



FIOCRUZ

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**

**Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina
Investigativa**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SOROPREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS A INFECÇÃO
PRÉVIA PELO VÍRUS CHIKUNGUNYA EM UM BAIRRO DE
SALVADOR**

ROSANGELA OLIVEIRA DOS ANJOS

Salvador – Bahia

2019

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**

**Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina
Investigativa**

**SOROPREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS A INFECÇÃO
PRÉVIA PELO VÍRUS CHIKUNGUNYA EM UM BAIRRO DE
SALVADOR.**

ROSANGELA OLIVEIRA DOS ANJOS

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme de Sousa Ribeiro

Salvador – Bahia

2019

"SOROPREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS A INFECÇÃO PRÉVIA PELO VÍRUS
CHIKUNGUNYA EM UM BAIRRO DE SALVADOR."

ROSANGELA OLIVEIRA DOS ANJOS

FOLHA DE APROVAÇÃO

Salvador, 04 de fevereiro de 2019.

COMISSÃO EXAMINADORA



Dr. Juarez Pereira Dias
Professor Assistente
FDC



Dra. Joice Neves Reis Pedreira
Professora
UFBA



Dr. Edson Duarte Moreira Júnior
Pesquisador Titular
IGM/FIOCRUZ

FONTES DE FINANCIAMENTO

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

CNPq

FAPESB

NIH-USA

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pelo dom da vida e por me permitir chegar até aqui, e à minha família, pelo amor incondicional e por todo apoio durante esta caminhada.

Ao meu namorado pelo carinho, apoio, companheirismo, pela confiança e por me incentivar a alcançar os meus objetivos.

Aos meus amigos pelo companheirismo em todos os momentos e compreensão pelas ausências.

Ao Prof. Dr. Guilherme de Sousa Ribeiro por todos os ensinamentos e orientação, essenciais para que eu tenha chegado até aqui.

Ao Instituto Gonçalo Moniz pela oportunidade de realizar este curso de mestrado.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa pelos conhecimentos compartilhados.

À Noélia e Simone, secretárias acadêmicas, por atenderem às minhas demandas sempre com gentileza e boa vontade

À Fundação Oswaldo Cruz pela concessão da bolsa de estudo.

À bibliotecária, Ana Maria Fiscina Vaz Sampaio, pela sua colaboração na formatação deste trabalho

Às Agências de financiamento pelo apoio financeiro para realização desta pesquisa.

Aos participantes da pesquisa, sem os quais esta pesquisa não seria possível, pelas informações compartilhadas.

À equipe do estudo pela colaboração na realização das atividades.

Cada um de nós compõe a sua história,
Cada ser em si carrega o dom de ser capaz e ser feliz.

Almir Sater

ANJOS, Rosangela Oliveira. Soroprevalência e fatores associados a infecção prévia pelo vírus chikungunya em um bairro de Salvador. 2019. 60 f. il. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) - Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2019.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Em setembro de 2014, o vírus chikungunya (CHIKV) foi detectado pela primeira vez no Brasil. Desde então, ele se disseminou, causando surtos em diversas regiões do país. No entanto, a magnitude da transmissão do vírus, a proporção da população que permanece suscetível à infecção pelo CHIKV e os fatores associados à infecção permanecem pouco conhecidos. O objetivo deste estudo foi estimar a prevalência de infecção pelo CHIKV em um bairro de Salvador (Pau da Lima) e identificar fatores associados. **MÉTODOS:** Entre novembro de 2016 e fevereiro 2017, foram incluídos em um estudo de corte transversal 1.776 participantes com idade ≥ 5 anos. Foram coletados dados demográficos, socioeconômicos, sobre sintomas compatíveis com infecção pelo CHIKV a partir de janeiro de 2015 (período de circulação do vírus em Salvador) e sobre o recebimento do diagnóstico médico de infecção por arbovírus alguma vez na vida. Adicionalmente, foi coletada uma amostra de sangue para detecção de anticorpos IgG contra o CHIKV através da técnica de imunoensaio (ELISA) indireto (Euroimmun, Lübeck, Alemanha). Foram calculadas prevalências, e IC95% ajustadas para o efeito do desenho, global e de acordo com características dos participantes. Foram calculadas razões de prevalência, e IC95% ajustadas para o efeito do desenho, por regressão de Poisson com variância robusta em análises bivariada e multivariada. **RESULTADOS:** A prevalência de infecção prévia pelo CHIKV foi de 11,8% (209/1.772). As análises multivariadas identificaram que a prevalência foi maior entre os analfabetos (Razão de Prevalência (RP): 1,62; Intervalo de Confiança 95% (IC95%): 1,03-2,54), os que residiam em rua não pavimentada (RP: 1,56; IC95%: 1,12-2,16) aqueles com diagnóstico médico prévio de chikungunya (RP: 2,77; IC 95%: 1,89-4,05), que reportaram artralgia (RP: 1,91; IC 95%: 1,35-2,71) e rash (RP: 1,50; IC 95%: 1,06-2,12) a partir de janeiro de 2015. **CONCLUSÃO:** Estes resultados indicam que mais de 80% da população estudada não havia sido infectada pelo CHIKV, havendo risco de continuada transmissão do vírus na região e ocorrência de novos surtos. A maior prevalência de infecções pelo CHIKV entre os analfabetos e entre os que residem em ruas sem pavimento sugerem que condições sociais podem estar influenciando o nível de infestação vetorial e, conseqüentemente, determinando um risco diferenciado de infecção pelo CHIKV. Futuros estudos deverão investigar com maior profundidade o papel dos determinantes sociais na transmissão do vírus para guiar intervenções específicas de prevenção e controle da infecção da chikungunya.

Palavras-Chaves: Vírus Chikungunya, Epidemiologia, Estudo de corte transversal, Soroprevalência, Infecção sintomática.

ANJOS, Rosangela Oliveira. Seroprevalence, associated factors and with previous chikungunya virus infection in a neighborhood of Salvador / Ba. 2019. 60 f. il. Dissertation (Master in Biotechnology in Health and Investigative Medicine) - Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2019.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Chikungunya virus (CHIKV) was first detected in Brazil in 2014, and then spread, causing outbreaks throughout the country. This study aimed to assess the seroprevalence and factors associated with previous CHIKV infection in a neighborhood of Salvador in which an outbreak had occurred in 2015 and to estimate the frequency of clinical disease. **METHOD:** Between November 2016 and February 2017, 1,776 participants with age ≥ 5 years were enrolled in a cross-sectional study. We collected demographic, socioeconomic, and clinical data by interview. Serum samples were tested for CHIKV IgG antibodies by an indirect enzyme-linked immunoassay (Euroimmun). Poisson regression with robust variance was used to calculate the prevalence ratios (PR) and 95% confidence intervals (CI) adjusted for design effect. **RESULTS:** The prevalence of IgG CHIKV antibodies was 11.8% (95% CI: 9.8-13.7%). In the multivariate analyses, we found that infections were more common among individuals who were illiterate (PR: 1.62; 95% CI: 1.03-2.54), resided in unpaved streets (PR: 1.56; 95% CI: 1.12-2.16), reported a presumptive clinical diagnosis of chikungunya (PR: 2.77; 95% CI: 1.89-4.05), and reported an episode of arthralgia (PR: 1.91; 95% CI: 1.35-2.71) and rash (PR: 1.50; 95% CI: 1.06-2.12) after January, 2015. Among the 209 patients with CHIKV IgG antibodies, 15.3% reported having fever accompanied by arthralgia after January 2015. **CONCLUSION:** Our findings indicate that although CHIKV caused an outbreak in Salvador in 2015, overall seroprevalence after the outbreak remains low and may not confer sufficient herd immunity to preclude additional epidemics in the near future. We also found that even within this overall poor urban slum population, there are social heterogeneity associated with the risk for CHIKV transmission. Finally, although self-reporting of symptoms was a limitation of the study, the low frequency of reported CHIKV-associated symptoms amongst those with CHIKV IgG suggest that strain or host specific differences may determine the natural history of CHIKV infection.

Keywords: Chikungunya virus, Epidemiology, Cross-sectional study, Seroprevalence, Symptomatic infection.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CHIKV	Vírus Chikungunya
CI	Confidence Interval
IC	Intervalo de Confiança
DENV	Vírus Dengue
ECSA	Cepa Leste-Centro-Sul Africano
EGF	Epidermal Growth Factor
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
FGF	Fibroblast Growth Factor
HGF	Hepatocyte Growth Factor
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IIQ	Intervalo InterQuartil
IL	InterLeucina
IP	Proteína induzida por interferon Gama
IQR	InterQuartile Ranger
MIG	Monoquina induzida por Interferon Gama
PR	Prevalence Ration
RANTES	Regulado na Ativação, Célula T Normal Expressa e Secretada
RNA	Ácido Ribonucléico
RP	Razão de Prevalência
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
ZIKV	Vírus Zika

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	10
1.2 PATOGÊNESE	13
1.3 EPIDEMIOLOGIA DA CHIKUNGUNYA	14
1.3.1 <i>Chikungunya no mundo</i>	14
1.3.2 <i>Chikungunya no Brasil</i>	15
1.3.3 <i>Chikungunya na Bahia</i>	16
1.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	17
1.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	18
2 OBJETIVOS	19
2.1 GERAL	19
2.2 ESPECÍFICOS	19
3 ARTIGO	20
4 DISCUSSÃO	41
5 CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS	45
APENDICE A - TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO(TCLE)	50
APÊNDICE B- INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	52

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Desde que foi identificado em 1952, o vírus chikungunya (CHIKV), esteve relacionado com surtos localizados nos continentes Africano e Asiático (LO PRESTI *et al.*, 2014). Mas foi a partir de 2005, com o surto nas ilhas Reunião, no Oceano Índico, onde o CHIKV foi responsável por mais de 266 mil casos, que o vírus se dispersou, atingindo várias regiões (GÉRARDIN *et al.*, 2008). Em 2013, o vírus Chikungunya alcançou as Américas através do Caribe e causou epidemia de grandes proporções, inclusive no Brasil (HONÓRIO *et al.*, 2015). No Brasil, os primeiros casos de chikungunya foram detectados em 2014 e desde então se tornou um dos arbovírus de maior importância para saúde pública no país (LIMA-CAMARA, 2016). Em 2016, quando ocorreu o pico de transmissão do CHIKV no Brasil, foram notificados 253.795 casos de chikungunya no país (incidência de 123,2 casos por 100 mil habitantes) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a). Desde então, houve uma redução do número de casos, sendo registrados, em 2017, 163.135 casos (incidência de 79,2 casos por 100 mil habitantes), e, em 2018, até a 43ª semana epidemiológica, 80.940 casos (incidência de 39,0 casos por 100 mil habitantes) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Na Bahia, uma das regiões mais atingidas pelo vírus, a exemplo do que ocorreu no Brasil, o pico de transmissão do CHIKV também foi em 2016, com 53.135 casos registrados, o que representa uma incidência de 347 casos por 100 mil habitantes. Nos anos seguintes, houve redução do número de casos notificados (10.423 casos incidentes em 2017 e 4.080 casos incidentes em 2018) (BAHIA. DIRETORIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2017, 2018). Entretanto, em Salvador, o maior surto de chikungunya ocorreu em 2015, com o registro de 1.332 casos e incidência de 46,6 casos por 100 mil habitantes. Desde então, o número de casos notificados de CHIKV na cidade tem sido bem menor, com 657 casos em 2016, 305 casos em 2017, e 41 casos até a 21ª semana epidemiológica de 2018 (PREFEITURA MUNICIPAL DE SALVADOR. CENTRO DE INVESTIGAÇÃO ESTRATÉGICA EM VIGILÂNCIA DA SAÚDE, 2018).

Ao contrário do que foi visto no Caribe, onde foram registrados 815.470 casos de chikungunya logo após a entrada do vírus, no ano de 2014, no Brasil, os surtos pelo CHIKV parecem ter sido mais limitados (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2014). O primeiro estudo de soroprevalência realizado sete meses após a introdução do CHIKV no Caribe demonstrou uma prevalência de 16,9% em Saint Martin (GAY *et al.*, 2016). Outros estudos de soroprevalência realizados com crianças no Haiti, em 2014, e com doadores de

sangue em Guadalupe e Martinica, entre 2014 e 2015, encontraram prevalência de anticorpo IgG específico contra CHIKV de 75,6%, 48,1% e 41,9%, respectivamente (GALLIAN *et al.*, 2017; POIRIER *et al.*, 2016). De acordo com Fuller, Calvet e Nielsen-Saines (2017) a co-circulação de outros arbovírus e a competição pelo mesmo vetor são fatores que podem acarretar a extinção do vírus (FULLER *et al.*, 2017). Logo, a presença do vírus Zika (ZIKV) e do vírus da Dengue (DENV), no Brasil, pode ter contribuído para restrição dos surtos pelo CHIKV. Além disso, a semelhança entre as manifestações clínicas entre esses arbovírus, pode ter acarretado erro no diagnóstico médico, gerando notificação de casos de chikungunya como casos de Dengue e Zika, arbovírus que foram introduzidos no país antes do CHIKV. Esta ocorrência pode ter se dado principalmente nos casos iniciais de chikungunya, próximo à introdução deste arbovírus no país, conforme demonstra estudo realizado por Cardoso et al (2017) (CARDOSO *et al.*, 2017).

