

Clinical manifestations in patients with musculoskeletal pain post-chikungunya

Manifestações clínicas em pacientes com dores musculoesqueléticas pós-chikungunya

Ben-Hur James Maciel de-Araujo¹, Patricia Bueno Nestarez Hazime², Francisca Joyce Vasconcelos Galeno¹, Laís Nascimento Candeira¹, Mayare Fortes Sampaio¹, Fuad Ahmad Hazime³

DOI 10.5935/2595-0118.20190060

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Chronic clinical manifestations of the chikungunya virus infection are associated with high rates of disability and worsening of quality of life, representing one of the major challenges for global public health. The objective of this study was to investigate the clinical-psycho-functional presentation of the chikungunya virus-infected individuals with complaints of chronic musculoskeletal pain.

METHODS: Twenty-two individuals with a diagnosis of chikungunya virus infection and a complaint of persistent musculoskeletal pain (≥ 3 months) participated in the study. The clinical-psycho-functional evaluation was performed through the intensity and affective-emotional aspect of pain, quality of life, kinesophobia, global perception of post-infection pain recovery and emotional functionality. In the end, the pressure pain threshold and the conditioned pain modulation were evaluated.

RESULTS: The clinical presentation of pain revealed long persistence 17.5 ± 7.4 months; predominant in the lower limbs (45.5%); mean intensity (5.5 ± 2.1); mild to moderate affective-emotional changes; moderate kinesophobia (46 ± 6.5) and low overall perception of improvement (1.5 ± 2.5). The Beck Depression Inventory and the visual analog scale for anxiety showed little change. Quality of life presented mild to moderate impairment, and pain modulation showed a slight increase in the pressure pain threshold (6.3%).

CONCLUSION: The chronic phase of the chikungunya virus infection is characterized by persistent moderate-intensity pain, both in sensory and affective levels, with moderate kinesophobia, worsening of quality of life, perception of poor post-infection recovery, and a decrease in the pain descending inhibitory pathways. **Keywords:** Chikungunya virus, Chronic pain, Clinical evolution, Signals and symptoms.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: As manifestações clínicas crônicas da infecção pelo vírus *chikungunya* estão associadas a altos índices de incapacidade e piora da qualidade de vida, representando um dos grandes desafios para a saúde pública mundial. O objetivo deste estudo foi investigar a apresentação clínica-psi-co-funcional de indivíduos infectados pelo vírus *chikungunya* com queixas de dores musculoesqueléticas crônicas.

MÉTODOS: Participaram do estudo 22 indivíduos com diagnóstico de infecção pelo vírus *chikungunya* e queixa de dor musculoesquelética persistente (≥ 3 meses). A avaliação clínica-psi-co-funcional foi realizada por meio da intensidade e aspecto afetivo-emocional da dor, qualidade de vida, cinesiofobia, percepção global de recuperação da dor pós-infecção e funcionalidade emocional. Ao final foi avaliado o limiar de dor por pressão e a modulação condicionada da dor.

RESULTADOS: A apresentação clínica da dor revelou longa persistência, $17,5 \pm 7,4$ meses; predominância nos membros inferiores (45,5%); intensidade média ($5,5 \pm 2,1$); alterações afetiva-emocionais leves a moderadas; moderada cinesiofobia ($46 \pm 6,5$) e baixa percepção global de melhora ($1,5 \pm 2,5$). O Inventário de Depressão de Beck e a escala analógica visual para ansiedade apresentaram pouca alteração. A qualidade de vida apresentou prejuízos leves a moderados, e a modulação da dor revelou pouco aumento do limiar de dor por pressão (6,3%).

CONCLUSÃO: A fase crônica da infecção pelo vírus *chikungunya* tem como apresentação clínica dor persistente de moderada intensidade, em nível sensorial e afetivo, além de moderada cinesiofobia, piora na qualidade de vida, percepção de pouca recuperação pós-infecção e diminuição da ativação inibitória descendente da dor.

