

**FIOCRUZ**

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**

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

**TESE DE DOUTORADO**

**INCIDÊNCIA, FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO SINTOMÁTICA E PARA  
ARTRALGIA CRÔNICA PÓS INFECÇÃO PELO VÍRUS CHIKUNGUNYA E  
IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA E SAÚDE MENTAL: UM ESTUDO DE  
COORTE DE BASE POPULACIONAL**

**ROSÂNGELA OLIVEIRA DOS ANJOS**

**Salvador - Bahia**

**2023**

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**

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

**INCIDÊNCIA, FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO SINTOMÁTICA E PARA  
ARTRALGIA CRÔNICA PÓS-INFECÇÃO PELO VÍRUS CHIKUNGUNYA E  
IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA E SAÚDE MENTAL: UM ESTUDO DE  
COORTE DE BASE POPULACIONAL**

**ROSÂNGELA OLIVEIRA DOS ANJOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em  
Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa  
para obtenção do grau de Doutora.

**Orientador:** Prof. Dr. Guilherme de Sousa Ribeiro

**Salvador - Bahia**

**2023**

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do  
Instituto Gonçalo Moniz/ FIOCRUZ – Bahia - Salvador

**A599i** Anjos, Rosângela Oliveira dos.

Incidência, fatores de risco para infecção sintomática e para artralgia crônica pós-infecção pelo vírus Chikungunya e impacto na qualidade de vida e saúde mental: um estudo de coorte de base populacional/ Rosângela Oliveira dos Anjos. \_ Salvador, 2023.

138 f.: il.: 30 cm

Orientador: Prof. Dr. Guilherme de Sousa Ribeiro

Tese (Doutorado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2023.

1. Chikungunya. 2. Coorte. 3. Fatores de risco. 4. Artralgia crônica. 5. Qualidade de vida. I. Título.

CDU 616.91

"INCIDÊNCIA, FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO SINTOMÁTICA E PARA ARTRALGIA  
CRÔNICA PÓS INFECÇÃO PELO VÍRUS CHIKUNGUNYA E IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA E  
SAÚDE MENTAL: UM ESTUDO DE COORTE DE BASE POPULACIONAL

ROSÂNGELA OLIVEIRA DOS ANJOS

FOLHA DE APROVAÇÃO

Salvador, 15 de junho de 2023.

COMISSÃO EXAMINADORA

DocuSigned by:  
*Luciano Pamplona*  
0366AC707858457...

Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcante  
UFC

DocuSigned by:  
*André Machado de Siqueira*  
32DD8CE34800490...

Dr. André Machado de Siqueira  
INI-FIOCRUZ

Documento assinado digitalmente  
gov.br EDSON DUARTE MOREIRA JUNIOR  
Data: 15/06/2023 18:04:24-0300  
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Dr. Edson Duarte Moreira Junior  
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."  
Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).  
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB).  
Instituto Gonçalo Moniz (IGM).

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pelo dom da vida e por me fazer persistir, superar as adversidades e chegar até aqui.

À minha família, em especial a minha mãe, pelo amor incondicional e pelo apoio, essenciais nessa jornada.

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

Ao Prof. Dr. Guilherme de Sousa Ribeiro, por todos os ensinamentos e orientação que me conduziram durante a minha caminhada na pesquisa.

Aos amigos que conquistei durante esta jornada, pelas experiências, angústias e aprendizados compartilhados.

Ao Instituto Gonçalo Moniz, pela oportunidade de realizar este curso de doutorado, pela infraestrutura ofertada e pelo apoio financeiro por meio do edital do programa de excelência em pesquisa (PROEP).

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

À equipe da secretaria acadêmica, por atender às minhas demandas sempre com gentileza e boa vontade.

À CAPES pelo fomento, apoio financeiro e consolidação do programa de pós-graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa.

À Fundação de Apoio e Amparo à Pesquisa (FAPESB), pela concessão da bolsa de estudo.

À bibliotecária Eneida, 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 parceria e colaboração na realização das atividades.

“Nada é tão nosso, como os nossos sonhos.”

**(Friedrich Nietzsche)**

ANJOS, Rosângela Oliveira. **Incidência, fatores de risco para infecção sintomática e para artralgia crônica pós-infecção pelo vírus Chikungunya e impacto na qualidade de vida e saúde mental:** um estudo de coorte de base populacional. 2023. 138 f. il. Tese (Doutorado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2023

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Pouco se sabe sobre a história natural da infecção pelo vírus Chikungunya (CHIKV) e os fatores associados à infecção, adoecimento e à artralgia crônica (AC). **OBJETIVO:** Estimar taxa de ataque e dinâmica de transmissão do CHIKV no primeiro ano após introdução do vírus em Salvador e durante segundo período epidêmico entre 2019-2020, identificar fatores de risco para infecção, adoecimento e para manutenção de AC pós infecção e estimar o impacto da doença para qualidade de vida, atividade física e saúde mental. **MÉTODOS:** Entre 2014-2017, realizamos estudo de coorte retrospectivo para identificar infecções por CHIKV, em Pau da Lima, Salvador, Brasil. Esta coorte foi composta por 652 participantes com 5 anos ou mais, que integram uma coorte para detecção de infecção por leptospira sp e tiveram amostras de soro coletada em todos os inquéritos semestrais realizados a partir de 2014 (período anterior à chegada do CHIKV em Salvador). Entre nov/16-fev/17, os participantes consentiram que essas amostras fossem testadas para a presença de anticorpos IgG contra CHIKV. Em 2019, uma nova coorte de 606 participantes com 6 meses ou mais foi recrutada no mesmo bairro. A coorte foi acompanhada por soroinquéritos anuais entre 2019-2022 para detecção de anticorpos IgM/IgG contra CHIKV, e por contatos telefônicos quinzenais para identificar participantes com febre e rash, que foram investigados por RT-PCR e IgM para CHIKV. Durante os contatos telefônicos e nos inquérito de 2020 e 2022, os participantes que relataram artralgia no período de detecção da infecção foram entrevistados sobre duração da artralgia. Regressão de Poisson múltipla, com variância robusta e ajuste para agregação domiciliar de participantes foi utilizada para identificar fatores de risco para infecção pelo CHIKV, adoecimento e para AC. Foram aplicados instrumentos validados para avaliar o impacto da AC na atividade física, qualidade de vida e saúde mental. **RESULTADOS:** As primeiras infecções pelo CHIKV foram observadas entre Fev-Abr/2015 e Ago-Nov/2015, com incidência de 10,7%. A taxa de ataque acumulada 1 ano após a introdução do vírus foi 13,3%. Na coorte iniciada em 2019, a soroprevalência inicial foi 11,4% e 226 (49,6%) infecções incidentes foram identificadas entre 2019-2020; apenas 12 (5,8%) novas infecções foram identificadas em 2021 e 13 (7,1%) em 2022. Febre ou artralgia foram reportados por 86,3% dos participantes infectados. Os fatores de risco para infecção por CHIKV entre 2019-2020 foram idade  $\geq 60$  anos, renda domiciliar per capita inferior a US\$ 1,90/dia e morar em rua não pavimentada. História de doença músculo esquelética prévia foi o único fator de risco para infecção sintomática. A frequência de AC foi 23,1%. O risco de AC foi maior com a idade e naqueles com diabetes. Os que desenvolveram AC apresentaram piores escores no domínio físico da qualidade de vida, na avaliação da saúde mental e maior impacto da saúde nas atividades diárias. **CONCLUSÃO:** É fundamental a implementação de políticas para garantir a assistência aos pacientes sintomáticos e reabilitação para aqueles que desenvolvem AC, assim como para reduzir as desigualdades sociais que são determinantes para transmissão do CHIKV.

**Palavras-Chaves:** Chikungunya. Coorte. Fatores de risco. Artralgia crônica. Qualidade de vida. Saúde mental



ANJOS, Rosângela Oliveira. **Incidence, risk factors for symptomatic infection and for chronic arthralgia post Chikungunya virus infection and its impact on quality of life and mental health: a population-based cohort study.** 2023. 138 f. il. Tese (Doutorado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2023

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Little is known about the natural history of Chikungunya virus (CHIKV) infection and the factors associated with infection and chronic arthralgia (CA). **AIMS:** To estimate the attack rate and transmission dynamics of CHIKV in the first year after the introduction of the virus in Salvador and during the second epidemic period between 2019-2020, to identify risk factors for infection, illness and for the maintenance of CA after infection, and to estimate the impact of the disease for quality of life, physical activity and mental health. **METHODS:** Between 2014-2017, we conducted a retrospective cohort study to identify CHIKV infections in Pau da Lima, Salvador, Brazil. This cohort consisted of 652 participants aged 5 years or older, who are part of a cohort for the detection of leptospira sp infection and had serum samples collected in all half-yearly surveys carried out from 2014 onwards (period prior to the arrival of CHIKV in Salvador). Between Nov/16-Feb/17, participants consented to have these samples tested for the presence of IgG antibodies against CHIKV. In 2019, a new cohort of 606 participants aged 6 months or older was recruited in the same neighborhood. The cohort was followed by annual serosurveys between 2019-2022 to detect IgM/IgG antibodies against CHIKV, and biweekly telephone contacts to identify participants with fever and skin rash, which were investigated by RT-PCR and IgM to CHIKV. During telephone contacts and surveys of 2020 and 2022, participants who reported arthralgia in the period of infection detection were interviewed about the duration of arthralgia. Multiple Poisson regression with robust variance and adjustment for household aggregation of participants was used to identify risk factors for CHIKV infection, illness and CA. Validated instruments were applied to assess the impact of CA on physical activity, quality of life and mental health. **RESULTS:** The first CHIKV infections were observed between Feb-Apr/2015 and Aug-Nov/2015, with incidence of 10.7%. The cumulative attack rate 1 year after virus introduction was 13.3%. In the cohort starting in 2019, the initial seroprevalence was 11.4% and 226 (49.6%) incident infections were identified between 2019-2020; only 12 (5.8%) new infections were identified in 2021 and 13 (7.1%) in 2022. Fever or arthralgia was reported by 86.3% of infected participants. Risk factors for CHIKV infection between 2019-2020 were age  $\geq 60$  years, per capita household income below US\$ 1.90/day and living on an unpaved street. History of musculoskeletal disease was the only independent risk factor for symptomatic infection. AC frequency was 23.1%. The risk of CA was higher with age and in those with diabetes. Those who developed CA had worse scores in the physical domain of quality of life, in the assessment of mental health and greater impact of health on daily activities. **CONCLUSION:** It is essential to implement policies to ensure care for symptomatic patients and rehabilitation for those who develop CA, as well as to reduce social inequalities that serve as determinants of CHIKV transmission.

**Keywords:** Chikungunya. Cohort. Risk factor. Chronic arthralgia. Quality of life. Mental health.

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA</b>	11
2	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	14
2.1	<b>Vírus Chikungunya</b>	14
2.2	<b>Epidemiologia da Chikungunya</b>	15
2.2.1	Chikungunya no mundo	15
2.2.2	Chikungunya no Brasil	16
2.2.3	Chikungunya na Bahia	17
2.2.4	Chikungunya em Salvador	19
2.2.5	Incidência e fatores de risco para infecção pelo CHIKV	20
2.2.6	Incidência e fatores de risco para cronificação da artralgia	21
2.3	<b>Patogênese da infecção pelo CHIKV</b>	22
2.4	<b>Manifestações clínicas</b>	23
2.5	<b>Impacto da Chikungunya na saúde mental, qualidade de vida, nível de atividade física e produtividade</b>	25
2.6	<b>Diagnóstico laboratorial CHIKV</b>	26
3	<b>OBJETIVOS</b>	28
3.1	<b>Objetivos geral</b>	28
3.2	<b>Objetivos específicos</b>	28
4	<b>ARTIGOS 1 - Dynamics of Chikungunya virus transmission in the first year after its introduction in Brazil: A cohort study in an urban community</b>	29
5	<b>ARTIGOS 2 - Incidence and risk factors for Chikungunya virus symptomatic infection in a community of Salvador, Brazil: A prospective cohort study</b>	50
6	<b>ARTIGOS 3 - Risk factors for post-Chikungunya chronic arthralgia and its impact on quality of life and mental health: a prospective community-based cohort study</b>	72
7	<b>DISCUSSÃO</b>	90
8	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	100
	<b>REFERÊNCIAS</b>	101
	<b>APÊNDICES</b>	114

## 1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Em setembro de 2014, foram identificados os primeiros casos de Chikungunya no Brasil, nos estados da Bahia e do Amapá. Os casos registrados foram atribuídos às linhagens Centro Sul Africana (ECSA) e Asiática, respectivamente (NUNES et al., 2015; TEIXEIRA et al., 2015). Desde a introdução no país, o vírus Chikungunya (CHIKV) se disseminou rapidamente e em 2016 atingiu o pico de transmissão, com 277.882 casos prováveis notificados. Embora todos os estados brasileiros tenham registrado casos de Chikungunya, os mais atingidos foram os das regiões Norte e Nordeste (BRASIL, 2017).

Na Bahia, os anos com maior número de casos foram 2016 e 2020, com 53.135 (incidência de 347 casos por 100 mil habitantes) e 47.022 casos registrados (incidência de 311 casos por 100 mil habitantes), respectivamente (BAHIA, 2017; BAHIA, 2023). Em Salvador, os primeiros casos de Chikungunya também foram identificados em 2014. Em 2015, foram notificados 1.332 casos, o que representa uma incidência de 42,2 casos por 100 mil habitantes. Nos anos seguintes foi observada uma redução progressiva no número de casos (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAUDE, 2018; DATASUS, 2022b). No entanto, em 2019 e 2020, o município registrou os maiores números de casos desde a introdução do vírus, com 4.252 e 12.827 casos suspeitos registrados, respectivamente (DATASUS, 2022b). Nos anos seguintes, foi observado novo decréscimo do número de casos, com apenas 507 e 458 casos suspeitos notificados em 2021 e 2022, respectivamente (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAUDE, 2023).

Estudos realizados nas cidades de Riachão do Jacuípe-Ba, em 2015 e 2016, Feira de Santana-Ba, em 2015, Salvador - BA, em 2017, Juazeiro do Norte-Ce e Rio de Janeiro-RJ, em 2018, encontraram prevalências de anticorpos contra o CHIKV que variaram de 11,8% a 57,1% (ANJOS et al., 2020; BARRETO et al., 2020; CUNHA et al., 2017; DIAS et al., 2018; PÉRISSÉ et al., 2020). Na região Nordeste, um estudo demonstrou que a prevalência de infecção pelo vírus Zika era de 63,3%, no ano seguinte a introdução do vírus (MARTINS NETTO et al., 2017). De acordo com Fuller, Calvet e Nielsen-Saines (2017) a co-circulação de arbovírus e a competição pelo mesmo vetor são fatores que podem impactar a dinâmica de transmissão viral (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, outros fatores podem influenciar na dinâmica de transmissão dos arbovírus, como a imunidade coletiva produzida pelas infecções e as condições climáticas e ambientais que

podem impactar no nível de infestação vetorial, como temperatura, precipitação e presença de criadouros do mosquito.

