

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DO TRAIRI
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

ABRAÃO SÉRVULO DO NASCIMENTO

**ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NA FASE
CRÔNICA DA CHIKUNGUNYA: PROTOCOLO PARA UM ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO**

SANTA CRUZ – RN
2022

ABRAÃO SÉRVULO DO NASCIMENTO

**ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NA FASE
CRÔNICA DA CHIKUNGUNYA: PROTOCOLO PARA UM ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação da Faculdade de Ciências da Saúde do Trairi da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Área de concentração: Saúde funcional nos diferentes ciclos da vida.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Pegado de Abreu Freitas

Co-orientador(a): Lucien Peroni Gualdi:

SANTA CRUZ - RN

2022

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Sistema de Bibliotecas - SISBI
Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial da Faculdade de Ciências da Saúde do Trairi - FACISA
- Santa Cruz

Nascimento, Abraão Sérvulo do.

Estimulação transcraniana por corrente contínua na fase crônica da Chikungunya: protocolo para um ensaio clínico randomizado / Abraão Sérvulo do Nascimento. - 2022.

47f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Faculdade de Ciências da Saúde do Trairi, Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação. Santa Cruz, RN, 2022.

Orientador: Rodrigo Pegado de Abreu Freitas.

Coorientadora: Lucien Peroni Gualdi.

1. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua - Dissertação. 2. Infecções por arbovírus - Dissertação. 3. Artrite - Dissertação. 4. Dor - Dissertação. I. Freitas, Rodrigo Pegado de Abreu. II. Gualdi, Lucien Peroni. III. Título.

RN/UF/FACISA

CDU 615.84

ABRAÃO SÉRVULO DO NASCIMENTO

**ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NA FASE
CRÔNICA DA CHIKUNGUNYA: PROTOCOLO PARA UM ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação da Faculdade de Ciências da Saúde do Trairi da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Área de concentração: Saúde funcional nos diferentes ciclos da vida.

Aprovado em: _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

_____. NOTA: _____

Prof. Dr. Rodrigo Pegado de Abreu Freitas – Presidente da banca

Universidade Federal do Rio Grande do Norte

_____. NOTA: _____

Prof.^a. Dra. Karyna Myrelly Oliveira Bezerra De Figueiredo Ribeiro – Membro da banca

Universidade Federal do Rio Grande do Norte

_____. NOTA: _____

Prof.^a. Dra. Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade – Membro da banca

Universidade Federal da Paraíba

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a meus pais, minha esposa e
minha filha LÍlian Brito do Nascimento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço de todo coração aos meus orientadores Rodrigo Pegado de Abreu Freitas e Lucien Peroni Gualdi, por sempre acreditarem no meu potencial e nunca desistirem dos meus esforços. E agradeço à minha família por sempre estarem juntos comigo em todos os meus planos, em especial minha esposa Luana Brito e minha motivação diária minha filha LÍlian Brito do Nascimento.

RESUMO

Introdução: A infecção pelo vírus chikungunya ainda é uma epidemia no Brasil com uma incidência de 59,4 casos por 100.000 na região Nordeste. Mais de 60% dos pacientes apresentam artralgia crônica recorrente, não havendo agentes terapêuticos específicos para tratar e reabilitar pessoas na fase crônica da chikungunya. A dor persistente pode levar à incapacitação, exigindo tratamento farmacológico de longo prazo. Terapias não medicamentosas como a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) surge como uma promissora abordagem complementar para esses pacientes. **Objetivos:** avaliar os efeitos da ETCC na dor e na funcionalidade de indivíduos na fase crônica (sintomas persistentes por mais de 3 meses) da chikungunya mediante uso da ETCC anódica no córtex motor primário (montagem C3/Fp2). **Métodos:** trata-se de um protocolo de um ensaio clínico, paralelo, duplo-cego, randomizado e controlado. Quarenta participantes de ambos os sexos com chikungunya crônica (mínimo 3 meses de infecção inicial) serão randomizados para um grupo ativo ou sham. Um total de dez sessões consecutivas com duração de 20 min cada serão administrados durante duas semanas, usando uma corrente contínua monofásica com uma intensidade de 2 mA por 20 min. Os participantes de ambos os grupos serão avaliados no início do estudo, imediatamente após a 10^a sessão, 2 semanas (primeiro acompanhamento) e 4 semanas (segundo acompanhamento) após a intervenção. Como desfecho primário teremos a dor avaliada por meio de uma escala de avaliação numérica (NRS) e a algometria para registrar o limiar de dor à pressão (PPTh) e a tolerância de dor à pressão (PPTo). Os desfechos secundários serão a funcionalidade (HAQ), força muscular (dinamômetro de preensão manual) e qualidade de vida (SF-36). Os efeitos da estimulação serão calculados usando um modelo de análise de variância mista (ANOVA). **Resultados esperados:** A aplicação da ETCC na montagem descrita já é preconizada para síndromes dolorosas crônicas e doenças reumáticas. Espera-se a melhora dos desfechos apenas no grupo ativo, contribuindo para o fortalecimento desse recurso para essa população. Dessa forma teremos mais uma opção terapêutica não farmacológica disponível e acessível, e dados adicionais para a discussão científica em torno de políticas clínicas e futuros ensaios.

Palavras-chave: Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua, Infecções por arbovírus, artrite, Dor, Qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction: Chikungunya virus infection is still an epidemic in Brazil with an incidence of 59.4 cases per 100,000 in the Northeast region. More than 60% of patients have chronic recurrent arthralgia, and there are no specific therapeutic agents to treat and rehabilitate people in the chronic phase of chikungunya. Persistent pain can lead to disability, requiring long-term pharmacological treatment. Non-drug therapies such as transcranial direct current stimulation (tDCS) emerge as a promising complementary approach for these patients. **Objectives:** to evaluate the effects of tDCS on pain and functionality of individuals in the chronic phase (symptoms persisting for more than 3 months) of chikungunya using anodic tDCS in the primary motor cortex (C3/Fp2 assembly). **Methods:** this is a protocol of a clinical trial, parallel, double-blind, randomized and controlled. Forty participants of both sexes with chronic chikungunya (minimum 3 months of initial infection) will be randomized to an active or sham group. A total of ten consecutive sessions lasting 20 min each will be administered over two weeks, using a single-phase direct current with an intensity of 2 mA for 20 min. Participants in both groups will be assessed at baseline, immediately after the 10th session, 2 weeks (first follow-up) and 4 weeks (second follow-up) after the intervention. As a primary outcome, we will have pain assessed using a numerical rating scale (NRS) and algometry to record pressure pain threshold (PPTh) and pressure pain tolerance (PPTo). Secondary outcomes will be functionality (HAQ), muscle strength (Handgrip dynamometer) and quality of life (SF-36). The effects of stimulation will be calculated using a mixed analysis of variance (ANOVA) model. **Expected results:** The application of tDCS in the described assembly is already recommended for chronic pain syndromes and rheumatic diseases. It is expected that the outcomes will improve only in the active group, contributing to the strengthening of this resource for this population. This way we will have one more non-pharmacological therapeutic option available and accessible, and additional data for the scientific discussion around clinical policies and future trials.

Keywords: Transcranial Direct Current Stimulation, Arbovirus infections, arthritis, Pain, Quality of life.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma do ensaio clínico.....	21
Figura 2 – Cronograma de recrutamento, avaliações e intervenções.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS

ETCC - Estimulação transcraniana por corrente contínua

AVE – Acidente vascular encefálico

COFFITO – Conselho federal de fisioterapia e terapia ocupacional

M1 – Córtex motor primário

SNC – Sistema nervosa central

tDCS – Transcranial direct current stimulation

CHIKV – Virus chikungunya

S1 – Córtex somatosensorial primário

S2 – Córtex somatosensorial secundário

DLPFC – Córtex pré-frontal dorsolateral

UFRN – Universidade federal do Rio grande do Norte

IgG - Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

C3 – Córtex motor primário esquerdo

EEG – Eletroencefalograma

NRS – Escala de avaliação numérica

PPT_h – Limiar de dor à pressão

PPT_o – Tolerância à dor à pressão

BPI = *Brief pain inventory*

DN4 – Questionário para diagnóstico de dor neuropática

HAQ – Questionário de avaliação em saúde

SF-36 – Medical Outcomes Study 36 – Item Short – Form Health Survey

PIN – Número de identificação do participante

SPSS – Statistical Package for the Social Science

ANOVA – Análise de variância mista

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC)	13
2.2 ETCC e febre chikungunya	14
3. OBJETIVOS	16
3.1. Objetivo geral	16
3.2. Objetivos específicos	16
4. ARTIGO	17
4.1 Estimulação transcraniana por corrente contínua na fase crônica da chikungunya: protocolo para um ensaio clínico randomizado	17
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
5. REFERÊNCIAS	32
APÊNDICE.....	37
ANEXOS.....	39

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o Brasil foi protagonista mundial de casos de febre de chikungunya, uma arbovirose já conhecida pela ciência, porém negligenciada em termos de prevenção, vias de tratamento e reabilitação (1,2). Para contribuir com o desafio, inúmeros indivíduos relatam a persistência de sintomas de dor articular, edema e diminuição de suas atividades de vida diária mesmo anos após o diagnóstico inicial (3,4). À medida que a doença evolui, o quadro clínico é dividido didaticamente em três fases: aguda, subaguda e crônica. Atualmente, toda a América Latina está susceptível a casos recorrentes de febre de chikungunya e estima-se que aproximadamente 400.000 indivíduos desenvolveram reumatismo inflamatório crônico pós-chikungunya após as epidemias de 2014 (5).