As manifestações clínicas da chikungunya costumam aparecer após período médio de 3 a 7 dias de incubação do vírus no organismo. Apenas 30% dos indivíduos infectados pelo CHIKV podem apresentar-se assintomáticos, a maioria (70%) dos infectados experimenta febre alta, artralgia, cefaleia, vômito e dor nas costas (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b). No entanto, estes sinais e sintomas são inespecíficos o que dificulta o diagnóstico clínico diferencial entre os arbovírus, bem como entre outras doenças exantemáticas e febris (SILVA, 2016).

Apesar da maioria dos casos apresentar evolução benigna, cronificação da chikungunya é frequente (MURILLO-ZAMORA *et al.*, 2017). A cronificação é caracterizada pela presença de dor articular por mais de noventa dias (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b). A dor articular acarreta limitação na realização das atividades cotidianas e, conseqüentemente, impactam social e economicamente na vida dos indivíduos acometidos.

No que se refere aos fatores de risco para infecção pelo vírus chikungunya, estudo de caso controle realizado na Guiana Francesa, em 2014, com pessoas com suspeita de chikungunya, que buscaram o principal hospital da cidade, demonstrou associação entre infecção pelo vírus chikungunya e nível socioeconômico baixo ou médio-baixo (BONIFAY *et al.*, 2017). Resultado semelhante foi apresentado em estudo de agregado realizado na cidade de Santiago de Cali, Colômbia, entre 2015 e 2016, onde foi demonstrado que áreas com baixo nível socioeconômico apresentaram maior número de casos de chikungunya (KRYSTOSIK *et al.*, 2017). Adicionalmente, estudo de corte transversal realizado nas ilhas Mayote, em 2006, demonstrou que entre os adultos, foram associados a infecção pelo vírus Chikungunya ser do sexo masculino, ter baixa escolaridade, ter baixo nível socioeconômico e residir em

casas improvisadas (SISSOKO *et al.*, 2008). Já no estudo, com mesmo desenho, realizado em 2010, em Singapura, ficou evidenciado que o envelhecimento e o sexo feminino estiveram associados ao maior risco de infecção pelo CHIKV (WEI ANG *et al.*, 2017). Estudo de corte transversal realizado em 2014, em Porto Rico, demonstrou que rash e artralgia foram fortemente associados a infecção pelo CHIKV (BLOCH *et al.*, 2016). No Brasil, são poucos os estudos que buscam elucidar os fatores associados à infecção pelo CHIKV. Estudo de corte transversal realizado em uma comunidade na cidade do Rio de Janeiro, entre 2015 e 2016, demonstrou associação entre sexo masculino, vulnerabilidade familiar, medida pela escala de risco familiar, e infecção por arbovírus (RODRIGUES *et al.*, 2018).

Estudos de corte transversal realizados com moradores do município de Feira de Santana e das áreas urbana e rural de Riachão do Jacuípe, Bahia, em 2015 e 2016, respectivamente, demonstraram prevalência de infecção pelo vírus chikungunya de 57,1% em Feira de Santana, 45,7% na área urbana de Riachão do Jacuípe e de 20,0% na área rural (CUNHA *et al.*, 2017; DIAS *et al.*, 2018). Estudo realizado no Macapá, em 2015, e em Ribeirão Preto, em 2016, com doadores de sangue, encontrou prevalência de anticorpo IgG contra CHIKV de 0,2% e de 0%, respectivamente (SLAVOV *et al.*, 2018). Desta forma, reconhecer a prevalência de infecção pelo CHIKV e os fatores associados a infecção por este arbovírus nos permitirá conhecer a magnitude do surto e os determinantes da infecção. E a partir disso, contribuir para promoção da saúde e prevenção de novos casos, auxiliando no direcionamento das intervenções, bem como permitirá conhecer a proporção de indivíduos não expostos ao CHIKV, estimar as chances de novos surtos e avaliar a necessidade de utilização de vacina, quando disponível, como estratégia de prevenção de novos casos.

1.1 VÍRUS CHIKUNGUNYA

O vírus chikungunya é um arbovírus pertencente à família *Togaviridae*, gênero *alphavirus*. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (1967), arbovírus (arthropod born virus) são vírus que são mantidos na natureza predominantemente através da transmissão entre hospedeiros vertebrados susceptíveis e artrópodes hematófagos. Os artrópodes transmitem o vírus aos vertebrados através da picada (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1967). Arboviroses são doenças decorrentes da infecção por estes vírus (WEAVER e REISEN, 2010).

A família *Togaviridae* é composta pelos gêneros *Rubivirus* e *Alphavirus*. Este último é representado por arbovírus causadores de infecções com manifestações clínicas pouco específicas, como febre, cefaleia, artralgia. São representantes dos *alphavírus*, o vírus Mayaro, o vírus da encefalite equina do leste (EEEV) e o vírus Chikungunya (THIBERVILLE *et al.*, 2013). Entre os *Alphavírus*, o Chikungunya é o que tem maior importância para saúde pública devido aos surtos recentes causados em vários países, inclusive Brasil.

O vírus chikungunya possui entre 60 e 70 nanômetros de diâmetro, capsídeo icosaédrico e envelope lipídico. Seu genoma é formado por RNA fita-simples, com aproximadamente 12 kilobase de comprimento, que codifica quatro proteínas não estruturais (nsP1, 2, 3 e 4), uma proteína de capsídeo (C), duas glicoproteínas de superfície (E1 e E2) e dois pequenos peptídeos (E3 e 6K) (THIBERVILLE *et al.*, 2013). Com base na análise parcial da glicoproteína E1 são identificadas quatro genótipos do vírus chikungunya: africano ocidental, do leste-centro-sul africano (ECSA), asiática ocidental e a linhagem do oceano Índico (NUNES *et al.*, 2015).

1.2 PATOGÊNESE

O vírus chikungunya apresenta afinidade por várias linhagens de células (LUM; NG, 2015). Após a introdução do vírus no organismo, através da picada do *Aedes* infectado, ele pode invadir fibroblastos e macrófagos presentes na pele e começar a se replicar. Em seguida, o vírus pode invadir linfonodos, atingir a corrente sanguínea, se espalhar pelo organismo, e continuar a se replicar em tecidos periféricos, como músculo e articulações, e em órgãos, como cérebro, fígado, baço, causando viremia (BURT *et al.*, 2017).

O que parece determinar o desfecho da infecção é o padrão de resposta imune do hospedeiro. Estudo realizado com camundongos imunocompetentes demonstraram que a resposta de interferon I é capaz de controlar a infecção pelo CHIKV ainda na derme. Já em camundongos com este padrão de resposta deficiente, o vírus se espalhou no organismo e se replicou no fígado e em fibroblastos presentes nos músculos esqueléticos e nas articulações (BURT *et al.*, 2017; WEAVER e LECUIT, 2015).

Estudo de coorte realizado em Singapura com pacientes com infecção pelo CHIKV confirmada laboratorialmente, demonstrou que nestes indivíduos notava-se elevação das citocinas IL 2R, 5, 6, 7, 8, 10, 15 e interferon α , das quimiocinas IP10 e MIG e dos fatores de crescimento HGF, FGF e VEGF e supressão da quimiocina Eotaxin, e do fator de crescimento EGF quando comparado com indivíduos saudáveis. Além disso, demonstrou que entre os participantes com Chikungunya severa, observa-se aumento nas interleucinas 1 β e 6 e redução na RANTES (NG *et al.*, 2009).

1.3 EPIDEMIOLOGIA DA CHIKUNGUNYA

1.3.1 *Chikungunya no mundo*

O primeiro episódio de febre Chikungunya foi reportado no Planalto de Makonde, fronteira entre a Tanzânia e Moçambique, em 1952. O primeiro isolado do vírus foi obtido de amostra de pacientes, durante um surto, na Tanzânia, em 1953 (WEAVER e REISEN, 2010).

Desde então só havia registro de casos de chikungunya na Ásia e na África. Epidemias de Chikungunya foram registradas nas Filipinas em 1954, 1956 e 1968 (PIALOUX *et al.*, 2007). Entre 1960 e 1990, o vírus chikungunya causou surtos no leste e sudeste da África, atingindo localidades como Uganda, Zimbábue, Senegal, República Africana Central, República Democrática do Congo e Camarões (HONÓRIO *et al.*, 2015). Na Índia, desde que foi identificado pela primeira vez em Calcutá, em 1963, já foram registrados 1.400.000 casos de Chikungunya (PIALOUX *et al.*, 2007). Na Indonésia, entre 1999 e 2003 foram registrados 25 surtos de Chikungunya, dos quais 12 tiveram casos confirmados por técnicas sorológicas e 13 apenas por critério clínico epidemiológico (PIALOUX *et al.*, 2007).

No entanto foi a partir de 2005, com o surto ocorrido nas Ilhas Reunião, que o vírus chikungunya se tornou um problema de saúde pública mundial. Se acredita que o vírus tenha chegado à ilha através da epidemia que assolava o Quênia e foi favorecida pela alta infestação do vetor *Aedes* no local. Além disso, acredita-se que alterações no genoma do vírus tenham acarretado alterações na proteína E1, que favoreceram a replicação do vírus, nos mosquitos. Durante o surto em Reunião, foram registrados 266 mil casos em uma população de aproximadamente 800 mil habitantes (PIALOUX *et al.*, 2007).

Casos importados de chikungunya foram registrados na França, Alemanha, Suíça, Noruega, Reino Unido, Bélgica, Espanha e República Tcheca. Apenas em 2006 mais de 1000 casos foram reportados na Europa Ocidental. Entre 2006 e 2011, foram registrados casos importados de chikungunya também na América do Norte, Canadá, Guiana Francesa, Brasil Nova Caledônia, Martinica, Guadalupe e Austrália (THIBERVILLE *et al.*, 2013)

Em 2013, o vírus Chikungunya alcançou as Américas através do Caribe e causou epidemia de grandes proporções, inclusive no Brasil (HONÓRIO *et al.*, 2015).

1.3.2 *Chikungunya no Brasil*

No Brasil, os primeiros casos de chikungunya foram identificados em setembro de 2014, no Oiapoque, região norte do país, e em Feira de Santana, região nordeste. Estudo realizado por Nunes *et al* (2015) demonstrou que no Oiapoque estava em circulação o genótipo asiático, enquanto que em Feira de Santana circulava o genótipo ECSA, que até então nunca tinha sido detectado nas Américas (NUNES *et al.*, 2015). O vírus foi rapidamente dispersado pelo território brasileiro, e até o final de 2014 já tinham sido notificados 3.195 casos suspeitos dos quais 2.196 foram confirmados por critério laboratorial e/ou clínico epidemiológico (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Houve concentração dos casos no Estado do Amapá e Bahia (HONÓRIO *et al.*, 2015).

Em 2015, foram notificados 20.661 casos suspeitos de Chikungunya, em 11 estados brasileiros, dos quais 7.823 foram confirmados por diagnóstico clínico epidemiológico e/ou laboratorial. Neste mesmo ano, foram registrados três óbitos por Chikungunya em pacientes que tinham idade avançada (>80 anos) e apresentavam comorbidades (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016a).

Em 2016, foram notificados 253.795 casos suspeitos de Chikungunya em todo o território brasileiro. Os estados que apresentaram maior incidência foram os das regiões Norte e Nordeste e o Rio de Janeiro. Adicionalmente, foram registrados 216 óbitos por Chikungunya no Brasil. A maioria destes óbitos ocorreram em idosos acima de 60 anos e crianças menores de um ano (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017c).

Em 2017, foram registrados 185.593 casos suspeitos de Chikungunya no país. As regiões do país com maior incidência foram Nordeste e Norte, com 217,0 e 78,1 casos por 100 mil habitantes, respectivamente. Foram registrados 192 óbitos por Chikungunya, neste

período, a maioria nos estados do Ceará (60), Minas Gerais (5) e Pará (4) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017c). Já em 2018, foram registrados 87.697 casos suspeitos, representando uma incidência de 42,1 casos por 100 mil habitantes, com concentração dos casos na região Sudeste e Centro-Oeste, e foram registrados 39 óbitos por Chikungunya (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019)

1.3.3 *Chikungunya na Bahia*

Os primeiros casos de Chikungunya na Bahia foram registrados em setembro de 2014, no município de Feira de Santana. Entre 17 amostras de sangue, de pacientes com sintomatologia compatível com a doença, inicialmente enviadas para investigação, 14 foram confirmadas por diagnóstico laboratorial e 3 foram descartados (BAHIA. DIRETORIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2014).

Em seguida novos casos foram notificados em mais nove municípios na Bahia, totalizando no mês de setembro 722 casos suspeitos de Chikungunya, distribuídos em 10 municípios, sendo Feira de Santana responsável pela maioria dos casos (83,9%), seguido por Riachão do Jacuípe (13,7%) e Salvador (1,4%) (BAHIA. DIRETORIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2014). Em dezembro de 2014, a Bahia tinha registrado 1.881 casos suspeitos de chikungunya, dos quais 1.046 tinham sido confirmados por critério clínico epidemiológico e/ou laboratorial, 173 descartados e 663 permaneciam em investigação (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Em 2015, foram notificados 23.400 casos suspeito de Chikungunya na Bahia, o que representa uma incidência de 155 casos por 100 mil habitantes (BAHIA, 2015). Em 2016, 53.135 casos suspeitos de chikungunya, com incidência de 347 casos por 100 mil habitantes (BAHIA, 2017).