Descritores: Dor crônica, Evolução clínica, Sinais e sintomas, Vírus *chikungunya*.

INTRODUÇÃO

A *chikungunya* é uma doença arboviral pertencente à família *Togaviridae* transmitida pela picada do mosquito da espécie *Aedes*, como

Ben-Hur James Maciel de-Araujo - <https://orcid.org/0000-0003-2414-8571>;
 Patricia Bueno Nestarez Hazime - <https://orcid.org/0000-0002-4287-6540>;
 Francisca Joyce Vasconcelos Galeno - <https://orcid.org/0000-0002-5824-5524>;
 Laís Nascimento Candeira - <https://orcid.org/0000-0002-7744-3526>;
 Mayare Fortes Sampaio - <https://orcid.org/0000-0002-4665-6369>;
 Fuad Ahmad Hazime - <https://orcid.org/0000-0001-7729-1203>.

1. Universidade Federal do Piauí, Departamento de Fisioterapia, Parnaíba, PI, Brasil.
2. Prefeitura de Taboão da Serra, Serviço de Assistência Especializada DST/AIDS, Taboão da Serra, SP, Brasil.
3. Universidade Federal do Piauí, Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas, Parnaíba, PI, Brasil.

Apresentado em 03 de junho de 2019.

Aceito para publicação em 23 de setembro de 2019.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:

Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal do Piauí
 Campus de Parnaíba
 Avenida São Sebastião, 2819 – Bairro Nossa Senhora de Fátima
 64202-020 Parnaíba, PI, Brasil.
 E-mail: fuad@ufpi.edu.br

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

Ae. Aegypti e *Ae. Albopictus*¹. Desde o primeiro surto de *chikungunya* relatado na Tanzânia em meados de 1953², houve um crescente aumento de infecção em países da Ásia^{3,4} e África^{5,6}. No Brasil, os primeiros casos autóctones foram confirmados no Oiapoque (AP) em 2014⁷. Desde então observou-se um aumento significativo de notificações confirmadas em todos os estados da federação, seja por critério laboratorial ou clínico.

As principais manifestações clínicas na fase aguda são parecidas às da dengue: febre alta, dor de cabeça, calafrios, náusea, vômito, fadiga, dor nas costas, mialgia e artralgia⁸. A fase aguda ou febril dura até o 14º dia, porém em alguns casos há a persistência de sintomas como dores articulares por até três meses, caracterizada como fase subaguda. Quando as queixas de dores musculoesqueléticas persistem por um tempo superior a três meses, instala-se a fase crônica⁹. Os mecanismos envolvidos na cronicidade das dores musculoesqueléticas não estão totalmente compreendidos, porém, alguns fatores de risco têm sido apontados: predisposição genética; artropatia pré-existente ou outras comorbidades; lesão tecidual induzida diretamente pelo vírus; persistência de longa duração da infecção pela *chikungunya* em tecidos com inflamação e ativação de respostas autoimunes¹⁰. Além das queixas de dores musculoesqueléticas, a fase crônica está associada à incapacidade física e piora da qualidade de vida^{11,12}.

Embora os tratamentos atuais apresentem algum resultado para o alívio dos sintomas¹³, manifestações clínicas de cronicidade ainda podem estar presentes anos após a infecção¹⁴. Nesse contexto, a avaliação clínico-funcional da doença é de extrema importância para o planejamento de estratégias de prevenção e tratamento eficazes.

O objetivo deste estudo foi investigar a apresentação clínica-psico-funcional de pacientes infectados pelo vírus *chikungunya* com queixas de dores musculoesqueléticas crônicas.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, descritivo e exploratório, realizado no período de janeiro de 2018 a junho de 2019. Indivíduos com diagnóstico médico de *chikungunya* e queixas de dor musculoesquelética, pós-infecção, foram recrutados por meio de redes sociais e divulgação impressa em serviços de saúde públicos e privados na cidade de Parnaíba-PI. Para o cálculo amostral foi considerado o número de casos prováveis notificados (n=825), de acordo com o Boletim da 52ª Semana Epidemiológica (2017) divulgado pelo Governo do Estado do Piauí, e a população da cidade de Parnaíba (n=137.485). Adotando-se um intervalo de confiança e valor de precisão de 95% e ±0,07, respectivamente, o tamanho mínimo da amostra foi estimado em 41 sujeitos.

