suspeitos de qualquer faixa etária principalmente adultos. O período de estudo foi entre os quatro e seis meses, foram inscritos entre 1 e 200 participantes, as intervenções realizadas aos participantes consistiram em administração de medicamentos e testes de terapias, assim como testes imunológicos, exames laboratoriais, e recolecção de dados sociodemográficos e da história clínica. A taxa de abandono em sua maioria não foi informada.

Figura 14. Cenário das pesquisas clínicas sobre qualidade de vida do Chikungunya.

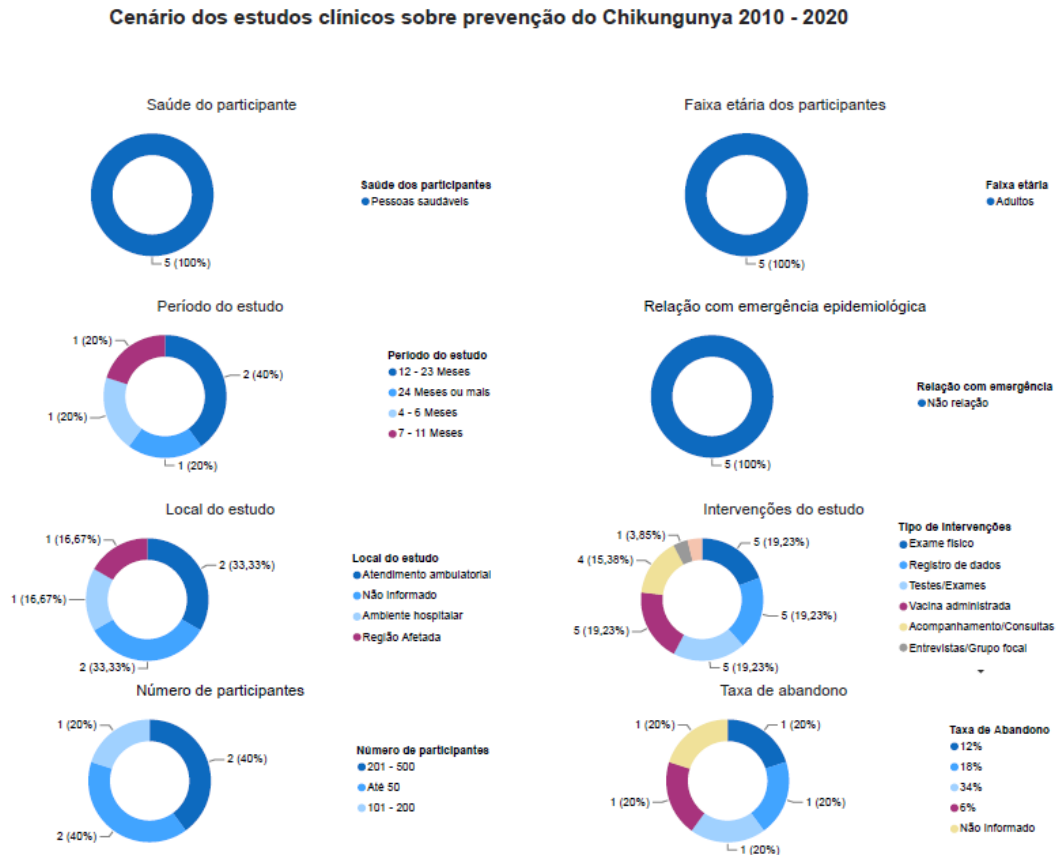
Cenário dos estudos clínicos sobre qualidade de vida dos pacientes com Chikungunya 2010 - 2020



Fonte. Elaboração própria

Estudos realizados em sua maioria após as emergências epidemiológicas através de pesquisas telefônicas e correio ou ambiente hospitalar. Os participantes aderidos eram pacientes com diagnóstico confirmado em fase aguda ou crônica de qualquer faixa etária principalmente adultos e adultos maiores. O período de estudo variou entre 1 a 4 meses e outros de 2 ou mais anos, foram inscritos entre 50 e 100 participantes. As intervenções realizadas aos participantes consistiram em recollecção de dados sociodemográficos e da história clínica, questionários aplicados, entrevistas e grupo focal. A taxa de abandono foi de até o 50%.

Figura 15. Cenário das pesquisas clínicas sobre prevenção do Chikungunya.



Fonte. Elaboração própria

Estudos sem relação com as emergências epidemiológicas, em locais de atendimento ambulatorial e ambiente hospitalar. Os participantes aderidos eram adultos saudáveis. O período de estudo foi entre um ano ou mais, foram inscritos entre 1 e 500 participantes, as intervenções realizadas aos participantes consistiram em subministro de medicamentos e testes de terapias, assim como testes imunológicos, exames laboratoriais, e recollecção de dados sociodemográficos e da história clínica. A taxa de abandono em sua maioria não foi informada.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Confirma-se que apesar das novas iniciativas para disponibilizar os diferentes documentos gerados numa pesquisa, os dados publicados relacionados ao assunto da presente revisão atualmente são difíceis de identificar e de acessar.

Apesar da importância da disseminação e a transparência da informação dos estudos clínicos, os diferentes tipos de documentos e dados de pesquisa são ainda frequentemente negligenciados pela comunidade científica, situação que levanta diferentes questões sobre o processo de publicação desses documentos.

As iniciativas de bases de dados abertos colaborativas para medicina baseada em evidências permitem e promovem uma melhor infraestrutura, e o compartilhamento de todo tipo de documento e dados disponíveis sobre as pesquisas clínicas, por essa razão devem continuar sendo apoiadas e sustentadas.

Sabe-se da existência de movimentos que promovem a transparência dos dados de pesquisa, considerando que não se sabe o que não se diz é relevante apoiar estes movimentos para permitir a real abertura das pesquisas. É fundamental conhecer de que maneira está estruturado o processo de transparência, compreender sua dinâmica, identificar que entidades estão envolvidas em cada uma de suas etapas e entender como é sua inter-relação com a governança na pesquisa científica.

Por outro lado, ficou evidente que os estudos estão sendo publicados sem informar o número identificador de registro ou sem incluir nos documentos disponibilizados, situação que torna imprescindível a revisão do processo de registro e de publicação dos estudos clínicos. Existe uma clara necessidade dos pesquisadores conhecerem o detalhe do procedimento realizado nas pesquisas clínicas para melhor entendimento de sua atuação, gerando um movimento de absorção de conhecimentos para o aprimoramento das boas práticas.

A partir do mapeado e identificado, evidencia-se a complexidade dos estudos clínicos em relação à implementação das considerações éticas que envolvem cada etapa da pesquisa.

Embora se saiba que um dos fatores determinantes de sucesso de qualquer estudo são o processo de adesão e o acompanhamento dos participantes, esses são, no entanto como foi

evidenciado, um dos aspectos mais desafiadores de qualquer estudo. Pois não existe uma abordagem única para esses processos, o que funciona para um estudo pode não funcionar para outro. Cenário que eleva a importância de elaborar as estratégias de adesão e acompanhamento nas fases de planejamento das pesquisas.

Mostra-se que o processo de adesão em sua complexidade, depende de vários fatores relacionados com a pesquisa, e outros com os participantes e seu entorno. É sabido que a informação formal e informal sobre os estudos molda as percepções dos processos de pesquisa e de tomada de decisão para ingressar em um estudo. Portanto, focar principalmente as limitações do estudo no próprio paciente pode subestimar as dificuldades.

Conhece-se que os múltiplos fatores estruturais que moldam a vida dos indivíduos também impactam as decisões que as pessoas tomam e, às vezes, torna-se difícil avaliar a voluntariedade de tais decisões. Embora a divulgação de informação seja um dos muitos fatores relevantes no processo de tomada de decisão do paciente ao ingressar em um estudo, ela parece não ser um fator determinante para explicar a participação no estudo. Por essa razão, quando esforços são feitos para melhorar a qualidade do processo de adesão, os fatores sócios psicológicos que afetam a participação no estudo também devem ser levados em consideração.

Mostra-se que a introdução legal do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por si só, não permite adequadamente o envolvimento do paciente na tomada de decisões médicas. Um processo de adesão adequado requer interpretação adicional do TCLE. Por esse motivo, é importante que dados de pesquisa como o TCLE e o detalhe do processo de adesão sejam abertamente disponibilizados para avaliação e conhecimento nas pesquisas.

Evidencia-se que a pesquisa clínica deve abordar os desafios ao lado da sociedade, não se deve dissociar a pesquisa científica da demanda social. Nesse sentido, é fundamental que a pesquisa científica atenda e acompanhe os participantes dos estudos clínicos do Chikungunya. Considerando que não foi possível determinar se e como está sendo realizado o compartilhamento dos resultados das pesquisas com os participantes, ressalta-se a necessidade de conhecer essa informação para avaliar qual seria a maneira mais assertiva de acordo aos participantes dos estudos. Os documentos de pesquisa direcionados para os pacientes e o público leigo são ainda muito limitados pela qualidade dos dados atualmente disponíveis.

Foram identificados aspectos relacionados aos tipos das pesquisas clínicas e dimensões éticas referentes ao processo de adesão e o acompanhamento dos participantes nas publicações e registros dos estudos selecionados.

Embora se saiba, de que o processo de adesão e o acompanhamento dos participantes nas pesquisas em sua complexidade dependem de vários fatores relacionados com a pesquisa e outros com os participantes e seu entorno, a maior parte dos estudos não informam detalhes relacionados à pergunta da revisão, evidenciaram-se lacunas de conhecimento que dificultaram a caracterização do espaço ético das pesquisas analisadas.

A ideia do espaço ético, como um local de encontro para sair de nossas alianças, em busca de diversidade eticamente envolvente que dispersa reivindicações à ordem humana, precisa ser reconhecida e aplicada em complexas situações produzidas pelo confronto do conhecimento, como provavelmente aconteça nas pesquisas clínicas que envolvem seres humanos.

A partir da informação extraída nas pesquisas analisadas, evidenciou-se a ausência de dados publicados em cada um dos aspectos revisados dos estudos, assim como a falta de informação descrita nos estudos em relação aos processos realizados na pesquisa que envolvem os participantes que permitam entender melhor o espaço ético do engajamento na pesquisa. É importante que os tipos de documentos de pesquisa que permitem avaliar e entender as pesquisas “in situ” sejam mais abertamente disponibilizados para entender melhor outros determinantes na validade e sucesso das pesquisas clínicas.

Os resultados gerados a partir desta revisão de escopo podem ser utilizados para informar aos formuladores de políticas bem como a comunidade científica, sobre as evidências encontradas sobre o processo de adesão e o acompanhamento dos participantes nas pesquisas clínicas sobre Chikungunya, onde pesquisas adicionais são necessárias para fechar as lacunas de conhecimento.

REFERÊNCIAS

ADRIANO, D. **A luta contra as doenças tropicais negligenciadas continua.** *Veja Saúde*, 5 fev 2020. Disponível em: <https://saude.abril.com.br/blog/com-a-palavra/a-luta-contra-as-doencas-tropicais-negligenciadas-continua/> Acesso em: 15 dez 2020

Aileen, Y. *et al.*, **Chikungunya Arthritis Mechanisms in the Americas: A Cross-Sectional Analysis of Chikungunya Arthritis Patients Twenty-Two Months After Infection Demonstrating No Detectable Viral Persistence in Synovial Fluid.** 2018 Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/321944756> Acesso em: 15 mar 2020

AKINOLA, M. *et al.*, **Prevalence of IgG and IgM antibodies to Chikungunyavirus among outpatients with febrile illness attending University of Maiduguri Teaching Hospital, Maiduguri, Borno State, Nigeria.** 2017. Disponível em: <https://academicjournals.org/journal/AJMR/article-full-text-pdf/1B0CEE362923> Acesso em: 26 mar 2020

ALVAREZ, M. *et al.*, **Cardiovascular involvement and manifestations of systemic Chikungunya virus infection: A systematic review.** 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5405794/> Acesso em: 16 mai 2020

ALVES, B. *et al.*, **Pilates method in the treatment of patients with Chikungunya fever: a randomized controlled.** 2019. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/333616389_Pilates_method_in_the_treatment_of_patients_with_Chikungunya_fever_a_randomized_controlled_trial Acesso em: 5 abr 2020

ALYSON, A. *et al.*, **Inflammatory Cytokine Expression Is Associated with Chikungunya Virus Resolution and Symptom Severity.** 2011. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0001279&type=printable> Acesso em: 23 mar 2020

ANISH, T. *et al.*, **Domestic and Environmental Factors of Chikungunya-affected Families in Thiruvananthapuram (Rural) District of Kerala, India.** 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3068575/> Acesso em: 28 mar 2020

ANUJA, P. *et al.*, **Seroprevalence and clinical manifestations of Chikungunya virus infection in rural areas of Chandrapur, Maharashtra, India.** 2017. Disponível em: <http://www.indiaenvironmentportal.org.in/files/file/Chikungunya%20virus%20infection.pdf> Acesso em: 26 mar 2020

ANURADHA, S. *et al.*, **Envelope specific T cell responses & cytokine profiles in Chikungunya patients hospitalized with different clinical presentations.** 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4418157/> Acesso em: 17 mar 2020

ARMSTRONG, R. *et al.*, **Cochrane Update ‘Scoping the scope’ of a cochrane review.** *J Public Health.* 2011;33(1):147-50. Disponível em: <https://academic.oup.com/jpubhealth/article/33/1/147/1549781> Acesso em: 18 dez. 2019.