O primeiro caso suspeito de Chikungunya em Salvador, foi notificado em 5 de setembro de 2014. No final do referido ano, havia o registro de 97 casos suspeitos de Chikungunya, dos quais 04 (4%) foram confirmados laboratorialmente, 32 (33%) descartados e 61 (63%) aguardavam resultados laboratoriais. Dos casos confirmados, todos foram importados dos municípios de Feira de Santana e Riachão do Jacuípe (PREFEITURA MUNICIPAL DE SALVADOR. CENTRO DE INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS EM VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2015).

Em 2015, Salvador registrou 1.332 casos suspeitos de chikungunya, com incidência de 46,6 casos por 100 mil habitantes (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016a). Em 2016, 2017 e 2018 foram registrados 657, 305 e 41 casos suspeitos de chikungunya, respectivamente (PREFEITURA MUNICIPAL DE SALVADOR. CENTRO DE INVESTIGAÇÃO ESTRATÉGICA EM VIGILÂNCIA DA SAÚDE, 2018).

1.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção pelo CHIKV pode ser sintomática ou assintomática. Estudos demonstraram que a frequência de infecção sintomática pelo CHIKV é superior a 70% (SILVA e DERMODY, 2017; WEAVER e LECUIT, 2015). Costuma apresentar quadros mais intensos em criança e idosos. Pode ser dividida em três fases: aguda, subaguda e crônica (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b).

A fase aguda ou febril, tem início após o período de incubação do vírus, que é de 3 a 7 dias, em média. Esta fase é marcada por febre alta, associada a artralgia, exantema, calafrio, vômito, cefaleia e dor nas costas que podem durar até quatorze dias (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b). A artralgia está presente em aproximadamente 98% dos casos, é simétrica e atinge principalmente as articulações periféricas, como punhos dedos e tornozelos, podendo ter edema associado. Exantema maculopapular em extremidades e prurido estão entre as manifestações cutâneas mais frequentes na fase aguda, no entanto também foram observadas vesículas, hiperpigmentações, lesões esfoliativas, dermatites, entre outras. Nesta fase, a Chikungunya acarreta importantes limitações para realização das atividades diárias, comprometendo a qualidade de vida dos indivíduos acometidos (THIBERVILLE *et al.*, 2013).

A fase subaguda é caracterizada pela manutenção da artralgia por período superior a quatorze dias e até 90 dias. Nesta fase há remissão da febre, podendo haver persistência ou piora da poliartralgia, que costuma estar associada a edema. Pode haver reincidência da febre, do exantema e do prurido, bem como podem surgir lesões bolhosas, vesiculares e purpúricas. Alguns pacientes podem apresentar doença vascular, fadiga e sintomas depressivos (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b).

A fase crônica é caracterizada pela persistência da artralgia por mais de 90 dias. A mialgia também tem sido frequentemente reportada na fase crônica da doença. Algumas manifestações reumáticas também foram associadas à fase crônica da Chikungunya. São elas, artrite, espondilartropatia e reumatismos não classificados. Outros sintomas menos comuns relatados nesta fase da doença foram: febre, fadiga, parestesia, síndrome Raynaud, bursite, tenosinovite, sinovite, rigidez articular, alopecia, síndrome de dor neuropática (THIBERVILLE *et al.*, 2013).

A artralgia é uma característica marcante da infecção por CHIKV e apresenta elevada sensibilidade e elevados valor preditivo positivo e negativo (THIBERVILLE *et al.*, 2013). Apesar disso, esta é uma manifestação comum em outras arboviroses, o que dificulta o diagnóstico clínico assertivo (HONÓRIO *et al.*, 2015).

1.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial de infecção pelo CHIKV pode ser realizado utilizando-se de métodos sorológicos, moleculares ou virológicos. A técnica sorológica utilizada é o Imunoensaio enzimático (ELISA) direto, indireto e de captura. Já as técnicas moleculares consistem na detecção de ácido nucléico ou do genoma viral, enquanto a técnica virológica se baseia no isolamento viral.

O ELISA direto é utilizado para detecção de antígenos do vírus Chikungunya, enquanto que os ELISAs indireto e captura baseiam-se na detecção de anticorpos específicos (IgM e IgG) anti- chikv. Os anticorpos IgM estão presentes entre o terceiro e oitavo dia de início dos sintomas e permanecem detectáveis por um a três meses, por isso são utilizados para detecção de infecção aguda/recente. Já o IgG apresenta aumento mais lento, pode ser detectado entre o quarto e décimo dia de início dos sintomas, sendo detectado mais frequentemente após o décimo quarto dia, e permanece detectável por anos, por isso é utilizado para diagnóstico de infecção progressiva (MANIERO *et al.*, 2016).

Entre os kits de ELISA para detecção de anticorpo IgG contra o vírus Chikungunya disponíveis, o kit produzido pela Euroimmun (Euroimmun, Lübeck, Germany) foi utilizado em todos os estudos de soroprevalência realizado no país. Os kits da Euroimmun apresentaram melhor performance, com sensibilidade de 100% e especificidade de 81,8% (LITZBA *et al.*, 2008).

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

- Estudar aspectos epidemiológicos relacionados à ocorrência de infecções pelo CHIKV em Salvador

2.2 ESPECÍFICOS

- Descrever as características socioeconômicas, demográficas e clínicas dos participantes do estudo
- Estimar a prevalência de infecções prévias pelo vírus Chikungunya (CHIKV) em uma comunidade de Salvador-Ba.
- Investigar se fatores demográficos, socioeconômicos e clínicos estão associados à presença de anticorpos indicativos de infecção prévia por CHIKV;
- Identificar a frequência de doença clínica entre os casos laboratorialmente confirmados;
- Identificar a frequência de suspeição clínica entre os casos laboratorialmente confirmados;

3 ARTIGO

Este trabalho teve como objetivo estimar a prevalência de infecção prévia pelo vírus chikungunya e identificar fatores associados à infecção (conforme descrito na página 19). Estes objetivos foram contemplados no artigo intitulado “Transmission of Chikungunya in a Brazilian urban slum setting: Seroprevalence, associated factors, and frequency of symptomatic infection”, que será submetido para publicação em periódico internacional.

**Transmission of Chikungunya in a Brazilian urban slum setting: Seroprevalence,
associated factors, and frequency of symptomatic infection**

Rosângela O. Anjos¹, Vânio André Mugabe^{2,5}, Patrícia S. S. Moreira¹, Caroline X. Carvalho¹, Moyra M. Portilho¹, Gielson A. Sacramento¹, Nivison R. R. Nery Junior^{1,2}, Mitermayer G. Reis^{1,3,4}, Uriel D. Kitron^{1,5}, Albert I. Ko^{1,3}, Federico Costa^{1,2,3}, Guilherme S. Ribeiro^{1,2,4}

¹ Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Osvaldo Cruz, Salvador, Brazil.

² Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil.

³ Yale University, New Haven, Connecticut.

⁴ Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil.

⁵ Emory University, Atlanta, Estados Unidos da América.

Abstract

Chikungunya virus (CHIKV) was first detected in Brazil in 2014, and then spread, causing outbreaks throughout the country. This study aimed to assess the seroprevalence and factors associated with previous CHIKV infection in a neighborhood of Salvador in which an outbreak had occurred in 2015 and to estimate the frequency of clinical disease. Between November 2016 and February 2017, 1,776 participants with age ≥ 5 years were enrolled in a cross-sectional study. We collected demographic, socioeconomic, and clinical data by interview. Serum samples were tested for CHIKV IgG antibodies by an indirect enzyme-linked immunoassay (Euroimmun). Poisson regression with robust variance was used to calculate the prevalence ratios (PR) and 95% confidence intervals (CI) adjusted for design effect. The prevalence of IgG CHIKV antibodies was 11.8% (95% CI: 9.8-13.7%). In the multivariate analyses, we found that infections were more common among individuals who were illiterate (PR: 1.62; 95% CI: 1.03-2.54), resided in unpaved streets (PR: 1.56; 95% CI: 1.12-2.16), reported a presumptive clinical diagnosis of chikungunya (PR: 2.77; 95% CI: 1.89-4.05), and reported an episode of arthralgia (PR: 1.91; 95% CI: 1.35-2.71) and rash (PR: 1.50; 95% CI: 1.06-2.12) after January, 2015. Among the 209 patients with CHIKV IgG antibodies, 15.3% reported having fever accompanied by arthralgia after January 2015. Our findings indicate that although CHIKV caused an outbreak in Salvador in 2015, overall seroprevalence after the outbreak remains low and may not confer sufficient herd immunity to preclude additional epidemics in the near future. We also found that even within this overall poor urban slum population, there are social heterogeneity associated with the risk for CHIKV transmission. Finally, although self-reporting of symptoms was a limitation of the study, the low frequency of reported CHIKV-associated symptoms amongst those with CHIKV IgG suggest that strain or host specific differences may determine the natural history of CHIKV infection.

Keywords: Chikungunya virus, Epidemiology, Cross-sectional study, Seroprevalence, Symptomatic infection.

Introduction

In the 21st century, the chikungunya virus (CHIKV) emerged as a mosquito-borne disease of global relevance due to its widespread dissemination in tropical and subtropical areas causing large epidemics (WEAVER e LECUIT, 2015). Infected individuals usually develop an acute febrile illness associated with joint pains, myalgia, headache, and other signs and symptoms that can lead to misdiagnosis with other arboviral illness, such as dengue and Zika. Noteworthy, the arthralgia is often severely debilitating and may last for months to years (THIBERVILLE *et al.*, 2013; WEAVER e LECUIT, 2015).

In Brazil, CHIKV was first detected in September of 2014, almost simultaneously in the cities of Oiapoque, in the North state of Amapá, where the Asian genotype was implicated (NUNES *et al.*, 2015), and Feira de Santana, in the Northeast state of Bahia, where the East-Central South African (ECSA) genotype was detected (NUNES *et al.*, 2015; TEIXEIRA *et al.*, 2015). The virus rapidly spread throughout the country, reaching all Brazilian states yet in 2015 (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016b), and peaking in 2016, with near 280 thousand probable cases recorded (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a). The population living in the Northeast region was that most affected by the CHIKV epidemics (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016b, 2017a, 2018), as also observed during the Zika virus (ZIKV) epidemics that struck Brazil in 2015-2016 (CARDOSO *et al.*, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2017).

In Salvador, the capital of Bahia state and the largest Northeastern city (estimated population of 2,857,329 inhabitants in 2018), located about 100 km from Feira de Santana, we have retrospectively detected that CHIKV was circulating since September 2014 (SILVA *et al.*, 2018), but only emerged causing an outbreak between June and November 2015 (CARDOSO *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2018). Since then, CHIKV transmission in Salvador has remained at a lower intensity, producing sporadic cases or localized small outbreaks

(PREFEITURA MUNICIPAL DE SALVADOR. CENTRO DE INVESTIGAÇÃO ESTRATÉGICA EM VIGILÂNCIA DA SAÚDE, 2018; TAURO *et al.*, 2019). This study aimed to estimate the prevalence of CHIKV IgG antibodies as an indicator of previous infection in a neighborhood of Salvador and to assess the frequency in which these infections were symptomatic. In addition, we investigated potential factors associated with prior CHIKV infection.

Methods

Study site and participants selection

A cross-sectional study was carried out in Pau da Lima, a poor suburban neighborhood of Salvador, characterized by an elevated population density and precarious sanitary infrastructure (KIKUTI *et al.*, 2015; REIS *et al.*, 2008). Since 2003 this community has been the site for several studies aiming to determine the epidemiology and the transmission dynamics of leptospirosis (FELZEMBURGH *et al.*, 2014; HAGAN *et al.*, 2016; REIS *et al.*, 2008), dengue and other arboviral diseases (KIKUTI *et al.*, 2015; RODRIGUEZ-BARRAQUER *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2016, 2018), as well as to investigate the burden of chronic non-communicable diseases (SNYDER *et al.*, 2017; UNGER *et al.*, 2015). Detailed information of Pau da Lima community socio-demographics, environment, and urban infrastructure were previously described in such studies.

We performed the survey in three contiguous valleys in Pau da Lima, between November 2016 and February 2017. During the enrollment process, we visited all households in the study site and invited all individuals aging five years or more and who slept at least three nights per week in the household to participate. Participants enrolled in the present study were also enrolled in an ongoing leptospirosis cohort, for which biannual surveys were carried

out to collect individuals' data on potential leptospirosis risk exposures and to obtain blood samples for testing for *Leptospira* spp. infection.

Data collection

A standardized questionnaire was applied during household visits to obtain participants' data on demographic and socioeconomic conditions (such as age, sex, self-reported skin color, education level, occupation/work, household per capita income, type of household construction (walls of wood or other material, vs. unplastered walls, vs. plastered walls), household street characteristics (paved vs. unpaved), and number of residents per household). We also collected data on prior presumptive clinical diagnosis of DENV, ZIKV or CHIKV infection and on self-reported history of fever, arthralgia, myalgia, rash, and pruritus anytime after January 2015, in order to cover the period immediately before and after the CHIKV transmission peak in Salvador, which occurred between June and November 2015 (CARDOSO *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2018). For those who reported arthralgia, we also asked about its duration. The interviews were conducted on tablets and the data were stored in the Research Electronic Data Capture (REDCap) software (HARVEY, 2018).