As manifestações clínicas da chikungunya costumam aparecer após período médio de 2 a 6 dias de incubação do vírus no organismo (SUHRBIER; JAFFAR-BANDJEE; GASQUE, 2012; RUDOLPH et al, 2014). Entre 15 e 80% das pessoas infectadas pelo CHIKV apresentam sintomas (SERGON et al, 2007; SISSOKO et al, 2008; ANJOS et al, 2020; KUAN et al, 2016; CUNHA et al, 2017; DIAS et al, 2018; HENESSEY et al, 2018). As manifestações clínicas mais frequentes são febre, artralgia, dor nas costas, cefaleia e fadiga (SILVA et al., 2018). Apesar da maioria dos casos apresentar evolução benigna, a cronificação da Chikungunya é frequente, sendo relatada em mais de um terço dos pacientes (BERTOLOTTI et al., 2020; MURILLO-ZAMORA et al., 2017; SILVA et al., 2021). A cronificação é caracterizada pela presença de dor articular por mais de noventa dias (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a), tipicamente associada à limitação na realização das atividades cotidianas, com consequente impacto na qualidade de vida dos indivíduos acometidos.

No que se refere aos fatores associados à infecção pelo vírus Chikungunya, estudos realizados em alguns países, inclusive Brasil, têm demonstrado associação entre vulnerabilidade socioeconômica e residência em proximidade de locais com acúmulo de água e infecção pelo CHIKV (ANJOS et al., 2020; BARRETO et al., 2020; KRYSTOSIK et al., 2017; RODRIGUES et al., 2018; SISSOKO et al., 2008). Por outro lado, estudos de coorte têm demonstrado que a presença de anticorpos neutralizantes contra o CHIKV protege contra uma segunda infecção pelo vírus (YOON et al., 2015, 2020). No entanto, investigações sobre os fatores de risco para infecção sintomática são escassas. Uma coorte conduzida com crianças de 2 a 14 anos, na Nicarágua, demonstrou que a taxa de ataque de infecção sintomática foi maior entre as crianças de 11 a 14 anos quando comparada com as mais novas (BALMASEDA et al, 2016).

No que se refere aos fatores de risco para cronificação da Chikungunya, há na literatura dois estudos de coorte realizados no Brasil, que apontam o sexo feminino e idade avançada como fatores de risco para cronificação (MORAES et al., 2020; SILVA et al., 2021). Moraes et al (2021) demonstraram ainda que o histórico de hipertensão, relato de edema e dor retro orbital na fase aguda foram fatores de risco para cronificação. No entanto, ambos os estudos foram realizados com pacientes sintomáticos que buscaram atendimento médico, por isso podem não representar todas as infecções sintomáticas, apenas aqueles mais sintomáticos. Portanto, estudos de coorte de base comunitária são necessários para aprofundar

o conhecimento acerca da frequência de infecções assintomáticas e sintomáticas e para acompanhamento de todos os sintomáticos para investigação dos fatores de risco para cronificação da Chikungunya.

Desta forma, reconhecer a prevalência de infecções prévias e a incidência de infecções por CHIKV, bem como identificar fatores de risco para infecção, para infecção sintomática e para persistência da dor articular permitirão conhecer a magnitude dos surtos e os determinantes para infecção, adoecimento e ocorrência de cronificação, contribuindo para promoção da saúde e prevenção de novos casos. As estimativas de prevalência e incidência também revelarão a proporção de indivíduos que já foram expostos ao CHIKV, permitindo estimar as chances de novos surtos e informar sobre a necessidade de adoção de estratégias de prevenção de novos casos. Por fim, este estudo poderá responder a aspectos importantes sobre a história natural do CHIKV, como a frequência de infecções sintomáticas, o impacto da Chikungunya na qualidade de vida, no nível de atividade física e na ocorrência de transtornos psíquicos comuns, a frequência de cronificação da CHIKV e os fatores de risco para cronificação.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Vírus Chikungunya

O vírus Chikungunya (CHIKV) foi identificado pela primeira vez em 1952 e o primeiro isolado do vírus obtido em 1953, durante um surto de doença febril acompanhada de artralgia e rash cutâneo, no Planalto Makonde, região sudeste da Tanzânia (WEAVER; REISEN, 2010). O nome Chikungunya, significa em dialeto local do país, “aquilo que se curva”, e faz referência à postura fletida que os indivíduos acometidos pela doença costumam adotar, em virtude das dores articulares (ROBINSON, 1955).

O CHIKV é um arbovírus, pertencente à família *Togaviridae*, gênero *Alphavirus*, possui entre 60 e 70 nanômetros de diâmetro, capsídeo icosaédrico e envelope lipídico (THIBERVILLE et al., 2013). Seu genoma é formado por RNA fita-simples, com aproximadamente 12 kilobases 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) (BURT et al., 2017; 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).

Assim como os outros arbovírus, o CHIKV é mantido na natureza predominantemente através da transmissão entre hospedeiros mamíferos, como primatas não humanos, e artrópodes hematófagos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1967; BURT, 2017). Os mosquitos do gênero *Aedes* são os principais vetores do CHIKV (BURT et al., 2017). A transmissão do CHIKV para os hospedeiros mamíferos ocorre através da picada do mosquito infectado (HUANG; HIGGS; VANLANDINGHAM, 2019) e por via transplacentária (transmissão congênita) (BANDEIRA et al., 2016a; LYRA et al., 2016). Além disso, estudos têm sugerido que a transmissão do CHIKV também pode ocorrer por via sexual (BANDEIRA et al., 2016b) e transfusional (APPASSAKIJ et al., 2020).

## 2.2 Epidemiologias da Chikungunya

### 2.2.1 Chikungunya no mundo

Estudos filogenéticos demonstraram que o vírus Chikungunya teria surgido há mais de 500 anos na África, e que a partir de uma linhagem comum teria se subdividido em duas linhagens distintas, denominadas África ocidental e leste centro sul Africana (ECSA) (VOLK et al., 2010). O ECSA, após atingir a Ásia, teria mantido circulação neste continente e dado origem a uma nova linhagem distinta, a Asiática (VOLK et al., 2010). Apesar disto, os primeiros casos confirmados de Chikungunya em humanos datam de 1952, quando foram obtidos isolados virais de amostras de pacientes durante um surto ocorrido na Tanzânia (SILVA; DERMODY, 2017).

Desde então foram registrados surtos pelo CHIKV em diversas localidades nos continentes Asiático e Africano. Em 1954, 1956 e 1968 surtos de Chikungunya foram registrados nas Filipinas (PIALOUX et al., 2007) e 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).

Em 2004, a linhagem Centro Sul Africana (ECSA) atingiu o Quênia, causando uma das maiores epidemias de CHIKV que se tem registro. Estudo realizado no Quênia 9 semanas após o pico desta epidemia encontrou soroprevalência de anticorpos contra o CHIKV de 75% (SERGON et al., 2008). Do Quênia, o CHIKV se disseminou para as ilhas no Oceano Índico e Sudeste da Ásia, onde posteriormente foi identificado uma nova linhagem do CHIKV, derivada do ECSA, que é denominada linhagem do oceano Índico. Esta linhagem acumula uma mutação adaptativa na proteína E1 que favorece a replicação do vírus nos mosquitos *Aedes albopictus*, sem comprometer a capacidade de replicação nos *Aedes aegypti*. Em 2005, a ilha Reunião, no Oceano Índico, registrou um grande surto por esta nova linhagem do CHIKV que acometeu pouco mais que um quarto da população da ilha (PIALOUX et al., 2007).

Entre 2005 e 2009, houve registro de casos de CHIKV importados, das ilhas do Oceano Índico (Reunião, Comoros, Madagascar) e da Índia, na França, Alemanha, Suíça, Noruega, Reino Unido, Bélgica, Espanha e República Tcheca. Apenas em 2006 mais de 1000 casos foram reportados na Europa Ocidental (THIBERVILLE et al., 2013). Além disso, foram registrados casos autóctones de Chikungunya na Itália, em 2007 e 2017, e na França, em 2010

e 2014 (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2020). Entre 2006 e 2011, também foram registrados casos importados de Chikungunya na América do Norte, Canadá, Guiana Francesa, Brasil, Nova Caledônia, Martinica, Guadalupe e Austrália (THIBERVILLE et al., 2013). Em 2013, foram registradas as primeiras infecções autóctones pelo vírus Chikungunya nas Américas, que se disseminaram e resultaram em epidemias de grandes proporções (HONÓRIO et al., 2015).

### 2.2.2 Chikungunya no Brasil

Em setembro de 2014, foram registrados os primeiros casos de Chikungunya, no Brasil, nos estados do Amapá e Bahia. No Oiapoque, Amapá, norte do país, foi introduzida a linhagem Asiática, a partir do Caribe (NUNES et al., 2015). Já em Feira de Santana, Bahia, região nordeste do Brasil, foi identificada a linhagem ECSA, que foi trazido a partir de um viajante vindo de Angola (TEIXEIRA et al., 2015). Esta foi a primeira vez em que a linhagem ECSA foi associada a surtos nas Américas (NUNES et al., 2015). Desde então, o vírus Chikungunya se dispersou pelo Brasil, tendo sido registrado, ao final de 2014, aproximadamente 3.200 casos suspeitos de Chikungunya (BRASIL, 2015).

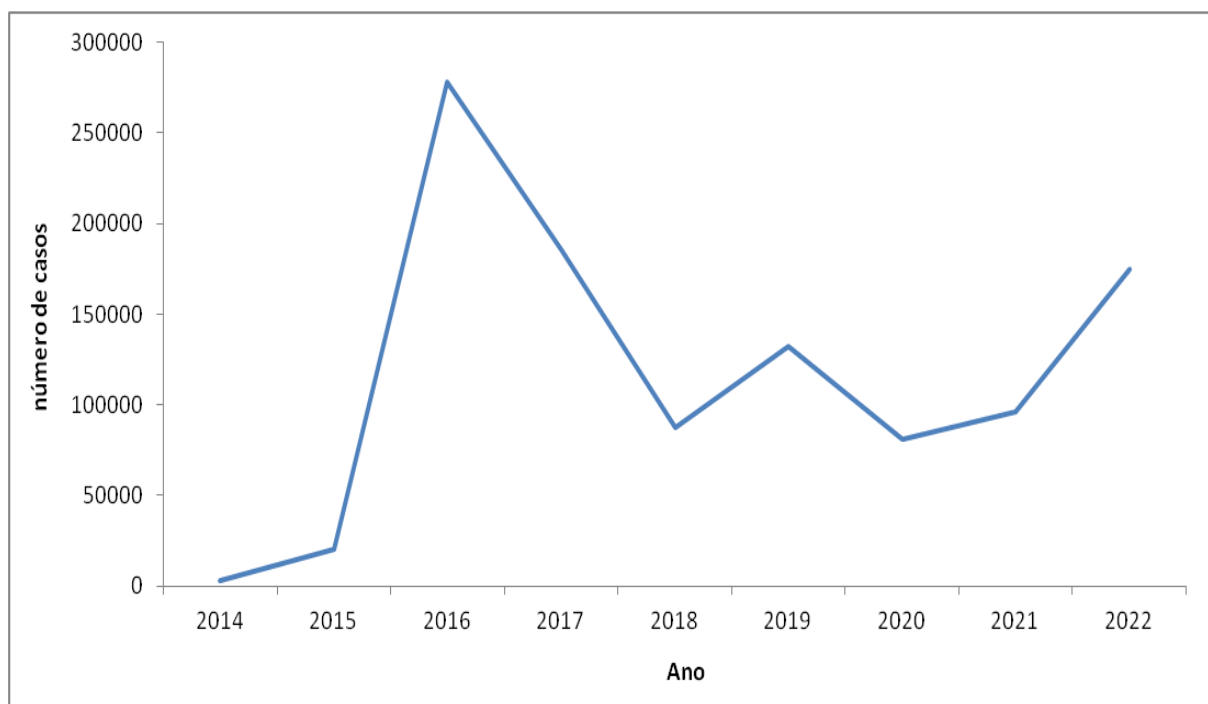
Nos anos seguintes, o número de casos notificados de CHIKV cresceu significativamente no país. Em 2015, foram registrados 20.661 casos suspeitos e 3 óbitos por Chikungunya, em 11 estados brasileiros (BRASIL, 2016), e em 2016, os números saltaram para 277.882 casos prováveis e 216 óbitos por Chikungunya. Este foi o período com o maior número de casos notificados no país. A esta altura já havia registro de casos de Chikungunya em todos os estados brasileiros, sendo os das regiões Norte e Nordeste os mais atingidos (BRASIL, 2017b).

Em 2017, foram registrados 185.593 casos suspeitos e 192 óbitos por Chikungunya no Brasil. As regiões do país com maior incidência de casos foram Nordeste e Norte, com 217,0 e 78,1 casos por 100 mil habitantes, respectivamente (BRASIL, 2018). Já em 2018, foram registrados 87.687 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).

Em 2019, houve novo aumento nos números, com 132.205 casos suspeitos notificados. As regiões com maior incidência foram a sudeste (104,6 por 100 mil habitantes) e nordeste (59,4 por 100 mil habitantes) (BRASIL, 2020). Em 2020, foram 82.419 casos suspeitos notificados, e as regiões nordeste e sudeste se mantiveram apresentando as maiores



incidências 103,4 casos/100 mil habitantes e 24,1 casos/100 mil, respectivamente (figura 1) (BRASIL,2021). Em 2021 e 2022, foram 95.852 e 174.517 casos prováveis, incidência de 44,9 e 81,8 casos por 100 mil habitantes, respectivamente, e região Nordeste se manteve apresentando as maiores incidências (115,2 casos por 100 mil habitantes em 2021 e 257,4 em 2022) (BRASIL, 2021; BRASIL, 2023) A partir de 2020, com a emergência da pandemia pelo SARS-CoV-2, os esforços do sistema de saúde foram voltados para a detecção, tratamento e isolamento dos casos de COVID-19, com isso é possível que casos de Chikungunya não tenham sido detectados, contribuindo para imprecisão dos dados.



**Figura 1** - Distribuição temporal dos casos prováveis de Chikungunya registrados no Brasil de acordo com dados dos boletins epidemiológicos do Ministério da Saúde.