ARROYO, M. *et al.*, **Clinical Manifestations Associated with Peripheral Joint Involvement in Patients with Acute Chikungunya Virus Infection.** 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5392642/pdf/tropmed-96-916.pdf> Acesso em: 23 mar 2020

ARVIND, C.; ANURADHA, V. **Persistent rheumatic musculoskeletal pain and disorders at one year post-Chikungunya epidemic in south Maharashtra—a rural community based observational study with special focus on naïve persistent rheumatic musculoskeletal cases and selected cytokine expression.** 2011. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/251630295_Persistent_rheumatic_musculoskeletal_pain_and_disorders_at_one_year_post-Chikungunya_epidemic_in_south_Maharashtra_-_A_rural_community_based_observational_study_with_special_focus_on_naive_persistent_ Acesso em: 26 mar 2020

ASMA, A. *et al.*, **Disability with Persistent Pain Following an Epidemic of Chikungunya in Rural South India.** 2016. Disponível em: <https://www.jrheum.org/content/jrheum/43/2/440.full.pdf> Acesso em: 26 mar 2020

ATHAMBAWA, H.; THAMBAWA, M. **Clinical features of Chikungunya infection in Sri Lanka.** 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4032055/pdf/apjtd-04-02-131.pdf> Acesso em: 23 mar 2020

AUERSWALD, H. *et al.*, **Broad and long-lasting immune protection against various Chikungunya genotypes demonstrated by participants in a cross-sectional study in a Cambodian rural community.** 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5837154/> Acesso em: 23 mar 2020

AWADALKAREEN, A. *et al.*, **Low Seroprevalence Indicates Vulnerability of Eastern and Central Sudan to Infection with Chikungunya Virus.** 2016. Disponível em: <https://sci-hub.se/10.1089/vbz.2015.1897> Acesso em: 20 mar 2020

AZEVEDO, *et al.*, **Chikungunya risk for Brazil.** 2015. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102015000100509 Acesso em: 20 mar 2020

BALASUBRAMANIAM, S. *et al.*, **Prevalence of Chikungunya in Urban Field Practice Area of a Private Medical College, Chennai.** 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3180937/> Acesso em: 28 mar 2020

BALLERA, J. *et al.*, **Investigation of Chikungunya fever outbreak in Laguna, Philippines,** 2012. 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/283634383_Investigation_of_Chikungunya_fever_outbreak_in_Laguna_Philippines_2012 Acesso em: 23 mar 2020

BALMASEDA, A. *et al.*, **Clinical Attack Rate of Chikungunya in a Cohort of Nicaraguan Children.** 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4751947/pdf/tropmed-94-397.pdf> Acesso em: 28 mar 2020

BARNEY,S. *et al.*, **Study Team Effect of a Chikungunya Virus-Like Particle Vaccine on Safety and Tolerability Outcomes: A Randomized Clinical Trial.** 2020. Disponível em: <https://amedeuolucete.it/public/Effect%20of%20a%20Chikungunya%20Virus%C3%A2%E2%82%AC%E2%80%9Clike%20Particle%20Vaccine%20on%20Safety%20and%20Tolerability%20Outcomes.pdf> Acesso em: 5 abr 2020”

BARRETO, M. *et al.*, **Instrumentos que avaliam a funcionalidade em indivíduos acometidos com a Chikungunya e a Classificação Internacional de Funcionalidade. Revisão sistemática.** 2019. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/brjp/v2n4/T_2595-0118-brjp-02-04-0381.pdf Acesso em: 11 mai 2020

BEN-HUR J. *et al.*, **Clinical manifestations in patients with musculoskeletal pain post-Chikungunya.** 2019. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S2595-31922019000400326&script=sci_arttext&tlng=pt Acesso em: 17 mar 2020

BERTOLOTTI, A.*et al.*, **Prevalence of chronic Chikungunya and associated risks factors in the French West Indies (La Martinique): A prospective cohort study.** 2020. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0007327&type=printable> e Acesso em: 23 mar 2020

BETTADAPURA, J. *et al.*, **Approaches to the treatment of disease induced by Chikungunya virus.** 2013. Disponível em: https://www.ijmr.org.in/temp/IndianJMedRes1385762-2108751_003508.pdf Acesso em: 15 mai 2020”

BHATIA, M. *et al.*, **Morbidity in Patients with Chikungunya Fever: First Report from India.** 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4625314/pdf/jcdr-9-VC01.pdf> Acesso em: 31 mar 2020

BIERNATH, A. **Fazer uma nova vacina é muito (mas muito) difícil.** 2018. Disponível em: <https://saude.abril.com.br/medicina/fazer-uma-nova-vacina-e-muito-mas-muito-dificil/> Acesso em: 27 jan. 2020.

BINOY, J. *et al.*, **Clinical profile and long-term sequelae of Chikungunya fever.** 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0973369811600241#:~:text=Fever%20was%20present%20in%2096,had%20symptoms%20beyond%20three%20months.> Acesso em: 28 mar 2020

BLETTERY, M. *et al.*, **Brief report: management of chronic post-Chikungunya rheumatic disease: the martinican experience.** 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/art.39775?src=getfr> Acesso em: 23 mar 2020”

BORGMAN, CHRISTINE L. **Big data, little data, No data. Scholarship in the networked world.** London: The MIT press. 2015.

BOUQUILLARDA, E. *et al.*, **Rheumatic manifestations associated with Chikungunya virus infection: A study of 307 patients with 32-month follow-up (RHUMATOCHIK study)**. 2018. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/314020335_Rheumatic_manifestations_associated_with_Chikungunya_virus_infection_A_study_of_307_patients_with_32-month_follow-up_RHUMATOCHIK_study/link/5bb1bc0492851ca9ed33256e/download Acesso em: 15 mar 2020

BRAD A.; CHRISTOPHER, N. **A Review of Chikungunya Virus-induced Arthralgia: Clinical Manifestations, Therapeutics, and Pathogenesis**. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5204064/> Acesso em: 18 dez 2020

BRASIL. MINISTERIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico 22**. Vol 5. Set. 2019. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/setembro/11/BE-arbovirose-22.pdf> Acesso em: 5 jan. 2020

BRASIL. MINISTERIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico 23**. Vol 5. Out. 2014. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/11/BE-arbovirose-22.pdf> Acesso em: 7 jan. 2020

BRASIL. MINISTERIO DA SAÚDE. **Microcefalia**. 2016. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/microcefalia/perguntas-e-respostas#Zika> Acesso em: 5 jan. 2020

BRASIL. MINISTERIO DA SAÚDE. **Norma operacional Nº 001/2013**. 2013. Disponível em: http://www.hgb.rj.saude.gov.br/ceap/Norma_Operacional_001-2013.pdf Acesso em: 5 fev. 2020

BRASIL. MINISTERIO DE SAÚDE. **Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde na Saúde Pública**. 2010;44(1):200-2. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rsp/v44n1/23.pdf> Acesso em: 12 dez 2020

BRASIL. MINISTERIO DEL PODER CIUDADANO PARA LA SALUD DE NICARAGUA. **Seroprevalencia y tasa de ataque clínica por Chikungunya en Nicaragua, 2014-2015**. 2017. Disponível em: <https://scielosp.org/article/rpsp/2017.v41/e59/> Acesso em: 17 mar 2020

BRIGHTON, S. *et al.*, **Chikungunya virus infection: a retrospective study of 107 cases**. *S Afr Med J* v.63, p.313-5, 1989. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6298956/> Acesso em: 2 fev 2021

BRITANNICA. **Clinical Trial**. 2019. Disponível em: <https://www.britannica.com/science/science>. Acesso em: 20 jan. 2020.

BRIZZI, K. **Neurologic Manifestation of Chikungunya Virus**. 2017. Disponível em: <https://sci-hub.se/10.1007/s11908-017-0561-1> Acesso em: 15 mai 2020

BUDAPEST. **Budapest Open Access Initiative**. 2002. Disponível em: <https://www.budapestopenaccessinitiative.org/open-access-toward-the-internet-of-the-mind> Acesso em: 11 fev 2021

BUENO, C. **Combate ao Aedes aegypti custa menos que tratamentos de Dengue, Zika, febre amarela e Chikungunya.** 2017. Disponível em: <https://br.kantar.com/mercado-e-pol%C3%ADtica/sa%C3%BAde-e-esporte/2017/combate-Dengue-aedes-aegypt-Zika-Chikungunya-febre-amarela-custos-impactos-microcefalia/> Acesso em: 27 dez. 2019.

CALLUM, M. *et al.*, **Clinical and Serological Insights from the Asian Lineage Chikungunya Outbreak in Grenada, 2014: An Observational Study 2016.** Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5062795/pdf/tropmed-95-890.pdf> Acesso em: 15 mar 2020

CAMPINAS, PREFEITURA. 2014. **Saúde confirma dois casos importados de Chikungunya em Campinas.** Disponível em: <http://www.campinas.sp.gov.br/noticias-integra.php?id=23517>. Acesso em: 4 jan. 2019

CASARETT, D. **Obtaining Informed Consent for Cancer Pain Research: Do Patients With Advanced Cancer and Patients With Chronic Pain Have Different Concerns?** Disponível em: <https://www.jpsmjournal.com/action/showPdf?pii=S0885-3924%2802%2900527-4> Acesso em: 27 dez 2020

CASTRO, A.; LIMA, R.; NASCIMENTO, J. **Chikungunya: vision of the pain clinician.** *Revista Dor.* 17 (4): 299–302. 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_issues&pid=1806-0013&lng=pt&nrm=iso Acesso em: 05 jan. 2020.

CASTRO, R. **Há 30 anos sem erradicar a Dengue, Brasil enfrenta epidemia de Chikungunya e Zika vírus.** 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_issues&pid=1806-0013&lng=pt&nrm=iso Acesso em: 05 jan. 2020.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Chikungunya Symptoms, Diagnosis, & Treatment.** 2016 Disponível em: <https://www.cdc.gov/Chikungunya/symptoms/index.html> Acesso em: 7 jan. 2020.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Chikungunya Virus.** 2016 Disponível em: <https://www.cdc.gov/Chikungunya/geo/index.html> Acesso em: 27 dez. 2019.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Countries and territories where Chikungunya cases have been reported.** 2018. Disponível em: https://www.cdc.gov/Chikungunya/pdfs/Chik_World_Map_05-29-18-P.pdf. Acesso em: 05 jan. 2020.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Epidemia da Febre Zika em 2015-2016.** Disponível em: <https://www.cdc.gov/Zika/geo/active-countries.html> Acesso em: 05 jan. 2020.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Geographic Distribution Chikungunya Virus.** 2016. Disponível em: <https://www.cdc.gov/Chikungunya/geo/index.html> Acesso em: 05 jan. 2020.

CECI, M. Microcefalia, Vida e Amor. 2017. Disponível em: <http://www.tribunadonorte.com.br/noticia/microcefalia-vida-e-amor/395269> Acesso em: 25 jan. 2020

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Censo demográfico. 2010. Disponível em: <https://censo2010.ibge.gov.br/apps/atlas/> Acesso em: 25 jan. 2020

CHANG, A. *et al.*, Frequency of Chronic Joint Pain Following Chikungunya Virus Infection: A Colombian Cohort Study. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29266783/> Acesso em: 23 mar 2020"

CHANG, L. *et al.*, Study Team Safety and tolerability of Chikungunya virus-like particle vaccine in healthy adults: a phase 1 dose-escalation trial. 2014. Disponível em: [https://sci-hub.tw/10.1016/s0140-6736\(14\)61185-5](https://sci-hub.tw/10.1016/s0140-6736(14)61185-5) Acesso em: 5 abr 2020

CHATTOPADHYAY, S. *et al.*, Chikungunya virus infection in West Bengal, India. 2016. Disponível em: <https://go-gale.ez68.periodicos.capes.gov.br/ps/i.do?id=GALE%7CA450563666&v=2.1&u=capes&it=r&p=AONE&sw=w> Acesso em: 31 mar 2020

CHEN, G. *et al.*, **Interventions for treating patients with Chikungunya virus infection-related rheumatic and musculoskeletal disorders: A systematic review.** 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28609439/> Acesso em: 18 mai 2020

CHEN, L.; WILSON, M. **Dengue and Chikungunya infections in travelers.** 2010 Disponível em: <https://ovidsp-dc2-ovid.ez68.periodicos.capes.gov.br/ovid-b/ovidweb.cgi> Acesso em: 15 mai 2020"

CHOPRA, A *et al.*, **Acute Chikungunya and persistent musculoskeletal pain following the 2006 Indian epidemic: a 2-year prospectiverural community study.** 2012. Disponível em: https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/DBF8FDD066C18D8FC3700EA0D1A16211/S0950268811001300a.pdf/a_cute_Chikungunya_and_persistent_musculoskeletal_pain_following_the_2006_indian_epidemic_a_2year_prospective_rural_community_study.pdf Acesso em: 23 mar 2020

CHOPRA, A. *et al.*, **Effectiveness of chloroquine and inflammatory cytokine response in patients with early persistent musculoskeletal pain and arthritis following Chikungunya virus infection.** 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.38221> Acesso em: 5 abr 2020

CHUSRI, S. *et al.*, **Kinetics of Chikungunya Infections during an Outbreak in Southern Thailand, 2008–2009.** 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3945684/pdf/tropmed-90-410.pdf> Acesso em: 23 mar 2020

CIAMPI, D. *et al.*, Chronic pain associated with the Chikungunya Fever: long lasting burden of an acute illness. Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2334-10-31.pdf> Acesso em: 18 dez 2020

CIAMPI, D. *et al.*, Chronic pain associated with the Chikungunya Fever: long lasting burden of an acute illness. 2010. Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2334-10-31> Acesso em: 23 mar 2020

CLINICAL TRIALS. Learn About Clinical Studies. 2019. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn> Acesso em: 14 jun. 2020