Serological evaluation

During the household visits, 10 ml of blood was collected from each of the participants. The blood samples were transported at 2 °C to 8 °C in the same day to our laboratory at the Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, where they were centrifuged and the obtained serum aliquoted and stored at -20 °C until serological evaluation. Serum was tested by the IgG indirect enzyme immunoassay technique (ELISA) (Euroimmun, Luebeck, Germany) for the detection of specific IgG antibodies against CHIKV. Samples presenting IgG positive results were also tested by a CHIKV IgM ELISA (Inbios,

Washington, USA) in order to ascertain the frequency of recent CHIKV infection among those who had had a confirmed previous CHIKV infection. ELISA results were interpreted according to manufacturer instructions. Samples presenting inconclusive test results were re-tested in order to obtain a valid result.

Data analysis

We used absolute and relative frequencies, or medians and interquartile ranges (IQR) to characterize study participants regarding socio-demographics and reported presumptive diagnoses and history of symptoms. We compared the sex and age distribution between the individuals who accepted to be enrolled in the study and those who did not with Chi-square and Wilcoxon rank-sum tests. A two-tailed P value <0.05 was used to define statistically significant differences.

We calculated the prevalence of CHIKV IgG antibodies overall and according to participants' characteristics. Continuous variables were categorized to allow estimation of CHIKV seroprevalence by groups, as following: age was stratified between 5-14, 15-39, and ≥ 40 years because of the young age structure of the sample; education was categorized as illiterate, representing individuals who had never studied, and literate, representing individuals who had at least one year of study; and per capita household income was dichotomized considering the World Bank poverty criteria for upper-middle-income countries, which sets poverty at less than or equal US \$5.50 per capita per day (WORLD BANK, 2018). We obtained 95% confidence intervals for the overall prevalence measure, adjusting it for the design effect associated with the individual sampling strategy based on household conglomerates.

We used bivariate and multivariate Poisson regression models with robust variance and adjustment for design effect to verify for associations between previous CHIKV infection

and socio-demographic and clinical characteristics of the participants. Prevalence ratios were calculated with confidence interval of 95% (CI 95%) and all variables that had a P value <0.20 in the bivariate analyses were included in the initial multivariate model. A backward selection method was then employed to build the final multivariate model, which retained variables with a P value <0.05.

Among the participants with a positive CHIKV IgG ELISA, we estimated the frequencies of symptomatic CHIKV infection (by calculating the proportion of those who reported fever accompanied by arthralgia since January 2015); recent CHIKV infection (by calculation the proportion of those presenting a positive IgM result); and presumptive clinical suspicion of chikungunya (by calculating the proportion of those who reported receiving a medical presumptive diagnosis of chikungunya). Wilcoxon rank sum test was used to compare the median duration of arthralgia between those reporting arthralgia accompanied by fever with that for those reporting sole arthralgia and Poisson regression models with robust variance and adjustment for design effect was used to compare sociodemographic and clinical characteristics between symptomatic vs. asymptomatic CHIKV infections, and recent vs. non-recent CHIKV infections. A two-tailed P value <0.05 was set to define statistically significant differences. Data analysis was performed using the STATA version 14 software (STATA CORP, 2015).

Ethical Aspects

This study was approved by the Research Ethics Committee of Gonçalo Moniz Institute, Oswaldo Cruz Foundation (CAAE n° 55904616.4.0000.0040). Before any study procedure, all participants aging 18 years or more signed and informed consent. Those aging

less than 18 years and who were able to read signed an informed assent and their parents provided a signed consent.

Results

Participants' characteristics

Among the 2,651 eligible residents in the study site, 1,776 (67.0%) accepted to participate in this study. Those who consented were younger than those who refused (median of 26 (IQR: 16-40) vs. 35 (IQR: 21-46) years, respectively, $P < 0.01$) and had a greater proportion of women (57.0% vs. 43.0%, respectively, $P < 0.01$). The majority (93.8%) of participants had a non-white (black or mixed) skin color, lived with a household per capita income until US\$ 5.50 per day (80.8%), and had not complete elementary school education (59.0%) or were illiterate (4.3%).

Prevalence of previous CHIKV infection and associated factors

Among the 1,772 (99.8%) participants who had a blood sample collected and tested, 209 (11.8%; 95% CI: 9.8-13.7%) have had a previous CHIKV infection, as determined by the detection of CHIKV IgG antibodies. In bivariate analyses, prevalence of previous CHIKV infection did not differ by sex, age group, skin color, poverty level, or number of residents per household (Table 1). However, it trended to be greater among participants who were illiterate, and among those who reported not working, and it was statistically greater among those who lived in an unpaved street, and among those who lived in a house whose walls were made of wood or other material compared to those who lived in houses whose walls were made of unplastered or plastered bricks (Table 1). In addition, prevalence of previous CHIKV infection was statistically greater for participants who had received a presumptive clinical diagnosis of an infection by any of the three co-circulating arboviruses (CHIKV, DENV or

ZIKV) and for those who reported having symptoms compatible with an arboviral infection (fever, arthralgia, myalgia, rash, or pruritus) after January 2015 (period when CHIKV transmission emerged in Salvador) (Table 1).

Table 1. Prevalence of previous chikungunya virus (CHIKV) infection, as determined by detection of CHIKV IgG antibodies, according to demographic and clinical characteristics, Salvador, Brazil, November 2016 to February 2017.

Characteristic	Group	No. Participants	No. positive (prevalence, %)	P value
<i>Sociodemographic</i>				
Sex	Male	761	93 (12.2)	0.60
	Female	1,011	116 (11.5)	
Age (years)	5-14	396	41 (8.1)	0.35
	15-39	921	104 (11.9)	
	≥40	455	63 (14.9)	
Race/skin color	Non-white	1,662	199 (12.0)	0.39
	White	110	10 (9.1)	
Household per capita income in US\$/day *	≤5.50	1,429	171 (12.0)	0.69
	>5.50	343	38 (11.1)	
Education	Illiterate	76	14 (18.4)	0.06
	Literate	1,696	195 (11.5)	
Occupation/work	Yes	604	60 (9.9)	0.08
	No	1,164	148 (12.7)	
Residence located in an unpaved street	Yes	1,003	139 (13.9)	0.02
	No	767	70 (9.1)	
Type of residence construction	Plastered wall	1,447	154 (10.6)	0.04
	Unplastered wall	211	33 (15.6)	
	Wood or other material	106	21 (19.8)	
Residents per household	1	145	13 (9.0)	0.31
	2-3	676	89 (13.2)	
	4-5	608	60 (9.0)	
	≥6	340	5 (13.5)	
<i>Clinical</i>				
Reported symptoms*				
Fever	Yes	460	77 (16.7)	<0.01
	No	1,307	132 (10.1)	
Arthralgia	Yes	225	59 (26.2)	<0.01
	No	1,539	149 (9.7)	
Fever and arthralgia	Yes	96	32 (33.3)	<0.01
	No	1,676	177 (10.6)	
Myalgia	Yes	222	42 (18.9)	<0.01
	No	1,548	167 (10.8)	
Rash	Yes	216	50 (23.2)	<0.01
	No	1,554	158 (10.2)	
Pruritus	Yes	206	46 (22.3)	<0.01
	No	1,563	163 (10.4)	
Presumptive clinical diagnosis of				
Chikungunya	Yes	48	24 (50.0)	<0.01
	No	1,724	185 (10.7)	
Dengue	Yes	111	21 (18.9)	0.02

	No	1,661	188 (11.3)	
Zika	Yes	147	38 (25.9)	<0.01
	No	1,625	171 (10.5)	

*Reported symptoms with onset after January 2015

Multiple variable analyses identified the following factors independently associated with previous CHIKV infection: illiteracy (PR: 1.62, 95% CI: 1.03-2.54), residence located in an unpaved street (PR:1.56, 95% CI: 1.12-2.16), history of presumptive clinical diagnosis of chikungunya (PR: 2.77 , 95% CI: 1.89-4.05), and report of arthralgia (PR: 1.91, 95% CI: 1.35-2.71), and rash (PR: 1.50, 95% CI:1.06-2.12) of initiation after January 2015 (table 2). Because history of prior presumptive diagnoses and reported symptoms are not determinants for CHIKV infection acquisition, but, rather, are direct consequences of infection, we also run the multiple variable analyses excluding the clinical variables. This model retained only the variable household located in an unpaved street in association with previous CHIKV infection and the prevalence ratio was very similar to the one found with the model containing the clinical variables (PR: 1.52, 95% CI: 1.07-2.15).

Frequency of symptomatic infections among participants with CHIKV IgG antibodies

Of the 209 participants with detected CHIKV IgG antibodies, 32 (15.3%) were symptomatic (reported having fever accompanied by arthralgia after January 2015). Sole fever was reported by 45 (21.5%) CHIKV IgG positive subjects and sole arthralgia by 27 (12.9%). The median duration of arthralgia for the 32 positive participants who reported arthralgia with fever and for the 27 who reported arthralgia without fever was not statistically different (5 (IQR: 3-9) vs. 6 (IQR: 3-20) days, respectively (P = 0.34)). The longer reported duration of arthralgia was 60 days and occurred in a CHIKV IgG positive participant who also reported fever. Participants with symptomatic infection trended to be older (P = 0.07), more frequently reported other clinical manifestations compatible with CHIKV infection, such as

myalgia, rash, and pruritus ($P < 0.01$ for all of them), and more commonly received a presumptive clinical diagnosis of chikungunya or Zika ($P < 0.01$ for both) but not of dengue ($P = 0.62$) (table 3).

Table 2. Crude and adjusted prevalence ratios for previous chikungunya virus infection (CHIKV), Salvador, Brazil, November 2016 to February 2017.

Characteristic	Crude prevalence ratio (95% CI)*	Adjusted prevalence ratio (95% CI)
<i>Sociodemographic</i>		
Illiteracy	1.60 (0.99-2.60)	1.62 (1.03-2.54)
Not working	1.28 (0.97-1.68)	-
Residence located in an unpaved street	1.52 (1.07-2.15)	1.56 (1.12-2.16)
Type of residence construction		
Plastered wall	1.0	-
Unplastered wall	1.47 (0.92-2.35)	-
Wood/Other material	1.86 (1.06-3.28)	-
<i>Clinical</i>		
Reported symptoms **		
Fever	1.66 (1.25-2.20)	-
Arthralgia	2.71 (2.05-3.58)	1.91 (1.35-2.71)
Fever and arthralgia	3.16 (2.22-4.49)	-
Myalgia	1.75 (1.23-2.50)	-
Rash	2.28 (1.68-3.08)	1.50 (1.06-2.12)
Pruritus	2.14 (1.51-3.03)	-
Presumptive clinical diagnosis of		
Chikungunya	4.66 (3.35-6.48)	2.77 (1.89-4.05)
Dengue	1.67 (1.09-2.56)	-
Zika	2.45 (1.78-3.39)	-

* Crude prevalence ratios shown for variables selected for inclusion in the initial multiple variable model. Selection was based on bivariate P values < 0.20 .

** Reported symptoms with onset after January 2015

Frequency of presumptive clinical diagnosis of chikungunya

Among the 209 participants with a previous CHIKV infection, 24 (11.5%) reported receiving a clinical presumptive diagnosis of chikungunya. Although low, this frequency was 7.5 times greater than the frequency of presumptive diagnosis of chikungunya among the participants who were negative for CHIKV IgG (1.5%, 24 of 1,563) ($P < 0.01$). On the other hand, of the overall 48 participants reporting having received a clinical presumptive diagnosis of chikungunya, 24 had CHIKV IgG antibodies detected, indicating a positive predictive value of the presumptive diagnosis of 50%.

Prevalence of recent CHIKV infection

Among the 209 participants presenting CHIKV IgG antibodies, 49 (23.4%) also had CHIKV IgM antibodies, suggesting a recent infection. No associations were found between sociodemographic or clinical characteristics and recent CHIKV infection (data not shown).

Table 3. Comparison of sociodemographic and clinical characteristic of participants with symptomatic versus asymptomatic chikungunya virus (CHIKV) infection Salvador, Brazil, November 2016 to February 2017.

Characteristic	Group	Disease status of the CHIKV infected participants*		P value
		Symptomatic (n= 32)	Asymptomatic (n=177)	
<i>Sociodemographic</i>				
Sex	Male	12 (37.5%)	81 (45.8%)	0.39
	Female	20 (62.5%)	96 (54.2%)	
Age (years)	5-14	2 (6.3%)	40 (22.6%)	0.07
	15-39	22 (68.8%)	82 (46.3%)	
	≥40	8 (24.9%)	55 (31.1%)	
Education**	Illiterate	1 (3.1%)	13 (7.4%)	0.42
	Literate	31 (96.9%)	163 (92.6%)	
Race/ skin color	White	0	10 (5.7%)	NA
	Non-white	32 (100%)	167 (94.3%)	
Household per capita income in US\$/day **	≤5.50	27 (84.4%)	144 (81.8%)	0.73
	>5.50	5 (15.6%)	32 (18.2%)	
<i>Clinical</i>				
Reported symptoms				
Myalgia	Yes	18 (56.3%)	24 (13.6%)	<0.01
	No	14 (43.7%)	153 (86.4%)	
Rash	Yes	22 (68.7%)	28 (15.9%)	<0.01
	No	10 (31.3%)	148 (84.1%)	
Pruritus	Yes	21 (65.6%)	25 (14.1%)	<0.01
	No	11 (34.4%)	152 (85.9%)	
Presumptive clinical diagnosis of				
Chikungunya	Yes	12 (37.5%)	12 (6.8%)	<0.01
	No	20 (62.5%)	165 (93.2%)	
Dengue	Yes	4 (12.5%)	17 (9.6%)	0.62
	No	28 (87.5%)	160 (90.4%)	
Zika	Yes	18 (56.3%)	20 (11.3%)	<0.01
	No	14 (43.7%)	157 (88.7%)	

NA = Not available.