Dados atuais no Brasil, relatam, o desenvolvimento de artralgia crônica por mais de três meses em 42,5% dos acometidos. Além disso, 30,7% permanecem sintomáticos por aproximadamente 1,5 anos (5). A grande maioria desses indivíduos (66%) descrevem a artralgia como severa e mais de 90% relatam limitações importantes nas atividades de vida diária (5). O impacto que esse tipo de limitação pode provocar tanto no contexto de interação e inserção social como pessoal (emocional e físico) ainda não foram totalmente esclarecidos e merece atenção.

O entendimento do período de duração da artralgia é, portanto, fundamental para gerenciar o prognóstico e as alternativas clínicas (6). Essas informações são necessárias para fornecer aos pacientes um prazo realista para a resolução dos sintomas e fornecer às autoridades de saúde pública uma maneira de estimar as consequências para os serviços de saúde e de amparo ao trabalhador.

Até o momento, não existem vacinas comerciais ou medicamentos antivirais específicos para a prevenção ou tratamento da infecção pelo chikungunya e o manejo clínico é focado principalmente no alívio dos sintomas (6). O desenvolvimento de uma conduta terapêutica com maior resolução ou diminuição da taxa de sintomas na fase crônica da chikungunya, pode otimizar o acesso do paciente aos serviços de reabilitação e melhorar as morbidades referentes a doença. O fisioterapeuta, como protagonista do processo de reabilitação, possui diversas ferramentas que podem melhorar tal quadro. Com isso, o presente estudo constrói uma metodologia para testar um promissor tratamento para a dor crônica.

Desde 2005, Brasil e Estados Unidos da América, são os países mais envolvidos em ensaios clínicos pioneiros testando a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) em inúmeras condições clínicas, tais como: acidente vascular encefálico (AVE), dor crônica,

distúrbios de cognição, Parkinson, zumbido e depressão (7). O Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional (COFFITO) emitiu recomendação para o uso desse tipo de terapia por seus profissionais através da Resolução 434/2013, assegurando o uso da ETCC para a prática clínica do fisioterapeuta. Surge, portanto, uma nova abordagem terapêutica, ainda em aprimoramento, para o tratamento de distúrbios comportamentais e físicos.

A ETCC faz parte de um grupo de terapias neuromodulatórias não invasiva que utiliza corrente galvânica de baixa intensidade capazes de alterar a excitabilidade do córtex, modulando as redes neurais, inibindo ou estimulando as atividades cerebrais endógenas. As áreas recomendadas para a neuromodulação da dor crônica são o córtex motor primário (M1) e córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) (8,9).

A aplicação da ETCC pode ser realizada em diversas populações com distúrbios crônicos, melhorando a qualidade de vida e a produtividade (7). A partir de sua aplicação, objetivamos avaliar os efeitos da aplicação da ETCC anódica na área motora primária em pacientes com sintomas crônicos de febre de hikungunya. Assim, criamos um protocolo de ensaio clínico de centro único, com desenho paralelo, duplo-cego, randomizado e controlado para investigar os efeitos da ETCC sobre a dor e funcionalidade de indivíduos com artralgia decorrente da hikungunya crônica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC)

A ETCC é uma técnica de neuromodulação não invasiva que utiliza microcorrente galvânica aplicada por meio do couro cabeludo para o tecido neuronal, induzindo mudanças na excitabilidade cortical de acordo com os parâmetros de estimulação (10,11). Essa técnica é considerada uma intervenção que induz alterações na excitabilidade do córtex humano promovendo efeitos fisiológicos que se estendem a aspectos físicos e comportamentais (12,13)

Embora a técnica não seja nova, seu estudo sistemático só teve início nos anos 2000, quando pesquisas preliminares comprovaram seus efeitos neurofisiológicos, parâmetros de aplicação e a segurança da técnica (10,14). Desde então, vários estudos que exploram a técnica têm sido publicados, abordando desde modelos computacionais até estudos experimentais com animais de laboratório e diversos ensaios clínicos em diferentes populações. De fato, esse modelo terapêutico se apresenta na comunidade científica como um atraente tipo de intervenção clínica para o tratamento de distúrbios de comportamento, motor e de dor crônica, como depressão, ansiedade, AVE e fibromialgia (11,15,16).

A técnica de aplicação da ETCC é simples, não invasiva, de baixo custo e com efeitos adversos toleráveis (10). Okano et al., 2013 defendem que esse tipo de terapia apresenta segurança e poucos efeitos adversos em sua aplicação. Efeitos colaterais graves são raros, desde que sejam seguidos os protocolos de segurança recomendados (10).

Na ETCC um par de eletrodos é colocado no couro cabeludo e fluxos de corrente contínua de baixa intensidade (de forma terapêutica, ≤ 2 mA) são gerados entre eles. Dependendo da localização dos eletrodos, tem sido demonstrado que esta técnica induz correntes em áreas corticais que induzem alterações significativas na excitabilidade cortical (17). O tipo de alteração do comportamento excitatório ou inibitório irá depender da região de indução e do tipo de estimulação (18,19). Estas mudanças de excitabilidade podem ser explicadas pelas alterações sinápticas e efeitos diretos sobre a atividade espontânea neuronal (20). Esse tipo de estimulação apresenta efeitos polaridade-dependentes, criando um fluxo de corrente e áreas com atividade excitatória ou inibitórias. O tempo de modulação perdura além do período de estimulação, podendo estes efeitos persistirem por algumas horas ou, a depender do número de sessões de aplicação, por várias semanas (13).

Diante dessas evidências, sugerimos que a ETCC promova benefícios terapêuticos para diversas populações, sendo, portanto, uma ferramenta de fácil aplicação e baixo custo quando

comparado a outras modalidades terapêuticas, podendo com isso, fazer parte da rotina clínica da fisioterapia. No entanto, o número de sessões, a montagem dos eletrodos e o tempo de terapia precisam ser estudados a fim de apresentar o melhor modelo de aplicação. De modo geral, sugere-se que a estimulação do córtex motor primário (M1) está associada a benefícios físicos como a melhora da dor e funcionalidade (18).

2.2 ETCC E FEBRE CHIKUNGUNYA

Inicialmente descoberto na Tanzania em 1953, o vírus da chikungunya tornou-se pandêmico atingindo mais focalmente o Brasil há apenas alguns anos e sua transmissão ocorre através da picada do mosquito *Ae. Aegypti* e do *Ae. Albopictus* (21). Em 2014 a febre chikungunya se tornou um problema de saúde pública em diversos países das Américas e Caribe com milhares de casos confirmados. O Brasil notificou 170.000 mil casos de chikungunya na primeira metade do ano de 2016, cerca de dez vezes a mais do que no mesmo período do ano anterior (22).

Essa patologia comumente apresenta um curso com sintomas artríticos usualmente se perdurando por semanas ou meses e entre 10 a 60% dos casos as dores articulares podem persistir por 3 a 5 anos (23). Outros sintomas da chikungunya são a febre, exantema, poliartralgia simétrica, poliartrite, mialgias e erupções maculopapular (21).

Dessa forma associado ao quadro de dor crônica, ocorre também déficit funcional, diminuição da qualidade de vida e da capacidade laboral (23). Os pacientes geralmente relatam melhora clínica dos sintomas articulares de sete a dez dias após o início dos sintomas, exceto para rigidez articular e dor (21). No estágio agudo as recomendações propostas apresentam-se como a manutenção da hidratação contínua do paciente, antipiréticos, anti-inflamatórios não hormonais em um estado subagudo, corticosteroides e imunossupressores em um estágio de dor crônica (acima de 6 meses) (21).

Em relação as condutas relacionadas ao processo de reabilitação, o manual brasileiro de manejo clínico do paciente com febre de chikungunya, publicado em 2015 e revisto em 2017, recomenda apenas o uso de compressas frias como medida analgésica nas articulações acometidas de 4 em 4 horas por 20 minutos (24). Além disso recomenda também o correto posicionamento dos membros para favorecimento do retorno venoso em caso de pacientes com edema e exercícios ativos até o limite de dor do paciente (24). Os objetivos são restabelecer a mobilidade articular, a força muscular e evitar a progressão ou instalação de deformidades (24). No entanto, o documento aborda pouco sobre a ação do fisioterapeuta no manejo da dor, em

especial na fase crônica da doença. Isso se deve a baixíssima base científica de novas terapias ou condutas relacionadas ao manejo do paciente com *hikungunya* em sua fase crônica. Nesse contexto, a ETCC pode ser uma grande aliada terapêutica nessa população.

O estado de dor crônica apresentado por esses indivíduos pode ser atenuado com a estimulação anódica no córtex motor primário, assim como já relatado em diversas patologias com sintomas de dor crônica (Fibromialgia, AVE, Enxaqueca) (11). Tal resultado já foi descrito por Silva-Filho et. Al quando aplicado ETCC de 2 mA por 5 dias consecutivos (montagem C3/Fp2) em pacientes na fase crônica da *hikungunya* (25). O estudo apresentou melhora da dor e de desfechos relacionados a ela apenas no grupo afetado, quando comparado ao *sham* (25). Esse foi o primeiro passo para a abertura de novos ensaios clínicos objetivando melhora da dor nesse público.

Em um segundo estudo, foi avaliado o efeito de seis sessões não consecutivas de ETCC na dor em mulheres com artralgia crônica por *hikungunya* (9). Os autores descreveram uma redução significativa na dor em curto prazo. Esse estudo descreve que a redução da intensidade da dor persistiu até o 15º dia após tratamento. Portanto, sugere-se que cinco sessões consecutivas ou seis sessões não consecutivas de ETCC anódica sobre M1 são eficazes na redução da dor em curto prazo em mulheres com artralgia crônica por *hikungunya* (9,25). A sessão de forma alternada é uma abordagem disponível para apoiar a adesão ao tratamento e a redução do absenteísmo durante a terapia (9) Os autores sugerem que a ETCC pode ser uma estratégia relevante e econômica para o alívio da dor persistente em pacientes com *hikungunya* crônica, porém a dose ideal e o número de sessões ainda carecem de consenso (9). Com isso, surge a necessidade de novas abordagens contemplando um número maior de sessões e a observação dos efeitos terapêuticos no médio e longo prazo (26,27).