Os critérios de inclusão foram: 1) diagnóstico médico confirmado de infecção pelo vírus *chikungunya*; 2) ambos os sexos; 3) queixa persistente de dor musculoesquelética (sintomas ≥ a 3 meses). Foram excluídos os participantes com queixas de dor relacionadas com doenças prévias, como por exemplo, doença reumática inflamatória, lesões mioarticulares, doenças neurológicas ou neuropatia diabética. Após o preenchimento dos critérios de inclusão, os participantes responderam a um questionário não estruturado contendo dados pessoais e características antropométricas. Em seguida foi realizada a avaliação da intensidade e aspecto sensorial-afetivo da dor, qualidade de vida, cinesiofobia, percepção global de recuperação da dor

pós-infecção e funcionalidade emocional. Ao final foi avaliado o limiar de dor por pressão e a modulação condicionada da dor. A intensidade da dor foi avaliada por meio da escala numérica de 11 pontos (zero-10), sendo zero considerada nenhuma dor e 10 a pior dor possível¹⁵. O aspecto sensorial e afetivo da dor foi verificado por meio do questionário de McGill, versão curta, (SF-MPQ) contendo 15 descritores de sensação de dor (11 sensoriais e 4 afetivas), com cada descritor classificado numa escala de 4 pontos, sendo zero=nenhuma, 15=leve, 25=moderada e 35=intensa¹⁶.

A qualidade de vida foi avaliada por meio do questionário EQ-5D que contempla cinco domínios de saúde: mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/mal-estar, ansiedade/depressão. Esse questionário ainda contempla uma escala analógica visual (EAV), cujo valor de zero indica pior estado de saúde imaginável e 100 indica o melhor estado de saúde imaginável¹⁷.

A cinesiofobia foi avaliada por meio da Escala Tampa de Cinesiofobia. Essa escala contém 17 itens que buscam mensurar o medo excessivo ou aversão ao movimento e atividade física. Cada item possui quatro opções de resposta: discordo totalmente (1 ponto); discordo parcialmente (2 pontos); concordo parcialmente (3 pontos) e concordo totalmente (4 pontos). A soma dos itens respondidos pode indicar menor (17 pontos) ou maior cinesiofobia (68 pontos)¹⁵. A percepção global de recuperação pós-infecção foi avaliada pela escala numérica de percepção global (EPG). Essa escala contém 11 pontos, variando de -5 a +5, sendo -5 a percepção de estar extremamente pior; zero: sem modificação; e +5 a percepção de estar completamente recuperado¹⁵.

O limiar de dor foi avaliado por meio do algômetro de pressão manual (FORCE TEN FDX, USA). A ponteira do algômetro, com cerca 1cm² de espessura, foi aplicada perpendicularmente à superfície da pele, no braço dominante, sobre o tendão do músculo extensor curto do carpo a 2cm distal ao epicôndilo lateral. Foram realizadas três mensurações, e em cada teste os participantes foram instruídos a responder “pare” à primeira sensação de dor causada pelo estímulo mecânico do algômetro¹⁸.

A modulação condicionada da dor (MCD) foi avaliada por meio do teste de resfriamento tecidual¹⁹. Os participantes permaneceram sentados com o antebraço dominante sobre um apoio, e o antebraço contralateral imerso em um balde com gelo e água a 10°C de temperatura (estímulo condicionante). O limiar de dor por pressão (LDP) (estímulo teste) foi mensurado durante quatro intervalos: (1) antes da imersão, (2) após 30s de imersão, (3) após 1min 30s de imersão e (4) 1min após a retirada da mão imersa no sistema de resfriamento. A MCD foi estimada pela diferença no LDP entre a condição basal (pré-imersão) e as condições pós-imersão¹⁸.