**Fonte:** Elaborada pela autora.

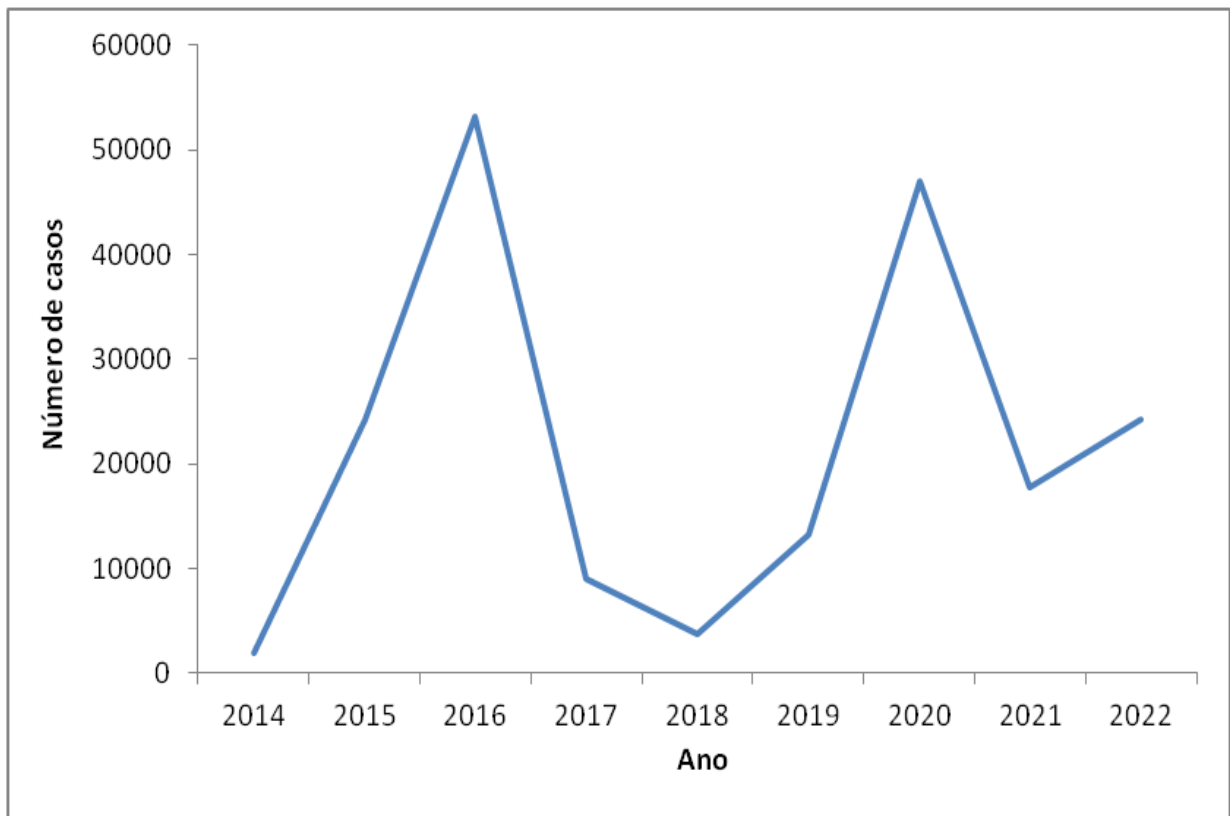
### 2.2.3 Chikungunya na Bahia

Como referido anteriormente, os primeiros casos de Chikungunya na Bahia foram registrados em setembro de 2014, em Feira de Santana. Entre 17 pacientes com sintomatologia compatível com a doença e amostras de sangue inicialmente enviadas para investigação, 14 foram confirmados por diagnóstico laboratorial e 3 foram descartados (BAHIA, 2014). Ainda em setembro, foram identificados casos de Chikungunya em outros nove municípios baianos e no final do mês 722 casos tinham sido registrado na Bahia, a maioria em Feira de Santana (83,9%), Riachão do Jacuípe (13,7%) e Salvador (1,4%)

(BAHIA, 2014). Em dezembro de 2014, já se somavam 1.881 casos autóctones notificados (BRASIL, 2015).

Em 2015, foram 24.304 casos suspeitos de Chikungunya notificados na Bahia, o que representa uma incidência de 161 casos por 100 mil habitantes (BAHIA, 2016). No ano seguinte, 2016, assim como no Brasil, a Bahia registrou o maior número de casos de Chikungunya em um ano, totalizando 53.135 casos suspeitos e incidência de 347 casos por 100 mil habitantes (BAHIA, 2017).

Este período foi seguido por um período de redução no número de casos notificados, tendo sido registrado 9.014 casos suspeitos (incidência de 60,9 casos por 100 mil habitantes), em 2017 (BRASIL, 2019), e 3.808 (incidência de 25,7 casos por 100 mil habitantes), em 2018 (BAHIA, 2019). Porém, nos últimos anos vem sendo observado aumento no número de casos de Chikungunya na Bahia. Em 2019, 2020 e 2021 foram registrados 13.243, 47.022 e 17.720 casos prováveis de Chikungunya, respectivamente (DATASUS, 2022a). Em 2022, foram 18.351 casos prováveis notificados (BAHIA, 2023).



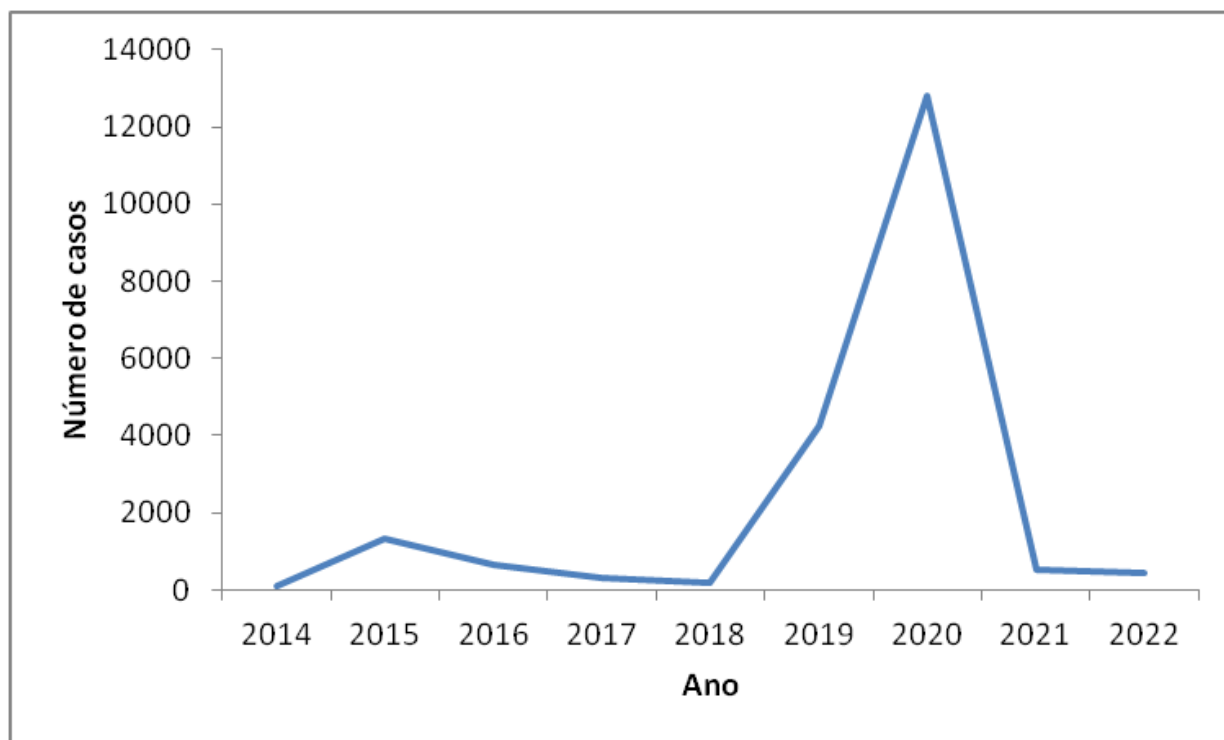
**Figura 2** - Distribuição temporal dos casos prováveis de Chikungunya registrados na Bahia de acordo com dados dos boletins epidemiológicos da Secretaria Estadual de Saúde e DATASUS.

**Fonte:** Elaborada pela autora.

#### 2.2.4 Chikungunya em Salvador

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 em residentes de Salvador, dos quais 04 (4%) foram confirmados laboratorialmente, 32 (33%) descartados e 61 (63%) aguardavam resultados laboratoriais. Dos casos confirmados pela Secretaria Municipal de Saúde, todos foram importados, pois os locais prováveis de infecção foram os municípios de Feira de Santana e Riachão do Jacuípe (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2015).

Nos primeiros quatro anos após a introdução do Chikungunya no Brasil, a transmissão do CHIKV na cidade parece ter sido restrita. Em 2015, ano em que houve maior casuística, foram registrados 1.332 casos suspeitos, com incidência de 46,6 casos por 100 mil habitantes (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2018). Nos anos que seguiram houve redução no número de casos notificados: 657, 305 e 179 casos em 2016, 2017 (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2018) e 2018, respectivamente. (DATASUS, 2022b). No entanto, a partir de 2019, houve um novo aumento no número de casos, sendo registrados mais casos que nos primeiros quatro anos após a introdução do vírus. Em 2019, foram notificados 4.252 casos suspeitos e em 2020, foram registrados 12.827 casos prováveis de Chikungunya, o que representa uma incidência de 444,3 casos por 100 mil habitantes em 2020 (DATASUS, 2022b). Em 2021 e 2022, segundo dados da secretaria municipal de saúde foram registrados apenas 507 e 458 casos suspeitos de Chikungunya em Salvador, respectivamente (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAUDE,2023).



**Figura 3** - Distribuição temporal dos casos prováveis de Chikungunya registrados em Salvador de acordo com dados dos boletins epidemiológicos da Secretaria Municipal de Saúde e DATASUS.

**Fonte:** Elaborada pela autora.

### 2.2.5 Incidência e fatores de risco para infecção pelo CHIKV

Estudos de coorte com o objetivo de estimar a incidência e os fatores de risco para infecção pelo CHIKV são escassos. No Brasil, este é o primeiro estudo de base populacional com estes objetivos. Entre 2012 e 2013, foi conduzido um estudo longitudinal que acompanhou indivíduos saudáveis, a partir de 6 meses de idade, nas Filipinas, e avaliou a incidência de infecção subclínica e clínica. Os participantes tiveram amostras de soro coletadas no momento da inclusão no estudo e 12 meses depois. Além disso, contatos telefônicos semanais e/ou visita domiciliar foram realizados para detecção de episódios febris e coleta de amostra de soro dos indivíduos sintomáticos. Foi definida como infecção clínica o relato de febre com RT-PCR CHIKV positivo ou ELISA IgM CHIKV positivo nas amostras agudas e/ou convalescente com aumento dos níveis de IgM ou aumento  $\geq 4$  vezes nos títulos de IgG contra CHIKV em amostras pareadas. Indivíduos que tiveram título de PRNT menor que 10 na linha de base do estudo e apresentaram aumento  $\geq 8$  vezes no título de PRNT nas amostras coletadas no inquérito de seguimentos (12 meses após) sem relato de doença febril no período foram classificados como infecção subclínica. Neste estudo a incidência de infecção pelo CHIKV foi 12,2 por 100 pessoas-ano e a incidência de infecção subclínica foi

4,6 vezes a incidência de infecção sintomática (10,0 versus 2,2 casos por 100 pessoas ano, respectivamente). A incidência de infecção sintomática, por 100 pessoas-ano, foi maior nas faixas etárias de 6 meses a 5 anos (3,23; IC95%:1,23-7,08) e de 6 a 15 anos (4,23; IC95%: 1,99-7,98) quando comparado com os grupos de 16 a 30 anos (1,13; IC95%:0,23-3,63), 31 a 50 anos (1,8; IC95%:0,50-4,81) e maiores de 50 (0,55; IC95%:0,05-2,59). Já a incidência de infecção subclínica foi maior de 6 a 15 anos (12,68; IC95%:8,33-18,55), 31 a 50 anos (12,63; IC95%:8,05-18,94) e de 16 a 30 anos (11,32; IC95%:7,13-17,14) em comparação com o grupo de 6 meses a 5 anos (6,46; IC95%:3,32-11,47) e maiores de 50 (6,66; IC95%:3,64-11,28) (YOON et al., 2015).

Em outra coorte conduzida entre 2014 e 2016, na Nicarágua, com crianças entre 2 e 15 anos, a incidência de infecção pelo CHIKV durante a primeira epidemia (2014-2015) foi 61,1 por 1000 pessoas ano e 218,1 por 1000 pessoas ano, na segunda epidemia (2015-2016). A incidência de infecção sintomática foi de 27,3 e 142,2 casos por 1000 mil pessoas-ano na primeira e na segunda epidemia, respectivamente. O risco de infecção e de desenvolvimento de sintomas foi maior entre as crianças mais velhas (BALMASEDA et al., 2016; GORDON et al., 2018).

Outros fatores associados a infecção têm sido identificados, como vulnerabilidade socioeconômica (medida pela renda, escolaridade, condições de moradia) e maior idade também entre adultos (ANJOS et al., 2020; BONIFAY et al., 2017; KRYSTOSIK et al., 2017; RODRIGUES et al., 2018; SISSOKO et al., 2008). No entanto, não há consenso na literatura em relação à associação entre sexo e infecção pelo CHIKV, sendo possível encontrar estudos que demonstrem maior risco de infecção entre homens (WEI ANG et al., 2017), entre mulheres (RODRIGUES et al, 2018; DIAS et al,2018) e até mesmo a ausência de associação (ANJOS et al., 2020; Cunha et al, 2017).

## 2.2.6 Incidência e fatores de risco para cronificação da artralgia

Estudos de coorte também têm sido conduzidos para investigar a frequência e os fatores de risco para cronificação da Chikungunya, inclusive no Brasil. Nestes estudos a frequência de cronificação da artralgia tem variado entre 20% e 70% (GÉRARDIN et al., 2013; HUIITS et al., 2018; MURILLO-ZAMORA et al., 2017; SCHILTE et al., 2013; VAN GENDEREN et al., 2016). A maioria dos estudos têm demonstrado que idade avançada, sexo feminino, presença de comorbidades (principalmente as musculo esqueléticas) contribuem para maior risco de cronificação (MORAES et al., 2020; SILVA et al., 2021).

Chow et al (2011) acompanhou por aproximadamente 3 meses, 30 casos confirmados de Chikungunya que tinham sido hospitalizados em Cingapura, para avaliar os níveis de mediadores imunológicos no sangue dos infectados de acordo com a fase da doença. As coletas de amostra foram realizadas em 4 fases da doença: aguda, convalescente inicial, convalescente tardia e crônica. Foi demonstrado que os indivíduos com persistência da artralgia apresentaram elevados níveis de IL-6 e GM-CSF quando comparado com controles saudáveis e com indivíduos que se recuperaram da Chikungunya e que os níveis de Eotaxin e HGF estavam reduzidos em comparação com aqueles que se recuperaram (CHOW et al., 2011).

Estudo conduzido por Jacob-Nascimento et al (2021) avaliou se biomarcadores específicos presentes no soro eram capazes de predizer risco de desenvolvimento de doença crônica. Foi demonstrado que os indivíduos que evoluíram com cronificação da artralgia apresentaram maiores níveis de CXCL8 quando comparado com aqueles que não cronificaram (JACOB-NASCIMENTO et al, 2021).

### **2.3 Patogênese da infecção pelo CHIKV**

Através da picada do *Aedes* infectado, o CHIKV é introduzido no organismo do hospedeiro. A partir daí, o vírus pode invadir fibroblastos e macrófagos presentes na pele e começar a se replicar. Em seguida, o vírus pode alcançar 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 e baço (BURT et al., 2017; LUM; NG, 2015).

A saliva do *Aedes* parece ter importante papel na patogênese da Chikungunya. Estudos em modelos animais demonstraram que a inoculação do vírus com saliva levou a doença mais grave que quando inoculado sem saliva (HUANG; HIGGS; VANLANDINGHAM, 2019). Isto, segundo os autores, porque a saliva teria propriedades capazes de facilitar o repasto sanguíneo e de alterar a resposta imune do hospedeiro e contribuir para a replicação e disseminação viral. Estudo realizado com camundongos imunocompetentes demonstraram que a resposta de interferon tipo 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; LECUIT, 2015). Estes resultados sugerem que o

padrão de resposta imune do hospedeiro também parece ter influência sobre o desfecho da infecção.