A apresentação de um protocolo de estudo de dez sessões consecutivas está na fronteira do conhecimento da aplicação de neuromodulação em pacientes com *hikungunya* e trará dados inéditos sobre os efeitos dessa terapia neste grupo de indivíduos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver um protocolo de um ensaio clínico controlado e randomizado para verificar os efeitos da ETCC sobre a no relato de dor e limiar de dor à pressão em indivíduos com artralgia crônica pós hikungunya.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analisar os efeitos da aplicação da ETCC na funcionalidade em indivíduos com artralgia crônica pós hikungunya.

Analisar os efeitos da aplicação da ETCC na força muscular em indivíduos com artralgia crônica pós hikungunya.

Avaliar os efeitos da aplicação da ETCC na qualidade de vida em indivíduos com artralgia crônica pós hikungunya.

Identificar possíveis efeitos adversos da terapia por ETCC em indivíduos com artralgia crônica pós hikungunya.

Produto: ARTIGO: Efficacy of transcranial direct current stimulation on pain and functionality in chronic chikungunya arthralgia: A study protocol for a randomized clinical trial

Artigo submetido a revista BMJ Open – Impact hiku: 2.692 – Qualis A.

4 ARTIGO

Efficacy of transcranial direct current stimulation on pain and functionality in chronic chikungunya arthralgia: A study protocol for a randomized clinical trial

Abraão Sérvulo do Nascimento¹, Antônio Felipe Lopes Cavalcante^{1,2}, João Danyell Dantas da Silva¹, Edson Silva-Filho¹, Alexandre Okano³, Lucien Peroni Gualdi¹, Rodrigo Pegado^{1,2*}.

¹Graduate Program in Rehabilitation Science, Federal University of Rio Grande do Norte, Rio Grande do Norte, Brazil.

²Graduate Program in Health Science, Federal University of Rio Grande do Norte, Rio Grande do Norte, Brazil.

³Federal University of ABC, São Bernardo do Campo, São Paulo, Brazil.

*Corresponding author

Rodrigo Pegado

Faculdade de Ciências da Saúde do Trairi. Teodorico Bezerra, Santa Cruz – RN, Brazil. Zip Code: 59200-000

E mail: rodrigopegado@gmail.com

Phone Number: +55 (084) 99915-0043

Strengths and limitations of this study

Chikungunya is a neglected tropical disease with few studies regarding treatment and rehabilitation programs.

tDCS is a low cost, safe, and mobile intervention that may be implemented for chronic chikungunya arthralgia.

The trial will include participants with chronic pain without any previous treatment for a cost-effectiveness evaluation and quantitative data collection.

The trial will not include laboratorial, image or electrophysiological data regarding brain modulation or maintenance of pain state after tDCS protocol.

Abstract

Introduction: The chikungunya virus infection is still an epidemic in Brazil with an incidence of 59.4 cases per 100,000 in the Northeast region. More than 60% of the patients present relapsing and remitting chronic arthralgia with debilitating pain lasting for years. There are no specific therapeutic agents to treat and rehabilitate persons with chikungunya. Persistent pain can lead to incapacitation, requiring long-term pharmacological treatment. Transcranial direct current stimulation (tDCS) appears promising as a novel neuromodulation approach for pain-related networks to alleviate pain in several chronic pain syndromes. **Methods and analysis:** In this study, we hypothesize that anodal motor cortex tDCS (C3/Fp2 montage) will improve pain and functionality in patients with chronic chikungunya arthralgia. We describe the protocol of a single-center, parallel-design, double-blind, randomized, sham-controlled trial. Forty participants with chronic chikungunya will be randomized to either an active or a sham tDCS group. A total of 10 sessions lasting 20 min each will be administered over 2 weeks (one per weekday) using a monophasic continuous current with an intensity of 2 mA for 20 min. Participants in both groups will be evaluated at baseline, immediately after the 10th session, 2 weeks (first follow-up), and 4 weeks (second follow-up) after the intervention. **Primary outcome:** pain assessed using numeric rating scale and algometry. **Secondary outcomes:** muscle strength, functionality, and quality of life. The effects of stimulation will be calculated using a mixed analysis of variance (ANOVA) model.

Ethics and dissemination: The study was approved by the ethics committee of the Faculty of Health Sciences of Trairí – Federal University of Rio Grande do Norte (UFRN) (No. 2.413.851) and registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC) under the identifier RBR-469YD6. Study results will be disseminated through presentations at conferences and publications in peer-reviewed journals.

Keywords: brain stimulation, tDCS, arbovirus infections, arthritis.

Introduction

In the last 8 years, Brazil has been a protagonist in infection caused by chikungunya virus (CHIKV) in America (28). The spread of the disease in South America is critical and out of control, mainly in Brazil that represents 94% of confirmed chikungunya cases (28,29). Until 2021, the Brazilian Ministry of Health continues to monitor the occurrence of chikungunya, and from December 2019 to April 2020, 17,636 chikungunya cases were recorded (28). The re-emergence of chikungunya has become an increasing medical and economic burden in affected areas(31). The acute phase (<7 days) of the disease is usually characterized by sudden high fever, polyarthrititis, tenderness, headache, myalgia, maculopapular rash, and vomiting (4,32).

Chikungunya presents as a challenge for health care systems and rehabilitation professionals because most cases are commonly followed by persistent chronic arthralgia lasting for years (33). Up to 50%–60% of chikungunya cases may progress to the chronic phase that begins when clinical symptoms persist for more than 3 months (34,35). No specific therapeutic agents can be used to treat and rehabilitate individuals with chronic chikungunya, and persistent pain may lead to incapacitation and require long-term pharmacological treatment (36). Chronic pain is associated with development of adaptive neuroplasticity and functional reorganization that could result in physical and behavioral impairment (37). Pain has a sensory-discriminative, affective-motivational, motor, and autonomic components, and some areas of the brain were involved in a large distributed neural network called the pain neuromatrix (PNM) (38). The activation of the primary (S1) and secondary (S2) somatosensory cortices, primary motor cortex (M1), dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), thalamus, insula, and anterior cingulate cortex are involved in pain processing (38). The M1 is an important area to understand the pathophysiology and treatment of chronic pain conditions including rheumatic diseases (39).

The efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) on pain and other clinical outcomes have been published (9,25–27). Previous studies have supported the use of anodal tDCS over M1 (M1-SO montage) to reduce pain in osteoarthritis (40), post-stroke pain syndrome (27), back pain (40), fibromyalgia (39), and recently chikungunya (9,25). In this context, tDCS promotes M1 activation, providing secondary modulatory effects on the PNM circuit that is associated with nociceptive modulation(8). The first study on CHIKV and neuromodulation suggested pain improvement after five consecutive sessions of tDCS (25). The second study evaluated six nonconsecutive sessions of anodal tDCS on M1 and showed significant reduction on pain (9). These studies were the initial investigations of M1 anodal tDCS, but further work to optimize the stimulation parameters is needed to clarify long-term efficacy on pain and functionality in chronic chikungunya arthralgia (9,25).

Furthermore, tDCS could be a non-invasive, low-cost, safe, and accessible treatment option to CHIKV-endemic areas (25). Herein, we present the methodology of a randomized double-blinded controlled study to evaluate the feasibility of a trial protocol for 10 consecutive sessions of tDCS in chronic chikungunya arthralgia. The primary objective of this protocol is to measure the effect of tDCS on pain. The secondary objective is to assess muscle strength, functionality, and quality of life. The duration and extent of effects of tDCS (long-term effect) will be also investigated. The study hypothesis is that the tDCS protocol will show improvement in pain, muscle strength, functionality, and quality of life when compared with sham tDCS.

Methods and design

Study design

This is a protocol study of a single-center, double-blind, parallel, sham-controlled, randomized clinical trial with two groups and a 1: 1 allocation ratio. A total of ten sessions of 20 min will be administered over a period of 2 weeks. Outcomes will be measured at baseline (1 week before intervention), immediately after day 10 of intervention, and at 2 and 4 weeks after the end of the treatment as follow-up (Figure 1). The study follows the Template for Intervention Description and Replication checklist (TIDier) (41) and the 2013 Standard Protocol Items: Recommendations for International Trials statement (SPIRIT) (42).

This trial is registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC) under the identifier RBR-469YD6. All participants will be informed about the trial's objectives and procedures. Participation is voluntary as determined by Resolution No. 466/12 of the National Health Council. Potentially eligible patients with chronic of chikungunya will receive a detailed explanation of the study from the study research coordinator. Interested participants will be asked to sign the informed consent form before enrollment into the study. The informed consent form was submitted and approved by the ethics committee of the Faculty of Health Sciences of Trairí – Federal University of Rio Grande do Norte (UFRN) (No. 2.413.851).

Participants and Chikungunya diagnosis

Participants with previous serologic confirmation of CHIKV infection based on immunoglobulin (Ig) G and IgM detected by direct enzyme-linked immunosorbent assay/IgM/Euroimmun, according to the Central Laboratory (LACEN, Brazil) or on initial

clinical symptoms (in the context of the epidemic) including at least fever and arthralgia who meet the eligibility criteria will be invited to participate in the study (43).