Os sintomas de ansiedade e depressão foram avaliados pela versão brasileira do Inventário de Depressão de Beck (IDB) e a EAV para ansiedade, respectivamente. O IDB é uma medida de autoavaliação da depressão que utiliza um questionário com 21 itens, cuja intensidade varia de zero a 3 (maiores pontuações indicam mais sintomas depressivos)²⁰. A EAV para ansiedade geral é avaliada por meio de uma linha horizontal de 100mm de comprimento. A extrema ponta esquerda significa sem ansiedade e a extrema ponta direita significa pior ansiedade possível²¹.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Piauí (UFPI) sob nº 2.883.331/2018. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Análise estatística

Os dados foram tabulados no *software Microsoft Excel* versão 2010 para *Windows*. Realizaram-se análises descritivas das variáveis investigadas por meio de médias, frequências (absoluta e relativa) e desvios padrões. Todos os dados foram analisados através do *software IBM SPSS v.20* para o *Windows*.

RESULTADOS

Quarenta e nove sujeitos foram recrutados para avaliação clínica. No entanto, 27 indivíduos foram excluídos pois não apresentavam mais queixas de dor (n=8); sem diagnóstico médico (n=9) e 10 indivíduos se recusaram a participar do estudo. Vinte e dois sujeitos (86,4% sexo feminino) com diagnóstico médico de infecção pelo vírus *chikungunya* participaram do estudo. A média (\pm DP) de idade, massa, estatura e índice de massa corporal (IMC) foram de 46,4anos (12,0), 63,3kg (17,5), 1,6m (0,1) e 26,1kg/m² (4,4), respectivamente. O nível de escolaridade predominante foi ensino médio (31,8%) e fundamental (31,8%), seguido de ensino superior (27,3%) e sem escolaridade (9%). A maioria dos participantes não praticava atividade física (59,1%) e todos negaram tabagismo. O tempo médio de dor foi de 17,5 meses (7,4) e os locais de maiores queixas foram os membros inferiores (45,5%), membros inferiores e membros superiores (45,5%) e membros superiores (9,1%). As características clínicas, qualidade de vida e modulação condicionada da dor estão descritas nas tabelas 1, 2 e 3, respectivamente.

Tabela 1. Características clínicas dos participantes

	Média	Desvio padrão
Intensidade da dor (0-10)	5,5	2,1
PRI-T (0-45)	17,3	8,4
PRI-S (0-33)	12,2	5,5
PRI-A (0-12)	5,1	3,3
Cinesiofobia (17-68)	43,6	6,5
Percepção global (-5 a +5)	1,5	2,5
Depressão (0-63)	10,9	5,9
Ansiedade (0-100)	3,1	2,4

PRI-T = índice total de dor; PRI-S = aspecto sensorial da dor; PRI-A = aspecto afetivo da dor; Cinesiofobia = avaliada pela da Escala Tampa de Cinesiofobia. Altas pontuações da intensidade, aspecto sensorial da dor e cinesiofobia indicam piora da dor e aversão ao movimento ou atividade física. Percepção global avaliada pela escala de percepção do efeito global. Baixas pontuações indicam piora do efeito global.

Tabela 2. Qualidade de vida dos participantes

EQ-5D Domínios	Níveis	n(%)
Mobilidade	1	7(31,8)
	2	5(22,7)
	3	10(45,5)
	4	-
	5	-
	1	14(63,6)

Continua...