* CHIKV disease status was defined as symptomatic or asymptomatic based on self-reporting of fever accompanied by arthralgia after January 2015 or not, respectively.

** Data not available for one participant with an asymptomatic CHIKV infection.

Discussion

Despite retrospective evidence of a CHIKV outbreak in Salvador between June and November 2015 (CARDOSO *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2018), we found that about two years later (by between November 2016 and February 2017) less than 12% of the subjects enrolled in this large cross-sectional survey performed in a neighborhood Salvador had been infected by CHIKV. This seroprevalence is much lower than that found in the only three other CHIKV serological surveys performed in Brazil to date. In Feira de Santana and in the urban area of Riachão do Jacuípe, municipalities located at about 100 km and 185 km of Salvador, the prevalences of prior CHIKV infection were estimated at 57.1% and 45.7%, respectively, between November and December 2015 (DIAS *et al.*, 2018). In the rural area of Riachão do Jacuípe, the prevalence of prior CHIKV infection was 20.0% in April 2016 (CUNHA *et al.*, 2017).

These diverse prevalence levels between adjacent cities suggest that the intensity of CHIKV transmission after its first introduction may largely vary even among relatively close locations. Serum surveys performed in Haiti between December 2014 and February 2015, about one year after detection of the index case in the country, also found large variations in the seroprevalence (mean of 78.4% and 44.9% for the urban and rural sites, respectively) (ROGIER *et al.*, 2018). These differences may be related with mosquito infestation levels and *Aedes spp.* diversity, variations in local geographic and climatic conditions, the predominant CHIKV strain circulating, and even by competition with other circulating arboviruses, such as ZIKV and DENV. Furthermore, very localized and self-restricted CHIKV outbreaks have been recently described in Salvador (TAURO *et al.*, 2019), which suggest that local environmental characteristics and patterns of human activities and movements in specific regions may be responsible for emergence and spread versus containment of CHIKV transmission.

We found that illiteracy and residence in a household located in an unpaved street were independently associated with previous CHIKV infection, pointing to a social gradient that poses the most vulnerable people at increased likelihood of virus exposure. Urban areas served by unpaved streets are often also scarce of basic sanitation services, such as regular garbage collection and potable water provision, which favor improper deposit of trash and accumulation of water in containers, both well-known breeding grounds for *Aedes* mosquitoes' reproduction. In addition, low levels of schooling may reduce access to information on mosquito-borne diseases prevention measures, as well as in the capacity to understand and to act accordingly (HIGUERA-MENDIETA *et al.*, 2016; WHITEMAN *et al.*, 2018). Individual and ecological studies in rural Kenya (GROSSI-SOYSTER *et al.*, 2017), Nicaragua (KUAN *et al.*, 2016) and Colombia (KRYSTOSIK *et al.*, 2017) have also showed that socioeconomic vulnerability and presence of sites favoring water accumulation are associated with occurrence of chikungunya.

The dogma in CHIKV infection has been that majority (>70%) of the infected individuals develop a symptomatic disease (SILVA e DERMODY, 2017; WEAVER e LECUIT, 2015). In our study, the frequency of symptomatic infection, defined by the presence of arthralgia accompanied by fever, was 15.3%. Other studies have also pointed to low frequencies of symptomatic CHIKV infection. In Brazil, the serological surveys performed in Feira de Santana and Riachão do Jacuípe estimated the frequencies of symptomatic CHIKV infection to be 32.7% 41.2%, respectively (DIAS *et al.*, 2018). Some prospective cohort studies, which present a more robust study design to determine the natural disease history, also have found low frequencies of symptomatic infections. For example, during a cohort follow-up in Philippines, the overall incidence of CHIKV infection was 12.2 per 100 person-years, while the incidence of symptomatic CHIKV infection was 2.2 per 100

person-years, indicating that <20% of the infected individuals evolved with symptoms (YOON *et al.*, 2015).

Differences in symptomatic infection rates may be related with the circulating CHIKV lineage (TEO *et al.*, 2015) (LANGSJOEN *et al.*, 2018), the diversity in human immunological responses driven by specific genetic characteristics (CHAAITHANYA *et al.*, 2013), or even by the CHIKV exposure dose delivered by mosquitoes (GORDON *et al.*, 2018). In our study, we found that women and individuals with 15 years of age or more were overrepresented among the group with symptomatic CHIKV infections compared to the group with asymptomatic infections, but the small number of CHIKV infections that we detected limited the power of our analyses. Even though, our results are in accordance with others that suggest that female sex and older age are indicators of increased risk for symptomatic disease (DIAS *et al.*, 2018). Further cohort studies are essential to determine better the factors influencing infection progression to symptomatic disease.

In addition to the low frequency of symptomatic CHIKV infections, we found that evolving with chronic arthralgia after infection was uncommon (the maximum reported duration for the articular pain was 60 days, observed for just one (0.5%) out of the 209 CHIKV infected subjects). Altogether, our findings suggest that in certain settings asymptomatic and milder clinical manifestations, with less severe arthralgia and low rates of disease chronification occur, and may be more frequent than previously believed. This fact partially explains the low frequency by which our CHIKV infected participants received a correct presumptive diagnosis of CHIKV infection.

Even though, we found that reporting a presumptive clinical diagnosis of chikungunya was strongly associated with having CHIKV IgG antibodies (positive predictive value of 50%). Thus, during and after CHIKV outbreaks, individuals presenting with compatible

symptoms and clinically suspected of the disease should be investigated with diagnostic methods, as they have a high likelihood of being confirmed as a chikungunya case.

Our study has limitations. First, it was carried out in just one neighborhood of Salvador and, thus, we could not capture potential within city variations in the prior exposure to CHIKV. However, as the community where we conducted the study has poor sanitation infrastructure and high population density, conditions that are commonly associated with a greater abundance of *Aedes aegypti* and greater risk of arboviral transmission, respectively, it is unlikely that the overall city population presents a CHIKV seroprevalence much higher than the one we measured. Second, the study was conducted at about two years after the CHIKV outbreak in Salvador and the frequency of symptomatic infection may have been underestimated due to the time elapsed between infection occurrence and survey conduction. However, no significant difference was observed when comparing the clinical characteristics of participants who had CHIKV IgM antibodies (an indicator of recent infection) with those who had not. In addition, the typical articular pain reported by symptomatic chikungunya patients is usually intense enough to be easily forgotten. Thus, recall bias likely had a minor impact in our study, and our estimate on the frequency of symptomatic disease after infection may resemble the real one for Salvador. Third, the cross-sectional design hampers an accurate ascertainment of the temporal relation between exposures of risk and occurrence of CHIKV infection.

In summary, our findings suggest that although CHIKV and ZIKV have spread in Salvador in the same year of 2015 (CARDOSO *et al.*, 2015, 2017; SILVA *et al.*, 2018), transmission of CHIKV seems to have been much less intense, reaching about 12% of the population as compared to estimates of 63% to 73% for ZIKV (MARTINS NETTO *et al.*, 2017; RODRIGUEZ-BARRAQUER *et al.*, 2019). It is possible that prior immunity to dengue virus (DENV), a Flavivirus closely related to ZIKV, had a role in this process, as

epidemiological (RIBEIRO *et al.*, 2018; RODRIGUEZ-BARRAQUER *et al.*, 2019) and immunological (DEJNIRATTISAI *et al.*, 2016; MONTOYA *et al.*, 2018) studies have suggested that they can elicit cross-immunity, which may enhance and/or reduce infection risk. In addition, viral competition by hosts and vectors may also be a key element in this dynamics. Further comparative studies on immuno-pathogenesis and vectorial competence are needed to clarify why these two arboviruses, transmitted by the same mosquito vectors, presented a so different pattern of transmission spread, being the population complete naïve for both of them. Finally, as our study shows for Salvador, other parts of Brazil and Americas may remain largely susceptible to CHIKV transmission. It is thus necessary to maintain surveillance alertness for prompt detection of further epidemics and to invest in developing and evaluating target interventions, as vaccines and novel approaches for vector control, capable of protecting the population from CHIKV and other arboviral infections.

References

- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 49, 2016**. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/20/2016-033---Dengue-SE49-publicacao.pdf>>. Acesso em: 23 dez. 2018b.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 35, 2017**. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/15/2017-028-Monitoramento-dos-casos-de-dengue--febre-de-chikungunya-e-febre-pelo-virus-Zika-ate-a-Semana-Epidemiologica-35.pdf>>. Acesso em: 23 dez. 2018a.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 43 de 2018**. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/novembro/13/2018-056.pdf>>. Acesso em: 23 dez. 2018.
- CARDOSO, C. W. *et al.* Outbreak of Exanthematous Illness Associated with Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses, Salvador, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 12, p. 2274–2276, 2015.
- CARDOSO, C. W. *et al.* Unrecognized Emergence of Chikungunya Virus during a Zika Virus Outbreak in Salvador, Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v.12, n.1, p. e0005334, 2017.
- CHAAITHANYA, I. K. *et al.* HLA class II allele polymorphism in an outbreak of chikungunya fever in Middle

- Andaman, India. **The Journal of cells, molecules, systems and technologies**, v. 140, n. 4, p. 202–10, 2013.
- CUNHA, R. V et al. Seroprevalence of Chikungunya Virus in a Rural Community in Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 1, p. 1–11, 2017.
- DEJNIRATTISAI, W. *et al.* Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with Zika virus. **Nature Immunology**, v. 17, n. 9, p. 1102–1108, 2016.
- DIAS, J. P. et al. Seroprevalence of Chikungunya Virus in 2 Urban Areas of Brazil 1 Year after Emergence. **Emerging Infectious Diseases**, v. 24, n. 4, p. 617–24, 2018.
- FELZEMBURGH, R. D. M. *et al.* Prospective Study of Leptospirosis Transmission in an Urban Slum Community: Role of Poor Environment in Repeated Exposures to the *Leptospira* Agent. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 5, 2014.
- GORDON, A. et al. Differences in Transmission and Disease Severity Between 2 Successive Waves of Chikungunya. **Clinical Infectious Diseases**, v. 67, n. 11, p. 1760–67, 2018.
- GROSSI-SOYSTER, E. N. *et al.* Serological and spatial analysis of alphavirus and flavivirus prevalence and risk factors in a rural community in western Kenya. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 10, p. e0005998, out. 2017.
- HAGAN, J. E. *et al.* Spatiotemporal Determinants of Urban Leptospirosis Transmission: Four-Year Prospective Cohort Study of Slum Residents in Brazil. **PLOS Neglected Tropical Disease**, v. 10, n. 1, 2016.
- HARVEY, L. A. REDCap: web-based software for all types of data storage and collection. **Spinal Cord**, v. 56, p. 625, 2018.
- HIGUERA-MENDIETA, D. R. *et al.* KAP Surveys and Dengue Control in Colombia: Disentangling the Effect of Sociodemographic Factors Using Multiple Correspondence Analysis. **PLOS Neglected Tropical Disease**, v. 10, n. 9, p. 1–18, 2016.
- KIKUTI, M. et al. Spatial Distribution of Dengue in a Brazilian Urban Slum Setting : Role of Socioeconomic Gradient in Disease Risk. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 7, p. e0003937, 2015.
- KRYSTOSIK, A. R. et al. Community context and sub-neighborhood scale detail to explain dengue, chikungunya and Zika patterns in Cali, Colombia. **Plos One**, v. 12, n. 8, p. e0181208, 2017.
- KUAN, G. *et al.* Seroprevalence of Anti-Chikungunya Virus Antibodies in Children and Adults in Managua, Nicaragua, After the First Chikungunya Epidemic, 2014-2015. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 6, p. 2014–2015, 2016.
- LANGSJOEN, R. M. et al. Chikungunya Virus Strains Show Lineage-Specific Variations in Virulence and Cross-Protective Ability in Murine and Nonhuman Primate Models. **AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY**, v. 9, n. 2, p. e02449-17, 2018
- LITZBA, N. *et al.* Evaluation of the first commercial chikungunya virus indirect immunofluorescence test. **Journal of Virological Methods**, v. 149, n. 1, p. 175–179, 1 abr. 2008.
- MACIEL-DE-FREITAS, R.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R. Does targeting key-containers effectively reduce *Aedes aegypti* population density? **Tropical Medicine and International Health**, v. 16, n. 8, p. 965–973, 2011.
- MARTINS NETTO, E. *et al.* High Zika Virus Seroprevalence in Salvador, Northeastern Brazil Limits the Potential for Further Outbreaks Downloaded from. **American Society for Microbiology**, v. 8, n. 6, p. 1390–1407, 2017.
- MONTOYA, M. *et al.* Longitudinal analysis of antibody cross-neutralization following Zika and dengue virus 1 infection in Asia and the Americas. **Journal of Infectious Diseases**, v. 218, n. 4, p. 536–545, 2018.

MORO, M. L. *et al.* Long-term chikungunya infection clinical manifestations after an outbreak in Italy: a prognostic cohort study. **The Journal of infection**, v. 65, n. 2, p. 165–72, 1 ago. 2012.