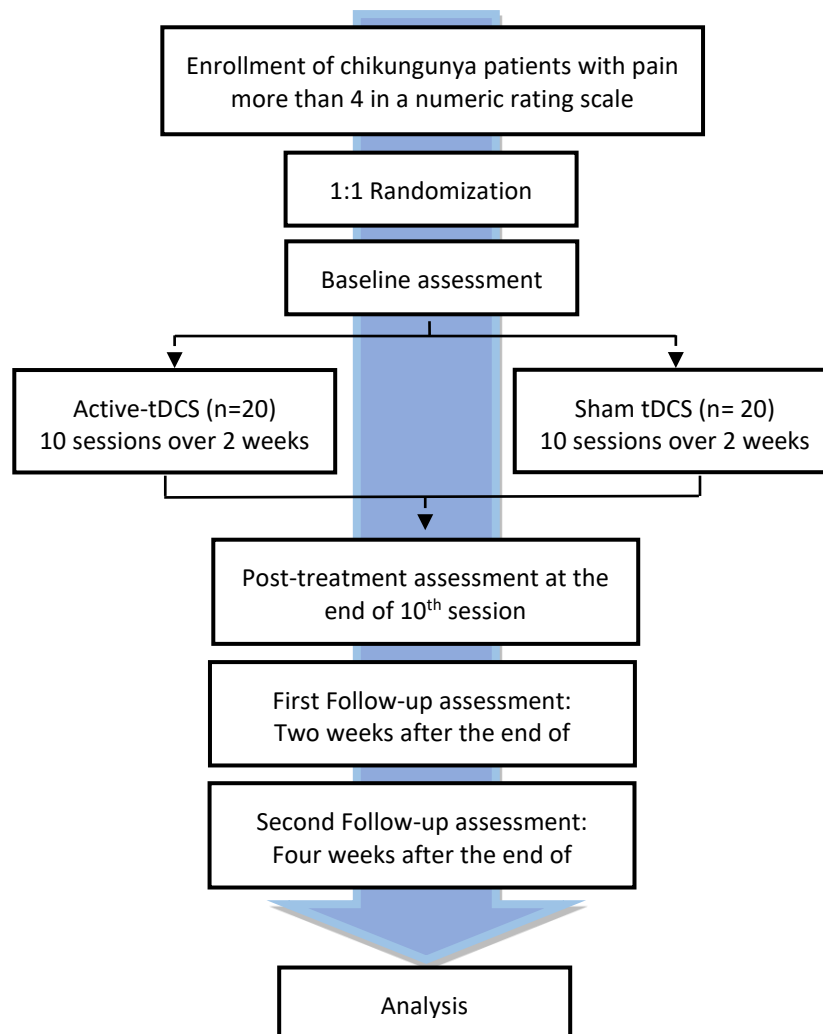


Figure 1. Flowchart summarizing the trial.

Trial design

All evaluations will start on Mai 2022. After the initial assessment, participants will be randomly allocated into two evaluator-/participant-blinded groups: active group and sham group. Randomization will be carried out through a numerical sequence generated by an allocated computer using appropriate software (www.random.org) to assign each participant to either the active or sham group. An external research assistant will generate the allocation sequence and contact participants by telephone. Allocation concealment will be performed using opaque envelopes. Participants and researchers involved in the assessments and interventions will be blinded to group allocation throughout the trial.

measures will be improved at this stage of the training to reach a consensus among the researchers.

Recruitment and eligibility criteria

Adults from local communities of the Northeast region of Brazil will be recruited voluntarily through advertisements in electronic media and by health professionals from the communities.

The inclusion criteria were as follows: men and women aged ≥ 18 years with positive laboratory or clinical diagnosis of chronic chikungunya (at least 3 months from the initial infection) (43); moderate to severe (above 4) pain according to a numeric rating scale (NRS) and can tolerate physical evaluation; and satisfactory cognitive function to understand and sign the informed consent and study explanations and questionnaires. The exclusion was as follows: individuals with electrical implants in the body, history of epilepsy, metallic device implanted in the head, history of drug abuse, pregnancy, signs of severity and/or indication of hospitalization, and history of rheumatic diseases including gout, rheumatoid arthritis, fibromyalgia, lupus, and other chronic pain syndromes diagnosed prior to chikungunya.

Blinding

In this clinical trial, both the participants and evaluators will be blinded. Moreover, to ensure that the participant is also blinded to the allocation group, electrodes will be placed in the same position as in the active group, but the stimulator delivered 2 mA of current for only 30 s, with the same ramp-up and ramp-down period of 10 s. Sham tDCS will consist of delivering an active stimulation for a few seconds to mimic the sensations (itching and tingling) observed during active tDCS(44). This is considered a valid methodology for clinical protocols with good effectiveness of blinding (9,25,44–46).

Intervention

The treatment will consist of 2 weeks of intervention divided into 10 sessions of 20 min each (one per weekday). The active and sham groups will be treated by a trained physical therapist at the Physical Therapy Outpatient Clinic of Federal University of Rio Grande do Norte. A monophasic continuous current with an intensity of 2 mA for 20 min will be used. All patients will be awake and seated in a comfortable chair with back and arm support during tDCS

and sham intervention. All tDCS procedures will be conducted in a temperature and noise-controlled room.

tDCS will be delivered using the anode electrode positioned over the left primary motor cortex (C3) and the cathode electrode at the contralateral supraorbital region (Fp2), according to international standards for EEG 10–20 system (“M1-SO” assembly). The electrodes will be placed into a 35 cm² sponge immersed in saline solution (154 mM NaCl, approximately 12 mL per sponge). For stimulation, current ramp-up and ramp-down with 30-s duration will be employed. Electrodes attached to the scalp will be supported by an elastic band. The electrodes (anode and cathode) will be connected to a battery (9 v)-powered stimulator with current verified by a precision digital multimeter (DT832, WeiHua Electronic Co., Ltd, China) with standard error of $\pm 1.5\%$. For the sham group, ramp-up of 30 s and a ramp-down of 30 s will be used. Device displays are identical in the active and sham groups.

For ethical reasons, no intervention will be performed in clinical care, and painkillers or other medications will be prescribed as usual. If a participant will begin taking medications during the study period, this will be documented, but the participant will not be excluded from the analysis. To ensure the success of blinding, participants and outcome assessors at the end point will be asked to guess whether the treatment was active or false.

Outcomes

Primary outcomes

Participants will be assessed using a Numeric Rating Scale (NRS) for pain, which is a one-dimensional measure of pain intensity in adults, including those with chronic pain due to rheumatic disease (47). The NRS is a segmented numeric version of the visual analog scale in which the participant selects a number (0–10 integers) that best reflects the intensity of pain (0 representing “no pain” and 10 representing “pain as bad as you can imagine”) (47). The NRS will be administered verbally, and participants will be asked to indicate the numeric value on the segmented scale that best describes their pain intensity in the last 24 h.

Algometry will be carried out to record pressure pain threshold (PPT_h) and pressure pain tolerance (PPT_o). Pain PPT_h and PPT_o will be assessed in ten different anatomical locations: trapezius, at the midpoint of the upper edge; lumbar spine, performed over the erector muscle; lateral epicondyle; knee, over the fatty cushion; and between the index finger and thumb on the dorsal side of the hand. All points will be tested on the left and right sides of the

body. Algometry will be performed perpendicular to the skin at 5–10 s intervals by the same qualified examiner. A pressure algometer will be used (EMGSystem do Brasil[®], SP, Brazil) through a 1-cm diameter rubber tip. PPTh and PPTo will be quantified in kg/cm². The examiner will position the rubber tip above the area to be examined and gradually increased the pressure by 1 kg/cm²/s (48,49). The PPTh will be measured when the patient says, “I’m starting to feel pain.” To measure PPTo, the patient will be asked to bear the maximum amount of pressure from the algometer and use the verbal affirmation “stop” (48,49).

Secondary outcomes

The Brief Pain Inventory (BPI) is one of the most used instruments to assess chronic pain in clinical trials (50). The BPI (short form) will be used to assess the severity and effect of pain in daily living activities. It is a questionnaire that presents 15 items, including two multi-item scales to measure pain and its effect on functionality and well-being; the questionnaire is validated for the Brazilian population (50). In the room allocated for evaluation, participants will be asked by the researcher about each item, and questionnaire will be filled according to the answers of the participants. All questions can be repeated if the participant does not understand. The BPI will be applied in all phases of evaluation and by the same researcher.

In the absence of a specific functional questionnaire for acute and long-term evaluation of rheumatic manifestations of chikungunya, the health assessment questionnaire (HAQ) it will be used. HAQ is commonly used to assess rheumatoid arthritis and to evaluate patients with chikungunya (35,51). This is a validated tool to measure disability due to persistent arthralgia(52). Rising, dressing, eating, walking, bathing, reaching, gripping, and performing errands will be assessed on a scale that ranged from 0 to 3. The average of all scores will be considered to classify disability as 0, no difficulty; 0–1, mild disability; 1–1.5, moderate disability; and >1.5, severe disability.

The grip strength will be evaluated by a hydraulic dynamometer Saehan[®] model SH5001, and the Bohannon protocol will be used (53). Participants will remain seated on a chair with the feet and trunk supported, shoulder adducted, elbow flexed at 90°, forearm in neutral position, and wrist in 0° to 30° extension. Participants will be instructed to perform a maximum isometric contraction for 5 s, and the peak force will be recorded. Three evaluations will be performed with an interval of 1 min. For statistical analysis, arithmetic mean of these three measurements will be obtained. If the examiner recognizes some compensatory movement by the participant, a new measurement will be performed and recorded (54).