CLINICAL TRIALS. Glossary of Common Site Terms. 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/glossary>. Acesso em: 14 jan. 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. A Phase 2 Open-label Study to Assess the Safety and Immunogenicity of an Alum-adjuvanted Chikungunya Virus-like Particle Vaccine (PXVX0317) in Prior Recipients of Other Alphavirus Vaccines. 2019. Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03992872> Acesso em: 3 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. Chikungunya Arthritis in the Americas. 2016. Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02463968> Acesso em: 7 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. Chikungunya Vaccine Study in Previously Exposed Adults. 2019. Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03807843> Acesso em: 3 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. Chikungunya Virus Vaccine Trial in Healthy Adults. 2011. Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489358> Acesso em: 7 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. Clinical Evaluation of Anti-CHIKV Hyperimmune Intravenous Immunoglobulins. 2014. Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02230163> Acesso em: 7 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. Cohort of Patients Infected by an Arbovirus (CARBO). 2010. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01099852> Acesso em: 11 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. CuraChik : A Trial of the Efficacy and Safety of Chloroquine as Therapeutic Treatment of Chikungunya Disease. 2006. Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391313> Acesso em: 3 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. Double blinded, randomized, Priorix®- and placebo-controlled, trial to evaluate the optimal dose of MV-CHIK vaccine (against Chikungunya virus) in regard to immunogenicity, safety and tolerability in healthy volunteers. 2017. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004037-26/results> Acesso em: 9 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. Effects of Auriculotherapy on Pain and Functional Capacity of Individuals With Chikungunya Fever. 2017. Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03090685> Acesso em: 3 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. Efficacy of Starting Methotrexate Early in Chikungunya Arthritis. 2016. Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03058471> Acesso em: 7 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. Genetic Factors and Immunological Determinism of Persistent Consequences of Chikungunya. 2018. Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690648> Acesso em: 3 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. Impact of the Chikungunya Outbreak in Reunion Island on the Quality of Life After 10 Years. 2016 Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02901509> Acesso em: 3 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. Phase 2 Randomized, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a Chikungunya Virus-Like Particle Vaccine, VRC-c-00-VP, in Healthy Adults. 2016. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003556-44/FR> Acesso em: 9 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. Phase I Trial of Measles Vectored Chikungunya Vaccine. 2017. Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03028441> Acesso em: 9 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. Phase II Study to Evaluate Safety and Immunogenicity of a Chikungunya Vaccine. 2016. Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02861586> Acesso em: 3 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. Resistance Exercise Program on the Functionality of Individuals With Chikungunya Fever .2018. Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03702348> Acesso em: 3 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. RT-PCR on Urine Samples: Added Value for the Diagnosis of Chikungunya Virus Infection. 2016. Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02714985> Acesso em: 3 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. Safety and Immunogenicity of a Candidate CHIKV Vaccine (CHIK001). 2018. Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590392> Acesso em: 7 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. Safety, Tolerability and Long-term Immunogenicity of Different Formulations of a Chikungunya Vaccine. 2018. Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03635086> Acesso em: 7 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of VAL-181388 in Healthy Subjects. 2017. Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325075> Acesso em: 7 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mrna-1944 in Healthy Adults. 2019. Disponível em: [TTPS://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829384](https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829384) Acesso em: 7 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. Seroprevalence of Chikungunya at the End of the First Chikungunya Outbreak in the French Antilles Within a Sample of Patients Treated for a HIV Infection. 2015. Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553369> Acesso em: 9 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. Study of a Live Attenuated Chikungunya Vaccine in a Previously Epidemic Area. 2017. Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101111> Acesso em: 3 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. Study of the Prognostic Value of Musculoskeletal Ultrasound in Adults With Chikungunya. 2014. Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281123> Acesso em: 7 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. Study to Assess the Safety and Immunogenicity of a Chikungunya Virus Vaccine Candidate (VLA1553) in Healthy Volunteers. 2018. Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382964> Acesso em: 3 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. Tdcs and Its Therapeutic Effects in CK Fever. 2016. Disponível em: [TTPS://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993952](https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993952) Acesso em: 7 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. The Pilot Study of Chikungunya Virus Infections in Southern Taiwan. 2012. Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02174341> Acesso em: 3 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. Trial for Safety and Immunogenicity of a Chikungunya Vaccine, VRC-CHKVLP059-00-VP, in Healthy Adults. 2015. Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02562482> Acesso em: 7 mar 2020

CLINICAL TRIALS.GOV. Trial MV-CHIK-205 is designed to investigate the safety, tolerability, and long-term immunogenicity of a novel vaccine designed to protect against Chikungunya virus, a mosquito-borne pathogen causing Chikungunya fever throughout tropical areas worldwide. 2018. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/TTPS/2018-000211-25/GB> Acesso em: 9 mar 2020”

CLINICAL TRIALS.GOV. Trial of a Chikungunya Vaccine, PXVX0317 CHIKV-VLP, in Healthy Adults. 2018. Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483961> Acesso em: 7 mar 2020

COELHO, C. *et al.*, Secondary lower limbs lymphedema in patients with Chikungunya fever. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6919436/pdf/medi-98-e18274.pdf> Acesso em: 15 mar 2020

COMBE, B. Arthritis after infection with Chikungunya virus. 2011. Disponível em: Acesso em: 15 mai 2020

COMERFORD, M. *et al.*, Challenges in patient enrollment and retention in clinical studies for alcoholic hepatitis: Experience of the TREAT Consortium. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5711577/pdf/nihms910953.pdf> Acesso em: 22 dez 2020

CORNELIUS A. *et al.*, Seroprevalence of Chikungunya virus infection in five hospitals within Anyigba, Kogi State of Nigeria. 2020. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-86702020000100001&script=sci_arttext Acesso em: 17 mar 2020

COUTURIER, E. *et al.*, Impaired quality of life after Chikungunya virus infection: a 2-year follow-up study. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22427407/> Acesso em: 23 mar 2020

CROSBY, L. *et al.*, Severe manifestations of Chikungunya virus in critically ill patients during the 2013-2014 Caribbean outbreak 2016. Disponível em: <https://www.ijidonline.com/action/showPdf?pii=S1201-9712%2816%2931053-0> Acesso em: 17 mar 2020

CTRI. Clinical study on Amrita Gugglu and Sudarshan Churna Tablet in the management of Post-Chikungunya Chronic Inflammatory Arthritis – An open randomized comparative trial. 2019. Disponível em: <http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/showallp.php?mid1=31695&EncHid=&TTPSer=Chikungunya> Acesso em: 11 mar 2020

CTRI. Effect of Majoone Chobchini in Post Chikungunya Arthralgia – A Randomized placebo control study. 2018. Disponível em: <http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/showallp.php?mid1=22794&EncHid=&userName=Chikungunya> Acesso em: 11 mar 2020

CTRI. Efficacy of Punarnava Guggulu and Sanjivani Vati in the management of Post Chikungunya Chronic Inflammatory Rheumatism –An Open Labelled Randomized Comparative Clinical Trial. 2019. Disponível em: <http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/showallp.php?mid1=29642&EncHid=&TTPSer=Chikungunya> Acesso em: 11 mar 2020

CTRI. Efficacy of Shallakyadi capsule in the prevention of post Chikungunya chronic inflammatory rheumatism-a prospective cohort study. 2020. Disponível em: <http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/showallp.php?mid1=40009&EncHid=&TTPSer=Chikungunya> Acesso em: 11 mar 2020

CTRI. Evaluation of chloroquin in the treatment of Chikungunya related chronic musculoskeletal pains. 2010. Disponível em: <http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/showallp.php?mid1=1420&EncHid=&TTPSer=Chikungunya> Acesso em: 11 mar 2020

CTRI. Phase-I open label, dose-escalation clinical trial to evaluate the safety, tolerability and immunogenicity of Chikungunya vaccine in healthy adults of 18 to 50 years age – Chikungunya vaccine. 2017. Disponível em: <http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/showallp.php?mid1=14549&EncHid=&TTPSer=CTRI/2017/02/007755> Acesso em: 11 mar 2020

DARLINGTON, S. Brazil warns against pregnancy due to spreading virus. 2015. Disponível em: <https://edition.cnn.com/2015/12/23/health/brazil-Zika-pregnancy-warning>. Acesso em: 08 jan. 2020

DEBDIPTA, B. *et al.*, Factors influencing recruitment and retention of participants in clinical studies conducted at a tertiary referral center: A five-year audit. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7342334/> Acesso em: 29 dez 2020

DEMANOU, M. *et al.*, Chikungunya outbreak in a rural area of Western Cameroon in 2006: A retrospective serological and entomological survey. 2010. Disponível em: <https://bmcresnotes.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1756-0500-3-128> Acesso em: 28 mar 2020"

DEZURE, A. *et al.*, Whole-Inactivated and Virus-Like Particle Vaccine Strategies for Chikungunya Virus. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27920180/> Acesso em: 18 mai 2020

DHAI, A. A study of vulnerability in health research. PhD thesis. Johannesburg: University of the Witwatersrand. 2015. p. 197-210.

DIAS, J. Amor nos tempos de Zika. 2017. Disponível em: https://www.bbc.com/portuguese/resources/idt-sh/Zika_love_stories_brasil. Acesso em: 3 jan. 2020

DILIP, C. *et al.*, Comparitive evaluation of different systems of medicines and the present scenario of Chikungunya in Kerala. 2010. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/229290152_Comparitive_evaluation_of_different_systems_of_medicines_and_the_present_scenario_of_Chikungunya_in_Kerala/link/56ae8f2808ae19a38516313b/download Acesso em: 26 mar 2020

DJIKERS, M. What is a Scoping Review? 2015. Disponível em: https://ktdrr.org/products/update/v4n1/dijkers_ktupdate_v4n1_12-15.pdf. Acesso em: 20 jan. 2020

DONALISIO, M. *et al.*, Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rsp/v51/pt_0034-8910-rsp-S1518-87872017051006889.pdf. Acesso em: 08 dez. 2019

DUCROCQ, X. *et al.*, Ethical approach to informed consent for participation in clinical studies in acute cerebral infarct. 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10938684/> Acesso em: 22 dez 2020

DUKSHA, R. *et al.*, Antibody Kinetics in Infants Exposed to Chikungunya Virus Infection During Pregnancy Reveals Absence of Congenital Infection. 2014. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/259335795_Antibody_Kinetics_in_Infants_Exposed_to_Chikungunya_Virus_Infection_During_Pregnancy_Reveals_Absence_of_Congenital_Infection/link/54e1d42a0cf24d184b11753f/download Acesso em: 23 mar 2020

ELSINGA, J. *et al.*, Health-related impact on quality of life and coping strategies for Chikungunya: A qualitative study in Curaçao. 2017. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0005987&type=printable> e Acesso em: 28 mar 2020

ELSINGA, J. *et al.*, Long-term Chikungunya Sequelae in Curaçao: Burden, Determinants, and a Novel Classification Tool. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28931219/> Acesso em: 28 mar 2020

ELSINGE J. *et al.*, Consequences of a recent past Dengue infection for acute and long-term Chikungunya outcome: A retrospective cohort study in Curaçao. 2018. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1477893918300516?token=6F53FEC2CE952C457CF25C589D6231ADEAB07FAC8D00520D898C0212A43C1B4A67B5B68346B75764F8BABC8D3FFDBBFF> Acesso em: 20 mar 2020

EMANUEL, E. *et al.*, What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of ethical research. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14976611/> Acesso em: 29 dez 2020

ERASMUS, J. *et al.*, Development of Vaccines for Chikungunya Fever. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5137239/pdf/jiw271.pdf> Acesso em: 11 mai 2020

ERMINE, W. The ethical space of engagement. *Indigenous law journal*, 6(1), 193- 203. 2013. Disponível em: <https://jps.library.utoronto.ca/index.php/ilj/article/view/27669> Acesso em: 2 fev 2021

ESCOBAR, M. *et al.*, Pregnant Women Hospitalized with Chikungunya Virus Infection, Colombia, 2015. 2017 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5652420/pdf/17-0480.pdf> Acesso em: 15 mar 2020

ESSACKJEE, K. *et al.*, Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritis more than 2 years after infection with Chikungunya virus. 2013. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/236639581_Prevalence_of_and_risk_factors_for_chronic_arthralgia_and_rheumatoid-like_polyarthritis_more_than_2years_after_infection_with_Chikungunya_virus/link/552b4da20cf29b22c9c1a6ec/download Acesso em: 23 mar 2020

FARAH, G. *et al.*, First Chikungunya Outbreak in Suriname; Clinical and Epidemiological Features. 2016. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0004625&type=printable> Acesso em: 31 mar 2020

FATIH, A. *et al.*, Hyperferritinemia is a potential marker of chronic Chikungunya: A retrospective study on the Island of Curaçao during the 2014–2015 outbreak. 2017. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1386653216305881?token=B3065F23EA981A9BA10592A211FFCB96783200307E5817BBDAEBFBAB4A32C0D52A0D61F89FD036BDC887D72F4CC72FE0> Acesso em: 28 mar 2020

FAUCI, A.; MORENS, D. Zika Virus in the Americas — Yet Another Arbovirus Threat. 2016. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1600297>. Acesso em: 04 jan. 2020

FIGUEIREDO, C. Zika virus replicates in adult human brain tissue and impairs synapses and memory in mice. 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-11866-7>. Acesso em: 04 jan. 2020

FRANS, Y. *et al.*, Epidemiological investigation of Chikungunya outbreak, West Kalimantan, Indonesia. 2020. Disponível em: <https://sci-hub.tw/10.1016/j.cegh.2019.05.005> Acesso em: 15 mar 2020

FRED, A. *et al.*, Individual and contextual risk factors for Chikungunya virus infection: the SEROCHIK cross-sectional population-based study. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5998769/pdf/S0950268818000341a.pdf> Acesso em: 23 mar 2020

FRITEL, X. *et al.*, Chikungunya Virus Infection during Pregnancy, Réunion, France, 2006. 2010. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3322036/pdf/09-1403_finalR.pdf Acesso em: 23 mar 2020