De acordo com Chow (2011), na fase inicial da infecção, as manifestações clínicas são reflexo da carga viral (viremia) e da resposta imune inata, que acarreta elevação nos níveis de inúmeras citocinas pró-inflamatórias. Neste estudo, aqueles que tinham Chikungunya apresentaram elevação nos níveis de IFN $\alpha$ , IL-1Ra, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12 e IL-15, IP-10, MCP-1 quando comparado com indivíduos saudáveis. Entre os indivíduos com elevada carga viral, os níveis de IFN $\alpha$  se elevaram mais precocemente que entre aqueles com baixa carga viral. O estudo evidenciou ainda que indivíduos com alta carga viral apresentavam elevação nos níveis de proteína C reativa, linfopenia, neutrofilia e baixos níveis de monócitos na fase aguda (CHOW et al., 2011).

Jacob-Nascimento et al (2021) evidenciou que os indivíduos com Chikungunya aguda, quando comparado com controles saudáveis, apresentaram maiores níveis de CXCL8, CCL2, CXCL9, CCL5, CXCL10, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12 e IL-10. Quando comparado com controles que tinham outras doenças febris aguda que não arbovirose, os indivíduos com Chikungunya apresentaram maiores níveis de CCL2, CCL5 e CXCL10 (JACOB-NASCIMENTO et al, 2021).

Em Singapura, Ng et al (2009) buscou avaliar biomarcadores associados com gravidade da Chikungunya. Chikungunya grave foi definida pela presença de febre alta (temperatura >38,5°C) ou frequência cardíaca superior 100 bpm ou contagem de plaquetas inferior 100X10<sup>9</sup> g/L. Foi observado que os participantes com Chikungunya grave apresentaram aumento nas interleucinas 1 $\beta$  e 6 e redução na RANTES (NG et al., 2009).

## 2.4 Manifestações clínicas da Chikungunya

O período de incubação do vírus Chikungunya pode durar entre 3 e 7 dias, em média. Após esse período os indivíduos podem evoluir de forma sintomática ou assintomática. Estudos sugerem que a frequência de infecção sintomática pelo CHIKV é superior a 70% (SILVA; DERMODY, 2017; WEAVER; LECUIT, 2015). A infecção sintomática pode ser subdividida em três fases, de acordo com o tempo de persistência dos sintomas: aguda, pós-aguda e crônica.

A fase aguda, compreende os primeiros 14 dias após início dos sintomas. É caracterizada pela presença de febre, artralgia e/ou artrite. A febre costuma ser alta e ter início súbito, com duração de até sete dias. A artralgia costuma ser poliarticular e simétrica,

comprometendo principalmente as articulações das mãos, punhos, ombros, joelhos, tornozelos e pés (BRITO et al., 2020). Estudos demonstram que a artralgia está presente em mais de 90% dos casos sintomáticos (PAIXÃO et al., 2018; SILVA et al., 2018). Outras manifestações frequentes nesta fase são edema e rigidez articular, tenossinovite, assim como, mialgia, cefaleia, dor retrorbitaria, rash e prurido (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a).

A fase pós-aguda é caracterizada pela persistência dos sintomas por mais de 14 dias e por até 3 meses. Entre 45% e 75% dos adultos sintomáticos podem evoluir para esta fase da doença. Nesta fase há persistência da poliartralgia e/ou poliartrite, que pode ser associada à tenossinovite e rigidez matinal. 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). Dor neuropática e síndrome do túnel do carpo também são manifestações possíveis nesta fase (BRITO et al., 2020).

A fase crônica é caracterizada pela persistência das manifestações músculo esqueléticas por período superior a 3 meses. Nesta fase, a artralgia pode ser persistente ou recorrente, intensa ou leve, com intensidade semelhante à apresentada nas fases anteriores ou atenuada. As articulações mais acometidas nesta fase são as das mãos, punhos, joelhos e tornozelos. Ombros e região cervical também podem ser acometidos. Edema e rigidez matinal podem estar presentes (BRITO et al., 2020).

Embora a maioria dos casos de Chikungunya tenha uma apresentação clínica bem característica e com evolução benigna, casos atípicos, e de maior gravidade, têm sido relatados, e relacionados com o de excesso de mortalidade observado em regiões afetadas por grandes surtos da doença (CAVALCANTI et al., 2020; ECONOMOPOULOU et al., 2009). Os quadros atípicos podem evoluir com manifestações neurológicas (encefalites, meningoencefalites, convulsão epiléptica e síndrome de Guillain-Barré), oftalmológicas (neurite óptica e retrobulbar papilites, neuroretinite), renais (insuficiência renal), cardiovasculares (miocardites, arritmias, insuficiência cardíaca, infarto) e dermatológicas (manifestações pigmentares, erupções maculopapulares e ulcerações aftosas). Também foram relatadas pneumonia, miosite, rabdomiólise, insuficiência respiratória e hepática, pancreatite, sangramento intestinal e choque (LEMANT et al., 2008; RAJAPAKSE; RODRIGO; RAJAPAKSE, 2010).



## **2.5 Impacto da Chikungunya na saúde mental, qualidade de vida, nível de atividade física e produtividade**

As manifestações musculoesqueléticas decorrentes da infecção pelo CHIKV costumam ser intensas e debilitantes (BRITO et al., 2020). Conseqüentemente, os indivíduos acometidos apresentam declínio na capacidade funcional e produtividade, o que contribui para ocorrência de transtornos mentais e redução na qualidade de vida (BRITO et al., 2020; HOSSAIN et al., 2018). Os indivíduos com cronificação da artralgia frequentemente apresentam dificuldades em atividades cotidianas, como pentear os cabelos, escovar os dentes, vestir-se, alimentar-se e dificuldade de deambulação (SILVA et al., 2021).. Alguns indivíduos relatam ainda perda ou mudança de emprego em decorrência da Chikungunya (SILVA et al., 2021).

Estudo com dados do sistema de notificação de absenteísmo de duas instituições públicas de Fortaleza, demonstrou que, em 2016, essas instituições contabilizaram que os servidores perderam 544 dias de trabalho em decorrência das manifestações clínicas da Chikungunya, em média 20,9 dias por servidor. Em 2017, ano em que foi registrado maior número de casos de Chikungunya em Fortaleza, foram 1154 dias de trabalho perdidos, um aumento de 112% em relação ao ano anterior (BASTOS; ABREU; SILVA JUNIOR, 2018).

Estudo realizado na América Latina estimou que, em 2014, 151.031 anos de vida seriam vividos com deficiência em decorrência de doenças reumática inflamatória crônica pós Chikungunya. Este número é o dobro do estimado para dengue em 2004, o que reforça o potencial incapacitante da Chikungunya (ANDRÉS CARDONA-OSPINA; ALEXANDER DIAZ-QUIJANO; RODRÍGUEZ-MORALES, 2015)

Os estudos que se propuseram a avaliar a qualidade de vida entre os indivíduos acometidos por Chikungunya utilizaram instrumentos variados. Apesar disto, os achados destes estudos convergem e demonstram que a Chikungunya impacta diretamente em todos os domínios avaliados (estado geral, vitalidade, capacidade funcional, dor, saúde mental, aspectos sociais, físicos e emocionais) (COUTURIER et al., 2012; RAMACHANDRAN et al., 2012).

Um estudo realizado no México com indivíduos que tiveram Chikungunya, encontrou que 44% dos participantes apresentavam humor depressivo seis meses após o diagnóstico (MURILLO-ZAMORA et al., 2018). Do mesmo modo, foi observado que a frequência de ansiedade e depressão foi maior entre os indivíduos que apresentaram cronificação da artralgia. Estes indivíduos também referiram com mais frequência: dificuldade de retorno as

atividades de vida diária, ao trabalho e escola, às atividades esportivas e sociais quando comparado com os indivíduos que apresentaram remissão dos sintomas de Chikungunya (COUZIGOU et al., 2018). Embora sejam mais frequentes e intensas nos indivíduos que evoluem com cronificação da doença, estudos tem demonstrado que essas alterações podem estar presente desde a fase aguda da infecção (HOSSAIN et al., 2018).

## 2.6 Diagnóstico laboratorial CHIKV

O diagnóstico laboratorial de infecção pelo CHIKV pode ser realizado por meio de métodos sorológicos, moleculares ou virológicos. Entre as técnicas sorológicas mais utilizadas estão o Imunoensaio enzimático (ELISA) direto, indireto e a imunocromatografia (principal método empregado nos testes rápidos para detecção de anticorpos). Já as técnicas moleculares consistem na detecção de uma sequência de ácidos nucleicos (um fragmento do genoma viral), enquanto a técnica virológica se baseia no isolamento viral.

O ELISA direto é utilizado para detecção de anticorpos ou antígenos. Para detecção de anticorpos, na superfície da placa são fixados com antígeno específico, que irá se ligar ao anticorpo presente na amostra do paciente, caso haja. Em seguida, é adicionado um antígeno conjugado a uma enzima, peroxidase ou fosfatase alcalina, que irá se ligar ao complexo formado pelo anticorpo presente na amostra do paciente e o antígeno presente na placa. Posteriormente, é adicionado um substrato cromogênico que produzirá uma mudança de cor nos poços em que a enzima estiver fixada ao complexo anticorpo-antígeno. Nos poços em que não houver a formação do complexo anticorpo-antígeno, não haverá alteração da cor com a adição do substrato, pois a enzima terá sido eliminada após a etapa de lavagem da placa (VILLAR; MENDONÇA, 2020). Já o ELISA indireto detecta a presença de anticorpos presentes na amostra do paciente por meio da ligação de um anti-anticorpo marcado com uma enzima ao complexo formado pelo anticorpo presente na amostra do paciente o antígeno presente na placa (VILLAR; MENDONÇA, 2020).

Os anticorpos IgM surgem 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. A detecção de soroconversão de anticorpos com uso de amostras de sangue pareadas, sendo a primeira coletada nos primeiros dias após o início dos sintomas e a segunda após 7-10 dias do início dos sintomas, permite inferir que houve uma infecção aguda pelo CHIKV, enquanto a detecção de IgM já na primeira amostra de sangue pode indicar tanto uma infecção aguda, quanto uma infecção recente, em geral ocorrida nos últimos três

meses e a história clínico-epidemiológica é fundamental para apoiar a decisão diagnóstica. Já os níveis de IgG apresentam aumento mais lentamente, podendo ser detectado entre o quarto e décimo dia de início dos sintomas, mais frequentemente após o décimo quarto dia, e pode permanecer detectável por anos, por isso é utilizado para diagnóstico de infecção pregressa (MANIERO et al., 2016).

Entre as técnicas moleculares, a detecção de ácido nucléico pela técnica de reação em cadeia da polimerase precedida de transcrição reversa do RNA (RT-PCR) é a mais utilizada na rotina clínica para diagnóstico de infecção pelo CHIKV. Para detecção do CHIKV, a técnica pode ser realizada em amostras de sangue, saliva e urina (BANDEIRA et al., 2016b; MUSSO et al., 2016), sendo a primeira delas a mais utilizada por apresentar melhores resultados. A recomendação é de que esta técnica seja aplicada em amostras coletadas no período de viremia (em geral, nos primeiros 5-7 dias do início de sintomas) (JOHNSON; RUSSELL; GOODMAN, 2016; SETHURAMAN; JEREMIAH; RYO, 2020).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Identificar fatores de risco para infecção pelo vírus Chikungunya (CHIKV) e o impacto da infecção em residentes de um bairro de Salvador, Bahia

#### **3.2 Objetivos específicos**

1. Estimar a taxa de ataque do surto de Chikungunya no primeiro ano após a introdução do vírus no país;
2. Estimar a prevalência de infecções prévias pelo CHIKV em uma coorte de base populacional em Salvador;
3. Estimar a incidência de infecções sintomáticas e assintomáticas, laboratorialmente confirmadas por CHIKV em uma coorte de base populacional em Salvador;
4. Identificar fatores de risco para infecção por CHIKV;
5. Identificar fatores de risco para infecção sintomática pelo CHIKV;
6. Estimar a frequência de cronificação da Chikungunya;
7. Identificar fatores de risco para cronificação da Chikungunya;
8. Avaliar o impacto da infecção pelo CHIKV sobre o nível de atividade física, qualidade de vida, ocorrência de transtornos mentais comuns e na produtividade geral entre os participantes do estudo.

#### 4 ARTIGOS 1

Serão apresentados três artigos elaborados para responder aos objetivos deste trabalho (conforme descrito na página 28).

O objetivo 1 foi contemplado no artigo “Dynamics of Chikungunya virus transmission in the first year after its introduction in Brazil: A cohort study in an urban community”.

Os objetivos 2 a 5 foram contemplados no artigo “Incidence and risk factors for Chikungunya virus symptomatic infection in a community of Salvador, Brazil: A prospective cohort study”.

Os objetivos 6 a 8 foram contemplados no artigo “Risk factors for post-Chikungunya chronic arthralgia and its impact on quality of life and mental health: a prospective community-based cohort study”.

O artigo 1 foi submetido a Plos Neglected Disease e está na etapa de revisão. Os demais artigos aqui apresentados também serão submetidos para publicação em periódicos internacionais.

## **Dynamics of Chikungunya virus transmission in the first year after its introduction in Brazil: A cohort study in an urban community**

Rosângela O. Anjos<sup>1</sup>, Moyra M. Portilho<sup>1</sup>, Leile Camila Jacob-Nascimento<sup>1</sup>, Caroline X. Carvalho<sup>1</sup>, Patrícia S. S. Moreira<sup>1</sup>, Gielson A. Sacramento<sup>1</sup>, Nivison R. R. Nery Junior<sup>1,2</sup>, Daiana de Oliveira<sup>1</sup>, Jaqueline S. Cruz<sup>1</sup>, Cristiane W. Cardoso<sup>3</sup>, Scott C. Weaver<sup>4</sup>, Uriel D. Kitron<sup>5</sup>, Mitermayer G. Reis<sup>1,6,7</sup>, Albert I. Ko<sup>1,7</sup>, Federico Costa<sup>1,2,7,8,9</sup>, Guilherme S. Ribeiro<sup>1,6\*</sup>

<sup>1</sup> Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Brazil;

<sup>2</sup> Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil;

<sup>3</sup> Secretaria Municipal de Saúde de Salvador, Salvador, Brazil;

<sup>4</sup> World Reference Center for Emerging Viruses and Arboviruses, University of Texas Medical Branch, Galveston, USA;

<sup>5</sup> Emory University, Atlanta, USA;

<sup>6</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil;

<sup>7</sup> Yale University, New Haven, USA;

<sup>8</sup> University of Liverpool, Liverpool, UK;

<sup>9</sup> Lancaster University, Lancaster, UK.

\*Corresponding author

E-mail: guilherme.ribeiro@fiocruz.br (GSR)

## **Abstract**

**Background:** The first Chikungunya virus (CHIKV) outbreaks during the modern scientific era were identified in the Americas in 2013, reaching high attack rates in Caribbean countries. However, few cohort studies have been performed to characterize the initial dynamics of CHIKV transmission in the New World.