A short form health survey (SF-36) will be used to assess quality of life (55). The questionnaire consists of a 36-item divided into 8 domains: functional capacity, limitation by physical aspects, pain, general health, vitality, social and emotional aspects and mental health(55). These domains have between 2 and 6 response options. For each scale, item scores are coded, summed, and transformed, with final values (expressed as a percentage) ranging from 0 (worst health) to 100 (best health).

Adverse event monitoring and reporting

Serious adverse effect or irreversible injury following the use of conventional tDCS protocols in human trials (20 min, 2 mA, and 10 sessions) has not been reported(45). Adverse events will be carefully monitored throughout the study. The most commonly reported adverse events included itching and tingling under the electrode sites, which are reported in both active and sham conditions (10,45). Participants will receive care as appropriate for any harm that arises following study participation. After the study, results will be presented to the participants in the form of a lecture. If the positive effects of tDCS on the research outcomes are confirmed, tDCS will be offered and guaranteed to all participants in the sham group. The principal investigator will have access to interim results and make the final decision to stop the trial in case of collateral events.

Adherence to treatment will be encouraged with daily messages sent by smartphone, advising on the benefits of the study and scheduling times that do not interfere with the participant's daily activities.

Sample size

The sample size was calculated based on statistical considerations for a parallel trial and on a previous study by Silva-Filho et al (25). The sample size was estimated using G-Power 3.1.9.2 based on the assumption of significance of 0.05, power of 80%, with 0.3 effect size, and two groups. According to this methodology, the sample should include 32 participants. Considering a 20% loss to follow-up and 5% missing data, the number of participants will be increased by 25%, which corresponds to eight participants. Thus, 40 participants will be recruited and allocated in the two groups, with 20 participants each.

Data collection and management

Data will be collected using paper forms and entered electronically on to the trial database. A trained physical therapist will undertake a face-to-face interview to collect quantitative data (questionnaires and physical tests). To maintain confidentiality, each participant will be given a unique trial Participant Identification Number (PIN). PIN will be used for data entered onto the central database stored on the base of UFRN. After completion of the trial, the database will be retained on the servers of UFRN for ongoing analysis of outcomes. The principal investigator will be access to the final trial dataset.

Patients and public involvement

Due to COVID-19 emergency and as this trial is health data-based, patients were not involved in the design of the trial. The results of the study will be communicated to participants through a popular symposium.

Statistical analysis

Statistical analyses will be conducted using the SPSS software version 19.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Clinical and sociodemographic characteristics will be described by means, medians, and standard deviations for continuous numeric parameters and by frequency tables with 95% confidence intervals for qualitative parameters. A chi-squared test or Fisher's exact chi-squared test will be used to compare the distributions of qualitative variables. To compare baseline data between groups, an unpaired t-test or a Mann–Whitney test will be used.

Shapiro–Wilk and Levene's test will be applied to assess the normality of the distribution and homogeneity of variance of the data, respectively. Mauchly's test of sphericity will be used to validate the correlation of the repeated measures, and if the assumption of sphericity is violated, the Greenhouse–Geisser correction will be applied. The effects of stimulation on NRS, PPTh, PPTo, BPI, DN4, dynamometry, HAQ, and SF-36 will be calculated using a mixed analysis of variance (ANOVA) model. The dependent variable will be the score of each outcome, and the independent fixed variables will be the time of treatment (baseline, day 10, first follow-up, and second follow-up), stimulation group (active and sham), and time versus group interaction. When appropriate, post-hoc comparisons will be carried out using Bonferroni correction for multiple comparisons.

For non-parametric data, Friedman test could be used. Missing data will be treated by intention-to-treat analysis, evaluating dropout individuals who did not perform the entire treatment protocol. Partial η^2 will be calculated as measures of effect size in the ANOVA results (main effects and interaction effects). Partial η^2 will be used to calculate the effect size, where $\eta^2 = 0.01$ will be considered small, $\eta^2 = 0.06$ moderate, and $\eta^2 = 0.14$ large effect. Level significance will be set at p value less than 0.05.

Discussion

Chikungunya is epidemic in Brazil, with significant incidence in the Northeast (the second-highest incidence with 59.4 cases per 100,000 population) (56). Most of patients present relapsing and remitting chronic arthralgia with debilitating pain lasting for years, but there are no specific therapeutic agents to treat and rehabilitate persons with chronic disease (54). Persistent pain can lead to incapacitation, requiring long-term pharmacological treatment (34,51). Advances in non-pharmacological options are necessary to promote pain relief without side effects and to restore functionality. Herein, we propose a trial protocol with tDCS (M1/Sp2 montage) to reduce pain and restore functionality in patients with chronic chikungunya. We will also determine (1) whether the changes induced by anodal tDCS over M1 correlated with the patient's level of pain according to the clinical evaluation scales and (2) if there is a relationship between pain relief and functionality. Absence of robust results would suggest that anodal tDCS over M1 has no effect on pain in chronic arthralgia caused by CHIKV.

It is urgent assess the clinical benefits and harms of interventions to prevent or treat persisting rheumatic disorders in patients with chikungunya. Martí-Carvajal et al. described that only five small trials with high risk of bias were used in a systematic review of interventions for treating patients with chikungunya-related rheumatic and musculoskeletal disorders (34). The authors suggested the need for more powered randomized clinical trials with high-quality methodology to assess clinical benefits for this population (34).

tDCS is a novel, safe, effective, and low-cost therapeutic approach to the treatment of chronic pain (26,27,53,57–60). Previous studies have suggested that M1 anodal stimulation may reduce pain by activating various neural circuits present in the precentral gyrus. This area are involved in the sensory and emotional components of pain processing, such as the thalamus or DLPFC, or in facilitating descending pain inhibitory control (27). Besides this montage, a protocol with an intensity of 2 mA, an electrode size of 35 cm², and more than 10 consecutive sessions is commonly recommended to treat chronic pain (8,26,27,40). Two studies have

investigated the effect of tDCS on pain and functionality in chronic chikungunya arthralgia. In the first study, Silva-Filho et al. (25) conducted five sessions of anodal M1/Sp2 montage, and in the second study, De Sousa et al. (9) applied six alternate sessions with the same tDCS parameters. These studies have suggested significant pain relief, but no significant difference in functional capacity was observed. These results suggest that the number of tDCS sessions or brief period of intervention can be employed to improve functionality. With promising preliminary results with tDCS and chronic pain in chikungunya, investigating the long-term effect of tDCS and the most adequate dose for this population is necessary.

Clinical measures of this trial include the standard recommended outcomes, including pain intensity scales validated and universally accepted (61). Secondary outcomes will be used to add information about pain and its effects on activities of daily living, disability, decrease in medication use, and participant satisfaction. Sociodemographic variables that can influence pain or functionality such as gender, age, income, educational level, and ethnicity will be reported (61). Grip strength will be evaluated by a hydraulic dynamometer. This test was chosen because joint involvement in chronic chikungunya arthralgia is predominant in the wrists (66.3%), hands (72%), shoulders (70.1%), and elbows (40%) (54). Chikungunya can compromise the osteo-myo-articular balance of previously susceptible joints, and both overuse of the inflamed areas and loss of muscle strength hasten the degenerative process and related pain and stiffness (36).

This protocol has strengths: (1) a novel treatment option for pain will be used in patients with chronic chikungunya and (2) the study will be conducted in an epidemic region with a significant number of patients. However, there are some limitations to the study methodology and execution. First, this study did not receive government funding for financial support. Second, recruitment is limited to patients with chronic chikungunya (>3 months) and no patients with acute disease will be included. Third, no specific questionnaire is used to measure disability or effect of chikungunya on the quality of life or functionality. Thus, questionnaires for other rheumatic diseases and commonly used for chikungunya will be used. Finally, this is the third trial with tDCS (the first with 10 sessions) in chronic chikungunya arthralgia, and our results will not support definitive conclusions on the efficacy of this neuromodulatory method.

The results of this present study will be a primary basis of clinical treatment using non-invasive brain stimulation in persisting rheumatic disorders caused by CHIKV. We believe that these results will interest the broad audience committed to improve the quality of life of patients and to better understand brain modulation on chikungunya arthralgia.

Trial status

Volunteers were not yet being recruited at the time of manuscript submission.

Author's contributors

ASN and AFLC will perform initial and final evaluation, data entry in the database and informed consent of participants. JDDS and ESF will perform the tDCS protocol. AO will be supported data analysis and writing of the manuscript. LPG and RP will perform data management and writing of the manuscript.

Funding

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001.

Competing interest

Authors declare no competing interest regarding this trial.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho teve como principal objetivo criar protocolo para a realização de um ensaio clínico randomizado duplo cego envolvendo a aplicação da ETCC em pacientes com artralgia crônica advinda da *hikungunya*. Foram utilizadas as considerações do SPIRIT 2013 *Statement* para elaboração de ensaios clínicos.

O projeto seria realizado nos anos de 2020 e 2021, porém a pandemia do coronavírus impossibilitou a execução. Alguns argumentos podem ser descritos para a impossibilidade de coleta nesse período: (1) a interrupção total de atividades de ensino de pós-graduação e coleta clínica em ambiente hospitalar e outros ligados a atividades universitárias; (2) o desconhecimento inicial da covid-19 e a falta de terapia preventiva ou de tratamento; (3) o alto índice de contaminação e vulnerabilidade de pacientes com fatores de risco conhecidos como idade, doenças imunes, cardíacas e pulmonares prévias. Dessa forma, a conclusão do projeto se dará com a melhora do quadro sanitário e liberação de uso das áreas da universidade para atividades de pesquisa. Esses foram os fatores de limitação da realização do estudo.