FUNCHS, A.; PORTUGAL, J. Respostas efetivas para o tratamento da Chikungunya. 2019. Disponível em: <https://www.ini.fiocruz.br/respostas-efetivas-para-o-tratamento-da-chikungunya> Acesso em: 16 jan. 2019

FURUYA-KANAMORI, L. *et al.*, Co-distribution and co-infection of Chikungunya and Dengue viruses. 2016. Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12879-016-1417-2> Acesso em: 16 mai 2020

GALATAS, B. *et al.*, Long-Lasting Immune Protection and Other Epidemiological Findings after Chikungunya Emergence in a Cambodian Rural Community, April 2012. 2016. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0004281> Acesso em: 23 mar 2020"

GALLIAN, P. *et al.*, Epidemiology of Chikungunya Virus Outbreaks in Guadeloupe and Martinique, 2014: An Observational Study in Volunteer Blood Donors 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5230756/pdf/pntd.0005254.pdf> Acesso em: 15 mar 2020

GARCIA, R. Cientistas cancelam folgas de fim de ano para estudar o vírus Zika em SP. 2015. Disponível em: <http://g1.globo.com/bemestar/noticia/2015/12/cientistas-cancelam-folgas-de-fim-de-ano-para-estudar-o-virus-zika-em-sp.html> Acesso em: 27 jan. 2020

GAVOTTOAB, A. *et al.*, Chikungunya disease among infants in French West Indies during the 2014 outbreak. 2019. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0929693X19301022?token=492ABAF412A10C0C4B3B88858D1BAAFC324E6E8252A71C3C368D813A778BCFC220205F1E2675A703F34E7E6A1C24417E> Acesso em: 15 mar 2020

GÉRARDIN, A. *et al.*, Perceived Morbidity and Community Burden After a Chikungunya Outbreak: The TELECHIK Survey, a Population-Based Cohort Study. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21235760/> Acesso em: 23 mar 2020"

GÉRARDIN, P. *et al.*, Chikungunya virus-associated encephalitis: a cohort study on La Réunion island, 2005-2009. 2016. Disponível em: <https://ovidsp-dc2-ovid.ez68.periodicos.capes.gov.br/ovid-b/ovidweb.cgi> Acesso em: 31 mar 2020

Gérardin, P. *et al.*, Neurocognitive Outcome of Children Exposed to Perinatal Mother-to-Child Chikungunya Virus Infection: The CHIMERE Cohort Study on Reunion Island. 2014. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0002996&type=printable> Acesso em: 26 mar 2020"

GERKE, C. *et al.*, Measles-vectored vaccine approaches against viral infections: a focus on Chikungunya. 2019. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/14760584.2019.1562908?needAccess=true> Acesso em: 16 mai 2020

GOLDACRE, B.; GRAY J. OpenTrials: towards a collaborative open database of all available information on all clinical trials. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27056367/> Acesso em: 4 fev 2021

GOUPIL, B.; MORES, C. A Review of Chikungunya Virus-induced Arthralgia: Clinical Manifestations, Therapeutics, and Pathogenesis. 2016. Disponível em: <https://openrheumatologyjournal.com/contents/volumes/V10/TORJ-10-129/TORJ-10-129.pdf> Acesso em: 16 mai 2020

GRANT, M.; BOOTH, A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Info Libr J.* 2009;26(2):91-108. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1471-1842.2009.00848.x> Acesso em: 18 nov. 2019

GUARALDO, L. *et al.*, Patrícia Treatment of Chikungunya musculoskeletal disorders: a systematic review. 2018. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/27622/2/Treatment%20of%20Chikungunya%20musculoskeletal_Lusiele_Guaraldo_et_al_INI_2018.pdf Acesso em: 11 mai 2020

GUPTA A. *et al.*, Clinical Profile, Intensive Care Unit Course, and Outcome of Patients Admitted in Intensive Care Unit with Chikungunya. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5793025/> Acesso em: 17 mar 2020

GYANDAS, G. Homeopathic drug therapy. Homeopathy in Chikungunya Fever and Post-Chikungunya Chronic Arthritis: an observational study. 2013. Disponível em: <https://sci-hub.tw/10.1016/j.homp.2013.02.001> Acesso em: 17 mar 2020

HARAPAN, H. *et al.*, Chikungunya virus infection in Indonesia: a systematic review and evolutionary analysis. 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12879-019-3857-y.pdf> Acesso em: 16 mai 2020

HEATH, C. *et al.*, The Identification of Risk Factors for Chronic Chikungunya Arthralgia in Grenada, West Indies: A Cross-Sectional Cohort Study. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5753193/pdf/ofx234.pdf> Acesso em: 28 mar 2020

HSU, C. *et al.*, Risk factors for hospitalization of patients with Chikungunya virus infection at sentinel hospitals in Puerto Rico. 2019. Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/330373661_Risk_factors_for_hospitalization_of_patients_with_Chikungunya_virus_infection_at_sentinel_hospitals_in_Puerto_Rico Acceso em: 23 mar 2020

HUITS, H. *et al.*, Chikungunya virus infection in Aruba: Diagnosis, clinical features and predictors of post-Chikungunya chronic polyarthralgia. 2018. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0196630> Acceso em: 23 mar 2020"

HUMPHREY, J. *et al.*, Urban Chikungunya in the Middle East and North Africa: A systematic review. 2017. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0005707&type=printable> e Acceso em: 18 mai 2020

IME, N. Capítulo 4 Estudos Observacionais. 2018. Disponível em: https://www.ime.unicamp.br/~nancy/Cursos/me172/Cap4_aula.pdf. Acceso em: 20 jan. 2019

INFOBAE. Chikungunya: una mirada profunda sobre la nueva fiebre de América. 2014. Disponível em: <https://www.infobae.com/america/> Acceso em: 20 jan. 2019

IN-KYU, Y. *et al.*, High Rate of Subclinical Chikungunya Virus Infection and Association of Neutralizing Antibody with Protection in a Prospective Cohort in The Philippines. 2015. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003764> Acceso em: 23 mar 2020

ITTA, K. *et al.*, Role of Proinflammatory Cytokines and Chemokines in Chronic Arthropathy in CHIKV Infection. 2011. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/51561141_Role_of_Proinflammatory_Cytokines_and_Chemokines_in_Chronic_Arthropathy_in_CHIKV_Infection Acceso em: 20 mar 2020"

JAHEERSHA, P. Purpuric macules with vesiculobullous lesions: a novel manifestation of Chikungunya. 2011. Disponível em: <https://sci-hub.tw/10.1111/j.1365-4632.2010.04644.x> Acceso em: 17 mar 2020

JAIME, R. Congenital and perinatal complications of Chikungunya fever: a Latin American experience. 2016. Disponível em: <https://www.ijidonline.com/action/showPdf?pii=S1201-9712%2816%2931166-3> Acceso em: 26 mar 2020

JALLER, R. *et al.*, Respuesta inmunitaria de una población del Caribe colombiano infectada con el virus Chikungunya e Caracterización clínica de sujetos infectados con virus Chikungunya, en una población del Caribe colombiano. 2016. Disponível em: http://www.scielo.org.co/pdf/rcre/v23n2/es_v23n2a04.pdf Acceso em: 17 mar 2020"

JASPREET, J. *et al.*, Clinical, Serological, and Virological Analysis of 572 Chikungunya Patients From 2010 to 2013 in India. 2017. Disponível em: <https://watermark.silverchair.com/cix283.pdf> Acceso em: 31 mar 2020"

JEAN-JACQUES H. *et al.*, Persistent chronic inflammation and infection by Chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20404278/> Acceso em: 26 mar 2020"

JONATHAN, J. *et al.*, Chikungunya viral arthritis in the United States: A mimic of seronegative rheumatoid arthritis. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4591551/pdf/nihms-687622.pdf> Acesso em: 20 mar 2020

JB. The Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual. 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/319713049_2017_Guidance_for_the_Conduct_of_JBI_Scoping_Reviews Acesso em: 20 dez 2019

KADAM, R. *et al.*, Challenges in recruitment and retention of clinical trial subjects. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4936073/> Acesso em: 29 dez 2020

KARAMAN, S. *et al.*, Prevalence of sleep disturbance in chronic pain. 2014. Disponível em: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/2475-2481.pdf>. Acesso em: 27 dez 2020

KARTIKA, S. *et al.*, Chikungunya fever outbreak identified in North Bali, Indonesia. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7064274/pdf/nihms-1562000.pdf>. Acesso em: 23 mar 2020

KATRIN, W. The ethics of global clinical trials. 2015. Disponível em: <https://www.embopress.org/TT/pdf/10.15252/embr.201540398>. Acesso em: 29 dez 2020

KATTI, R. *et al.*, Impact of Chikungunya virus infection on oral health status: An observational study. 2011. Disponível em: <http://www.ijdr.in/article.asp?issn=0970-9290;year=2011;volume=22;issue=4;spage=613;epage=613;aulast=Katti> Acesso em: 15 mar 2020

KAUR, N. *et al.*, Chikungunya outbreak in Delhi, India, 2016: report on coinfection status and comorbid conditions in patients. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5682881/pdf/main.pdf> Acesso em: 28 mar 2020

KENNEDY, A. *et al.*, Management of Chikungunya arthritis. 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-017-3766-7> Acesso em: 18 mai 2020

KENNEDY, A. *et al.*, Treatment of Chronic Chikungunya Arthritis With Methotrexate: A Systematic Review. 2018. Disponível em: [TTPS://onlinelibrary.wiley.com/TT/epdf/10.1002/acr.23519](https://onlinelibrary.wiley.com/TT/epdf/10.1002/acr.23519) Acesso em: 11 mai 2020

KERN-GOLDBERGER, A. *et al.*, Perceptions of safety monitoring in CF clinical studies and potential future study participation. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199319301031> Acesso em: 3 ene 2021

KHATUN, S. *et al.*, An Outbreak of Chikungunya in Rural Bangladesh, 2011. 2015. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0003907&type=printable> Acesso em: 23 mar 2020

KRAEMER, M. *et al.*, The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *A. Albopictus*. 2015. Disponível em: <https://elifesciences.org/articles/08347> Acesso em: 15 jan. 2020

KUAN, G. *et al.*, Seroprevalence of Anti-Chikungunya Virus Antibodies in Children and Adults in Managua, Nicaragua, After the First Chikungunya Epidemic, 2014-2015. 2016, Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4913910/> Acesso em: 23 mar 2020

KUMAR, A.; Best, C.; Benskin, G. Epidemiology, Clinical and Laboratory Features and Course of Chikungunya among a Cohort of Children during the First Caribbean Epidemic. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27516419/> Acesso em: 20 mar 2020

KUMAR, N. *et al.*, Association of ABO blood groups with Chikungunya virus. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2904296/pdf/1743-422X-7-140.pdf> Acesso em: 26 mar 2020

KURIN, M. *et al.*, Informed Consent in IBD Trials: Where We Are and Where We Need to Go. 2019. Disponível em: <https://sci-hub.tw/10.1093/ibd/izz067> Acesso em: 15 jan. 2020

LARRIEUA, S. *et al.*, Factors associated with persistence of arthralgia among Chikungunyavirus-infected travellers: Report of 42 French cases. 2010. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1386653209005551?token=BC61A66D753F9954FF3066383A4C5BA6EAF87C26F67FC14A73F776B4DFB5C06D25D1EA71DAB261A5E82ECFE017E2E1FC> Acesso em: 23 mar 2020

LAVERACK, G.; RONALD, L. A planning framework for community empowerment goals within health promotion. *Health Policy Plan.* 2000; 15: 255–62. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11012399/> Acesso em: 2 fev 2021

LEORA R. *et al.*, Persistent Arthralgia Associated with Chikungunya Virus Outbreak, US Virgin Islands, December 2014 - February 2016. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5367425/pdf/16-1562.pdf> Acesso em: 26 mar 2020

LOPES, N.; NOZAWA, C.; CARVALHO, R. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. 2014. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/rpas/v5n3/v5n3a07.pdf> Acesso em: 08 dez. 2019

LOZANO, R. *et al.*, Clinical characterization of acute and convalescent illness of confirmed Chikungunya cases from Chiapas, S. Mexico: A cross sectional study. 2017. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0186923&type=printable> e Acesso em: 23 mar 2020

LYNCH FL. *et al.*, Reaping the Bounty of Publicly Available Clinical Trial Consent Forms. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5985974/pdf/nihms911117.pdf>. Acesso em: 5 nov. 2019

MAARTEN, B.; MWINGA, A. Tropical diseases and the 10/90 gap 2000. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(00\)92049-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(00)92049-X/fulltext) Acesso em: 12 dez 2020

MAHENDRADAS, P.; AVADHANI, H.; SHETTY, R. Chikungunya and the eye: a review. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3605073/pdf/1869-5760-3-35.pdf> Acesso em: 18 mai 2020

MAMUNUR R. *et al.*, Chikungunya outbreak in Al-Hudaydah, Yemen, 2011: epidemiological characterization and key lessons learned for early detection and control. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7333817/pdf/JEGH-4-3-203.pdf> Acesso em: 28 mar 2020"

MANIMUNDA, S. *et al.*, Clinical progression of Chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010 Jun;104(6):392-9. doi: 10.1016/j.trstmh.2010.01.011. Epub 2010 Feb 19. PMID: 20171708. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171708/> Acesso em: 2 fev 2021

MANIMUNDA, S. *et al.*, Outbreak of Chikungunya Fever, Dakshina Kannada District, South India, 2008. 2010. Disponível em: <http://www.ajtmh.org/docserver/fulltext/14761645/83/4/751.pdf?expires=1600291091&id=id&accname=guest&checksum=BB9DBC26DBF0659E04DA85E3F08CB74A> Acesso em: 28 mar 2020"