**Methodology/Principal findings:** To describe the dynamics of CHIKV transmission shortly after its introduction in Brazil, we performed semi-annual serosurveys in a long-term community-based cohort of 652 participants aged  $\geq 5$  years in Salvador, Brazil, between Feb-Apr/2014 and Nov/2016-Feb/2017. CHIKV infections were detected using a CHIKV IgG ELISA. Cumulative seroprevalence and seroincidence were estimated. The first CHIKV infections were identified between Feb-Apr/2015 and Aug-Nov/2015 (incidence: 10.7%) and continued to be detected at low incidence in subsequent surveys (1.7% from Aug-Nov/2015 to Mar-May/2016 and 1.2% from Mar-May/2016 to Nov/2016-Feb/2017). The cumulative seroprevalence in the last survey reached 13.3%. It was higher among those aged 30-44 and 45-59 years (16.1% and 15.6%, respectively), compared to younger (12.4% and 11.7% in  $<15$  and 15-29 years, respectively) or older (10.3% in  $\geq 60$  years) age groups, but the differences

were not statistically significant. The cumulative seroprevalence was similar between men (14.7%) and women (12.5%). Yet, among those aged 15-29 years, men were more often infected than women (18.1% vs. 7.4%, respectively,  $P = 0.01$ ), while for those aged 30-44, a non-significant opposite trend was observed (9.3% vs. 19.0%, respectively,  $P = 0.12$ ).

**Conclusions/ Significance:** Unlike observations in other settings, the initial spread of CHIKV in this large urban center was limited, leaving a high proportion of the population susceptible to further outbreaks. Additional investigations are needed to elucidate the factors driving CHIKV spread dynamics, including understanding differences with respect to dengue and Zika viruses, in order to guide prevention and control strategies for coping with future outbreaks.

### **Keywords**

Chikungunya virus. Cohort study. Serological survey. Incidence. Prevalence.

## **Author Summary**

The Chikungunya virus (CHIKV) was introduced to the Americas in 2013, causing large outbreaks that rapidly affected a substantial portion of the population in several countries. The virus was first detected in Brazil in 2014 and has since spread across the country. However, prospective studies have not been performed to investigate the force of CHIKV transmission shortly after its introduction in Brazil. To fill this gap, we followed 652 participants through a series of six semi-annual serological surveys from Feb/2014 to Feb/2017 in Salvador, Brazil, a city that has been an epicenter of *Aedes aegypti*-transmitted arbovirus epidemics. As the study started before the detection of CHIKV in Brazil, we were able to estimate the proportion of participants who became infected between each of the surveys by detecting the appearance of CHIKV IgG antibodies. We found that CHIKV transmission was higher between Feb-Apr/2015 and Aug-Nov/2015, when 10.7% of the participants were infected. However, unlike in other American countries, the transmission was limited, with >85% of the participants still susceptible to infection ~1.5 years later. Given the difference in the speed of CHIKV spread between countries, further studies should investigate which factors influence the intensity of CHIKV transmission, aiming to guide prevention and control strategies for coping with future outbreaks.

## **Introduction**

Chikungunya virus (CHIKV) was first detected in East Africa (in present-day Tanzania) in 1952 [1], but it only emerged as a major public health problem in the current century. In 2004, CHIKV caused an outbreak in Kenya, and from there, it reached the Indian Ocean islands, south and southeast Asia, and even Europe, where it caused small outbreaks in Italy and France [1]. In 2013, the virus established autochthonous transmission in the Caribbean, and in 2014, it was first detected in Brazil [2,3], spreading throughout the country [4,5]. However, the dynamics of CHIKV transmission are still unclear, and several factors may explain the diverse attack rates observed in the different settings where CHIKV was introduced [6-13], such as variations between virus strains and lineages; vector abundance, competence, and control actions; social and behavioral characteristics of the population; research methodology used during investigations (such as the serological test used, the time of survey conduction after CHIKV introduction, and the criteria for selection of the study population), as well as the multiple interactions among these factors.

Salvador was one of the major Brazilian cities initially affected by CHIKV, with the first outbreak peaking in August 2015. Of note, this outbreak was not promptly recognized because attention was directed to an explosive Zika virus (ZIKV) epidemic in the city a few months earlier [14]. Furthermore, a large community-based seroprevalence survey conducted in Salvador between November 2016 and February 2017 suggested that, compared to ZIKV, CHIKV spread had been limited in the city, as less than 12% of the participants had serological evidence of prior CHIKV infection [13]. To further describe the dynamics of CHIKV transmission shortly after its introduction in Salvador, we analyzed semi-annual serosurvey data from a long-term community-based cohort study that followed participants from pre- to post-CHIKV emergence in Brazil.

## **Methods**

### **Study design, setting, and sample**

Since 2003, our research group has conducted prospective cohort studies in the community of Pau da Lima, Salvador, Brazil, to investigate the epidemiology of transmissible diseases, such as leptospirosis, Zika, dengue, and COVID-19 [15-20]. The community, a low-income, highly dense, and underserved urban informal settlement, has been extensively characterized previously [13,15-19,21]. During the longitudinal follow-up performed between Nov/2016-



Feb/2017, we obtained written informed consent and/or assent of 654 cohort members  $\geq 5$  years old who had participated in the last six consecutive semi-annual cohort follow-up surveys to assess whether they developed CHIKV IgG antibodies over this period. The surveys were performed in Feb-Apr/2014, Aug-Nov/2014, Feb-Apr/2015, Aug-Nov/2015, Mar-May/2016, and Nov/2016-Feb/2017. We also obtained consent to analyze the sociodemographic and medical history data collected through interviews during this and the previous surveys. The period for the first of these surveys was chosen because it preceded the first detection of CHIKV in Brazil. The study was approved by the Research Ethics Committee of Gonçalo Moniz Institute, Oswaldo Cruz Foundation (CAAE 55904616.4.0000.0040 and 35405320.0.1001.5030), the Brazilian National Commission for Ethics in Research (CAAE 17963519.0.0000.0040) and the Institutional Review Board of Yale University (2000031554).

### **Detection of CHIKV infection.**

Before being tested, all serum samples from the cohort participants were stored at  $-20^{\circ}\text{C}$ . Prior CHIKV infection was detected using the CHIKV IgG ELISA from Euroimmun (Luebeck, Germany). Testing was initiated with the sera of participants obtained in the last survey (Nov/2016-Feb/2017), and only those participants with a positive result had the earlier samples (Mar-May/2016) tested. Similarly, those with a positive result in the samples obtained between Mar-May/2016 had the preceding samples (Aug-Nov/2015) tested. We followed this same protocol until all the samples from a given survey were negative. Based on the long-term maintenance of CHIKV IgG antibodies [22,23], we assumed that if a participant had a negative result in a sample obtained in a particular survey, the previously obtained sample would also be negative and did not test the preceding samples. This approach substantially reduced the effort and cost compared to testing the entire collection of sera samples obtained during the six surveys; the final number of tested samples was 877.

### **Data analysis**

During the separation of serum aliquots for testing, we found that 28 participants who had been positive for CHIKV IgG in the last survey (Nov/2016-Feb/2017) did not have any samples available from previous surveys to be tested. To reduce bias in the seroincidence estimates, rather than removing these participants from the analysis, we randomly input a

CHIKV IgG status for the participants with missing data in a given survey, weighting the likelihood of a positive result by the measured seroprevalence in each of the surveys.

We used frequencies or means and standard deviations to characterize study participants' sociodemographic and medical history. These characteristics were compared between those that developed and did not develop a CHIKV infection during follow-up using Poisson regression analysis with robust variance and adjustment for household clustering. A P value <0.05 was used to set a statistically significant difference. As some data may change over time (such as age, years of education, and income), we used the data obtained in the last survey as a standard for these analyses.

The cumulative prevalence of CHIKV IgG antibodies was estimated for each survey by dividing the number of positive participants by the number of participants in the cohort, times 100. The CHIKV seroincidence was estimated for each survey by dividing the number of positive participants in a determined survey by the number of negative participants in the previous survey, times 100. Confidence intervals of 95% (95% CI) for the overall seroprevalences and seroincidence were estimated with adjustment for household clustering. Seroprevalence and seroincidence for each survey were also stratified by sex and age groups and compared using Poisson regression with robust variance and adjustment for household clustering. For the age-stratified analyses, we used the actual age in each survey.

## Results

Of the 654 cohort participants, 394 (60.2%) were women, and the median age was 31.3 (SD: 17.7) years. Participants positive for CHIKV IgG were identified in Nov/2016-Feb/2017 (89 participants), Mar-May/2016 (82 participants; 7 who were positive in Nov/2016-Feb/2017 were negative in this survey), and Aug-Nov/2015 (72 participants; 10 who were positive in Mar-May/2016 were negative in this survey). Two participants were CHIKV IgG-positive in the prior survey (Feb-Apr/2015) and in all the earlier ones, including the first, performed in Feb-Apr/2014, when no CHIKV infection had been detected in Brazil.

Therefore, we decided to test earlier samples from these two participants, obtained in surveys performed in Aug-Nov/2013 and Jan-Apr/2013. Again, they were CHIKV IgG-positive. The mean ELISA absorbance value measured by optical density (OD) for all the tested samples from these two participants was 0.51 (standard deviation (SD): 0.18), substantially lower than the mean value (1.16; SD: 0.30) obtained for all positive samples from the other participants. Based on the lower OD values and the unexpected positivity observed since 2013, we

interpreted that these two participants had false positive CHIKV IgG signals and excluded them from further analysis. Thus, our final cohort comprised 652 participants, of which 87 were considered to have developed CHIKV infection during follow-up.

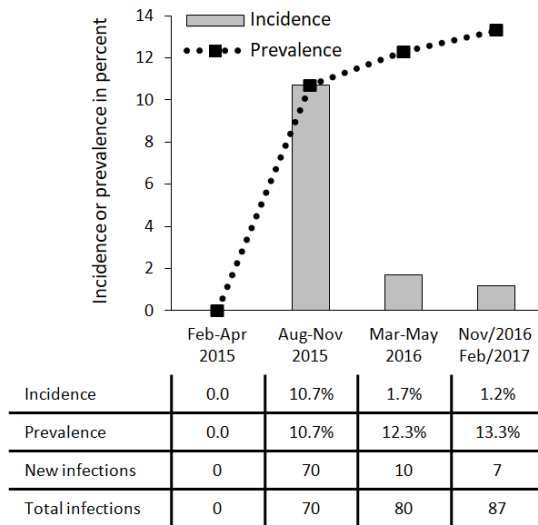
The sociodemographic characteristics of the 87 participants who developed CHIKV infection were not significantly different from those who did not (Table 1). However, those who developed CHIKV infection most often reported having a medical suspicion of Chikungunya, dengue, and Zika, and symptoms compatible with CHIKV infection after 2015, the year of the first CHIKV epidemic in Salvador ( $P < 0.05$ ) (Table 1). The overall frequency in which those infected reported a medical suspicion of Chikungunya since 2015 was 9.2%. The occurrence of fever and arthralgia in the same period was reported by 37.2% and 19.5%, respectively.

CHIKV seroincidence was 10.7% (95% CI: 7.6-13.8%) from Feb-Apr/2015 to Aug-Nov/2015, 1.7% (95% CI: 0.6-2.8%) from Aug-Nov/2015 to Mar-May/2016 and 1.2% (95% CI: 0.1-2.3) from Mar-May/2016 to Nov/2016-Feb/2017 (Fig 1; S1 Table). The seroprevalences of CHIKV IgG were 0.0% in Feb-Apr/2015, followed by 10.7% (95% CI: 7.6-13.8%) in Aug-Nov/2015, 12.3% (95% CI: 9.1-15.5%) in Mar-May/2016, and 13.3% (95% CI: 10.0-16.6%) in Nov/2016-Feb/2017 (Fig 1; S2 Table).

**Table 1. Sociodemographic and self-reported clinical history of study participants according to Chikungunya virus (CHIKV) immune status during follow-up.**

Characteristics	Total participants (N: 652)	CHIKV-uninfected participants (N: 565)	CHIKV-infected participants, according to the follow-up period of infection detection <sup>1</sup>			
			All infections (N: 87)	Infection detected in Aug-Nov/2015 (N: 70)	Infection detected in Mar-May/2016 (N: 10)	Infections detected in Nov/2016-Feb/2017 (N: 7)
Number (%) or mean (SD)						
<b>Sociodemographic</b>						
Female	393 (60.3)	344 (60.9)	49 (56.3)	40 (57.1)	5 (50.0)	4 (57.1)
Mean age, in years	31.3 (17.6)	31.2 (17.8)	32.0 (17.0)	31.5 (17.1)	34.4 (17.5)	33.4 (17.1)
Skin color (n=650)						
Black/Mixed	611 (94.0)	528 (93.8)	83 (95.4)	66 (94.3)	10 (100)	7 (100)
White/Other	39 (6.0)	35 (6.2)	4 (4.6)	4 (5.7)	0	0
Mean monthly household per capita income, in US \$ (n=651) <sup>2</sup>	93.5 (92.7)	96.0 (94.9)	77.4 (74.9)	72.3 (72.6)	101.3 (95.7)	94.4 (66.8)
Years of education <sup>2</sup>						
None	25 (3.8)	20 (3.5)	5 (5.7)	3 (4.3)	1 (10.0)	1 (14.3)
One to five	229 (35.1)	195 (34.5)	34 (39.1)	30 (42.9)	3 (30.0)	1 (14.3)
Six to nine	235 (36.0)	204 (36.1)	31 (35.6)	23 (32.9)	5 (50.0)	3 (42.9)
At least ten	163 (25.0)	146 (25.8)	17 (19.5)	14 (20.0)	1 (10.0)	2 (28.6)
<b>Self-reported medical history</b>						
Medical suspicion of Chikungunya <sup>3</sup>	13 (2.0)	5 (0.9)	8 (9.2)	7 (10.0)	0	1 (14.3)
Medical suspicion of dengue <sup>3</sup>	48 (7.4)	34 (6.0)	14 (16.1)	10 (14.3)	2 (20.0)	2 (28.6)
Medical suspicion of Zika <sup>3</sup>	51 (7.8)	39 (6.9)	12 (13.8)	11 (15.7)	1 (10.0)	0
Symptoms since January 2015						
Fever (n=651) <sup>3</sup>	149 (22.9)	117 (20.7)	32 (37.2)	29 (41.4)	1 (10.0)	2 (28.6)
Arthralgia (n=648) <sup>3</sup>	81 (12.5)	64 (11.4)	17 (19.5)	15 (21.7)	0	2 (28.6)
Fever and arthralgia (n=647) <sup>3</sup>	35 (5.4)	23 (4.1)	12 (13.9)	11 (15.7)	0	1 (14.3)
Myalgia	76 (11.7)	66 (11.7)	10 (11.5)	8 (11.4)	0	2 (28.6)
Skin rash (n=651)	72 (11.1)	60 (10.6)	12 (13.9)	10 (14.5)	0	2 (28.6)
Pruritus (n=650)	74 (11.4)	58 (10.3)	16 (18.4)	14 (20.0)	0	2 (28.6)