Sendo uma doença tropical negligenciada, a *hikungunya* merece atenção dos atores da pesquisa científica e dos gestores em saúde. O Brasil é destaque no número de casos da doença e de pacientes com artralgia crônica decorrente da *hikungunya*. É nossa obrigação a realização de pesquisas que tentem minimizar os efeitos deletérios das arboviroses nos desfechos de funcionalidade e qualidade de vida. Visando contribuir na melhora do quadro de dor crônica nessa população, a ETCC será testada quanto sua eficácia, e sendo esta positiva poderá ser adicionada as técnicas usadas pelos profissionais das ciências da reabilitação no manejo de dor crônica por *hikungunya*. Os estudos atuais já mostram ótimos resultados, porém os parâmetros e os tipos de aplicação precisam ser elucidados mais claramente para melhor condução clínica. Espera-se uma melhora dos parâmetros avaliados, em especial a dor. Vale ressaltar que o projeto não visa combater as causas da artralgia crônica nos pacientes com *hikungunya* e sim modular o cérebro para diminuir o volume de dor percebido (25,58). Sentindo menos dor, sugere-se a melhora dos demais parâmetros físicos e do estado de bem-estar geral, auxiliando na aderência dos indivíduos ao programa de exercícios físicos para um melhor tratamento das dores crônicas.

Protocolos futuros com 20 sessões e avaliação de efeito após três a cinco meses será o próximo passo a ser programado, visando com isso um tratamento e efeito de longo prazo para os pacientes.

6 REFERÊNCIAS

1. Madariaga M, Ticona E, Resurrecion C. Chikungunya: Bending over the Americas and the rest of the world. *Brazilian J Infect Dis*. 2016;20(1):91–8.
2. Collucci C. Brazil sees sharp rise in chikungunya cases. *BMJ*. 2016;354(August):i4560.
3. Liu LE, Dehning M, Phipps A, Swienton RE, Harris CA, Klein KR. Clinical Update on Dengue, Chikungunya, and Zika: What We Know at the Time of Article Submission. 2019;11(3).
4. Pereira JKA, Schoen RT. Management of chikungunya arthritis. 2017;2179–86.
5. Silva MMO, Kikuti M, Anjos RO, Portilho MM, Santos VC, Gonçalves TSF, et al. Risk of chronic arthralgia and impact of pain on daily activities in a cohort of patients with chikungunya virus infection from Brazil. *Int J Infect Dis*. 2021;105:608–16.
6. O'Driscoll M, Salje H, Chang AY, Watson H. Arthralgia resolution rate following chikungunya virus infection. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2021;112:1–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.066>
7. Fregni F, MA Nitsche, C.K. Loo, AR Brunoni, P Marangolo, J Leite, S Carvalho B. Regulatory Considerations for the Clinical and Research Use of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): review and recommendations from an expert panel. *Clin Res Regul Aff*. 2016;32(1):22–35.
8. Morya E, Monte-Silva K, Bikson M, Esmaeilpour Z, Biazoli CE, Fonseca A, et al. Beyond the target area: an integrative view of tDCS-induced motor cortex modulation in patients and athletes. *J Neuroeng Rehabil*. 2019;16(1):1–29.
9. De Souza CG, Pegado R, Costa J, Morya E, Baptista AF, Unal G, et al. Alternate sessions of transcranial direct current stimulation (tDCS) reduce chronic pain in women affected by chikungunya. A randomized clinical trial. *Brain Stimul*. 2021;14(3):541–8.
10. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2011;14(8):1133–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21320389>
11. Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. A meta-analysis of site-specific effects of cathodal transcranial direct current stimulation on sensory perception and pain. *PLoS One*. 2015;10(5):1–19.
12. Dailey DL, Rakel BA, Vance CGT, Liebano RE, Anand AS, Bush HM, et al. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) reduces pain, fatigue, and hyperalgesia while restoring central inhibition in primary fibromyalgia. *Pain*. 2014;154(11):2554–62.
13. Okano AH, Montenegro RA, Farinatti PDTV, Li LM, Brunoni AR, Fontes EB. Estimulação cerebral na promoção da saúde e melhoria do desempenho físico. *Ver Bras Educ Física e Esporte* [Internet]. 2013;27(2):315–32. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-55092013000200015&lng=ver&nrm=ver&tlng=pt

14. Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N MM. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*. 1998;13(9):2257–60.
15. Tortella G, Casati R, Aparicio LVM, Mantovani A, Senço N, Urso GD, et al. Transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders. *World J Psychiatr* 2015. 2015;5(1):88–102.
16. Mahdavi S, Yavari F, Gharibzadeh S, Towhidkhah F. Modeling studies for designing transcranial direct current stimulation protocol in Alzheimer ' s disease. 2014;8(July):71–2.
17. Riberto M, Marcon Alfieri F, Monteiro de Benedetto Pacheco K, Dini Leite V, Nemoto Kaihami H, Fregni F, et al. Efficacy of transcranial direct current stimulation coupled with a multidisciplinary rehabilitation program for the treatment of fibromyalgia. *Open Rheumatol J* [Internet]. 2011;5:45–50. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3204430&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJL, Rocha RR, Natalle L, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2006;54(12):3988–98.
19. Valle A, Roizenblatt S, Botte S, Zaghi S, Riberto M, Tufik S, et al. Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *J Pain Manag* [Internet]. 2009;2(3):353–61. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3002117&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
20. Boros K, Poreisz C, Münchau A, Paulus W, Nitsche MA. Premotor transcranial direct current stimulation (tDCS) affects primary motor excitability in humans. *Eur J Neurosci*. 2008;27(5):1292–300.
21. Azevedo R do S da S, Oliveira CS, Vasconcelos PF da C. Chikungunya risk for Brazil. *Rev Saude Publica*. 2015;49.
22. Collucci C. Brazil sees sharp rise in chikungunya cases. *BMJ*. 2016;354(i4560).
23. Cardona-Ospina VER, Diaz-Quijano FA, Rodríguez-Morales AJ. Burden of chikungunya in Latin American countries: Estimates of disability-adjusted life-years (DALY) lost in the 2014 epidemic. *Int J Infect Dis*. 2015;38:60–1.
24. Santelli ACFES, Cruz LN Da, Livia Carla Vinhal Frutuoso. Manejo Clínico Chikungunya. Ministério da Saúde. 2017;2ª edição:77.
25. Silva-filho E, Okano AH, Morya E, Albuquerque J, Cacho E, Unal G, et al. Neuromodulation treats Chikungunya arthralgia : a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2018;8:1–10.
26. Lefaucheur JP. A comprehensive database of published tDCS clinical trials (2005—2016). *Neurophysiol Clin* [Internet]. 2016;46(6):319–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neucli.2016.10.002>
27. Lefaucheur J-P, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current

- stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2017;128(1):56–92. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245716306344>
28. Souza JHM, Barros TB, Almeida PP, Vieira SCA, Melo FF, Silva RAA, et al. Dynamics of transmission of urban arbovirus dengue, zika and chikungunya in southwestern region of Bahia, Brazil. *An Acad Bras Cienc*. 2021;93(3):1–5.
 29. WHO. Number of Reported Cases of Chikungunya Fever in the Americas , by Country or Territory 2013-2014 (to week noted) Cumulative cases Epidemiological Week / EW 52 (Updated 29 December 2014). Pan Am Heal Organ. 2014;2014(December):http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics.
 30. Nunes MRT, Faria NR, de Vasconcelos JM, Golding N, Kraemer MUG, de Oliveira LF, et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. *BMC Med*. 2015;13(1).
 31. Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya Virus and the Global Spread of a Mosquito-Borne Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372(13):1231–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1406035>
 32. Santelli ACF e S, Cruz LN da, Livia Carla Vinhal Frutuoso. Manejo Clínico Chikungunya. Ministério da Saúde. 2017;2ª edição:77.
 33. Pineda C, Muñoz-louis R, Caballero-uribe C V, Viasus D. Chikungunya in the region of the Americas . A challenge for rheumatologists and health care systems. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2016;2381–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-016-3390-y>
 34. Martôa-Carvajal A, Ramon-Pardo P, Javelle E, Simon F, Aldighieri S, Horvath H, et al. Interventions for treating patients with chikungunya virus infection-related rheumatic and musculoskeletal disorders: A systematic review. *PLoS One*. 2017;12(6):1–15.
 35. van Aalst M, Nelen CM, Goorhuis A, Stijns C, Grobusch MP. Long-term sequelae of chikungunya virus disease: A systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2017;15:8–22.
 36. Javelle E, Ribera A, Degasne I, Ga??z??re BA, Marimoutou C, Simon F. Specific Management of Post-Chikungunya Rheumatic Disorders: A Retrospective Study of 159 Cases in Reunion Island from 2006-2012. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(3):1–18.
 37. Wu T-H, Tu C-H, Chao H-T, Li W-C, Low I, Chuang C-Y, et al. Dynamic Changes of Functional Pain Connectome in Women with Primary Dysmenorrhea. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(April):24543. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep24543>
 38. Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. How does anodal transcranial direct current stimulation of the pain neuromatrix affect brain excitability and pain perception? A randomised, double-blind, sham-control study. *PLoS One*. 2015;10(3):1–21.
 39. Mendonca ME, Simis M, Grecco LC, Battistella LR, Baptista AF, Fregni F. Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Aerobic Exercise to Optimize Analgesic Responses in Fibromyalgia: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2016;10(March). Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnhum.2016.00068/abstract>
 40. Baptista AF, Fernandes AMBL, Sá KN, Okano AH, Brunoni AR, Lara-Solares A, et al. Latin American and Caribbean consensus on noninvasive central nervous system