MANTEROLA, C. *et al.*, Metodología de los tipos y diseños de estudio más frecuentemente utilizados en investigación clínica Methodology of study designs most frequently used in clinical research. 2019. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864019300057> Acesso em: 16 jan 2021

MARIMOUTOU, C. *et al.*, Simon F Morbidity and impaired quality of life 30 months after Chikungunya infection: comparative cohort of infected and uninfected French military policemen in reunion island. 2012. Disponível em: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2012/07000/Morbidity_and_Impaired_Quality_of_Life_30_Months.5.aspx Acesso em: 20 mar 2020

MARIMOUTOU. C. *et al.*, Chikungunya infection: self-reported rheumatic morbidity and impaired quality of life persist 6 years later. 2015. Disponível em: <https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/action/showPdf?pii=S1198-743X%2815%2900316-X> Acesso em: 23 mar 2020

MANIMUNDA, S. *et al.*, Clinical progression of Chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171708/> Acesso em: 4 fev 2021

MARTINEZ-SILVEIRA, M. *et al.*, Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. 2015. Disponível em:

<https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003898> Acesso em: 9 dez 2019

MAS, S. *et al.*, Seroprevalence Survey of Chikungunya Virus in Bagan Panchor, Malaysia. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2990039/pdf/tropmed-83-1245.pdf> Acesso em: 23 mar 2020

MASCARENHAS, M. *et al.*, A scoping review of published literature on Chikungunya virus. PLoS One. 2018;13(11):e0207554. Published 2018 Nov 29. doi:10.1371/journal.pone.0207554 Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0207554> Acesso em: 2 fev 2021

MATHEW, AJ. *et al.*, Chopra A Rheumatic-musculoskeletal pain and disorders in a naïve group of individuals 15 months following a Chikungunya viral epidemic in south India: a population based observational study. 2011. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1742-1241.2011.02792.x> Acesso em: 20 mar 2020

MATTAR, S. *et al.*, Outbreak of Chikungunya virus in the north Caribbean area of Colombia: clinical presentation and phylogenetic analysis. 2015. Disponível em: <https://jdc.org/index.php/journal/article/view/26517488/1400> Acesso em: 28 mar 2020"

MCDONALD, A. *et al.*, What influences recruitment to randomised controlled trials? A review of trials funded by two UK funding agencies. 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1475627/> Acesso em: 27 dez 2020

MEGAN, E. *et al.*, Chikungunya as a Cause of Acute Febrile Illness in Southern Sri Lanka. 2013. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0082259&type=printable> Acesso em: 23 mar 2020

MEHTA, R. *et al.*, The neurological complications of Chikungunya: A systematic review. 2018 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5969245/pdf/RMV-28-na.pdf> Acesso em: 16 mai 2020

MILLIGANA, G. *et al.*, Defining a correlate of protection for Chikungunya virus vaccines. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18313999?via%3Dihub> Acesso em: 18 mai 2020

MOGAMI, R. *et al.*, Ultrasonography of Hands and Wrists in the Diagnosis of Complications of Chikungunya Fever. 2018 Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jum.14344> Acesso em: 15 mar 2020

MOGAMI, R. *et al.*, Chikungunya fever outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: ultrasonographic aspects of musculoskeletal complications. 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/313876379_Chikungunya_fever_outbreak_in_Rio_

de_Janeiro_Brazil_ultrasonographic_aspects_of_musculoskeletal_complications/link/58ac8847a6fdccac900b097f/download Acesso em: 26 mar 2020

MOGAMI, R. *et al.*, Ultrasound of ankles in the diagnosis of complications of Chikungunya fever. 2017. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842017005001101&lng=en&nrm=iso&tlng=pt Acesso em: 17 mar 2020

MOHAMMAD, S. *et al.*, Chikungunya outbreak (2017) in Bangladesh: Clinical profile, economic impact and quality of life during the acute phase of the disease. 2018. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0006561> Acesso em: 23 mar 2020

MOHD, M. *et al.*, Chikungunya infection in Malaysia: Comparison with Dengue infection in adults and predictors of persistent arthralgia. 2013. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1386653212004076?token=AECE0533086C8AF2F8C2DF17B32A6258FAAB1A7F76836316EECB30ED3ED5AC7D827A4AD96D5184601D3805D6D07AA004> Acesso em: 23 mar 2020

MOHINI, A. GANU, L. Post-Chikungunya chronic arthritis--our experience with DMARDs over two year follow up. 2011. Disponível em: <https://www.japi.org/s2e49494/post-Chikungunya-chronic-arthritis-our-experience-with-dmards-over-two-year-follow-up> Acesso em: 20 mar 2020"

MORENS, D. e FAUCI, A.S. Chikungunya at the Door — Déjà Vu All Over Again? N Engl J Med. 2014. 371:885-887 DOI: 10.1056. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmp1408509>. Acesso em: 2 fev 2021

MORGAN, J. *et al.*, Seroprevalence and Symptomatic Attack Rate of Chikungunya Virus Infection, United States Virgin Islands, 2014-2015. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6221240/> Acesso em: 15 mar 2020

MORO, M. *et al.*, Chikungunya Virus in North-Eastern Italy: A Seroprevalence Survey. 2010. Disponível em: <http://www.ajtmh.org/docserver/fulltext/14761645/82/3/508.pdf?expires=1598046736&id=id&accname=guest&checksum=923D599DC25B90D737A17E572C8101BC> Acesso em: 23 mar 2020

MORO, M. *et al.*, Long-term Chikungunya infection clinical manifestation after an outbreak in Italy: a prognostic Cohort study. 2012. Disponível em: <https://sci-hub.se/10.1016/j.jinf.2012.04.005> Acesso em: 23 mar 2020

MUDURANGAPLAR, B.; PEERAPUR. B. Seroepidemiological survey of Chikungunya in and around the regions of bijapur (vijayapura - north karnataka). 2015. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/26155474> Acesso em: 28 mar 2020"

MUHAMMAD, H. *et al.*, Estimation of Lasting Impact of a Chikungunya Outbreak in Reunion Island. 2012. Disponível em: <https://www.omicsonline.org/estimation-of-lasting-impact-of-a-Chikungunya-outbreak-in-reunion-island-2161-1165.S2-003.php?aid=4814> Acesso em: 18 mai 2020

MUHAMMAD, H. *et al.*, Identification of initial severity determinants to predict arthritis after Chikungunya infection in a cohort of French gendarmes. 2014. Disponível em: <https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-15-249> Acesso em: 28 mar 2020

MUHAMMAD, N. *et al.*, Emergence of Chikungunya seropositivity in healthy Malaysian adults residing in outbreak-free locations: Chikungunya seroprevalence results from the Malaysian Cohort. 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/1471-2334-13-67.pdf> Acesso em: 26 mar 2020

MURILLO, M. *et al.*, Persistent Arthralgia and Related Risks Factors: A Cohort Study at 12 Months from Laboratory-Confirmed Chikungunya Infection. 2018. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0188440918301085?token=97D80CC585D39E3A0A819DEE941B922DA0E884883161CEA822C92E124B3EAB52DF105F3BD0B0FD440DB2650A3C243139> Acesso em: 28 mar 2020

MUSSO, D. *et al.*, Detection of Chikungunya virus in saliva and urine. 2016. Disponível em: [https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-016-0556-9#:~:text=Detection%20rate%20of%20CHIKV%20RNA,0%2F8\)%20of%20urine.](https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-016-0556-9#:~:text=Detection%20rate%20of%20CHIKV%20RNA,0%2F8)%20of%20urine.) Acesso em: 31 mar 2020

MVERHEGGENA, F. *et al.*, Determinants of patient participation in clinical studies requiring informed consent: Why patients enter a clinical trial. 1998. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738399198000603?via%3Dihub> Acesso em: 22 dez 2020

NAÇÕES UNIDAS. Coletiva da OPAS/OMS, Fiocruz e Ministro da Saúde. 2016. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/coletiva-da-opasoms-fiocruz-e-ministro-da-saude-nesta-quarta-24-audio-na-integra/> Acesso em: 15 jan. 2020

NAGPAL B. *et al.*, A Retrospective study of Chikungunya outbreak in urban areas of India. 2012. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/224914159_Retrospective_study_of_Chikungunya_outbreak_in_urban_areas_of_India/link/597ad67a0f7e9b0469e08fd5/download Acesso em: 23 mar 2020

NANIKALY, M. *et al.*, First Reported Chikungunya Fever Outbreak in the Republic of Congo, 2011. 2014. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0115938&type=printable> e Acesso em: 26 mar 2020

NARDINI, C. The ethics of clinical trials. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3894239/pdf/can-8-387.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2020

NARESH, K. *et al.*, Surveillance of Chikungunya virus in Andhra Pradesh, Southern India. 2010. Disponível em: <https://pdf.sciencedirectassets.com/280158b8fe4a19fa2f&sid=595b761d3478d845f4699b80bb59fad877acgxrqa&type=client> Acesso em: 31 mar 2020

NEVES, D. Depressão atinge mães de crianças com microcefalia. 2019. Disponível em: <https://www.folhavoria.com.br/saude/noticia/11/2019/maes-de-criancas-com-microcefalia-sofrem-de-depressao>. Acesso em: 20 jan. 2020

NICE, R. *et al.*, Acute optic neuritis following infection with Chikungunya virus in southern rural India. 2011. Disponível em: <https://www.ijidonline.com/action/showPdf?pii=S1201-9712%2810%2902527-0> Acesso em: 31 mar 2020

NICHOLSON, L.; SCHWIRIAN, P.; GRONER, J. Recruitment and retention strategies in clinical studies with low-income and minority populations: Progress from 2004–2014. 2015 Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/280115886_Recruitment_and_retention_strategies_in_clinical_studies_with_low-income_and_minority_populations_Progress_from_2004-2014/link/5cc72efe299bf12097893f87/download Acesso em: 27 dez 2020

NITATPATTANA, N. *et al.*, Long-term persistence of Chikungunya virus neutralizing antibodies in human populations of North Eastern Thailand. 2014 Disponível em: <https://virologyj.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1743-422X-11-183> Acesso em: 28 mar 2020

NIVEDITHA D. *et al.*, Conduct of clinical trials in developing countries: a perspective. 2009 Disponível em: <https://sci-hub.st/10.1097/hco.0b013e32832af21b> Acesso em: 3 ene 2021

NKOGHEI, D. *et al.*, Clinical Forms of Chikungunya in Gabon, 2010. 2012. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0001517&type=printable> e Acesso em: 23 mar 2020

O SULLIVAN L. *et al.*, Chikungunya Virus Infection-associated Arthralgia in Adult Jamaicans Post-outbreak. 2018. Disponível em: https://westindies.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0043-31442018000300190 Acesso em: 17 mar 2020

OLAYINKA M. *et al.*, Chikungunya Virus Seroprevalence and Associated Factors among Hospital Attendees in Two States of Southwest Nigeria: A Preliminary Assessment. 2017. Disponível em: <https://oer.unimed.edu.ng/JOURNALS/1/1/Dr-ADEBIMPE-Chikungunya-Virus-Seroprevalence-and-Associated-Factors-among-Hospital-Attendees-in-Two-OER1265965.pdf> Acesso em: 20 mar 2020"

OLIVEIRA, J. *et al.*, Doença Reumática. 1997. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X1997000700013 Acesso em: 20 dez 2020

O'MARA-EVES, A. *et al.*, Community engagement to reduce inequalities in health: a systematic review, meta-analysis and economic analysis. *Public Health Res.* 2013; 1: 1–140. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK262817/> Acesso em: 2 fev 2021

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. Países de la ONU: ¿cuáles forman parte y cuándo se adhieron?. 2017. Disponível em: <https://eacnur.org/es/actualidad/noticias/eventos/paises-de-la-onu-cuales-forman-parte-y-cuando-se-adhirieron> Acesso em: 2 fev 2021

OPENTRIALS. The OpenTrials project. 2017. Disponível em: <https://opentrials.net/about/index.html> Acesso em: 10 fev 2021

OVIEDO, M. *et al.*, Epidemic outbreak of Chikungunya in twoneighboring towns in the ColombianCaribbean: a survival analysis. 2017. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5219791/pdf/13690_2016_Article_169.pdf Acesso em: 28 mar 2020

OVIEDO-PASTRANA, M. *et al.*, Luty Lessons learned of emerging Chikungunya virus in two populations of social vulnerability of the Colombian tropics: epidemiological analysis. 2018. Disponível em: <https://archpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13690-018-0284-2> Acesso em: 20 mar 2020

PACHECO, O. *et al.*, Estimación del subregistro de casos de enfermedad por el virus del Chikungunya en Girardot, Colombia, noviembre de 2014 a mayo de 2015. 2017. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v37n4/0120-4157-bio-37-04-00507.pdf> Acesso em: 28 mar 2020"

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Chikungunya. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/Chikungunya> Acesso em: 12 dez 2020

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Geografia de Chikungunya nas Américas Dez 2013 – Dez 2017. Disponível em: https://ais.paho.org/phis/viz/ed_Chikungunya_amro.asp Acesso em: 12 dez 2020

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus Chikungunya en las Américas. 2011. Disponível em: <https://www.paho.org/es/documentos/preparacion-respuesta-ante-eventual-introduccion-virus-Chikungunya-americas-2011> Acesso em: 12 dez 2020

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Avanços para superar o impacto global de doenças tropicais negligenciadas: Primeiro relatório da OMS sobre doenças tropicais negligenciadas . 2012. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=document&layout=default&alias=1437-avancos-para-superar-o-impacto-global-doencas-tropicais-negligenciadas-primeiro-relatorio-da-oms-sobre-doencas-tropicais-negligenciadas-7&category_slug=programa-cooperacao-internacional-em-saude-110&Itemid=965 Acesso em: 12 dez 2020

PAIXÃO, E. *et al.*, Chikungunya chronic disease: a systematic review and meta-analysis. 2018 Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/326434452_Chikungunya_chronic_disease_a_systematic_review_and_meta-analysis Acesso em: 15 mai 2020

PATRICK, G. *et al.*, Predictors of Chikungunya rheumatism: a prognostic survey ancillary to the TELECHIK cohort study. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3672753/> Acesso em: 23 mar 2020

PEREIRA, E. *et al.*, Doenças reumáticas e incapacidades no contexto do envelhecimento populaciona. 2010. Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/330202652_Doencas_reumaticas_e_incapacidades_no_contexto_do_envelhecimento_populacional/link/5c336def458515a4c713ff3f/download
Acesso em: 23 out 2020

PHATCHANI, N. *et al.*, Risk factors for symptomatic and asymptomatic Chikungunya infection. 2013. Disponível em: <https://watermark-silverchair.ez68.periodicos.capes.gov.br/trt083> Acesso em: 23 mar 2020

PIALOUX, G. *et al.*, Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. 2007. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(07\)70107-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(07)70107-X/fulltext) Acesso em: 9 fev 2021.