MURILLO-ZAMORA, E. *et al.* Persistent arthralgia and related risks factors in laboratory-confirmed cases of Chikungunya virus infection in Mexico. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 41, p. e72, 8 jun. 2017.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **REDCap**. Disponível em: <<https://projectredcap.org/>>. Acesso em: 30 set. 2018.

NUNES, M. R. T. *et al.* Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. **BioMed Central Medicine**, v. 13, p. EE, 2015.

OLIVEIRA, W. K. DE *et al.* Zika Virus Infection and Associated Neurologic Disorders in Brazil Europe PMC Funders Group. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 16, p. 1591–1593, 2017.

PREFEITURA MUNICIPAL DE SALVADOR. CENTRO DE INVESTIGAÇÃO ESTRATÉGICA EM VIGILÂNCIA DA SAÚDE. **Situação Epidemiológica da Dengue, Zika e Chikungunya, 2018, v.3**. Disponível em: <<http://www.cievs.saude.salvador.ba.gov.br/boletins-epidemiologicos/>>. Acesso em: 05 de dezembro de 2018

REIS, R. B. *et al.* Impact of environment and social gradient on *Leptospira* infection in urban slums. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 2, n. 4, p. 11–18, 2008.

RIBEIRO, G. S. *et al.* Does immunity after Zika virus infection cross-protect against dengue? **The Lancet Global Health**, v. 6, n. 2, p. e140–e141, 2018.

RODRIGUEZ-BARRAQUER, I. *et al.* Impact of preexisting dengue immunity on Zika virus emergence in a dengue endemic region. **Science**, v. 363, p. 607–610, 2019

ROGIER, E. W. *et al.* Use of Bead-Based Serologic Assay to Evaluate Chikungunya Virus Epidemic, Haiti. **Emerging Infectious Diseases**, v. 24, n. 6, p. 995–1001, 2018.

SILVA, M. M. *et al.* Accuracy of Dengue Reporting by National Surveillance System, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 2, p. 336–338, 2016.

SILVA, L. A.; DERMODY, T. S. Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. **The Journal of Clinical Investigation Ecology and epidemiology**, v. 127, n. 3, p. 737–749, 2017.

SILVA, M. M. O. *et al.* Concomitant transmission of dengue, chikungunya and Zika viruses in Brazil: Clinical and epidemiological findings from surveillance for acute febrile illness. **Clinical Infectious Diseases**, 18 dez. 2018.

SNYDER, R. *et al.* Differences in the Prevalence of Non-Communicable Disease between Slum Dwellers and the General Population in a Large Urban Area in Brazil. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 2, n. 3, p. 47, 16 set. 2017

STATA CORP. **Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP**. Disponível em: <<https://www.stata.com/support/faqs/resources/citing-software-documentation-faqs/>>. Acesso em: 30 set. 2018.

TAURO, L. B. *et al.* A localized outbreak of Chikungunya virus in Salvador, Bahia, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 114, p. 1–4, 2019

TEIXEIRA, M. G. *et al.* East/Central/South African Genotype Chikungunya Virus, Brazil, 2014. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 5, p. 906–908, 2015

TEO, T.-H. *et al.* Caribbean and La Réunion Chikungunya Virus Isolates Differ in Their Capacity To Induce Proinflammatory Th1 and NK Cell Responses and Acute Joint Pathology. **Journal of Virology**, v. 89, n. 15, p. 7955–7969, 2015.

THIBERVILLE, S. D. *et al.* Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. **Antiviral Research**, v. 99, n. 3, p. 345–370, 2013.

UNGER, A. *et al.* Hypertension in a Brazilian Urban Slum Population and Reis are with the Centro de Pesquisas. **Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine**, v. 92, n. 3, p. 446–59, 2015.

WEAVER, S. C.; LECUIT, M. Chikungunya Virus and the Global Spread of a Mosquito-Borne Disease. **The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE**, v. 372, n. 13, p. 1231–39, 2015.

WHITEMAN, A. *et al.* Socioeconomic and demographic predictors of resident knowledge, attitude, and practice regarding arthropod-borne viruses in Panama. **BMC Public Health**, v. 18, p. 1–13, 2018.

WORLD BANK. **PIECING TOGETHER THE POVERTY PUZZLE**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://openknowledge.worldbank.org/bitstream/handle/10986/30418/9781464813306.pdf>>. Acesso em: 21 dez. 2018.

YOON, I.-K. *et al.* High Rate of Subclinical Chikungunya Virus Infection and Association of Neutralizing Antibody with Protection in a Prospective Cohort in The Philippines. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 5, p. e0003764, 7 maio 2015.

4 DISCUSSÃO

Apesar das evidências retrospectivas de um surto de CHIKV em Salvador entre junho e novembro de 2015 (CARDOSO *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2018), descobrimos que cerca de dois anos depois (entre novembro de 2016 e fevereiro de 2017) menos de 12% dos indivíduos incluídos neste grande estudo transversal realizado em um bairro de Salvador havia sido infectado pelo CHIKV. Essa soroprevalência é muito menor do que a encontrada nas três outras pesquisas sorológicas do CHIKV realizadas no Brasil até o momento. Em Feira de Santana e na área urbana de Riachão do Jacuípe, municípios localizados a cerca de 100 km e 185 km de Salvador, as prevalências de infecção prévia por CHIKV foram estimadas em 57,1% e 45,7%, respectivamente, entre novembro e dezembro de 2015 (DIAS *et al.*, 2018). Na área rural de Riachão do Jacuípe, a prevalência de infecção prévia por CHIKV foi de 20,0% em abril de 2016 (CUNHA *et al.*, 2017).

Essas variações nas taxas de prevalência entre cidades adjacentes sugerem que a intensidade da transmissão do CHIKV após sua primeira introdução pode variar amplamente, mesmo em locais relativamente próximos. Pesquisas sorológicas realizadas no Haiti entre dezembro de 2014 e fevereiro de 2015, cerca de um ano após a detecção do caso índice no país, também encontraram grandes variações na soroprevalência (média de 78,4% e 44,9% para os locais urbano e rural, respectivamente) (ROGIER *et al.*, 2018). Estas diferenças podem estar relacionadas com os níveis de infestação de mosquitos e *Aedes* spp. diversidade, variações nas condições geográficas e climáticas locais, a cepa CHIKV predominante em circulação e até mesmo pela competição com outros arbovírus circulantes, como ZIKV e DENV. Além disso, surtos de CHIKV muito localizados e auto-restritos foram recentemente descritos em Salvador (TAURO *et al.*, 2019), que sugerem que as características ambientais locais e padrões de atividades e movimentos humanos em regiões específicas podem ser responsáveis pela emergência e disseminação versus contenção. de transmissão do CHIKV.

Descobrimos que o analfabetismo e viver em residência localizada em uma rua não pavimentada foram independentemente associados à infecção anterior por CHIKV, apontando para um gradiente social que representa as pessoas mais vulneráveis com maior probabilidade de exposição ao vírus. As áreas urbanas servidas por ruas não pavimentadas muitas vezes também são escassas de serviços de saneamento básico, como coleta regular de lixo e fornecimento de água potável, que favorecem o depósito inadequado de lixo e acúmulo de água em contêineres, ambos locais de reprodução conhecidos para a reprodução de mosquitos

Aedes. Além disso, baixos níveis de escolaridade podem reduzir o acesso a informações sobre medidas de prevenção de doenças transmitidas por mosquitos, bem como a capacidade de compreender e agir adequadamente (HIGUERA-MENDIETA *et al.*, 2016; WHITEMAN *et al.*, 2018). Estudos individuais e ecológicos no Quênia rural (GROSSI-SOYSTER *et al.*, 2017), Nicarágua (KUAN *et al.*, 2016) e Colômbia (KRYSTOSIK *et al.*, 2017) também mostraram vulnerabilidade socioeconômica e presença de locais favorecendo o acúmulo de água estão associados com a ocorrência de chikungunya.

O dogma na infecção pelo CHIKV é que a maioria (> 70%) dos indivíduos infectados desenvolvem uma doença sintomática (SILVA e DERMODY, 2017; WEAVER e LECUIT, 2015). Em nosso estudo, a frequência de infecção sintomática, definida pela presença de artralgia acompanhada de febre, foi de 15,3%. Outros estudos também apontaram para baixas frequências de infecção por CHIKV sintomática. No Brasil, os inquéritos sorológicos realizados em Feira de Santana e Riachão do Jacuípe estimaram as frequências da infecção sintomática pelo CHIKV em 32,7% e 41,2%, respectivamente (DIAS *et al.*, 2018). Alguns estudos de coorte prospectivos, que apresentam um desenho de estudo mais robusto para determinar a história natural da doença, também encontraram baixas frequências de infecções sintomáticas. Por exemplo, durante um acompanhamento de coorte nas Filipinas, a incidência geral de infecção por CHIKV foi de 12,2 por 100 pessoas-ano, enquanto a incidência de infecção por CHIKV sintomática foi de 2,2 por 100 pessoas-ano, indicando que <20% dos indivíduos infectados evoluiu com sintomas (YOON *et al.*, 2015).

Diferenças nas taxas de infecção sintomática podem estar relacionadas com a linhagem circulante CHIKV (TEO *et al.*, 2015) (LANGSJOEN *et al.*, 2018), a diversidade nas respostas imunológicas humanas conduzidas por características genéticas específicas (CHAAITHANYA *et al.*, 2013), ou mesmo pela dose de exposição ao CHIKV administrada por mosquitos (GORDON *et al.*, 2018). Em nosso estudo, descobrimos que mulheres e indivíduos com 15 anos de idade ou mais estavam super-representados entre o grupo com infecções sintomáticas por CHIKV em comparação ao grupo com infecções assintomáticas, mas o pequeno número de infecções por CHIKV que detectamos limitou o poder de nossas análises. Mesmo assim, nossos resultados estão de acordo com outros que sugerem que sexo feminino e idade avançada são indicadores de risco aumentado para doença sintomática (DIAS *et al.*, 2018). Estudos de coorte adicionais são essenciais para determinar melhor os fatores que influenciam progressão da infecção para doença sintomática.

Além da baixa frequência de infecções sintomáticas por CHIKV, descobrimos que a evolução com artralgia crônica após a infecção era incomum (a duração máxima relatada para a dor articular foi de 60 dias, observada em apenas um (0,5%) dos 209 indivíduos infectados pelo CHIKV). Em conjunto, nossos achados sugerem que, em determinadas situações, manifestações clínicas assintomáticas e mais leves, com artralgia menos grave e baixas taxas de cronificação da doença, podem ser mais frequentes do que se acreditava anteriormente. Este fato explica em parte a baixa frequência com que os participantes infectados pelo CHIKV receberam um diagnóstico presuntivo correto da infecção pelo CHIKV.

Mesmo assim, descobrimos que relatar um diagnóstico clínico presuntivo de chikungunya estava fortemente associado a ter anticorpos IgG contra CHIKV (valor preditivo positivo de 50%). Assim, durante e após os surtos de CHIKV, os indivíduos que apresentam sintomas compatíveis e clinicamente suspeitos da doença devem ser investigados com métodos diagnósticos, pois têm alta probabilidade de serem confirmados como caso de chikungunya.

Nosso estudo tem limitações. Primeiro, foi realizado em apenas um bairro de Salvador e, portanto, não foi possível capturar potenciais variações na exposição anterior ao CHIKV dentro da cidade. No entanto, como a comunidade onde realizamos o estudo tem infraestrutura de saneamento precária e alta densidade populacional, condições que são comumente associadas à maior abundância de *Aedes aegypti* e maior risco de transmissão arboviral, respectivamente, é improvável que a população total da cidade apresente soroprevalência do CHIKV mais alta do que a que medimos. Segundo, o estudo foi realizado cerca de dois anos após o surto do CHIKV em Salvador e a frequência de infecção sintomática pode ter sido subestimada devido ao tempo entre a ocorrência da infecção e a condução do estudo. No entanto, nenhuma diferença significativa foi observada ao comparar as características clínicas dos participantes que tinham anticorpos CHIKV IgM (um indicador de infecção recente) com aqueles que não tinham. Além disso, a dor articular típica relatada por pacientes chikungunya sintomáticos é geralmente intensa o suficiente para ser facilmente esquecida. Assim, o viés de memória provavelmente teve um impacto menor em nosso estudo, e nossa estimativa sobre a frequência da doença sintomática após a infecção pode se assemelhar à real para Salvador. Terceiro, o desenho transversal dificulta uma apuração precisa da relação temporal entre exposições de risco e ocorrência de infecção por CHIKV.

5 CONCLUSÃO

Nossos achados sugerem que, embora o CHIKV e o ZIKV tenham se espalhado em Salvador no mesmo ano de 2015 (CARDOSO *et al.*, 2015, 2017; SILVA *et al.*, 2018), a transmissão do CHIKV foi muito menos intensa, atingindo cerca de 12% da população em comparação com estimativas de 60% para ZIKV (MARTINS NETTO *et al.*, 2017). Por isso, são necessários estudos comparativos sobre imuno-patogênese e competência vetorial para esclarecer por que esses dois arbovírus, transmitidos pelos mesmos vetores do mosquito, apresentaram um padrão tão diferente de disseminação da transmissão, sendo a população susceptível para ambos. Assim como, é necessário manter o alerta de vigilância para a detecção imediata de novas epidemias e investir no desenvolvimento e avaliação de intervenções-alvo, como vacinas e novas abordagens para o controle de vetores, capazes de proteger a população contra o CHIKV e outras infecções arbovirais.