Tabela 2. Qualidade de vida dos participantes – continuação

EQ-5D Domínios	Níveis	n(%)
Cuidados pessoais	2	1(4,5)
	3	7(31,8)
	4	-
	5	-
	1	8(36,4)
Atividades habituais	2	7(31,8)
	3	6(27,3)
	4	1(4,5)
	5	-
	1	-
Dor/mal-estar	2	10(45,5)
	3	11(55)
	4	1(4,5)
	5	-
	1	8(36,4)
Ansiedade/depressão	2	7(31,8)
	3	7(31,8)
	4	-
	5	-

EQ-5D = Questionário de qualidade de vida EuroQol com cinco dimensões. Nível 1 = sem problemas; Nível 2 = problema leve; Nível 3 = problema moderado; Nível 4 = problema grave; Nível 5 = incapaz.

Tabela 3. Modulação condicionada da dor

Limiar de dor por pressão (Estímulo teste)	Pré (kgf)	Pós (kgf)	MCD (%)
Basal	3,2 (0,9)	-	-
30s imersão	-	3,4 (1,0)	6,3
1,5min imersão	-	3,4 (1,0)	6,3
1 min pós/imersão	-	3,2 (0,9)	0

MCD = modulação condicionada da dor. Valores de quilograma-força (Kgf) expressos como média e desvio padrão.

DISCUSSÃO

A análise dos dados demonstrou que a infecção pelo vírus *chikungunya* leva a dores persistentes, com características temporais de cronicidade e magnitudes de média a elevada intensidade. O aspecto sensorial e afetivo da dor variou entre leve a moderado. Embora os sintomas de depressão e ansiedade não tenham sido avaliados previamente, e nem contemplaram critérios de inclusão/exclusão, em geral os participantes não apresentaram alterações clinicamente relevantes nos sintomas de depressão [(10,9 \pm 5,9) escore de 0-63] e ansiedade [(3,1 \pm 2,4) escore de 0-100]. Por outro lado, os domínios depressão e ansiedade, avaliados por meio do questionário de qualidade de vida EQ-5D, demonstraram que essas morbidades psiquiátricas estavam presentes em magnitudes de leve a moderada. Há poucos relatos na literatura sobre morbidades psiquiátricas associadas à *chikungunya*, o que torna difícil a comparação com os presentes resultados. Um estudo indiano preliminar

verificou a presença de morbidades psiquiátricas em 20 sujeitos infectados, principalmente nas formas de episódios de depressão (n=5) e desordens de ansiedade (n=3)²².

Apesar das divergências na avaliação dos sintomas de depressão e ansiedade observou-se moderado nível de cinesiofobia, indicando que as queixas de dor persistente podem induzir a uma maior percepção de medo excessivo ou aversão ao movimento e atividade física. No entanto, por se tratar de uma única avaliação, é possível que essas alterações já estivessem presentes antes da avaliação clínica. No contexto da reabilitação física, a presença de cinesiofobia pode indicar um mal prognóstico ou maior dificuldade de aderência ao tratamento por meio de exercícios. Nesses casos é possível que estratégias de reconceitualização de crenças e mudanças de atitudes, como a terapia cognitivo-comportamental²³, possam diminuir a cinesiofobia e aumentar as chances dos pacientes se beneficiarem do efeito hipotalgésico dos exercícios terapêuticos^{24,25}.

A avaliação da qualidade de vida demonstrou que a maioria dos participantes apresentavam prejuízos leves (nível 2, escore de 1 a 5) a moderados (nível 3, escore de 1 a 5). Em relação aos domínios de saúde, dor e/ou mal-estar e mobilidade foram considerados um problema moderado em 55 e 45% dos participantes, respectivamente. Houve também prejuízos nos domínios cuidados pessoais (moderado) e atividades habituais (leve). A perda da qualidade de vida pós-infecção pode estar relacionada à manutenção ou exacerbação das queixas algícas¹¹, onde o fator tempo de infecção tem relação direta com o aumento dos sintomas de dor e perda da capacidade funcional²⁶. Quando comparados ao período inicial dos sintomas, os participantes relataram percepção global de pouca recuperação pós-infecção [(1,5±2,5) escore de -5 a +5], demonstrando que a *chikungunya* pode impactar negativamente na saúde dos indivíduos a longo prazo¹¹.