PILLAI, K. *et al.*, Clinical Profile of Chikungunya Patients during the Epidemic of 2007 in Kerala, India. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3162807/> Acesso em: 26 mar 2020

PINTO, L. 2019. Mulheres e crianças infectadas por Zika desenvolvem imunidade ao vírus. Disponível em: <https://www.uol.com.br/vivabem/noticias/redacao/2019/10/05/mulheres-e-criancas-infectadas-por-Zika-desenvolvem-imunidade-ao-virus.htm?cmpid=copiaecola>. Acesso em: 24 jan. 2020

PINZÓN, H. *et al.*, Risk Factors for Severity of Chikungunya in Children: A Prospective Assessment. 2016. Disponível em: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2016/06000/Risk_Factors_for_Severity_of_Chikungunya_in.24.aspx Acesso em: 26 mar 2020"

POPAY, J. *et al.*, Community engagement in initiatives addressing the wider social determinants of health: a rapid review of evidence on impact, experience and process. 2007. Lancaster: University of Lancaster Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/242611483_Community_engagement_in_initiatives_addressing_the_wider_social_determinants_of_health_A_rapid_review_of_evidence_on_impact_experience_and_process Acesso em: 2 fev 2021

POWERS, A. *et al.*, Vaccine and Therapeutic Options To Control Chikungunya Virus. 2018. Disponível em: <https://cmr.asm.org/content/cmr/31/1/e00104-16.full.pdf> Acesso em: 18 mai 2020

PRADEEP, N. *et al.*, Chikungunya virus outbreak in Kerala, India, 2007: a seroprevalence study. 2011, Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22241110/#:~:text=Abstract,suspected%20cases%20in%20the%20country.&text=The%20study%20evidenced%2068%25%20of,be%20seropositive%20for%20CHIKV%20IgG.> Acesso em: 26 mar 2020

PRAKASH, P. *et al.*, A clinico-epidemiological study of Chikungunya outbreak in Maharashtra state, India. 2011. Disponível em: http://www.ijph.in/temp/IndianJPublicHealth554313-7539056_205630.pdf Acesso em: 17 mar 2020

PRAKASH, S. *et al.*, Clinical progression of Chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. 2010.

Disponível em:
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0035920310000301?token=5BB405C27BCF3E12C1799F6EC87708480217AD66A1254EFB48F80F8CBC7D8B4724A7F2EEA83BD404CE5F1D2A8C4AF8F9> Acesso em: 26 mar 2020

PREMNATH, S. *et al.*, Elderly patients' participation in clinical trials. 2015. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4640010/> Acesso em: 22 dez 2020

PUWARA, T. *et al.*, Prevalence of Chikungunya in the city of Ahmedabad, India, during the 2006 outbreak: A community-based study. 2010. Disponível em:
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/170980/db2010v34p40.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Acesso em: 26 mar 2020

RAGHAAVENDHAR, B. *et al.*, Evaluation of Chikungunya virus infection in children from India during 2009-2010: A cross sectional observational study. 2016. Disponível em:
<https://sci-hub.tw/10.1002/jmv.24433> Acesso em: 17 mar 2020

RAGHAVENDHAR, S. *et al.*, Virus load and clinical features during the acute phase of Chikungunya infection in children. 2019. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6358158/pdf/pone.0211036.pdf> Acesso em: 15 mar 2020

RAHMAN, M. *et al.*, Clinical and Laboratory Characteristics of an Acute Chikungunya Outbreak in Bangladesh in 2017. 2019. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6367608/pdf/tpmd180636.pdf> Acesso em: 15 mar 2020

RAJAPAKSEA, S. *et al.*, Atypical manifestations of Chikungunya infection. 2010. Disponível em:
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0035920309002879?token=FAD9F66B675089D2D35E2C92018C0122BFB752C634D32E572366585D89F45348253E6E078217AD842F919C9E9A6F4BC00> Acesso em: 16 mai 2020

RAJESH, R. *et al.*, Factors Influencing Participation Of Healthy Volunteers In Clinical Trials: Findings From A Cross-Sectional Study In Delhi, North India. 2007. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6890181/pdf/ppa-13-2007.pdf> Acesso em: 22 dez 2020

RAJPAL, S. *et al.*, Detection of viral antigen, IgM and IgG antibodies in cerebrospinal fluid of Chikungunya patients with neurological complications. 2010. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2927496/pdf/1743-8454-7-12.pdf> Acesso em: 31 mar 2020

RAMACHANDRAN, R. *et al.*, Impact of Chikungunya on Health Related Quality of Life Chennai, South India. 2012. Disponível em:
<https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0051519&type=printable> Acesso em: 28 mar 2020

RAMACHANDRAN, V. Chikungunya: a reemerging infection spreading during 2010 Dengue fever outbreak in National Capital Region of India. 2016. Disponível em:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4909001/pdf/13337_2016_Article_314.pdf
Acesso em: 20 mar 2020

RAMACHANDRAN, V. *et al.*, Persistent arthralgia among Chikungunya patients and associated risk factors in Chennai, South India. 2014. Disponível em: <http://www.jpgmonline.com/article.asp?issn=00223859;year=2014;volume=60;issue=1;page=3;epage=6;aualast=Ramachandran> Acesso em: 20 mar 2020

RAMSAUER, K. *et al.*, Immunogenicity, safety, and tolerability of a recombinant measles-virus-based Chikungunya vaccine: a TTPSers, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, first-in-man trial. 2015. Disponível em: [https://sci-hub.tw/10.1016/s1473-3099\(15\)70043-5](https://sci-hub.tw/10.1016/s1473-3099(15)70043-5) Acesso em: 5 abr 2020

RAMSAUER, K.; TANGY, R. Chikungunya Virus Vaccines: Viral Vector-Based Approaches. 2016. Disponível em: https://academic.oup.com/jid/article/214/suppl_5/S500/2632637 Acesso em: 15 mai 2020

RAVINDRAN, V.; Alias G. Efficacy of combination DMARD therapy vs. hydroxychloroquine monotherapy in chronic persistent Chikungunya arthritis: a 24-week randomized controlled open label study. 2016. Disponível em: <https://sci-hub.tw/10.1007/s10067-016-3429-0> Acesso em: 5 abr 2020

RAY, P. *et al.*, Chikungunya Infection in India: Results of a Prospective Hospital Based Multi-Centric Study. 2012. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0030025&type=printable> Acesso em: 23 mar 2020

REBEC. Auriculotherapy in patients with sequelae of Chikungunya Fever: An approach in primary care. 2019. Disponível em: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-4qqbps/> Acesso em: 9 mar 2020

REBEC. Multicenter study of the natural history and therapeutic responses of patients with Chikungunya, focusing on acute and chronic musculoskeletal manifestations. 2019. Disponível em: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3qg2my/> Acesso em: 9 mar 2020

REBEC. The Effects of the Pilates Method on Pain and Joint Mobility of Chikungunya Fever Patients: A Randomized Trial. 2017. Disponível em: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-99tdpn/> Acesso em: 9 mar 2020

REBEC. Transcranial direct current stimulation (Tdc) and its therapeutic effects on Chikungunya fever: phase II. 2018. Disponível em: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-469yd6/> Acesso em: 9 mar 2020

REBEC. Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS) and its therapeutic potentiality in different populations. 2019. Disponível em: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-245rh7/> Acesso em: 11 mar 2020

REBEC. Transcranial direct current stimulation and its therapeutic potential in different populations. 2018. Disponível em: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-5fh5r4/> Acesso em: 9 mar 2020

REETA, S. *et al.*, Correlation of plasma viral loads and presence of Chikungunya IgM antibodies with cytokine/chemokine levels during acute Chikungunya virus infection. 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary-wiley.ez68.periodicos.capes.gov.br/doi/epdf/10.1002/jmv.23875> Acesso em: 20 mar 2020"

REISINGER, E. *et al.*, Immunogenicity, safety, and tolerability of the measles-vectored Chikungunya virus vaccine MV-CHIK: a double-blind, TTPSers, placebo-controlled and active-controlled phase 2 trial. 2018. Disponível em: [https://sci-hub.tw/10.1016/s0140-6736\(18\)32488-7](https://sci-hub.tw/10.1016/s0140-6736(18)32488-7) Acesso em: 5 abr 2020

REPLICK. Replick é lançada no Rio de Janeiro. 2019. Disponível em: <https://www.replick.net/post/replick-é-lançada-no-rio-de-janeiro>. Acesso em: 2 fev 2021

REUTERS, J. Mães de bebês com microcefalia lutam contra a pobreza e o desespero. 2018. Disponível em: <https://g1.globo.com/pe/pernambuco/noticia/2018/10/17/maes-de-bebes-com-microcefalia-lutam-contra-a-pobreza-e-o-desespero.ghtml>. Acesso em: 24 jan. 2020

RIFKIN, S. Examining the links between community participation and health outcomes: a review of the literature. *Health Policy Plan.* 2014; 29(Suppl 2):98–106. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/heapol/czu076>. Acesso em: 2 fev 2021

RIVALDO, V. *et al.*, Seroprevalence of Chikungunya Virus in a Rural Community in Brazil. 2017. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0005319&type=printable> e Acesso em: 31 mar 2020

RODRÍGUEZ, A. *et al.*, Prevalence of Post-Chikungunya Infection Chronic Inflammatory Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.22900> Acesso em: 18 mai 2020

RODRIGUEZ, A. *et al.*, Post-Chikungunya chronic inflammatory rheumatism: results from a retrospective follow-up study of 283 adult and child cases in La Virginia, Risaralda, Colombia. 2016. Disponível em: <https://f1000research.com/articles/5-360/v2> Acesso em: 23 mar 2020

RÖHRIG B. *et al.*, Types of study in medical research: part 3 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2009. Apr;106(15):262-8. doi: 10.3238/arztebl.2009.0262. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2689572/> Acesso em: 2 fev 2021

ROLLINS, L. *et al.*, Learning and Action in Community Health: Using the Health Belief Model to Assess and Educate African American Community Residents about Participation in Clinical Research. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6163739/pdf/ijerph-15-01862.pdf> Acesso em: 22 dez 2020

ROMERO, S. Alarm Spreads in Brazil Over a Virus and a Surge in Malformed Infants. 2015. Disponível em: https://www.nytimes.com/2015/12/31/world/americas/alarm-spreads-in-brazil-over-a-virus-and-a-surge-in-malformed-infants.html?smid=nytcore-ipad-share&smprod=nytcore-ipad&_r=0 Acesso em: 4 jan. 2019

RPCEC. Evaluation of homeostec intravenous application in patients with chronic manifestations of Chikungunya virus infection: clinical trial phase ii-iii – chikcrontx2. 2017. Disponível em: <http://registroclinico.sld.cu/en/trials/RPCEC00000249-En> Acesso em: 11 mar 2020

RPCEC. Toxicity of the intravenous application of Homeostec in patients with chronic manifestations of Chikungunya virus infection: Clinical Trial Phase I. – CHIKCRONTX. 2016 Disponível em: <http://registroclinico.sld.cu/en/ensayos/RPCEC00000226-Sp> Acesso em: 11 mar 2020

SALAM, N. *et al.*, Global prevalence and distribution of coinfection of malaria, Dengue and Chikungunya: a systematic review. 2018. Disponível em: [TTPS://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5992662/pdf/12889_2018_Article_5626.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5992662/pdf/12889_2018_Article_5626.pdf) Acesso em: 11 mai 2020

SALES, G. *et al.*, Treatment of Chikungunya chronic arthritis: A systematic review. 2018. Disponível em: [TTPS://www.scielo.br/pdf/ramb/v64n1/0104-4230-ramb-64-01-0063.pdf](https://www.scielo.br/pdf/ramb/v64n1/0104-4230-ramb-64-01-0063.pdf) Acesso em: 11 mai 2020

SAMO, E. *et al.*, Serological Evidence of Chikungunya Virus among Acute Febrile Patients in Southern Mozambique. 2015. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0004146&type=printable> Acesso em: 28 mar 2020

SÁNCHEZ, J. *et al.*, Síntomas subagudos y crónicos de la fiebre de Chikungunya en un grupo de personas adultas en Ibagué, Colombia. 2019. Disponível em: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4350/4239> Acesso em: 15 mar 2020

SATISH, S. *et al.*, A study of the outbreak of Chikungunya fever. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3708198/> Acesso em: 28 mar 2020

SCHILTE, C. *et al.*, Chikungunya Virus-associated Long-term Arthralgia: A 36-month Prospective Longitudinal Study. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3605278/> Acesso em: 23 mar 2020

SCHWAMEIS, M. *et al.*, Chikungunya vaccines in development. 2016. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/21645515.2015.1101197> Acesso em: 16 mai 2020

SENANAYAKE, A. *et al.*, Epidemiology, Clinical Manifestations, and Long-Term Outcomes of a Major Outbreak of Chikungunya in a Hamlet in Sri Lanka, in 2007: A Longitudinal Cohort Study. 2012. Disponível em: <http://downloads.hindawi.com/journals/jtm/2012/639178.pdf> Acesso em: 26 mar 2020

SEPÚLVEDA-DELGADO, O. *et al.*, Inflammatory biomarkers, disease activity index, and self-reported disability may be predictors of chronic arthritis after Chikungunya infection: brief report. 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/308740550_Inflammatory_biomarkers_disease_activity_index_and_self-

reported_disability_may_be_predictors_of_chronic_arthritis_after_Chikungunya_infection_brief_report Acesso em: 20 mar 2020

SHARMA, S. *et al.*, Chikungunya-A rheumatologist's perspective. 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary-wiley.ez68.periodicos.capes.gov.br/TT/epdf/10.1111/1756-185X.13273> Acesso em: 11 mai 2020

SHARMA, S.; SANJAI, J. Chikungunya: A rheumatologist's perspective. 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary-wiley.ez68.periodicos.capes.gov.br/doi/epdf/10.1111/1756-185X.13273> Acesso em: 18 dez 2020

SHERIDAN, K. Vacina contra Zika está a anos de distância, diz pesquisador. 2016. Disponível em: <https://exame.abril.com.br/mundo/vacina-contra-Zika-esta-a-anos-de-distancia-diz-pesquisador/> Acesso em: 27 jan. 2020

SHOSHANA, N. Mother-to-child transmission of Chikungunya virus: A systematic review and meta-analysis. 2018. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0006510> Acesso em: 15 mai 2020.