REFERÊNCIAS

- BAHIA. DIRETORIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Boletim Epidemiológico da Febre Chikungunya na Bahia, 2014**. Disponível em: <<http://www.saude.ba.gov.br/suvisa/boletinsepidemiologicos/>>.
- BAHIA. DIRETORIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Boletim Epidemiológico das Arboviroses. Bahia, 2017**.
- BAHIA. DIRETORIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Boletim Epidemiológico de Arboviroses, Bahia, 2018**. Disponível em: <<http://www.saude.ba.gov.br/suvisa/boletinsepidemiologicos/>>. Acesso em: 28 dez. 2018.
- BAHIA. Situação epidemiológica da dengue, chikungunya e zika. bahia, 2015. n. 872, p. 5–7, 2015.
- BAHIA. Situação epidemiológica das arboviroses. bahia, 2016. v. 20, n. Figura 3, p. 2015–2017, 2017.
- BLOCH, D. et al. Use of Household Cluster Investigations to Identify Factors Associated with Chikungunya Virus Infection and Frequency of Case Reporting in Puerto Rico. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 10, p. e0005075, 2016.
- BONIFAY, T. et al. Poverty and Arbovirus Outbreaks: When Chikungunya Virus Hits More Precarious Populations Than Dengue Virus in French Guiana. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 4, n. 4, p. 1–23, 2017.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Monitoramento dos casos de dengue e febre de chikungunya até a Semana Epidemiológica 53 de 2014**. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/janeiro/19/2015-002---BE-at---SE-53.pdf>>. Acesso em: 5 jan. 2018.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2015**.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 49, 2016**. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/20/2016-033---Dengue-SE49-publicacao.pdf>>. Acesso em: 23 dez. 2018b.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 35, 2017**. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/15/2017-028-Monitoramento-dos-casos-de-dengue--febre-de-chikungunya-e-febre-pelo-virus-Zika-ate-a-Semana-Epidemiologica-35.pdf>>. Acesso em: 23 dez. 2018a.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Chikungunya: Manejo Clínico. n. 2, 2017b.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 31 de 2017**. Disponível em: <portalarquivos.saude.gov.br>.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 43 de 2018**. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/novembro/13/2018-056.pdf>>. Acesso em: 23 dez. 2018.

- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Monitoramento dos casos de dengue, febre chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana epidemiológica 52 de 2018**. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/janeiro/28/2019-002.pdf>>. Acesso em: 24 mar. 2019.
- BURT, F. J. et al. Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 4, p. e107–e117, 2017.
- CARDOSO, C. W. et al. Outbreak of Exanthematous Illness Associated with Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses, Salvador, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 12, p. 2274–2276, 2015.
- CARDOSO, C. W. et al. Unrecognized Emergence of Chikungunya Virus during a Zika Virus Outbreak in Salvador, Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 1, p. e0005334, 2017.
- CHAAITHANYA, I. K. et al. HLA class II allele polymorphism in an outbreak of chikungunya fever in Middle Andaman, India. **The Journal of cells, molecules, systems and technologies**, v. 140, n. 4, p. 202–10, 2013.
- CUNHA, R. V et al. Seroprevalence of Chikungunya Virus in a Rural Community in Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 1, p. 1–11, 2017.
- DEJNIRATTISAI, W. et al. Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with zika virus. **Nature Immunology**, v. 17, n. 9, p. 1102–1108, 2016.
- DIAS, J. P. et al. Seroprevalence of Chikungunya Virus in 2 Urban Areas of Brazil 1 Year after Emergence. **Emerging Infectious Diseases**, v. 24, n. 4, p. 617–24, 2018.
- FELZEMBURGH, R. D. M. et al. Prospective Study of Leptospirosis Transmission in an Urban Slum Community: Role of Poor Environment in Repeated Exposures to the Leptospira Agent. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 5, 2014.
- FULLER, T. L. et al. Behavioral, climatic, and environmental risk factors for Zika and Chikungunya virus infections in Rio de Janeiro, Brazil, 2015-16. **PLoS one**, v. 12, n. 11, p. e0188002, 2017.
- GALLIAN, P. et al. Epidemiology of Chikungunya Virus Outbreaks in Guadeloupe and Martinique, 2014: An Observational Study in Volunteer Blood Donors. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 1, 2017.
- GAY, N. et al. Seroprevalence of Asian Lineage Chikungunya Virus Infection on Saint Martin Island, 7 Months after the 2013 Emergence. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 94, n. 2, p. 393–396, 2016.
- GÉRARDIN, P. et al. Estimating Chikungunya prevalence in La Réunion Island outbreak by serosurveys: Two methods for two critical times of the epidemic. **BMC Infectious Diseases**, v. 8, n. 99, 2008.
- GORDON, A. et al. Differences in Transmission and Disease Severity Between 2 Successive Waves of Chikungunya. **Clinical Infectious Diseases**, v. 67, n. 11, p. 1760–67, 2018.
- GROSSI-SOYSTER, E. N. et al. Serological and spatial analysis of alphavirus and flavivirus prevalence and risk factors in a rural community in western Kenya. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 10, p. 1–16, out. 2017.
- HAGAN, J. E. et al. Spatiotemporal Determinants of Urban Leptospirosis Transmission: Four-Year Prospective Cohort Study of Slum Residents in Brazil. **PLOS NTD**, v. 10, n. 1, 2016.
- HARVEY, L. A. REDCap: web-based software for all types of data storage and collection. **Spinal Cord**, v. 56, p. 625, 2018.

- HIGUERA-MENDIETA, D. R. et al. KAP Surveys and Dengue Control in Colombia: Disentangling the Effect of Sociodemographic Factors Using Multiple Correspondence Analysis. **PLOS NTD**, v. 10, n. 9, p. 1–18, 2016.
- HONÓRIO, N. A. et al. Chikungunya uma arbovirose em expansão e estabelecimento no brasil.pdf. **Caderno de Saúde Pública**, v. 31, n. 5, p. 906–908, 2015.
- KIKUTI, M. et al. Spatial Distribution of Dengue in a Brazilian Urban Slum Setting : Role of Socioeconomic Gradient in Disease Risk. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 7, p. e0003937, 2015.
- KRYSTOSIK, A. R. et al. Community context and sub-neighborhood scale detail to explain dengue, chikungunya and Zika patterns in Cali, Colombia. **Plos One**, v. 12, n. 8, p. e0181208, 2017.
- KUAN, G. et al. Seroprevalence of Anti-Chikungunya Virus Antibodies in Children and Adults in Managua, Nicaragua, After the First Chikungunya Epidemic, 2014-2015. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 6, p. 2014–2015, 2016.
- LANGSJOEN, R. M. et al. Chikungunya Virus Strains Show Lineage-Specific Variations in Virulence and Cross-Protective Ability in Murine and Nonhuman Primate Models. **AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY**, v. 9, n. 2, p. e02449-17, 2018.
- LIMA-CAMARA, T. N. Emerging arboviruses and public health challenges in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, n. 36, p. 1–7, 2016.
- LITZBA, N. et al. Evaluation of the first commercial chikungunya virus indirect immunofluorescence test. **Journal of Virological Methods**, v. 149, n. 1, p. 175–179, 1 abr. 2008.
- LO PRESTI, A. et al. Chikungunya virus, epidemiology, clinics and phylogenesis: A review. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 7, n. 12, p. 925–932, 2014.
- LUM, F. M.; NG, L. F. P. Cellular and molecular mechanisms of chikungunya pathogenesis. **Antiviral Research**, v. 120, p. 165–174, 2015.
- MANIERO, V. C. et al. Dengue , chikungunya e zika vírus no brasil : situação epidemiológica , aspectos clínicos e medidas preventivas. **Almanaque Multidisciplinar de Pesquisa**, v. 1, n. 1, p. 118–145, 2016.
- MARTINS NETTO, E. et al. High Zika Virus Seroprevalence in Salvador, Northeastern Brazil Limits the Potential for Further Outbreaks Downloaded from. **American Society for Microbiology**, v. 8, n. 6, p. 1390–1407, 2017.
- MONTOYA, M. et al. Longitudinal analysis of antibody cross-neutralization following Zika and dengue virus 1 infection in Asia and the Americas. **Journal of Infectious Diseases**, v. 218, n. 4, p. 536–545, 2018.
- MORO, M. L. et al. Long-term chikungunya infection clinical manifestations after an outbreak in Italy: a prognostic cohort study. **The Journal of infection**, v. 65, n. 2, p. 165–72, 1 ago. 2012.
- MURILLO-ZAMORA, E. et al. Persistent arthralgia and related risks factors in laboratory-confirmed cases of Chikungunya virus infection in Mexico. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 41, p. e72, 8 jun. 2017.
- NG, L. F. P. et al. IL-1 β , IL-6, and RANTES as biomarkers of Chikungunya severity. **PLoS ONE**, v. 4, n. 1, p. 1–9, 2009.
- NUNES, M. R. T. et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. **BMC Medicine**, v. 13, n. 102, 2015.

OLIVEIRA, W. K. DE et al. Zika Virus Infection and Associated Neurologic Disorders in Brazil Europe PMC Funders Group. **The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE**, v. 376, n. 16, p. 1591–1593, 2017.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Number of Reported Cases of Chikungunya Fever in the Americas, by Country or Territory 2013-2014 (to week noted)**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/2014-dec-29-cha-CHIKV-cases-ew-52.pdf>>. Acesso em: 2 dez. 2018.

PIALOUX, G. et al. Chikungunya, an epidemic arbovirosis. **Lancet Infectious Diseases**, v. 7, n. 5, p. 319–327, 2007.

POIRIER, M. J. et al. Measuring Haitian children’s exposure to chikungunya, dengue and malaria. **Bull World Health Organ**, 2016.

PREFEITURA MUNICIPAL DE SALVADOR. CENTRO DE INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS EM VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Febre do Chikungunya**. Disponível em: <<http://www.cievs.saude.salvador.ba.gov.br/boletins-epidemiologicos/>>.

PREFEITURA MUNICIPAL DE SALVADOR. CENTRO DE INVESTIGAÇÃO ESTRATÉGICA EM VIGILÂNCIA DA SAÚDE. **Situação Epidemiológica da Dengue, Zika e Chikungunya**. Disponível em: <<http://www.cievs.saude.salvador.ba.gov.br/boletins-epidemiologicos/>>.

REIS, R. B. et al. Impact of environment and social gradient on *Leptospira* infection in urban slums. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 2, n. 4, p. 11–18, 2008.

RIBEIRO, G. S. et al. Does immunity after Zika virus infection cross-protect against dengue? **The Lancet Global Health**, v. 6, n. 2, p. e140–e141, 2018.

RODRIGUES, N. C. P. et al. Risk factors for arbovirus infections in a low-income community of Rio de Janeiro, Brazil, 2015–2016. **PLOS ONE**, v. 13, n. 6, p. e0198357, 2018.

RODRIGUEZ-BARRAQUER, I. et al. **Impact of preexisting dengue immunity on Zika virus emergence in a dengue endemic region** Downloaded from Science. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://science.sciencemag.org/>>.

ROGIER, E. W. et al. Use of Bead-Based Serologic Assay to Evaluate Chikungunya Virus Epidemic, Haiti. **Emerging Infectious Diseases**, v. 24, n. 6, p. 995–1001, 2018.

SILVA, L. A.; DERMODY, T. S. Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. **The Journal of Clinical Investigation Ecology and epidemiology**, v. 127, n. 3, p. 737–749, 2017.

SILVA, M. M. et al. Accuracy of Dengue Reporting by National Surveillance System, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 2, p. 336–338, 2016.

SILVA, M. M. O. et al. Concomitant transmission of dengue, chikungunya and Zika viruses in Brazil: Clinical and epidemiological findings from surveillance for acute febrile illness. **Clinical Infectious Diseases**, 18 dez. 2018.

SISSOKO, D. et al. Seroprevalence and Risk Factors of Chikungunya Virus Infection in Mayotte, Indian Ocean, 2005–2006: A Population-Based Survey. **A Population-Based Survey. PLoS ONE**, v. 3, n. 8, p. e3066, 2008.

SLAVOV, S. N. et al. Seroprevalence of Chikungunya virus in blood donors from Northern and Southeastern Brazil. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 40, n. 4, p. 358–362, 2018.

SNYDER, R. et al. Differences in the Prevalence of Non-Communicable Disease between Slum

Dwellers and the General Population in a Large Urban Area in Brazil. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 2, n. 3, p. 47, 16 set. 2017.

STATA CORP. **Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP.**
Disponível em: <<https://www.stata.com/support/faqs/resources/citing-software-documentation-faqs/>>. Acesso em: 30 set. 2018.

TAURO, L. B. et al. A localized outbreak of Chikungunya virus in Salvador, Bahia, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 114, p. 1–4, 2019.

TEIXEIRA, M. G. et al. East/Central/South African Genotype Chikungunya Virus, Brazil, 2014. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 5, p. 906–908, 2015.

TEO, T.-H. et al. Caribbean and La Réunion Chikungunya Virus Isolates Differ in Their Capacity To Induce Proinflammatory Th1 and NK Cell Responses and Acute Joint Pathology. **Journal of Virology**, v. 89, n. 15, p. 7955–7969, 2015.