A avaliação da MCD, revelou pouco aumento (6,3%) do limiar de dor por pressão, durante o estímulo condicionante (água fria), em relação à condição basal. Esse resultado sugere pouca ativação da via inibitória descendente da dor, indicando que a fase crônica da infecção pelo vírus *chikungunya* interfere negativamente na capacidade endógena de analgesia. A avaliação da disfunção dos mecanismos modulatórios endógenos de dor, presente em diversas condições de dor crônica²⁷, pode fornecer importantes informações para guiar estratégias mais eficazes de prevenção e tratamento. Por exemplo, falha na MCD durante a fase pré-operatória está associada a maior probabilidade de dores crônicas na fase pós-operatória^{28,29}. Em relação ao tratamento, estratégias terapêuticas que ativem mecanismos inibitórios de dor similares à MCD, como exercícios³⁰ ou técnicas não invasivas de neuromodulação³¹, podem ser um dos caminhos para o alívio da dor crônica.

A principal limitação deste estudo se refere ao tamanho da amostra. Embora tenha-se utilizado uma ampla estratégia de recrutamento, o estado do Piauí vem apresentando significativas reduções de novos casos. De acordo com o Boletim da 3ª Semana Epidemiológica – 2019 houve redução de 95,6% da incidência em relação ao mesmo período de 2018. Outras limitações também podem ter influenciado os resultados encontrados: (1) Variáveis de confusão, como sintomas prévios de depressão, ansiedade e cinesiofobia; e (2) Método utilizado para a avaliação da MCD.

CONCLUSÃO

A fase crônica da infecção pelo vírus *chikungunya* tem como apresentação clínica dor persistente de moderada intensidade, em nível sensorial e afetivo, além de moderada cinesiofobia, piora na qualidade de vida, percepção de pouca recuperação pós-infecção e diminuição da ativação inibitória descendente da dor.