SHWETA, S. *et al.*, A TTPSers study of short course corticosteroids v/s NSAIDS in debilitating post-Chikungunya arthritis. 2018. Disponível em: http://www.jiacm.in/journals/2018/april_june_2018/Journal%2070%20Page%20102-105%20Original%20Article.pdf Acesso em: 5 abr 2020

SILVA, E. *et al.*, Neuromodulation treats Chikungunya arthralgia: a randomized controlled Trial. 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6207669/pdf/41598_2018_Article_34514.pdf Acesso em: 5 abr 2020

SIMERA, I. *et al.*, Transparent and accurate reporting increases reliability, utility, and impact of your research: reporting guidelines and the EQUATOR Network. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2874506/>. Acesso em: 16 jan. 2019

SIMO, F. *et al.*, Chikungunya virus infection prevalence in Africa: a contemporaneous systematic review and meta-analysis. 2019. Disponível em: [TTPS://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0033350618303160?token=FCD3B6544977A05A4DF7B1B1B0F3D7E4A9EDB38838C3DEF0E6589525D4D03D07158095EAB666D004DD57E3DF20B44D33](https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0033350618303160?token=FCD3B6544977A05A4DF7B1B1B0F3D7E4A9EDB38838C3DEF0E6589525D4D03D07158095EAB666D004DD57E3DF20B44D33) Acesso em: 11 mai 2020

SINGER, P. *et al.*, Grand challenges in global health: the ethical, social and cultural program. PLoS Med. 4:e265. 2007. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0040265> Acesso em: 2 fev 2021

SINGH, R. *et al.*, Determination of Toll-Like Receptor-Induced Cytokine Profiles in the Blood and Cerebrospinal Fluid of Chikungunya Patients. 2014. Disponível em: <https://www.karger.com.ez68.periodicos.capes.gov.br/Article/FullText/358240> Acesso em: 5 abr 2020

SMALLEYA, J. *et al.*, Status of research and development of vaccines for Chikungunya. 2016. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0264410X16300731?token=4DB6012414FA4BF1D04B21B3966C84B30B54EDFB090ABBD83ED10E5789FA268DA9B8E7945D49A67E49DF4A697D60B4B> Acesso em: 16 mai 2020

SOURISSEAU, M. *et al.*, Characterization of Reemerging Chikungunya Virus. PLoS Pathog 3(6): e89. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030089> Acesso em: 9 fev 2020.

SOUZA, M. *et al.*, Termo de consentimento livre e esclarecido (tcle): fatores que interferem na adesão. 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/abcd/v26n3/09.pdf> Acesso em: 26 mar 2021

STAPLES, J. *et al.*, Chikungunya Fever: An Epidemiological Review of a Re-Emerging Infectious Disease. 2009. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/49/6/942/335046> Acesso em: 10 fev 2021

STRAUBE, C.; HERSCHBACH, P.; COMBS, S. Which Obstacles Prevent Us from Recruiting into Clinical Trials: A Survey about the Environment for Clinical Studies at a German University Hospital in a Comprehensive Cancer Center. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5581318/> Acesso em: 22 dez 2020

TANAY, A. Chikungunya autoimmunity. 2017. Disponível em: <https://ovidsp-dc2-ovid.ez68.periodicos.capes.gov.br/ovid-a/ovidweb.cgi?> Acesso em: 15 mai 2020

TERK-SHIN, T. *et al.*, A Systematic Meta-analysis of Immune Signatures in Patients With Acute Chikungunya Virus Infection. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4442625/> Acesso em: 23 mar 2020

THIBERVILLE, S. *et al.*, Chikungunya Fever: A Clinical and Virological Investigation of Outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. 2013. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0002004&type=printable> Acesso em: 5 abr 2020

THOMAS, R. *et al.*, Sleep and pain: interaction of two vital functions. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15798943/#:~:text=Disturbed%20sleep%20is%20%20key,behavioral%20capacity%20of%20the%20individual.> Acesso em: 3 ene 2021

TIMOTHEE, B. *et al.*, Prevalence and risk factors of post Chikungunya rheumatic musculoskeletal disorders: a prospective follow-up study in French Guiana. 2018. Disponível em: <https://link-springer-com.ez68.periodicos.capes.gov.br/article/10.1007/s10096-018-3353-0> Acesso em: 20 mar 2020

VAN AALST, M. *et al.*, Long-term sequelae of Chikungunya virus disease: A systematic review. 2017. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1477893917300042?token=4679B52B24B4C4D42ACCD99DFD54F6DCCDB227DC742D7FC77CE585CD6FC3A6FD43B5BAB19DDCDEABBCC9E84AB1CBD717> Acesso em: 11 mai 2020

VAN NUIL, J. *et al.*, Researcher and study participants' perspectives of consent in clinical studies in four referral hospitals in Vietnam. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6954581/pdf/12910_2020_Article_445.pdf. Acesso em: 22 dez 2020

VERHEGGEN, F.; NIEMAN, F.; JONKERS, R. Determinants of patient participation in clinical studies requiring informed consent: why patients enter a clinical trial. 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10026554/> Acesso em: 16 jan. 2019

VIEIRA, S. Ética e Metodologia na pesquisa. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbsmi/v5n2/a13v05n2.pdf>. Acesso em: 16 jan. 2019

VIJAYAN, V.; SUKUMARAN, S. Chikungunya Virus Disease Na Emerging Challenge for the Rheumatologist. 2016. Disponível em: <https://ovidsp-dc2-ovid.ez68.periodicos.capes.gov.br/ovida/ovidweb.cgi?WebLinkFrameset=1&S=IHKKFPFHDIEBBJBMJPAKJFHGDMADAA00&returnUrl=ovidweb.cgi> Acesso em: 15 mai 2020

VOGEL, G. *et al.*, Zika virus: Your questions answered. 2016 Disponível em: <https://www.sciencemag.org/news/2016/01/Zika-virus-your-questions-answered> Acesso em: 4 jan. 2019

WALLERSTEIN, N.; DURAN, B. Using community-based participatory research to address health disparities. *Health Promot Pract.* 2006; 7: 312–23. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16760238/> Acesso em: 2 fev 2021

WEAVER S. *et al.*, Chikungunya virus and prospects for a vaccine. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3562718/pdf/nihms436080.pdf> Acesso em: 15 mai 2020

WEIGMAN, K. The ethics of global clinical trials. 2015. Disponível em: <https://www.embopress.org/doi/pdf/10.15252/embr.201540398> Acesso em: 15 jan 2021

WEIJER, E. Protecting Communities in Biomedical Research. 2000. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/289/5482/1142.summary> Acesso em: 3 ene 2021

WORLD HEALTH ORGANIZATION. A Practical Guide for Health Researchers. 2004. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/119703/dsa237.pdf> Acesso em: 11 fev 2021

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Zika Virus. 2015. Disponível em: www.wpro.who.int Acesso em: 09 jan. 2020

WIN, M. *et al.*, Chikungunya Fever in Singapore: Acute Clinical and Laboratory Features, and Factors Associated With Persistent Arthralgia. 2010. Disponível em: <https://scihub.tw/10.1016/j.jcv.2010.07.004> Acesso em: 23 mar 2020"

WRESSNIGG, N. *et al.*, Development of a single-shot live-attenuated Chikungunya vaccine: A Phase 1 randomized clinical trial in healthy adults. 2019. Disponível em: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3463306 Acesso em: 3 mar 2020

YIP, C.; HAN, N.; SNG, B. Legal and ethical issues in research. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5037952/> Acesso em: 3 out 2020

YIU-WING, K. *et al.*, Longitudinal Analysis of the Human Antibody Response to Chikungunya Virus Infection: Implications for Serodiagnosis and Vaccine Development. 2012. Disponível em: <https://jvi.asm.org/content/jvi/86/23/13005.full.pdf> Acesso em: 26 mar 2020

ZAMORA, E. *et al.*, Persistent arthralgia and related risks factors in laboratory-confirmed cases of Chikungunya virus infection in Mexico. 2017. Disponível em: <https://scielosp.org/article/rpsp/2017.v41/e72/> Acesso em: 17 mar 2020

ZEANA, C. *et al.*, Post-Chikungunya rheumatic disorders in travelers after return from the Caribbean. 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893916000119?via%3Dihub> Acesso em: 28 mar 2020

ZINGMAN, M. *et al.*, Clinical manifestations of Chikungunya among university professors and staff in Santo Domingo, the Dominican Republic. 2017. Disponível em: <https://scielosp.org/article/rpsp/2017.v41/e64/> Acesso em: 17 mar 2020

APÊNDICE 1 - FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS GERAIS

Questionário para caracterização de dados gerais dos estudos selecionados

Questionário de utilidade, aplicável a todos os artigos com relevância confirmada segundo a pergunta da revisão da revisão.

Questão	Opções	Definições/Notas adicionais
1. Qual é o foco principal dos objetivos e os resultados do estudo?	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico • Epidemiologia • História natural • Patogênese • Prevenção • Qualidade de Vida • Tratamento 	<p>Patogênese: processos e mecanismos biológicos, vias de transmissão que levam à doença pelo ChikuV em humanos. Isso inclui o seguinte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estágios de infecção - Resposta imune no hospedeiro - Patologia da doença (sintomas crônicos ou agudos e órgãos afetados) - Sinais e sintomas: verifique se os sinais e sintomas clínicos da infecção pelo ChikuV em humanos e / ou os dados sobre como diagnosticar o ChikuV estão descritos neste documento. Os testes de diagnóstico. <p>Epidemiologia: inclua artigos que descrevam surtos e casos esporádicos, incidência / prevalência do ChikuV e / ou fatores de risco para o desenvolvimento da infecção pelo ChikuV ou fatores / condições de risco (ambientais e climáticos principalmente) para a sobrevivência do ChikuV em vetores. Procuram identificar os padrões, as causas e o controle dos distúrbios em grupos de pessoas. (prevalência, incidência, prognóstico, condição clínica, fatores de risco).</p> <p>História natural da infecção: características clínicas e complicações. Fornece informação valiosa sobre como as doenças e a saúde progride.</p> <p>Tratamento: A pesquisa geralmente envolve uma intervenção como medicação, psicoterapia, novos dispositivos ou novas abordagens para cirurgia ou radioterapia. Teste de novos tratamentos, novas combinações de medicamentos ou novas abordagens para cirurgia ou radioterapia.</p> <p>Diagnóstico: Pesquisa diagnóstica refere-se à prática de buscar melhores maneiras</p>

		<p>de identificar um distúrbio ou condição específica. Determinar melhores testes ou procedimentos para diagnosticar uma doença ou condição específica.</p> <p>Prevenção: Eficácia das estratégias de mitigação para prevenir e / ou controlar infecções por ChikuV em humanos, hospedeiros ou vetores. Conhecimento social, atitudes e / ou percepções de risco em relação ao ChikuV e potenciais estratégias de mitigação. A Pesquisa de Prevenção procura maneiras melhores de prevenir o desenvolvimento ou retorno de distúrbios. Diferentes tipos de pesquisa de prevenção podem estudar medicamentos, vitaminas, vacinas, minerais ou mudanças no estilo de vida. Procure maneiras melhores de prevenir uma doença em pessoas que nunca tiveram a doença ou de evitar que a doença volte.</p> <p>Qualidade de Vida: explora maneiras de melhorar o conforto e a qualidade de vida de pessoas com doenças crônicas ou testes de cuidados de suporte, exploram e medem maneiras de melhorar o conforto e a qualidade de vida das pessoas com doenças crônicas.</p>
2. Em que idioma o estudo é publicado?	<ul style="list-style-type: none"> • Inglês • Espanhol • Português 	
3. Quando o estudo foi publicado ou registrado?	<ul style="list-style-type: none"> • 2010 • 2011 • 2012 • 2013 • 2014 • 2015 • 2016 • 2017 • 2018 • 2019 • 2020 (Presente) 	
4. Qual é o identificador do	<ul style="list-style-type: none"> • Número 	O número identificador é o código de

estudo clinico?	<p>Identificador</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não informado 	identificação exclusivo fornecido para cada estudo clínico no registro nas diferentes bases de dados dos registros clínicos.
5. Qual é o tipo de financiador do estudo?	<ul style="list-style-type: none"> • Financiamento Público de instituições nacionais. • Financiamento Público de instituições estrangeiras. • Financiamento Privado de instituições nacionais. • Financiamento Privado de instituições estrangeiras. • Organização Internacional 	
6. Qual é o tipo de estudo clínico?	<ul style="list-style-type: none"> • Observacional • Experimental 	
7. Qual é o estado do estudo?	<ul style="list-style-type: none"> • Finalizado • Em andamento • Encerrado • Suspendido • Estado desconhecido 	<p>Suspensão: o estudo foi interrompido mais cedo, mas pode começar novamente.</p> <p>Encerrado: o estudo foi interrompido mais cedo e não será reiniciado. Os participantes não estão mais sendo examinados ou tratados.</p> <p>Finalizado: o estudo terminou normalmente e os participantes não estão mais sendo examinados ou tratados, já ocorreu a última visita do último participante.</p> <p>Desconhecido: Um estudo em cujo último status conhecido era recrutamento, ainda não recrutando, mas já passou da data de conclusão e o status não foi verificado pela última vez nos dois últimos anos.</p> <p>Em andamento: O estudo está recrutando participantes ou realizando alguma outra etapa da pesquisa.</p>
8. Em que país e continente o estudo foi realizado?	<ul style="list-style-type: none"> • América Central/ América do Sul/Caribe • América do Norte 	<p>América do Norte: Inclui Canadá, EUA e México.</p> <p>Europa: inclui Bielorrússia, Letônia,</p>