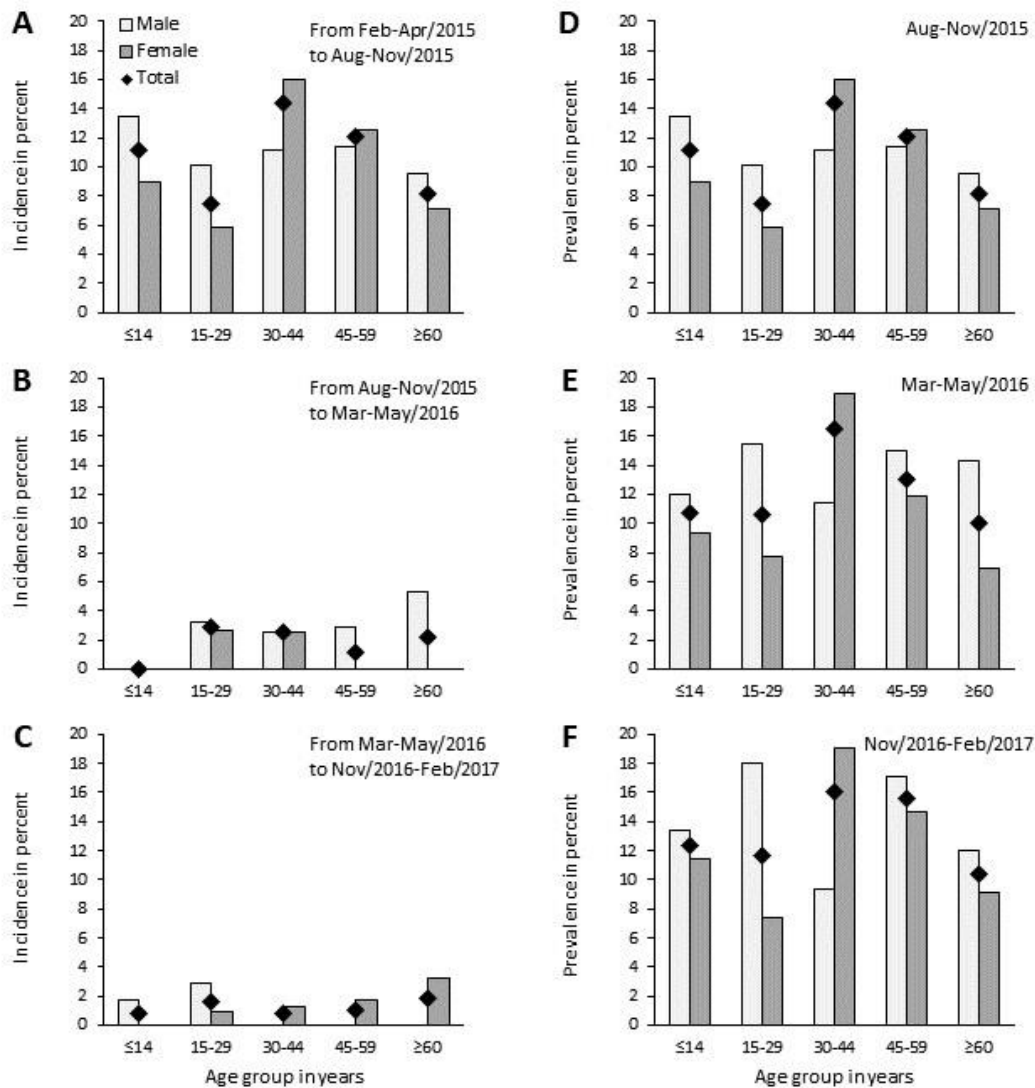
<sup>1</sup> No CHIKV infections were detected in the survey performed in Feb-Apr/2015.<sup>2</sup> Data obtained in the survey performed in Nov/2016-Feb/2017.<sup>3</sup> P value < 0.05 for the comparison between CHIKV-uninfected and CHIKV-infected participants.



**Fig 1. Incidence and prevalence of CHIKV infection, Salvador, Brazil, 2015-2017.**

Note: Incidence was determined by CHIKV IgG seroconversions between consecutive surveys, while prevalence represents the cumulative proportion of participants with CHIKV IgG antibodies in each survey

Fig 2 and S1 and S2 Tables show seroincidence and seroprevalence of CHIKV infection stratified by age and sex. The cumulative seroprevalence of the last survey (Nov/2016-Feb/2017) was higher among those aged 30-44 and 45-59 years old (16.1% and 15.6%, respectively), followed by <15 years (12.4%), 15-29 years (11.7%) and  $\geq 60$  years (10.3%), but the differences were not statistically significant ( $P = 0.63$ ). Cumulative seroprevalences in Nov/2016-Feb/2017 were similar for men and women (14.7% vs. 12.5%, respectively,  $P = 0.38$ ), but among those aged 15-29 years, men were more often infected than women (18.1% vs. 7.4%, respectively, RR: 2.45, 95% CI: 1.21-4.95,  $P = 0.01$ ). A non-significant difference in the opposite direction was observed for those aged 30-44 years (9.3% vs. 19.0%, respectively, RR: 0.49, 95% CI: 0.18-1.30,  $P = 0.15$ ). The low seroincidences precluded testing for an association of age and sex with the risk of CHIKV infection between each survey.



**Fig 2. Incidence and prevalence of CHIKV infection, according to age and sex, Salvador, Brazil, 2015-2017.**

Incidence was determined by CHIKV IgG seroconversions between A) Feb-Apr/2015 and Aug-Nov/2015, B) Aug-Nov/2015 and Mar-May/2016, and C) Mar-May/2016 and Nov/2016-Feb/2017. Prevalence was determined by detecting CHIKV IgG in D) Aug-Nov/2016, E) Mar-May/2016, and F) Nov/2016-Feb/2017.

## Discussion

Most knowledge on the early dynamics of CHIKV transmission in the Americas has been derived from passive case-patient reporting [24-29] or cross-sectional serological surveys [6-9,11-13,26,30-32]. Passive national surveillance systems based on mandatory case reporting have low sensitivity because patients misdiagnosed as having another disease are not reported,

and those less symptomatic may not seek health care [33-35]; the former is especially important for CHIKV infection, which is easily confused with dengue or even Zika [36]. On the other hand, cross-sectional surveys may not distinguish infections that occurred during the outbreak from those that happened afterwards, when endemic transmission ensued. Because we had an ongoing community-based cohort study in Brazil, which underwent dense sampling with semi-annual serosurveys before and after CHIKV was first detected in the country, we had a unique opportunity to examine the initial dynamics of virus spread through a series of six serological surveys performed between 2014 and 2016.

Our study confirmed that the first wave of CHIKV transmission in Salvador occurred in the second half of 2015 [14,36]. It also indicated that this initial outbreak was limited, during which only 10.7% of the study participants were exposed by Aug-Nov/2015. Furthermore, during 2016, after the CHIKV outbreak peak, endemic transmission remained low, with ~3% of those still susceptible becoming infected. By Nov/2016-Feb/2017, ~1.0-1.5 years after the initial CHIKV transmission in Salvador, the cumulative CHIKV seroprevalence in our study population was only 13.3%, similar to the seroprevalence of 11.8% that we found in a large cross-sectional study performed in this same community in Nov/2016-Feb/2017 [13].

The absence of other cohort studies to investigate the early CHIKV transmission in Brazil limits national-level comparisons of the rate of CHIKV spread over time. However, a cohort study initiated before the introduction of CHIKV in Managua, Nicaragua, which followed children 2 to 14 years of age through annual serological surveys, found a small CHIKV epidemic wave between 2014 and 2015 and a second larger one between 2015 and 2016 (incidence rates of 6.1 and 21.8 infections per 100 person-years, respectively) [37]. Although both the Nicaraguan study and ours observed low attack rates in the first year after CHIKV introduction, the virus transmission significantly increased during the following year in Managua, which was a trend we did not observe in our cohort in Brazil.

Furthermore, cross-sectional surveys conducted in the Americas roughly one year after CHIKV introduction found higher attack rates, ranging between 20.0% in a rural area of northeast Brazil [6] to 20.7% in the Saint Martin Island [38], 23.5% in Puerto Rico [8], 27.0% in Ecuador [7], 31.0% in the United States Virgin Islands [31], 32.8% in Nicaragua [10], 41.9% in Martinique [9], 48.1% in Guadeloupe [9], 57.9% in Haiti [11], and 45.7% and 57.1% in two urban areas of northeastern Brazil [12]. These findings suggest that the pattern of CHIKV transmission among naïve populations is diverse and not easily predictable.

We can speculate on possible reasons for the contained transmission of CHIKV seen in Pau da Lima. The co-circulation of other arboviruses, particularly the ZIKV, which caused an

explosive epidemic shortly before the peak of CHIKV transmission in Salvador in 2015 [39-40], may have created an ecological competition between these viruses for the same vector, which might (at least theoretically) contributed to restrict the spread of CHIKV. As a comparison, while we detected that 10.7% of the participants of this study had been exposed to CHIKV by August-November/2015, another survey we conducted in the same period and community found that 73% of participants had been exposed to ZIKV [17].

However, experiments with cultured cells suggest that ZIKV and CHIKV can co-infect and co-replicate without ZIKV interference over CHIKV growth kinetics neither in *Ae. albopictus* nor in *Ae. aegypti* cells [41]. Also, even during major epidemics, infection rates of these vectors rarely exceed 1%, with dual infections even more infrequent. Furthermore, the co-infection of *Ae. aegypti* by CHIKV and ZIKV was shown not to substantially reduce the vector's capacity to be infected or transmit either virus [41-44], but in the real world, a vector is more likely to experience a superinfection (when different viruses sequentially infect it) than a co-infection [45]. Sequential flavivirus infections can result in viral interference (when a primary virus inhibits infection from a secondary virus) in mosquito cell lines [46]. Whether this may also happen in superinfections between ZIKV and CHIKV (or between CHIKV and another mosquito microbiota) remains less clear, but experimental investigations suggest that CHIKV and ZIKV do not compete during sequential infection of *Ae. aegypti* mosquitoes [47]. Another possible explanation for our cohort's low CHIKV attack rate is a potential strengthening of vector control and personal protection actions in response to the ZIKV epidemic in Salvador, which could have reduced the risk of CHIKV transmission. Alternatively, the ZIKV outbreak may have started in a more favorable seasonal period for vector populations than the CHIKV outbreak. However, Chikungunya cases were occurring in Salvador before ZIKV transmission was detected. Moreover, a citywide laboratory-based surveillance study we conducted in Salvador found that CHIKV transmission had been gradually increasing since the first weeks of 2015, being outweighed by the explosive nature of the ZIKV outbreak [14]. Thus, it is unlikely that seasonal fluctuations in the mosquito population or vector control actions have a differential impact on the transmission of these two viruses, as their transmission timeframes overlap. Further investigations are needed to elucidate why ZIKV and CHIKV had different dissemination patterns in the same naïve community and to understand why CHIKV had different spread dynamics in the Americas.

Although not significantly different, we found that the highest CHIKV transmission tended to occur among individuals aged 30-59 years compared to younger or older. Some studies have also observed the same trend [10, 32], while others have shown a higher frequency of CHIKV



antibodies among children [48] or the elderly [9, 38, 49]. Interestingly, we found that the overall cumulative risk of infection was significantly higher for men among those aged 15-29 years and non-significantly higher for women among those aged 30-44 years. Differences in sex- and age-related behavior or body composition may have affected the risk of CHIKV infection by increasing or reducing the likelihood of human-vector interactions. It has been shown that the probability of an individual being bitten by *Ae. aegypti* mosquitoes at home is directly proportional to factors that are correlated with age and sex, such as length of stay at home and body surface area [50] (e.g., adults and men tend to have greater surface area than children and women; children, elderly, and women may spend more time at home than adults and men).

The frequency of symptoms commonly observed during acute CHIKV infection was low among those who developed CHIKV IgG antibodies during follow-up. In addition, less than 10% of infected participants had a clinical suspicion of Chikungunya. These findings may indicate that most of the CHIKV infections in our cohort were inapparent. While it is widely accepted that <15% of CHIKV infections are asymptomatic [1], some studies have found frequencies of inapparent infections >60% in regions where the Asian CHIKV genotype – which is considered less virulent than others [51] – caused outbreaks [32, 52].

In Brazil, both the Asian and the East-Central-South-African (ECSA) CHIKV genotypes have circulated since 2014 [2, 3], but only the ECSA genotype has been detected in northeastern Brazil, where Salvador is located [2, 53, 54]. Although previous cross-sectional studies in this region have also found high frequencies of inapparent infections (ranging from 45.8% to 84.7% [6, 12, 13]), prior medical history data in these studies, as well as in the current one, were obtained between one and one and half years after the period when the infections occurred. Furthermore, during the first peak of CHIKV transmission in 2015, clinicians were not fully aware of the CHIKV outbreak, and CHIKV-infected participants were more commonly suspected to have contracted dengue or Zika rather than Chikungunya [36]. Therefore, recall bias is also a possible cause for the low rate of symptomatic infection. Prospective cohort studies with active surveillance for arboviral symptoms among the cohort members are needed to thoroughly assess the frequency of symptomatic CHIKV infections caused by the ECSA genotype.

Our study has other limitations. It was conducted in only one community in Salvador, and the temporal pattern of CHIKV propagation in the city may not be unique. For example, in May 2017, a focal outbreak of CHIKV was detected in Salvador, mainly affecting a single street, which suggests that localized transmission and spatial heterogeneity may occur in the spread

of CHIKV in a large urban city [54]. However, consistent with current findings, our previous investigations and citywide data on reported Chikungunya cases also found that the initial peak of CHIKV transmission in Salvador occurred after mid-2015 [14, 36] and was followed by a period of low CHIKV transmission that lasted until 2019 [55, 56].

Furthermore, given the peak period of the outbreak, we cannot rule out that some participants with a negative CHIKV IgG test result in the Aug-Nov/2015 survey had already been infected but had not developed IgG antibodies, underestimating the attack rate for the period between Feb-Apr/2015 and Aug-Nov/2015. On the other hand, such infections would be detected in the following period, leading to an overestimation of infections between Aug-Nov/2015 and Mar-May/2016. In addition, some participants did not have one or more serum samples available for testing, and we imputed a value for the presence or absence of CHIKV IgG antibodies. However, the proportion of participants that underwent imputation was <5%, and we used a random imputation based on the expected probability of the test result to obtain a minimally biased value.

Finally, like all serological assays, the one we employ is not error-free. A meta-analysis study showed that the used test has a sensitivity of 95.5% and a specificity of 91.5% [57], which indicates that cross-reactions may be a limitation of the test. However, cross-reactions typically occur when the test is used on serum samples obtained from individuals previously exposed to another virus in the same family. Currently, there is no evidence that other alphaviruses are transmitted in Salvador, although the closely related Mayaro virus occurs in other parts of Brazil, particularly in the Legal Amazon [58].

We previously evaluated the agreement between the assay used and the plaque-reduction neutralization test (PRNT) for CHIKV using sera from 60 Pau da Lima residents. We found no IgG-positive sample among the PRNT-negative ones [13]. Yet, during this study, we found two participants with low levels of CHIKV IgG antibodies in samples collected more than a year before the first identification of CHIKV in Brazil. Although these antibodies likely represent a nonspecific signal, we could not determine whether these individuals had a prior CHIKV or other alphavirus infection while traveling to an area where these viruses circulate.