- neuromodulation for chronic pain management (LAC 2 -NIN-CP). *Pain Reports*. 2019;4(1):1–20.
41. Yamato T, Maher C, Saragiotto B, Moseley A, Hoffmann T, Elkins M, et al. The TIDieR checklist will benefit the physiotherapy profession. *Physiother Pract Res*. 2016;
 42. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 statement: Defining standard protocol items for clinical trials. *Japanese Pharmacol Ther*. 2017;45(12):1895–904.
 43. Diniz C, Marques L, Luzia A, Pinto B, Ranzolin A, Tavares A, et al. Original article Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis and treatment of chikungunya fever . Part 2 – Treatment. 2017;7(S 2):438–51.
 44. Fonteneau C, Mondino M, Arns M, Baeken C, Bikson M, Brunoni AR, et al. Sham tDCS: A hidden source of variability? Reflections for further blinded, controlled trials. *Encephale*. 2019;45:S76.
 45. Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Adnan T, Mourdoukoutas AP, et al. Safety of transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul*. 2017;9(5):641–61.
 46. Dutra LRDV, Pegado R, Silva LK, Dantas HDS, Câmara VER, Silva-Filho EM, et al. Modulating anxiety and functional capacity with anodal tDCS over the left dorsolateral prefrontal cortex in primary dysmenorrhea. *Int J Womens Health*. 2020;12:243–51.
 47. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF. *Arthritis Care Res*. 2011;63(SUPPL. 11):240–52.
 48. Freitas RP de A, Spyrides MHC, Rosa JG da SS, Carvalho RF de PP, Sousa MB de C. Mapping the body distribution of pain perception in fibromyalgia. *Ver Neurociencias*. 2014;22(2):227–33.
 49. Freitas RP de A, Andrade, Sandra Cristina de. Carvalho, Ranulfo Fiel Pereira Pessoa. Sousa MBC de. Pressure pain endurance in women with fibromyalgia. *Ver Dor*. 2014;15(4):260–3.
 50. Ferreira KA, Teixeira MJ, Mendonza TR, Cleeland CS. Validation of brief pain inventory to Brazilian patients with pain. *Support Care Cancer*. 2011;19(4):505–11.
 51. Marimoutou C, Ferraro J, Javelle E, Deparis X, Simon F. Chikungunya infection: self-reported rheumatic morbidity and impaired quality of life persist 6 years later. *Clin Microbiol Infect [Internet]*. 2015;21(7):688–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.02.024>
 52. Maska L, Anderson J, Michaud K. Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment. *Arthritis Care Res*. 2011;63(SUPPL. 11):4–13.
 53. Marlow NM, Bonilha HS, Short EB. Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treating

- Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review. *Pain Pract* [Internet]. 2013;13(2):131–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22631436> <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed11&AN=2013093181>
54. Bouquillard E, Fianu A, Bangil M, Charlette N, Ribéra A, Michault A, et al. Rheumatic manifestations associated with Chikungunya virus infection: A study of 307 patients with 32-month follow-up (RHUMATOCHIK study). *Jt Bone Spine*. 2018;85(2):207–10.
 55. Laguardia J, Campos MR, Travassos C, Najjar AL, Anjos LA dos, Vasconcellos MM. Brazilian normative data for the Short Form 36 questionnaire, version 2. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2013;16(4):889–97. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2013000400889&lng=en&tlng=en
 56. Xavier J, Fonseca V, Bezerra JF, do Monte Alves M, Mares-Guia MA, Claro IM, et al. Chikungunya virus ECSA lineage reintroduction in the northeasternmost region of Brazil. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2021;105:120–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.01.026>
 57. Luedtke K, Rushton A, Wright C, Geiss B, Juergens TP, May A. Transcranial direct current stimulation for the reduction of clinical and experimentally induced pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Pain* [Internet]. 2012;28(5):452–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22569218>
 58. Jensen MP, Day M a., Miró J. Neuromodulatory treatments for chronic pain: Efficacy and mechanisms. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2014;10(3):167–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.12>
 59. Fenton BW, Palmieri PA, Boggio P, Fanning J, Fregni F. A preliminary study of transcranial direct current stimulation for the treatment of refractory chronic pelvic pain. *Brain Stimul*. 2009;2(2):103–7.
 60. Zhu CE, Yu B, Zhang W, Chen WH, Qi Q, Miao Y. Effectiveness and safety of transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2017;49(1):2–9.
 61. MM. Klein, Treister R, Rajj T, Pascual-Leone A, Park L, Nurmikko T, et al. Transcranial magnetic stimulation of the brain: Guidelines for pain treatment research. 2015;0(9).

APÊNDICE

APÊNDICE I – INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DO TRAIRI
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

FICHA DE AVALIAÇÃO DO PROJETO

DADOS PESSOAIS

NOME:	Sexo: M () F ()	Nº Prontuário
	Profissão:	
Data de nascimento:	Peso:	
Idade:	Altura:	
Telefone:	Tabagista: Sim () Não ()	
Endereço:	Data da Avaliação:	

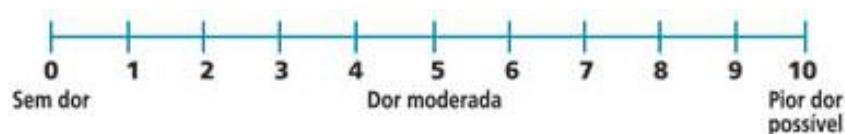
DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Estado Civil: () Solteira () Casada () Viúva () Divorciada () Não quis responder
Você se considera: () Branca () Amarela () Parda (mulata, mestiça, cabocla, etc.) () Indígena () Negra () Não sabe () Recusa a responder
Renda Familiar: () Até 1 salários mínimos (SM) () 2 a 3 SM () ≥ 4 SM () Não sabe () Não respondeu
Anos de estudo completos: () Analfabeto () 1 grau () 2 grau () 3 grau

DADOS CLÍNICOS

Faz uso de algum medicamento atualmente? () Não () Sim.
Qual? _____
Quanto tempo atrás você teve hikungunya? _____
Faz quanto tempo que você sente dor peça hikungunya? _____

ESCALA VISUAL NUMÉRICA DA DOR (Marcar com um X a intensidade da dor)



ALGOMETRIA (kg/cm²) Limiar/tolerância

		Trapézio	Coluna lombar	Epicondilo lat.	Joelho	Mão
D						
E						

DINAMOMETRIA (Mão)

DATA	Medida 1	Medida 2	Medida 3	Média

ANEXOS

INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

INVENTÁRIO BREVE DE DOR (Daut, Cleland et al, 1983)

1) Durante a vida, a maioria das pessoas apresenta dor de vez em quando (cefaleia, dor de dente). Você teve, hoje, dor diferente dessas? 1.Sim 2.Não												
2) Marque sobre o diagrama, com um X, as áreas onde você sente dor e onde a dor é mais intensa.												
												
3) Circule o número que melhor descreve a pior dor que você sentiu nas últimas 24 horas.												
Sem dor	<table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
	Pior dor possível											
4) Circule o número que melhor descreve a dor mais fraca que você sentiu nas últimas 24 horas.												
Sem dor	<table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
	Pior dor possível											
5) Circule o número que melhor descreve a média de sua dor.												
Sem dor	<table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
	Pior dor possível											
6) Circule o número que mostra quanta dor ocorre agora.												
Sem dor	<table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
	Pior dor possível											
7) Que tratamentos ou medicações você está recebendo para dor?												
8) Nas últimas 24 horas, qual a intensidade de melhora proporcionada pelos tratamentos ou medicações? Circule a percentagem que melhor demonstra o alívio que você obteve.												
Sem alívio	<table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>0%</td><td>10%</td><td>20%</td><td>30%</td><td>40%</td><td>50%</td><td>60%</td><td>70%</td><td>80%</td><td>90%</td><td>100%</td> </tr> </table>	0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%		
	Alívio completo											
9) Circule o número que descreve como, nas últimas 24 horas, a dor interferiu na sua:												
Atividade geral												
Não Interferiu	<table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
	Interferiu completamente											
Humor												
Não Interferiu	<table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
	Interferiu completamente											
Habilidade de caminhar												
Não Interferiu	<table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
	Interferiu completamente											
Trabalho												
Não Interferiu	<table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
	Interferiu completamente											
Relacionamento com outras pessoas												
Não Interferiu	<table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
	Interferiu completamente											
Sono												
Não Interferiu	<table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
	Interferiu completamente											
Apreciar a vida												
Não Interferiu	<table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
	Interferiu completamente											

AVALIAÇÃO DE CAPACIDADE FUNCIONAL - HAQ

No.	Atividade	Sem dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz de fazer
01	Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos seus sapatos, abotoar as suas roupas?				
02	Lavar sua cabeça e os seus cabelos?				
03	Levantar-se de uma maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?				
04	Deitar-se e levantar-se da cama?				
05	Cortar um pedaço de carne?				
06	Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?				
07	Abrir um saco de leite comum?				
08	Caminhar em lugares planos?				
09	Subir cinco degraus?				
10	Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho?				
11	Tomar um banho de chuveiro?				
12	Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?				
13	Levantar os braços e pegar um objeto de mais ou menos 2,5 quilos, que está posicionado um pouco acima de sua cabeça?				
14	Curvar-se para pegar suas roupas no chão?				
15	Segurar-se em pé no ônibus ou no metrô?				
16	Abrir potes ou vidros de conserva que tenham sido previamente abertos?				
17	Abrir e fechar torneiras?				
18	Fazer compras na redondeza onde mora?				
19	Entrar e sair de um ônibus?				
20	Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar água?				

HAQ: Health Assessment Questionnaire (0 a 3).

VERSÃO BRASILEIRA DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente(5.0); Muito Boa(4.4) ;Boa(3.4) ; Ruim(2.0) ;Muito Ruim(1.0)

2- Comparada há um ano, como você classificaria sua saúde em geral, agora?