Especifique o (s) país (es)	<ul style="list-style-type: none"> • África • Ásia • Australásia • Europa 	<p>Ucrânia, Estônia, Chipre e oeste (incluindo Islândia e Groenlândia) Australásia: limitado à Austrália, Nova Guiné, Nova Zelândia, Nova Caledônia e ilhas vizinhas, incluindo as ilhas indonésias de Lombok e Sulawesi a leste. América Central / América do Sul / Caribe: Inclui o Caribe e toda a América do Sul e Central. Ásia: Rússia, Turquia, Países do Oriente Médio e leste.</p>
9. Que tipo de documento é este artigo?	<ul style="list-style-type: none"> • Pesquisa primária em periódico revisado por pares. • Tese. • Literatura cinzenta com dados primários (relatórios de pesquisa, protocolos de estudo, planos de análise estatística). • Anais da conferência (excluir). • Revisão da literatura, Scoping review. • Revisão sistemática / meta-análises. • Literatura cinzenta, (artigos de jornais ou revistas, reportes epidemiológicos) (excluir) • Comentários, cartas (excluir) 	<p>Pesquisa primária: pesquisa original / investigação / estudo realizado pelo pesquisador (incluindo pesquisas, entrevistas, relatórios de pesquisa, etc.) Tese: um longo artigo / ensaio ou dissertação envolvendo pesquisa pessoal (geralmente escrita para um diploma universitário). Resumo / Anais da conferência: uma coleção de artigos acadêmicos publicados. Revisão da literatura/ Scoping review: exame da literatura publicada. Revisão sistemática / meta-análises: Análise e interpretação da pesquisa primária. Literatura cinzenta: Publicações não convencionais e não comerciais, semipublicadas, difíceis de encontrar em canais tradicionais de distribuição, com controle bibliográfico ineficaz.</p>
10. Existe relação entre os registros e as publicações dos estudos selecionadas?	<ul style="list-style-type: none"> • Relação Registro/Publicação • Relação Publicação/Registro 	<p>Relação Registro/Publicação: Nas referências dos registros do estudo se encontra a referência ou a publicação referente ao estudo. Relação Publicação/Registro: Nas referências da publicação ou no texto é mencionado o código de registro do estudo. Estas relações entre os documentos permitem identificar os documentos de pesquisa de um mesmo estudo.</p>

APÊNDICE 2. CATEGORIAZAÇÃO DOS RESULTADOS DO QUESTIONÁRIO ABERTO.

No.	Perguntas	Categorias das respostas
1.	Menciona-se o local onde os estudos foram realizadas?	<ul style="list-style-type: none"> • Área urbana afetada. • Atendimento ambulatorial. (Consultorios medicos, Faculdades universitárias, Institutos de pesquisa, Unidades ou centros de saúde, Laboratorios,Dispensario homeopatico, Emergencias). • Ambiente hospitalar. (Hospital,Clínica, Hospital universitário, Centro de saude terciario). • Pesquisa domiciliar (Casas, parques, escolas, centro da cidade). • Pesquisa telefônica ou por correio. • Região Afetada. • UTI. • Não informado.
2.	Mencionam-se dados demográficos sobre os participantes da pesquisa?	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo etário. <ul style="list-style-type: none"> • Crianças • Adolescentes • Adultos • Adultos e idosos • Neonatos • Todas as faixas etárias. - Informação sobre a saúde. <ul style="list-style-type: none"> • Participantes casos suspeitos. • Participantes com diagnóstico confirmado. • Participantes com diagnóstico confirmado com complicações. • Mulheres grávidas. • Pessoas saudáveis. • População geral. • Sem histórico de doença reumatológica. • Não informado.
3.	Mencionam-se detalhes sobre a equipe responsável	<ul style="list-style-type: none"> • Entrevistadores ou voluntários locais treinados.

	do processo de adesão e o acompanhamento dos participantes no estudo?	<ul style="list-style-type: none"> • Pesquisadores do estudo/de campo. • Equipe de saúde. • Não informado.
4.	Como garantiram a proteção dos participantes na pesquisa?	<p>- Comunicação do Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sim. Escrito • Sim. Oral • Sim. Oral e escrito • Sim. Não especificado. • Não informado. <p>- Aprovação do Comitê de ética em pesquisa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sim. • Não necessária (Caraterísticas do estudo). • Não necessária (Resposta de emergência de saúde pública). • Não informado.
5.	Menciona-se se os participantes foram informados sobre os possíveis riscos e efeitos colaterais que os envolveram ao longo do estudo?	<ul style="list-style-type: none"> • Sim, o estudo o mencionou. • Não, o estudo não o mencionou.
6.	Menciona-se se foram explicados os possíveis benefícios oferecidos aos participantes do estudo?	<ul style="list-style-type: none"> • Sim, o estudo o mencionou. • Não, o estudo não o mencionou • Não o mencionaram, porém mencionaram que ofereceram tratamento, cuidados, acompanhamento, suporte ou controle de vetores nas casas.
7.	Quais foram as intervenções realizadas aos participantes durante o estudo?	<ul style="list-style-type: none"> • Acompanhamento e consultas ao longo do estudo. • Ações comunitárias de prevenção. • Entrevistas e Grupo focal. • Exame físico. • Internação. • Questionários aplicados. • Registro de dados.

		<p>(Dados sócio-demográfico/ Clínicos/ Eventos adversos/ Epidemiológicos/ Entomológicos/ Ambientais coletados)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testes imunológicos, exames diagnósticos, laboratoriais e coleta de amostras. • Tratamento medicamentoso e procedimento terapêutico testado. • Vacina administrada.
8.	Quantos participantes foram inscritos no estudo?	<ul style="list-style-type: none"> • Até 50 • 51 – 100 • 101 – 200 • 201 – 500 • 501 – 1000 • 1001 – 2000 • 2001 – 5000 • Mais de 5000
9.	Qual foi a duração do estudo?	<ul style="list-style-type: none"> • Menos de 1 mês • 1 - 3 Meses • 4 - 6 Meses • 7 - 11 Meses • 12 - 23 Meses • 24 Meses ou mais • Não informado
10.	Menciona-se se o estudo estava relacionado com alguma emergência epidemiológica?	<ul style="list-style-type: none"> • Após. • Durante. • Não relação.
11.	Qual foi a taxa de abandono dos estudos?	<ul style="list-style-type: none"> • 0 - 10% • 11 -25% • 26 – 50% • 51 – 75% • 76 – 85% • Não informado.

12.	Menciona-se se os resultados do estudo foram compartilhados com os participantes? Caso sim, de que forma?	<ul style="list-style-type: none">• Sim, mencionaram.• Não informado.
13.	Menciona-se detalhes sobre o processo de adesão e do acompanhamento do estudo?	Resultados não categorizados
14.	Quais foram as limitações mencionadas no estudo, relacionadas com o processo de adesão e o acompanhamento dos participantes?	Resultados não categorizados

APÊNDICE 3 - LISTA DE ENSAIOS CLÍNICOS INCLUÍDOS NA PRESENTE REVISÃO

Identificador do estudo	Categoria	Estado	Tipo de estudo	Ano do registro	País do estudo	Base de dados
NCT03382964	Prevenção	Encerrado	Experimental	2018	Estados Unidos	Clinical Trials.gov
NCT03992872	Prevenção	Ativo, não recrutando	Experimental	2019	Estados Unidos	Clinical Trials.gov
NCT03101111	Prevenção	Encerrado	Experimental	2017	Porto Rico	Clinical Trials.gov
NCT02861586	Prevenção	Encerrado	Experimental	2016	Áustria Alemanha	Clinical Trials.gov
NCT02714985	Diagnóstico	Suspendido	Observacional	2016	Aruba Bélgica	Clinical Trials.gov
NCT00391313	Tratamento	Terminado	Experimental	2006	França	Clinical Trials.gov
NCT02174341	Epidemiologia	Encerrado	Observacional	2012	Taiwan	Clinical Trials.gov
NCT03090685	Tratamento	Encerrado	Experimental	2017	Brasil	Clinical Trials.gov
NCT03702348	Tratamento	Ativo, não recrutando	Experimental	2018	Brasil	Clinical Trials.gov
NCT03690648	Patogênese	Estado Desconhecido	Observacional	2018	Reunião	Clinical Trials.gov
NCT03807843	Prevenção	Suspendido	Experimental	2019	Porto Rico	Clinical Trials.gov
NCT02901509	Qualidade de vida	Encerrado	Observacional	2016	Reunião	Clinical Trials.gov

Identificador do estudo	Categoria	Estado	Tipo de estudo	Ano do registro	Pais do estudo	Base de dados
NCT02463968	Patogênese	Encerrado	Observacional	2016	Colômbia	Clinical Trials.gov
NCT03635086	Prevenção	Encerrado	Experimental	2018	Reino Unido	Clinical Trials.gov
NCT01489358	Prevenção	Encerrado	Experimental	2011	Estados Unidos	Clinical Trials.gov
NCT02993952	Tratamento	Encerrado	Experimental	2016	Brasil	Clinical Trials.gov
NCT02230163	Tratamento	Estado Desconhecido	Experimental	2014	Guiana Francesa Martinica - Guadalupe	Clinical Trials.gov
NCT03829384	Prevenção	Ativo, não recrutando	Experimental	2019	Estados Unidos	Clinical Trials.gov
NCT03028441	Prevenção	Encerrado	Experimental	2017	Estados Unidos	Clinical Trials.gov
NCT02553369	Epidemiologia	Encerrado	Observacional	2015	Martinica	Clinical Trials.gov
NCT01099852	Epidemiologia	Recrutando	Observacional	2010	França - Guiana Francesa Guadalupe - Martinica	Clinical Trials.gov
2015-004037-26	Prevenção	Encerrado	Experimental	2017	Austria	EU Clinical Trials Register
2018-000211-25	Prevenção	Encerrado	Experimental	2018	Austria	EU Clinical Trials Register
2015-003556-44	Prevenção	Encerrado	Experimental	2016	França	EU Clinical Trials Register
CTRI/2019/03/018013	Tratamento	Recrutando	Experimental	2019	India	ICRTP
CTRI/2019/02/017659	Tratamento	Encerrado	Experimental	2019	India	ICRTP
CTRI/2020/02/023123	Tratamento	Ainda não recrutando	Experimental	2020	India	ICRTP
RPCEC00000249	Tratamento	Ainda não recrutando	Experimental	2017	México	ICRTP
CTRI/2010/091/000208	Tratamento	Encerrado	Experimental	2010	India	ICRTP
CTRI/2018/02/011836	Tratamento	Ainda não recrutando	Experimental	2018	India	ICRTP

Identificador do estudo	Categoria	Estado	Tipo de estudo	Ano do registro	País do estudo	Base de dados
RPCEC00000226	Tratamento	Encerrado	Experimental	2016	México	ICRTP
CTRI/2017/02/007755	Prevenção	Fechado para recrutamento	Experimental	2017	India	ICRTP
RBR-469yd6	Tratamento	Recrutando	Experimental	2018	Brasil	REBEC
RBR-3qg2my	Historia natural	Recrutando	Observacional	2019	Brasil	REBEC
RBR-4qqbps	Tratamento	Análise de dados completa	Experimental	2019	Brasil	REBEC
RBR-99tdpn	Tratamento	Recrutando	Experimental	2017	Brasil	REBEC
RBR-5fh5r4	Tratamento	Recrutando	Experimental	2018	Brasil	REBEC
RBR-245rh7	Tratamento	Recrutando	Experimental	2019	Brasil	REBEC
NCT03483961	Prevenção	Encerrado	Experimental	2018	Estados Unidos	Clinical Trials.gov
NCT02562482	Prevenção	Encerrado	Experimental	2015	República Dominicana Haiti, França, Porto Rico	Clinical Trials.gov
NCT02281123	Diagnóstico	Estado Desconhecido	Observacional	2014	Martinica	Clinical Trials.gov
NCT03058471	Tratamento	Encerrado	Experimental	2016	India	Clinical Trials.gov
NCT03590392	Prevenção	Encerrado	Experimental	2018	Reino Unido	Clinical Trials.gov
NCT03325075	Prevenção	Encerrado	Experimental	2017	Estados Unidos	Clinical Trials.gov