In summary, our study reports the seroincidence of anti-CHIKV antibodies during the first CHIKV epidemic in Salvador, Brazil. It confirms findings from previous investigations suggesting that the initial spread of CHIKV in this large urban center was limited, both in magnitude and in time. The low incidence and minimal herd immunity levels less than three years after CHIKV introduction place 85% of the population at risk for new outbreaks. This transmission pattern contrasts with most American countries, where larger epidemics were

recorded following the CHIKV introduction. Additional investigations are needed to elucidate better which factors drive CHIKV spread dynamics, as this knowledge can help guide prevention and control strategies for coping with future CHIKV outbreaks.

## Acknowledgments

We want to thank the technical staff who participated in study data collection, sample processing, data management, and regulatory and administrative matters; the community of Pau da Lima for their support for the investigation; and most of all, the study participants.

## Author Contributions

**Conceptualization:** ROA AIK FC GSR

**Data curation:** ROA NRRNJ MGR AIK FC GSR

**Formal analysis:** ROA GSR

**Funding acquisition:** AIK FC GSR

**Investigation:** ROA MMP LCJN CXC PSSM GAS NRRNJ DO JSC MGR AIK FC GSR

**Methodology:** ROA MMP LCJN CXC PSSM GAS NRRNJ DO JSC AIK FC GSR

**Project administration:** ROA GSR

**Resources:** MGR AIK FC GSR

**Supervision:** AIK FC GSR

**Writing – original draft:** ROA UDK GSR

**Writing – review & editing:** ROA MMP LCJN CXC PSSM GAS NRRNJ DO JSC CWC SCW MGR AIK FC GSR

## Funding

This study was supported by the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (grants 400830/2013-2, 440891/2016-7, 421522/2016-0, 311365/2021-3 to G.S.R.); the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel, Brazilian Ministry of Education (grant 88887.130746/2016-00 to G.S.R.); the Research Support Foundation for the State of Bahia (grant FAPESB PET0022/2016 to G.S.R.); the US National Institutes of Health (grants NIAID 5 R01 AI121207, FIC 5 R01 TW009504, FIC 5 R25 TW009338, NIAID 5 U01 AI088752 to A.I.K., and R24 AI AI120942 to SCW); the Wellcome Trust (102330/Z/13/Z to F.C.); gifts from Sendas Family (to A.I.K.); the Yale School of Public Health; the Oswaldo Cruz Foundation; the Federal University of Bahia; and

the Department of Science and Technology, Secretariat of Science, Technology and Strategic Inputs, Brazilian Ministry of Health.

## References

1. Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1231–9. doi:10.1056/NEJMra1406035.
2. Teixeira MG, Andrade AMS, Costa M da CN, Castro JSM, Oliveira FLS, Goes CSB, et al. East/Central/South African Genotype Chikungunya Virus, Brazil, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2015 May;21(5):906–7. doi: 10.3201/eid2105.141727.
3. Nunes MRT, Faria NR, de Vasconcelos JM, Golding N, Kraemer MU, de Oliveira LF, et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. *BMC Med*. 2015 Apr 30;13:102. doi:10.1186/s12916-015-0348-x.
4. Ministério da Saúde (BR). Monitoramento dos casos de dengue, febre de Chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2015. Vol. 47. Available from: <http://scf.cpqam.fiocruz.br/merg/index.php/publicacoes/18-informes-e-boletins-epidemiologicos/186-monitoramento-dos-casos-de-dengue-febre-de-Chikungunya-e-febre-pelo-vi-rus-zika-2015>
5. Fernández-Salas I, Díaz-González EE, López-Gatell H, Alpuche-Aranda C. Chikungunya and zika virus dissemination in the Americas. *Curr Opin Infect Dis*. 2016 Oct;29(5):467–75. doi:10.1097/QCO.0000000000000304.
6. Cunha RV, Trinta KS, Montalbano CA, Sucupira MVF, de Lima MM, Marques E, et al. Seroprevalence of Chikungunya Virus in a Rural Community in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Jan 1;11(1):e0005319. doi: 10.1371/journal.pntd0005319.
7. Chis Ster I, Rodriguez A, Romero NC, Lopez A, Chico M, Montgomery J, et al. Age-dependent seroprevalence of dengue and Chikungunya: inference from a cross-sectional analysis in Esmeraldas Province in coastal Ecuador. *BMJ Open*. 2020 Oct 16;10(10):e040735. doi:10.1136/bmjopen-2020-040735.
8. Simmons G, Brès V, Lu K, Liss NM, Brambilla DJ, Ryff KR, et al. High Incidence of Chikungunya Virus and Frequency of Viremic Blood Donations during Epidemic, Puerto Rico, USA, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2016 Jul;22(7):1221–8. doi: 10.3201/eid2207.160116.
9. Gallian P, Leparc-Goffart I, Richard P, Maire F, Flusin O, Djoudi R, et al. Epidemiology of Chikungunya Virus Outbreaks in Guadeloupe and Martinique, 2014: An Observational Study in Volunteer Blood Donors. *PLOS Negl Trop Dis*. 2017 Jan 12;11(1):e0005254. doi:10.1371/journal.pntd.0005254.

10. Ministerio del Poder Ciudadano para la Salud. Seroprevalencia y tasa de ataque clínica por Chikungunya en Nicaragua, 2014-2015. *Rev Panam Salud Pública*. 2017 Aug 21;41:e59. doi:10.26633/RPSP.2017.59.1.
11. Rogier EW, Moss DM, Mace KE, Chang M, Jean SE, Bullard SM, et al. Use of Bead-Based Serologic Assay to Evaluate Chikungunya Virus Epidemic, Haiti. *Emerg Infect Dis*. 2018 Jun;24(6):995–1001. doi: 10.3201/eid2406.171447.
12. Dias JP, Costa M da CN, Campos GS, Paixão ES, Natividade MS, Barreto FR, et al. Seroprevalence of Chikungunya Virus after Its Emergence in Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2018 Apr;24(4):617–24. doi:10.3201/eid2404.171370.
13. Anjos RO, Mugabe VA, Moreira PSS, Carvalho CX, Portilho MM, Khouri R, et al. Transmission of Chikungunya Virus in an Urban Slum, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jul;26(7):1364–1373. doi:10.3201/eid2607.190846.
14. Cardoso CW, Kikuti M, Prates APPB, Paploski IAD, Tauro LB, Silva MMO, et al. Unrecognized Emergence of Chikungunya Virus during a Zika Virus Outbreak in Salvador, Brazil. *PLOS Negl Trop Dis*. 2017 Jan 23;11(1):e0005334. doi: 10.1371/journal.pntd0005334.
15. Felzemburgh RDM, Ribeiro GS, Costa F, Reis RB, Hagan JE, Melendez AXTO, et al. Prospective Study of Leptospirosis Transmission in an Urban Slum Community: Role of Poor Environment in Repeated Exposures to the *Leptospira* Agent. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 May 29;8(5):e2927. doi: 10.1371/journal.pntd.0002927.
16. Hagan JE, Moraga P, Costa F, Capián N, Ribeiro GS, Wunder EA, et al. Spatiotemporal Determinants of Urban Leptospirosis Transmission: Four-Year Prospective Cohort Study of Slum Residents in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Jan 15;10(1):e0004275. doi: 10.1371/journal.pntd.0004275.
17. Rodriguez-Barraquer I, Costa F, Nascimento EJM, Júnior NN, Castanha PMS, Sacramento GA, et al. Impact of preexisting dengue immunity on Zika virus emergence in a dengue endemic region. *Science*. 2019 Feb 8;363(6427):607–10. doi:10.1126/science.aav6618.
18. Aguilar Ticona JP, Baig H, Nery N, Doss-Gollin S, Sacramento GA, Adhikarla H, et al. Risk of Sexually Transmitted Zika Virus in a Cohort of Economically Disadvantaged Urban Residents. *J Infect Dis*. 2021 Sep 1;224(5):860–864. doi: 10.1093/infdis/jiab001.
9. Fofana MO, Nery N, Ticona JPA, de Andrade Belitardo EMM, Victoriano R, Anjos RO, et al. Structural factors associated with SARS-CoV-2 infection risk in an urban slum setting in Salvador, Brazil: A cross-sectional survey. *PLoS Med*. 2022 Sep 8;19(9):e1004093. doi:

10.1371/journal.pmed.1004093.

20. de Aguiar DF, de Barros ENC, Ribeiro GS, Brasil P, Mourao MPG, Luz K, et al. A prospective, multicentre, cohort study to assess the incidence of dengue illness in households from selected communities in Brazil (2014–2018). *Int J Infect Dis.* 2021 Jul;108:443–453. doi: 10.1016/j.ijid.2021.04.062.

21. Kikuti M, Cunha GM, Paploski IAD, Kasper AM, Silva MO, Tavares AS, et al. Spatial Distribution of Dengue in a Brazilian Urban Slum Setting : Role of Socioeconomic Gradient in Disease Risk. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015 Jul 21;9(7):e0003937. doi: 10.1371/journal.pntd.0003937.

22. Pierro A, Rossini G, Gaibani P, Finarelli AC, Moro ML, Landini MP, et al. Persistence of anti-Chikungunya virus-specific antibodies in a cohort of patients followed from the acute phase of infection after the 2007 outbreak in Italy. *New Microbes New Infect.* 2015 Apr 15;7:23–5. doi:10.1016/j.nmni.2015.04.002.

23. Kam Y-W, Lee WWL, Simarmata D, Harjanto S, Teng T-S, Tolou H, et al. Longitudinal analysis of the human antibody response to Chikungunya virus infection: implications for serodiagnosis and vaccine development. *J Virol.* 2012 Dec;86(23):13005–15. doi:10.1128/JVI.01780-12.

24. Nunes MRT, Faria NR, Vasconcelos JM, Golding N, Kraemer MU, de Oliveira LF, et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. *BMC Med.* 2015 Apr 30;13:102. doi:10.1186/s12916-015-0348-x.

25. Faria NR, Lourenço J, Marques de Cerqueira E, Maia de Lima M, Pybus O, Carlos Junior Alcantara L. Epidemiology of Chikungunya Virus in Bahia, Brazil, 2014-2015. *PLoS Curr.* 2016 Feb 1;8:eurrents.outbreaks.c97507e3e48efb946401755d468c28b2. doi: 10.1371/currents.outbreaks.c97507e3e48efb946401755d468c28b2.

26. Sissoko D, Malvy D, Giry C, Delmas G, Paquet C, Gabrie P, et al. Outbreak of Chikungunya fever in Mayotte, Comoros archipelago, 2005-2006. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008 Aug;102(8):780–6. doi: 10.1016/j.trstmh.2008.02.018.

27. Cauchemez S, Ledrans M, Poletto C, Quenel P, De Valk H, Colizza V, et al. Local and regional spread of Chikungunya fever in the Americas. *Euro Surveill.* 2014 Jul 17;19(28):20854. doi:10.2807/1560-7917.es2014.19.28.20854.

28. Skalinski LM, Dalvi APR, Natividade M, Braga JU, Nascimento Costa M da C, Santana EB, et al. The triple epidemics of arboviruses in Feira de Santana, Brazilian Northeast: Epidemiological characteristics and diffusion patterns. *Epidemics.* 2022 Mar;38:100541. doi: 10.1016/j.epidem.2022.100541.

29. Simião AR, Barreto FK de A, Oliveira R de MAB, Cavalcante JW, Neto ASL, Barbosa RB, et al. A major Chikungunya epidemic with high mortality in northeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019 Oct 3;52:e20190266. doi:10.1590/0037-8682-0266-2019.
30. Cortes-Escamilla A, López-Gatell H, Sánchez-Alemán MÁ, Hegewisch-Taylor J, Hernández-Ávila M, Alpuche-Aranda CM. The hidden burden of Chikungunya in central Mexico: results of a small-scale serosurvey. *Salud Pública Mex*. 2018 Jan- Feb;60(1):63–70. doi: 10.21149/9149.
31. Hennessey MJ, Ellis EM, Delorey MJ, Panella AJ, Kosoy OI, Kirking HL, et al. Seroprevalence and Symptomatic Attack Rate of Chikungunya Virus Infection, United States Virgin Islands, 2014–2015. *Am J Trop Med Hyg*. 2018 Nov;99(5):1321–1326. doi:10.4269/ajtmh.18-0437.
32. Kuan G, Ramirez S, Gresh L, Ojeda S, Melendez M, Sanchez N, et al. Seroprevalence of Anti-Chikungunya Virus Antibodies in Children and Adults in Managua, Nicaragua, After the First Chikungunya Epidemic, 2014–2015. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Jun 20;10(6):e0004773. doi: 10.1371/journal.pntd.0004773.
33. Silva MM, Rodrigues MS, Paploski IA, Kikuti M, Kasper AM, Cruz JS, et al. Accuracy of Dengue Reporting by National Surveillance System, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2016 Feb;22(2):336–9. doi:10.3201/eid2202.150495.
34. Pacheco O, Martínez M, Alarcón Á, Bonilla M, Caycedo A, Valbuena T, et al. [Estimation of underreporting of Chikungunya virus infection cases in Girardot, Colombia, from November, 2014, to May, 2015]. *Biomedica*. 2017 Dec 1;37(4):507–515. doi: 10.7705/biomedica.v37i4.3370.
35. Nunez-Avellaneda D, Tangudu C, Barrios-Palacios J, Salazar MI, Machain-Williams C, Cisneros-Pano J, et al. Chikungunya in Guerrero, Mexico, 2019 and Evidence of Gross Underreporting in the Region. *Am J Trop Med Hyg*. 2021 Oct 30;105(5):1281–1284. doi:10.4269/ajtmh.21-0431.
36. Silva MMO, Tauro LB, Kikuti M, Anjos RO, Santos VC, Gonçalves TSF, et al. Concomitant transmission of dengue, Chikungunya and Zika viruses in Brazil: Clinical and epidemiological findings from surveillance for acute febrile illness. *Clin Infect Dis*. 2019 Sep 27;69(8):1353–1359. doi:10.1093/cid/ciy1083.
37. Gordon A, Gresh L, Ojeda S, Chowell G, Gonzalez K, Sanchez N, et al. Differences in Transmission and Disease Severity Between 2 Successive Waves of Chikungunya. *Clin Infect Dis*. 2018 Nov 13;67(11):1760–1767. doi:10.1093/cid/ciy356.
38. Gay N, Rousset D, Huc P, Matheus S, Ledrans M, Rosine J, et al. Seroprevalence of