THIBERVILLE, S. D. et al. Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. **Antiviral Research**, v. 99, n. 3, p. 345–370, 2013.

UNGER, A. et al. Hypertension in a Brazilian Urban Slum Population and Reis are with the Centro de Pesquisas. **Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine**, v. 92, n. 3, p. 446–59, 2015.

WEAVER, S. C.; LECUIT, M. Chikungunya Virus and the Global Spread of a Mosquito-Borne Disease. **The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE**, v. 372, n. 13, p. 1231–39, 2015.

WEAVER, S. C.; REISEN, W. K. Present and future arboviral threats. **Antiviral research**, v. 85, n. 2, p. 328–45, fev. 2010.

WEI ANG, L. et al. Seroprevalence of antibodies against chikungunya virus in Singapore resident adult population. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 12, p. e0006163, 2017.

WHITEMAN, A. et al. Socioeconomic and demographic predictors of resident knowledge, attitude, and practice regarding arthropod-borne viruses in Panama. **BMC Public Health**, v. 18, p. 1–13, 2018.

WORLD BANK. **PIECING TOGETHER THE POVERTY PUZZLE.** [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://openknowledge.worldbank.org/bitstream/handle/10986/30418/9781464813306.pdf>>. Acesso em: 21 dez. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Arboviruses and human disease.** GENEVA: [s.n.]. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/40664/1/WHO_TRS_369.pdf>. Acesso em: 12 set. 2017.

YOON, I.-K. et al. High Rate of Subclinical Chikungunya Virus Infection and Association of Neutralizing Antibody with Protection in a Prospective Cohort in The Philippines. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 5, p. e0003764, 7 maio 2015.

No. de identificação do participante: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Você poderá sentir um pouco de dor no local onde o sangue for coletado e mais raramente poderá aparecer uma mancha roxa ou uma infecção no local, mas este risco será reduzido ao mínimo porque um profissional treinado irá realizar a coleta. O sangue, a saliva e a urina coletados serão usados para saber se você teve dengue, chikungunya ou zika.

Confidencialidade: Suas respostas durante a entrevista e os resultados dos seus exames serão confidenciais. Apenas você, os responsáveis pelos seus cuidados médicos no posto de saúde, o grupo de pesquisadores deste estudo e os Comitês de Ética em Pesquisas terão acesso a estas informações. Você não será identificado em nenhum relatório ou publicação resultante da pesquisa. Qualquer informação que possa identificá-lo não será divulgada quando os resultados da pesquisa forem apresentados. Entretanto, os profissionais de saúde são obrigados a informar às secretarias de saúde sobre a identificação de casos de dengue, chikungunya e zika. Por isso, se os seus exames forem positivos para alguma dessas doenças nós teremos que informar os resultados à secretaria de saúde.

Participação Voluntária: Sua participação nesta pesquisa é voluntária. Você pode se recusar a participar ou interromper sua participação em qualquer momento. A equipe de estudo também pode optar por encerrar sua participação durante ou no fim da pesquisa. Neste caso, você será avisado. Durante a entrevista, você tem todo o direito de se recusar a responder qualquer pergunta. Também pode se negar a fazer a coleta de sangue. A recusa em participar de todo ou de parte desta pesquisa não afetará suas relações presentes ou futuras com as instituições envolvidas na pesquisa. Você não será responsável por nenhuma despesa associada com esta pesquisa e não receberá ajuda financeira para participar do estudo, mas será ressarcido por eventuais gastos, como de transporte. Você tem o direito a indenização e assistência integral frente a qualquer dano decorrente da sua participação na pesquisa. Este termo de consentimento será preenchido em duas vias e você receberá uma das vias.

Grupo de Contato: Se no futuro você tiver qualquer dúvida sobre sua participação ou sobre seus direitos como participante na pesquisa, por favor, entre em contato com o Dr. Guilherme Ribeiro, Pesquisador do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Rua Waldemar Falcão, 121, Brotas, Salvador, telefones (71) 3176-2281 ou 996248838, ou com o Comitê de Ética em Pesquisas, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Rua Waldemar Falcão 121, Brotas, Salvador, telefone (71) 3176-2285, e-mail: cep@bahia.fiocruz.br.

Consentimento: Eu entendi este termo de consentimento. Minhas perguntas foram devidamente respondidas. Sendo assim, eu voluntariamente concordo em participar do estudo e ter minhas amostras de sangue, urina e saliva testadas para Zika, dengue e chikungunya. Eu concordo: Sim Não

Assim como os vírus Zika e chikungunya recentemente chegaram e se disseminaram pelo Brasil, outros vírus transmitidos por mosquitos podem ser introduzidos e se espalhar acometendo muitas pessoas. Por isso, gostaríamos de sua autorização para, se necessário, testarmos no futuro sua amostra de sangue, urina e saliva para outras doenças transmitidas por mosquitos. Eu concordo: Sim Não

Assinatura do participante do estudo

Data

Hora



Impressão Digital do Participante do Estudo

Assinatura do Investigador

Data

Hora

Assinatura da Testemunha

Data

Hora

APÊNDICE B- INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS**Censo-domicílio**

Número de identificação da casa _____

Iniciais do Entrevistador _____

Segundo membro da dupla _____

Data da entrevista _____

Vale da casa

 Vale 1 Vale 2 Vale 4

Quarteirão da casa (01 - 50) _____

Numeração da casa no quarteirão _____

Uso do domicílio

- Vazio
- Abandonada
- Construção
- Comercial
- Residencial
- Comercial e residencial

Seguimento

- Aceitou
- Recusou
- Não encontrado
- Acesso impossibilitado

Número de moradores na casa _____

([pessoas que dormem pelo menos 3 dias na semana])

O acesso a sua casa é pavimentado?

- Sim, pavimentada
- Não, barro/mato

Qual é o material predominante das paredes da sua casa?

- Concreto ou tijolo coberto
- Tijolo
- Madeira ou outro material que não seja alvenaria

Inquérito Individual

IDNOVA _____

O senhor(a) poderia me confirmar o seu nome completo? _____

Informa número de RG se tiver _____

Informa o sexo do individuo

- Masculino
- Feminino

O senhor(a) poderia me confirmar a sua data de nascimento? _____

Quantos anos tem o senhor(a)? _____

Idade calculada _____

O senhor(a) aceitaria participar do estudo?

- Sim
- Não

Data do consentimento ou recusa _____

Qual motivo para não dar o consentimento de participação?

- Não encontrado
- Recusou
- Mudou-se
- Faleceu
- Mentalmente incapaz
- Outro

De janeiro de 2015 até hoje o senhor(a) teve febre?

- Sim
- Não

Quantas vezes? _____

Por quantos dias teve Febre? (1 EPISODIO) _____

Qual foi o mês e ano da febre? (1 EPISODIO) _____

Procurou atendimento médico para febre? (1 EPISODIO)

- Sim
- Não

Foi diagnosticado como Dengue, Chikungunya ou Zika?

- Sim

Não

Por quantos dias teve Febre? (2 EPISODIO) _____

Qual foi o mês e ano da febre? (2 EPISODIO) _____

Procurou atendimento médico para febre? (2 EPISODIO)

Sim

Não

Foi diagnosticado como Dengue, Chikungunya ou Zika?

Sim

Não

Por quantos dias teve Febre? (3 EPISODIO) _____

Qual foi o mês e ano e ano da febre? (3 EPISODIO) _____

Procurou atendimento médico para febre? (3 EPISODIO)

Sim

Não

Foi diagnosticado como Dengue, Chikungunya ou Zika?

Sim

Não

De janeiro de 2015 até hoje o senhor(a) teve Rash?

Sim

Não

Quantas vezes? _____

Por quantos dias teve rash? (1 EPISODIO) _____

Qual foi o mês e ano que teve Rash? (1 EPISODIO) _____

Procurou atendimento médico para Rash ? (1 EPISODIO)

Sim

Não

Foi diagnosticado como Dengue, Chikungunya ou Zika?

Sim

Não

Por quantos dias teve rash? (2 EPISODIO) _____

Qual foi o mês e ano que teve Rash? (2 EPISODIO) _____

Procurou atendimento médico para Rash? (2 EPISODIO)

- Sim
- Não

Foi diagnosticado como Dengue, Chikungunya ou Zika?

- Sim
- Não

Por quantos dias teve rash? (3 EPISODIO) _____

Qual foi o mês e ano que teve Rash? (3 EPISODIO) _____

Procurou atendimento médico para Rash? (3 EPISODIO)

- Sim
- Não

Foi diagnosticado como Dengue, Chikungunya ou Zika?

- Sim
- Não

De Janeiro de 2015 até hoje o senhor(a) teve prurido?

- Sim
- Não

Quantas vezes? _____

Por quantos dias teve prurido? (1 EPISODIO) _____

Qual foi o mês e ano de Prurido? (1 EPISODIO) _____

Procurou atendimento médico para Prurido? (1 EPISODIO)

- Sim
- Não

Foi diagnosticado como Dengue, Chikungunya ou Zika?

- Sim
- Não

Por quantos dias teve prurido? (2 EPISODIO) _____

Qual foi o mês e ano de Prurido? (2 EPISODIO) _____

Procurou atendimento médico para Prurido? (2 EPISODIO)

- Sim
- Não

Foi diagnosticado como Dengue, Chikungunya ou Zika?

- Sim
- Não

Por quantos dias teve prurido? (3 EPISODIO) _____

Qual foi o mês e ano de Prurido? (3 EPISODIO) _____

Procurou atendimento médico para Prurido? (3 EPISODIO)

Sim

Não

Foi diagnosticado como Dengue, Chikungunya ou Zika?

Sim

Não

De Janeiro de 2015 até hoje o senhor(a) teve dores nas juntas?

Sim

Não

Quantas vezes? _____

Por quantos dias teve dores nas juntas? (1 EPISODIO) _____

Qual foi o mês e ano de dores nas juntas? (1 EPISODIO) _____

Procurou atendimento médico para dores nas juntas? (1 EPISODIO)

Sim

Não

Foi diagnosticado como Dengue, Chikungunya ou Zika?

Sim

Não

Por quantos dias teve dores nas juntas? (2 EPISODIO) _____

Qual foi o mês e ano de dores nas juntas? (2 EPISODIO) _____

Procurou atendimento médico para dores nas juntas? (2 EPISODIO)

Sim

Não

Foi diagnosticado como Dengue, Chikungunya ou Zika?

Sim

Não

Por quantos dias teve dores nas juntas? (3 EPISODIO) _____

Qual foi o mês e ano de dores nas juntas? (3 EPISODIO) _____

Procurou atendimento médico para dores nas juntas? (3 EPISODIO)

Sim

Não

Foi diagnosticado como Dengue, Chikungunya ou Zika?

- Sim
- Não

De Janeiro de 2015 até hoje o senhor(a) Teve dores no corpo?

- Sim
- Não

Quantas vezes? _____

Por quantos dias teve dores no corpo? (1 EPISODIO) _____

Qual foi o mês e ano de dores no corpo? (1 EPISODIO) _____

Procurou atendimento médico para dores no corpo? (1 EPISODIO)

- Sim
- Não

Foi diagnosticado como Dengue, Chikungunya ou Zika?

- Sim
- Não

Por quantos dias teve dores no corpo? (2 EPISODIO) _____

Qual foi o mês e ano de dores no corpo? (2 EPISODIO) _____

Procurou atendimento médico para dores no corpo? (2 EPISODIO)

- Sim
- Não

Foi diagnosticado como Dengue, Chikungunya ou Zika?

- Sim
- Não

Por quantos dias teve dores no corpo? (3 EPISODIO) _____

Qual foi o mês e ano de dores no corpo? (3 EPISODIO) _____

Procurou atendimento médico para dores no corpo? (3 EPISODIO)

- Sim
- Não

Foi diagnosticado como Dengue, Chikungunya ou Zika?

- Sim
- Não

Questionário Sócio Demográfico

Qual seu estado civil atual?

- Solteiro

- Casado legalmente
- União estável há >6 meses
- Viúvo
- Separado ou divorciado

O senhor(a) se considera de que cor/raça?

- Branco
- Negro
- Pardo (mulato, mestiço, moreno...)
- Outra
- Não sabe

Qual foi a última série escolar que o(a) senhor(a) completou?

- Nunca estudou
- Alfabetização (1 ano)
- 1a Série (2 ano)
- 2a Série (3 ano)
- 3a Série (4 ano)
- 4a Série (5 ano)
- 5a Série (6 ano)
- 6a Série (7 ano)
- 7a Série (8 ano)
- 8a Série (9 ano)
- 1 ano do Ensino Médio
- 2 ano do Ensino Médio
- 3 ano do Ensino Médio
- Nível Superior incompleto
- Nível Superior completo

Atualmente, o senhor está trabalhando ou desenvolve alguma atividade (formal ou informal) que seja remunerada? (Pode ser trabalho formal ou informal)

- Sim
- Não

Quanto o senhor ganha por mês, incluindo salários pensão, aposentadoria, bico, aluguel, etc?

(Favor não incluir bolsa família.)

A sua família recebe bolsa-família? Sim Não Qual e o valor da bolsa-família?

Alguma vez um médico lhe disse que o(a) senhor(a) teria alguma das seguintes doenças?
(Pode selecionar mais que uma)

- Leptospirose
- Dengue
- Zika
- Chikungunya
- Pressão alto
- Diabetes
- Câncer

- Doença cardíaca
- Derrame cerebral
- Nenhuma