REFERÊNCIAS

1. Pialoux G, Gaüzère BA, Jauréguiberry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(5):319-27.
2. Ross RW. The Newala epidemic. III. The virus: isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. *J Hyg*. 1956;54(2):177-91.
3. Dash PK, Parida MM, Santhosh SR, Verma SK, Tripathi NK, Ambuj S, et al. East Central South African genotype as the causative agent in reemergence of Chikungunya outbreak in India. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2007;7(4):519-27.
4. Harapan H, Michie A, Mudatsir M, Nusa R, Yohan B, Wagner AL, et al. Chikungunya virus infection in Indonesia: a systematic review and evolutionary analysis. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):243.
5. Gérardin P, Guernier V, Perrau J, Fianu A, Le Roux K, Grivard P, et al. Estimating Chikungunya prevalence in La Réunion Island outbreak by serosurveys: two methods for two critical times of the epidemic. *BMC Infect Dis*. 2008;8:99.
6. Simo FBN, Bigna JJ, Well EA, Kenmoe S, Sado FBY, Weaver SC, et al. Chikungunya virus infection prevalence in Africa: a contemporaneous systematic review and meta-analysis. *Public Health*. 2019;166:79-88.
7. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2014. 1-6p.
8. Castro AP, Lima RA, Nascimento JS. Chikungunya: vision of the pain clinician. *Rev Dor*. 2016;17(4):299-302.
9. Brasil, M.d.s., Chikungunya: Manejo Clínico, S.d.V.e.S.S.d.A. Básica, Brasília, Editor; 2017. 78p.
10. McCarthy MK, Morrison TE. Chronic chikungunya virus musculoskeletal disease: what are the underlying mechanisms? *Future Microbiol*. 2016;11(3):331-4.
11. Soumahoro MK, Gérardin P, Boëlle PY, Perrau J, Fianu A, Pouchot J, et al. Impact of Chikungunya virus infection on health status and quality of life: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2009;4(11):e7800.
12. Couturier E, Guillemin F, Mura M, Léon L, Virion JM, Letort MJ, et al. Impaired quality of life after chikungunya virus infection: a 2-year follow-up study. *Rheumatology*. 2012;51(7):1315-22.
13. Sales GM, Barbosa IC, Canejo Neta LM, Pelo PL, Leitão RA, Melo HMA. Treatment of chikungunya chronic arthritis: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras*. 2018;64(1):63-70.
14. 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*. 2015;21(7):688-93.
15. de Souza FS, Marinho Cda S, Siqueira FB, Maher CG, Costa LO. Psychometric testing confirms that the Brazilian-Portuguese adaptations, the original versions of the Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire, and the Tampa Scale of Kinesiophobia have similar measurement properties. *Spine*. 2008;33(9):1028-33.
16. Menezes Costa Lda C, Maher CG, McAuley JH, Hancock MJ, de Melo Oliveira W, Azevedo DC, et al. The Brazilian-Portuguese versions of the McGill Pain Questionnaire were reproducible, valid, and responsive in patients with musculoskeletal pain. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(8):903-12.
17. EuroQol-Group. EQ-5D: a standardised instrument for use a measure of health outcome EQ-5D translations. 2010 [cited 2019 March, 26]; Available from: www.euroqol.org.
18. Shiro Y, Ikemoto T, Terasawa Y, Arai YP, Hayashi K, Ushida T, et al. Physical activity may be associated with conditioned pain modulation in women but not men among healthy individuals. *Pain Res Manag*. 2017;2017:9059140.
19. Knudsen L, Drummond PD. Cold-induced limb pain decreases sensitivity to pressure-pain sensations in the ipsilateral forehead. *Eur J Pain*. 2009;13(10):1023-9.
20. Gorenstein C, Andrade L, Vieira Filho AH, Tung TC, Artes R. Psychometric properties of the Portuguese version of the Beck Depression Inventory on Brazilian college students. *J Clin Psychol*. 1999;55(5):553-62.
21. Williams VS, Morlock RJ, Feltner D. Psychometric evaluation of a visual analog scale for the assessment of anxiety. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:57.
22. Bhatia MS, Gautam P, Jhanjee A. Psychiatric morbidity in patients with chikungunya fever: first report from India. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(10):VC01-VC03.
23. Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJ, Sawyer AT, Fang A. The efficacy of cognitive behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Cognit Ther Res*. 2012;36(5):427-40.
24. Naugle KM, Fillingim RB, Riley JL 3rd. A meta-analytic review of the hypoalgesic effects of exercise. *J Pain*. 2012;13(12):1139-50.
25. Polaski AM, Phelps AL, Kostek MC, Szucs KA, Kolber BJ. Exercise-induced hypoalgesia: a meta-analysis of exercise dosing for the treatment of chronic pain. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210418.

26. de Souza CG, da Costa JF, de Sousa Dantas D, de Abreu Freitas RP, Lopes JM, et al. Evaluation of pain, functional capacity and kinesiophobia in women in the chronic stage of chikungunya virus infection: a cross-sectional study in northeastern Brazil. *Acta Trop*. 2018;199:104853. [Epub ahead of print].
27. Lewis GN, Rice DA, McNair PJ. Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *J Pain*. 2012;13(10):936-44.
28. Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, Granovsky Y, Ben-Nun A, Sprecher E, et al. Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*. 2008;138(1):22-8.
29. Wilder-Smith OH, Schreyer T, Scheffer GJ, Arendt-Nielsen L. Patients with chronic pain after abdominal surgery show less preoperative endogenous pain inhibition and more postoperative hyperalgesia: a pilot study. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2010;24(2):119-28.
30. Vaegter HB, Handberg G, Graven-Nielsen T. Similarities between exercise-induced hypoalgesia and conditioned pain modulation in humans. *Pain*. 2014;155(1):158-67.
31. O'Connell NE, Marston L, Spencer S, DeSouza LH, Wand BM. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD008208.