Muito Melhor(1); Um Pouco Melhor(2); Quase a Mesma(3); Um Pouco Pior(4); Muito Pior(5)

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. De acordo com a sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, muita dificuldade	Sim, um pouco de dificuldade	Sem dificuldade
a) Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes intensos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 Km	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas no seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades?	1	2
d) Teve dificuldade de executar seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra)?	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que dedicava-se ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma(5); Ligeiramente(4); Moderadamente(3); Bastante(2); Extremamente (1)

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas? Nenhuma(6.0); Muito Leve(5.4); Leve(4.2); Moderada(3.1); Grave(2.0); Muito Grave(1.0)

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma(1); Um pouco(2); Moderadamente(3); Bastante(4); Extremamente(5)

9- Para cada questão abaixo, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Sempre	A maior parte do tempo	Boa parte do tempo	As vezes	Poucas vezes	Nunca
a) Por quanto tempo você se sente cheio de vigor, força, e animado?	6	5	4	4	2	1
b) Por quanto tempo se sente nervosa(o)?	1	2	3	4	5	6
c) Por quanto tempo se sente tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Por quanto tempo se sente calmo ou tranquilo?	6	5	4	4	2	1
e) Por quanto tempo se sente com muita energia?	6	5	4	4	2	1
f) Por quanto tempo se sente desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Por quanto tempo se sente esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Por quanto tempo se sente uma pessoa feliz?	6	5	4	4	2	1
i) Por quanto tempo se sente cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, por quanto tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Sempre(1) ; A maior parte do tempo (2); Boa parte do tempo (3); Poucas vezes(4); Nunca(5)

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso	
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheça	5	4	3	2	1
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	5	4	3	2	1

CHECKLIST SPIRIT - Itens recomendados para abordar em um protocolo de ensaio clínico e documentos relacionados



STANDARD PROTOCOL ITEMS: RECOMMENDATIONS FOR INTERVENTIONAL TRIALS

SPIRIT 2013 Checklist: Recommended items to address in a clinical trial protocol and related documents*

Section/item	ItemNo	Description
Administrative information		
Title	1-p.17	Descriptive title identifying the study design, population, interventions, and, if applicable, trial acronym
Trial registration	2a – p.18	Trial identifier and registry name. If not yet registered, name of intended registry
	2b – p.18	All items from the World Health Organization Trial Registration Data Set
Protocol version	3 – p.18	Date and version identifier
Funding	4 – p.30	Sources and types of financial, material, and other support
Roles and responsibilities	5a – p.17	Names, affiliations, and roles of protocol contributors
	5b	Name and contact information for the trial sponsor
	5c	Role of study sponsor and funders, if any, in study design; collection, management, analysis, and interpretation of data; writing of the report; and the decision to submit the report for publication, including whether they will have ultimate authority over any of these activities
	5d	Composition, roles, and responsibilities of the coordinating centre, steering committee, endpoint adjudication committee, data management team, and other individuals or groups overseeing the trial, if applicable (see Item 21a for data monitoring committee)

Introduction

Background and rationale	6a – p.18	Description of research question and justification for undertaking the trial, including summary of relevant studies (published and unpublished) examining benefits and harms for each intervention
	6b – p.19	Explanation for choice of comparators
Objectives	7 – p.20	Specific objectives or hypotheses
Trial design	8 – p.20	Description of trial design including type of trial (eg, parallel group, crossover, factorial, single group), allocation ratio, and framework (eg, superiority, equivalence, noninferiority, exploratory)

Methods: Participants, interventions, and outcomes

Study setting	9 – p.23	Description of study settings (eg, community clinic, academic hospital) and list of countries where data will be collected. Reference to where list of study sites can be obtained
Eligibility criteria	10 – p.23	Inclusion and exclusion criteria for participants. If applicable, eligibility criteria for study centres and individuals who will perform the interventions (eg, surgeons, psychotherapists)
Interventions	11a – p.24	Interventions for each group with sufficient detail to allow replication, including how and when they will be administered
	11b – p.24	Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions for a given trial participant (eg, drug dose change in response to harms, participant request, or improving/worsening disease)
	11c – p.24	Strategies to improve adherence to intervention protocols, and any procedures for monitoring adherence (eg, drug tablet return, laboratory tests)
	11d – p.24	Relevant concomitant care and interventions that are permitted or prohibited during the trial
Outcomes	12 – p.24	Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (eg, systolic blood pressure), analysis metric (eg, change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (eg, median, proportion), and time point for each outcome. Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended
Participant timeline	13 – p.22	Time schedule of enrolment, interventions (including any run-ins and washouts), assessments, and visits for participants. A schematic diagram is highly recommended (see Figure)

Sample size	14 – p.27	Estimated number of participants needed to achieve study objectives and how it was determined, including clinical and statistical assumptions supporting any sample size calculations
Recruitment	15 – p.23	Strategies for achieving adequate participant enrolment to reach target sample size

Methods: Assignment of interventions (for controlled trials)

Allocation:

Sequence generation	16a – p.27	Method of generating the allocation sequence (eg, computer-generated random numbers), and list of any factors for stratification. To reduce predictability of a random sequence, details of any planned restriction (eg, blocking) should be provided in a separate document that is unavailable to those who enrol participants or assign interventions
Allocation concealment mechanism	16b – p.21	Mechanism of implementing the allocation sequence (eg, central telephone; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes), describing any steps to conceal the sequence until interventions are assigned
Implementation	16c – p.21	Who will generate the allocation sequence, who will enrol participants, and who will assign participants to interventions
Blinding (masking)	17a – p.23	Who will be blinded after assignment to interventions (eg, trial participants, care providers, outcome assessors, data analysts), and how
	17b – p.23	If blinded, circumstances under which unblinding is permissible, and procedure for revealing a participant's allocated intervention during the trial

Methods: Data collection, management, and analysis

Data collection methods	18a – p.20	Plans for assessment and collection of outcome, baseline, and other trial data, including any related processes to promote data quality (eg, duplicate measurements, training of assessors) and a description of study instruments (eg, questionnaires, laboratory tests) along with their reliability and validity, if known. Reference to where data collection forms can be found, if not in the protocol
	18b – p.26	Plans to promote participant retention and complete follow-up, including list of any outcome data to be collected for participants who discontinue or deviate from intervention protocols

Data management	19 – p.26	Plans for data entry, coding, security, and storage, including any related processes to promote data quality (eg, double data entry; range checks for data values). Reference to where details of data management procedures can be found, if not in the protocol
Statistical methods	20a – p.27	Statistical methods for analysing primary and secondary outcomes. Reference to where other details of the statistical analysis plan can be found, if not in the protocol
	20b – p.27	Methods for any additional analyses (eg, subgroup and adjusted analyses)
	20c – p.27	Definition of analysis population relating to protocol non-adherence (eg, as randomised analysis), and any statistical methods to handle missing data (eg, multiple imputation)

Methods: Monitoring

Data monitoring	21a – p.26	Composition of data monitoring committee (DMC); summary of its role and reporting structure; statement of whether it is independent from the sponsor and competing interests; and reference to where further details about its charter can be found, if not in the protocol. Alternatively, an explanation of why a DMC is not needed
	21b – p.26	Description of any interim analyses and stopping guidelines, including who will have access to these interim results and make the final decision to terminate the trial
Harms	22 – p.26	Plans for collecting, assessing, reporting, and managing solicited and spontaneously reported adverse events and other unintended effects of trial interventions or trial conduct
Auditing	23p.26	Frequency and procedures for auditing trial conduct, if any, and whether the process will be independent from investigators and the sponsor

Ethics and dissemination

Research ethics approval	24 – p.20	Plans for seeking research ethics committee/institutional review board (REC/IRB) approval
Protocol amendments	25 – p.20	Plans for communicating important protocol modifications (eg, changes to eligibility criteria, outcomes, analyses) to relevant parties (eg, investigators, REC/IRBs, trial participants, trial registries, journals, regulators)
Consent or assent	26a – p.20	Who will obtain informed consent or assent from potential trial participants or authorised surrogates, and how (see Item 32)

	26b – p.26	Additional consent provisions for collection and use of participant data and biological specimens in ancillary studies, if applicable
Confidentiality	27 – p.27	How personal information about potential and enrolled participants will be collected, shared, and maintained in order to protect confidentiality before, during, and after the trial
Declaration of interests	28 – p.30	Financial and other competing interests for principal investigators for the overall trial and each study site
Access to data	29	Statement of who will have access to the final trial dataset, and disclosure of contractual agreements that limit such access for investigators
Ancillary and post-trial care	30 – p.24	Provisions, if any, for ancillary and post-trial care, and for compensation to those who suffer harm from trial participation
Dissemination policy	31a – p.24	Plans for investigators and sponsor to communicate trial results to participants, healthcare professionals, the public, and other relevant groups (eg, via publication, reporting in results databases, or other data sharing arrangements), including any publication restrictions
	31b	Authorship eligibility guidelines and any intended use of professional writers
	31c – p.27	Plans, if any, for granting public access to the full protocol, participant-level dataset, and statistical code

Appendices

Informed consent materials	32	Model consent form and other related documentation given to participants and authorised surrogates
Biological specimens	33 – p.37	Plans for collection, laboratory evaluation, and storage of biological specimens for genetic or molecular analysis in the current trial and for future use in ancillary studies, if applicable

*It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the SPIRIT 2013 Explanation & Elaboration for important clarification on the items. Amendments to the protocol should be tracked and dated. The SPIRIT checklist is copyrighted by the SPIRIT Group under the Creative Commons "[Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported](#)" license.