- Asian Lineage Chikungunya Virus Infection on Saint Martin Island, 7 Months after the 2013 Emergence. *Am J Trop Med Hyg.* 2016 Feb;94(2):393–396. doi:10.4269/ajtmh.15-0308.
39. Netto EM, Moreira-Soto A, Pedrosa C, Höser C, Funk S, Kucharski AJ, et al. High Zika Virus Seroprevalence in Salvador, Northeastern Brazil Limits the Potential for Further Outbreaks. *mBio.* 2017 Nov 14;8(6):e01390-17. doi:10.1128/mbio.01390-17.
40. Cardoso CW, Paploski IAD, Kikuti M, Rodrigues MS, Silva MMO, Campos GS, et al. Outbreak of Exanthematous Illness Associated with Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses, Salvador, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2015 Dec;21(12):2274–6. doi: 10.3201/eid2112.151167.
41. Göertz GP, Vogels CBF, Geertsema C, Koenraadt CJM, Pijlman GP. Mosquito co-infection with Zika and Chikungunya virus allows simultaneous transmission without affecting vector competence of *Aedes aegypti*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017 Jun 1;11(6):e0005654. doi:10.1371/journal.pntd.0005654.
42. Rodrigues NB, Godoy RSM, Orfano AS, Chaves BA, Campolina TB, Costa BDA, et al. Brazilian *Aedes aegypti* as a Competent Vector for Multiple Complex Arboviral Coinfections. *J Infect Dis.* 2021 Jul 2;224(1):101–108. doi:10.1093/infdis/jiab066.
43. Rückert C, Weger-Lucarelli J, Garcia-Luna SM, Young MC, Byas AD, Murrieta RA, et al. Impact of simultaneous exposure to arboviruses on infection and transmission by *Aedes aegypti* mosquitoes. *Nat Commun.* 2017 May 19;8:15412. doi:10.1038/ncomms15412.
44. Mourya DT, Gokhale MD, Majumdar TD, Yadav PD, Kumar V, Mavale MS. Experimental Zika virus infection in *Aedes aegypti*: Susceptibility, transmission & co-infection with dengue & Chikungunya viruses. *Indian J Med Res.* 2018 Jan;147(1):88-96. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_1142\_17.
45. Brustolin M, Pujhari S, Terradas G, Werling K, Asad S, Metz HC, et al. In Vitro and In Vivo Coinfection and Superinfection Dynamics of Mayaro and Zika Viruses in Mosquito and Vertebrate Backgrounds. *J Virol.* 2023 Jan 31;97(1):e0177822. doi:10.1128/jvi.01778-22.
46. Salas-Benito JS, De Nova-Ocampo M. Viral Interference and Persistence in Mosquito-Borne Flaviviruses. *J Immunol Res.* 2015;2015:873404. doi:10.1155/2015/873404.
47. Magalhaes T, Robison A, Young MC, Black WC, Foy BD, Ebel GD, et al. Sequential Infection of *Aedes aegypti* Mosquitoes with Chikungunya Virus and Zika Virus Enhances Early Zika Virus Transmission. *Insects.* 2018 Dec 1;9(4):177. doi:10.3390/insects9040177.
48. Serگون K, Njuguna C, Kalani R, Ofula V, Onyango C, Konongoi LS, et al. Seroprevalence of Chikungunya virus (CHIKV) infection on Lamu Island, Kenya, October 2004. *Am J Trop Med Hyg.* 2008 Feb ;78(2):333–7.
49. Barreto FK de A, Alencar CH, Araújo FM de C, Oliveira R de MAB, Cavalcante JW,



- Lemos DRQ, et al. Seroprevalence, spatial dispersion and factors associated with flavivirus and chikungunya infection in a risk area: a population-based seroprevalence study in Brazil. *BMC Infect Dis.* 2020 Nov 24;20(1):881. doi: 10.1186/s12879-020-05611-5.
50. Liebman KA, Stoddard ST, Reiner RC, Perkins TA, Astete H, Sihuíncha M, et al. Determinants of Heterogeneous Blood Feeding Patterns by *Aedes aegypti* in Iquitos, Peru. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 Feb 13;8(2):e2702. doi: 10.1371/journal.pntd.0002702.
51. Langsjoen RM, Haller SL, Roy CJ, Vinet-Oliphant H, Bergren NA, Erasmus JH, et al. Chikungunya Virus Strains Show Lineage-Specific Variations in Virulence and Cross-Protective Ability in Murine and Nonhuman Primate Models. *mBio.* 2018 Mar 6;9(2):e02449-17. doi:10.1128/mbio.02449-17.
52. Yoon I-K, Alera MT, Lago CB, Tac-An IA, Villa D, Fernandez S, et al. High Rate of Subclinical Chikungunya Virus Infection and Association of Neutralizing Antibody with Protection in a Prospective Cohort in The Philippines. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015 May 7;9(5):e0003764. doi:10.1371/journal.pntd.0003764.
53. Rodrigues AM, Souza RRM, Fonseca LMDS, Rolo C de A, Carvalho RH, Sardi SI, et al. Genomic surveillance of the Chikungunya Virus (CHIKV) in Northeast Brazil after the first outbreak in 2014. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020 Jun 22;53:e20190583.
54. Tauro LB, Cardoso CW, Souza RL, Nascimento LC, dos Santos DR, Campos GS, et al. A localized outbreak of Chikungunya virus in Salvador, Bahia, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2019 Feb 28;114:e180597. doi:10.1590/0074-02760180597.
55. Secretaria Municipal de Saúde de Salvador. Situação Epidemiológica da Dengue, Zika e Chikungunya. Available from: <http://www.cievs.saude.salvador.ba.gov.br/boletins-epidemiologicos/>
56. Secretaria Municipal de Saúde de Salvador. Situação epidemiológica da Chikungunya em Salvador. Available from: [http://www.cievs.saude.salvador.ba.gov.br/boletins-epidemiologicos/?cp\\_boletins-epidemiologicos=2](http://www.cievs.saude.salvador.ba.gov.br/boletins-epidemiologicos/?cp_boletins-epidemiologicos=2)
57. Andrew A, Navien TN, Yeoh TS, Citartan M, Mangantig E, Sum MSH, et al. Diagnostic accuracy of serological tests for the diagnosis of Chikungunya virus infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022 Feb 4;16(2):e0010152. doi:10.1371/journal.pntd.0010152.
58. Lima WG, Pereira RS, da Cruz Nizer WS, Brito JCM, Godói IP, Cardoso VN, et al. Rate of exposure to Mayaro virus (MAYV) in Brazil between 1955 and 2018: a systematic review and meta-analysis. *Arch Virol.* 2021 Feb;166(2):347–361. doi:10.1007/s00705-020-04889-9.

## 5 ARTIGO 2

### **Incidence and risk factors for Chikungunya virus symptomatic infection in a community of Salvador, Brazil: A prospective cohort study**

Rosângela O. Anjos<sup>1</sup>, Alan José A. Figueiredo Júnior<sup>1</sup>, Rafaelli P. Santos<sup>2</sup>, Isadora L. Mesquita<sup>1</sup>, Bianca M. Santana<sup>2</sup>, Patrícia S. S. Moreira<sup>1</sup>, Uriel Kitron<sup>3</sup>, Moyra M. Portilho<sup>1</sup>, Mitermayer G. Reis<sup>1,4</sup>, Guilherme S. Ribeiro<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz

<sup>2</sup> Escola de Enfermagem, Universidade Federal da Bahia

<sup>3</sup> Emory University, EUA

<sup>4</sup> Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia

#### **ABSTRACT**

Since 2014, the Chikungunya virus (CHIKV) has caused large epidemics in Brazil. However, few prospective cohort studies have been carried out to investigate risk factors for infection and acute symptomatic illness. To address this gap, we enrolled a community-based cohort of individuals aged  $\geq 6$  months in a low-income neighborhood in Salvador, Brazil, in 2019 and performed annual follow-up surveys up to 2022. Blood samples obtained at enrollment and follow-ups were tested by CHIKV IgG and IgM ELISA. Bi-weekly surveillance for symptoms of acute illness among cohort members was conducted, and symptomatic cases were also tested for acute CHIKV infection. Multivariable Poisson regression analyses with robust variance and adjustment for the sample selection by household were used to estimate the effect of socioeconomic factors on the incidence of infection and acute illness between 2019 and 2020 when a CHIKV outbreak reached the city. CHIKV antibodies were detected in 69 (11.4%; 95% CI: 8.9%-13.9%) of the 606 enrolled participants at baseline. Of the 537 participants without prior infection, 456 completed the first follow-up and 232 (50.3%; 45.8%-54.9%) developed CHIKV antibodies. Of these, 196 (86.2%) were symptomatic for either fever or arthralgia. New infections were less common between 2020-2021 and 2021-2022: 5.8% and 7.1%, respectively. In 2022, 57.5% (52.7%-62.3%) of the participants were CHIKV-positive. Risk factors for CHIKV infection were age  $\geq 60$  years, per capita household income less than U\$ 1.90/day and living on an unpaved street. A medical diagnosis of arbovirus and report of pruritus, fever or arthralgia between 2019 and 2020 were also associated with CHIKV infection. Aging was the only risk factor for symptomatic infection. In summary, we found that CHIKV can infect up to half of those susceptible during large

outbreaks, causing illness in >85% of those infected. Even within a low-income community, those living at the bottom of the social gradient have the greatest risk of infection. While a vaccine is unavailable, socioeconomic improvements are needed to reduce CHIKV transmission in low-income settings.

**Keywords:** Chikungunya. Epidemiology. Incidence. Risk Factors.

## Introduction

The first cases of Chikungunya in humans were recorded in 1952, in Tanzania, East Africa, but it was only in the 2000s that the Chikungunya virus (CHIKV) spread across several continents, becoming an important public health problem in tropical and subtropical regions of the world (HONÓRIO et al., 2015; PIALOUX et al., 2007; WEAVER; REISEN, 2010).

In Brazil, the first cases of Chikungunya were identified in September 2014 and were caused by two different CHIKV lineages. The Asian lineage was introduced in the north of the country from the Caribbean, and the East Central South African (ECSA) lineage was introduced in the state of Bahia, in the northeast region, by a traveler from Angola (NUNES et al., 2015). Although all Brazilian states have registered cases of Chikungunya, the most affected were those in the North and Northeast regions (BRASIL, 2017). The prevalence of antibodies against CHIKV in populations in Brazil in the first two years after the introduction of the virus in the country ranged from 11.8% to 57.1% (CUNHA et al., 2017; DIAS et al., 2018; ANJOS et al., 2020; PÉRISSÉ et al., 2020; NICACIO et al., 2021).

Fever, arthralgia, rash, myalgia, headache and fatigue are the most frequent clinical manifestations of acute Chikungunya (SILVA et al., 2018) and usually appear after 2 to 6 days of incubation of the virus in the organism (SUHRBIER, JAFFAR-BANDJEE & GASQUE, 2012; RUDOLPH et al, 2014). Most studies that evaluated the frequency of symptomatic infection obtained information retrospectively in cross-sectional studies. These studies found frequencies of symptomatic infection between 15% and 80% (SERGON et al, 2007; SISSOKO et al, 2008; ANJOS et al, 2020; KUAN et al, 2016; CUNHA et al, 2017; DIAS et al, 2018; HENESSEY et al, 2018). An experiment carried out in an animal model showed that the frequency of symptomatic infection may differ between CHIKV strains (LANGSJOEN et al, 2018). We did not find cohort studies that investigated the frequency of symptomatic infection in places where the ECSA strain circulates.

In Salvador (population: 2.9 million), the capital of Bahia state, we identified that CHIKV had been circulating since September 2014 (SILVA et al., 2018), but the first outbreak occurred between June and November 2015 (CARDOSO et al., 2017; SILVA et al., 2018); the ECSA lineage has been implicated (TEIXEIRA et al, 2015; TAURO et al, 2019; RODRIGUES et al, 2020). After a period of low transmission, a new outbreak began in mid-2019 and peaked between March and July 2020 (DATASUS, 2022). In this study, we investigated the dynamics of CHIKV transmission in an urban slum of Salvador and risk factors for infection and for symptomatic infection between September 2019 and June 2022.

## **Methods**

### ***Study design and inclusion criteria***

A prospective cohort study was carried out in Pau da Lima, a low-income community in Salvador, Brazil. The study site has an area of 0.082 Km<sup>2</sup> and is located less than 1 kilometer from the only Public Emergency Care Unit in the neighborhood. The baseline serological survey was performed between September and November 2019. Inclusion criteria for enrollment were age  $\geq 6$  months old and sleeping  $\geq 3$  nights per week in a household located at the study site. The follow-up of the participants was carried out through annual serological surveys, performed three times, between October and December 2020, between August and October 2021 and between April and June 2022. We also conducted twice-monthly active surveillance to detect symptoms of acute illness among cohort members, followed by a diagnostic workup for CHIKV infection between October 2019 and June 2022.

### ***Sample size and participants selection***

A sample size of 600 participants was defined to provide 95% confidence with absolute precision of 5% to detect a CHIKV seroprevalence of 50%, with a design effect adjustment of 1.5 due to the household-based selection of participants, and to provide at least 80% power and the same confidence level to detect risk ratios  $\geq 1.5$  when the incidence of infection among those non-exposed were  $\geq 20\%$ , considering equal numbers of exposed and non-exposed participants. To select the participants, we performed a census in the study site and enumerated all the 1566 counted households. Then, we randomly selected 300 homes and invited all residents from the selected households who met the inclusion criteria to participate

in this study. As we have carried out a cohort study to estimate dengue incidence in the same study site between 2015 and 2018 (AGUIAR et al, 2021) and some participants of the dengue cohort had manifested interest in participating in the current study, we also allowed the inclusion of volunteers who lived in not randomly-selected households.

### ***Data collection***

A standardized questionnaire was used to interview the participants during household visits. Collected data included demographic and socioeconomic conditions, such as age, sex, self-reported skin color, education level, marital status, occupation/work, household per capita income, household appliances, goods and public utilities, and number of residents per household. The data on household appliances, goods and public utilities, and the head of the household education level were used to classify the families' socioeconomic status based on the Brazilian Economic Classification Criteria (ABEP, 2019). In the baseline serosurvey, we also collected self-reported data on prior presumptive clinical diagnoses of DENV, ZIKV or CHIKV infection and the history of fever, arthralgia, myalgia, rash, and pruritus any time after January 2015 in order to cover the period in which CHIKV was circulating in Salvador (CARDOSO et al., 2017; SILVA et al., 2018). In the follow-up surveys, these data were collected for the period between the last survey and the current one. The interviews were conducted on smartphones and the data were stored in the Research Electronic Data Capture (RedCap) software (HARVEY, 2018).

### ***Surveillance for acute illness***

During the baseline survey, all participants were instructed to contact the study team by telephone or by visiting our research room at the local emergency health unit close to the study site if they had a new-onset fever or skin rash. In addition, twice a month, the study staff contacted the participants by telephone to ask about these symptoms. In March 2020, due to the COVID-19 pandemic, the list of acute signs and symptoms questioned started to include respiratory manifestations (such as cough, sore throat, rhinorrhea), prostration, myalgia, arthralgia, and others. Participants who reported symptoms and signs compatible with arboviral-like acute illness (fever or rash) were invited to collect a blood sample at our local research room or had a study team visit their house for blood collection. At the same time, a detailed interview on clinical manifestations was conducted. After ten days of the

blood sample collection, a second convalescent-phase blood sample was collected a new interview was carried out to obtain data on the disease outcomes. Between April 2020 and January 2021, the blood sample collection and personnel interviews had to be interrupted due to the restrictions on social interaction imposed by the COVID-19 pandemic.

### ***Laboratory testing***

The blood samples collected during the baseline and follow-up surveys, as well as during surveillance from the participants that reported fever or rash in the last 15 days, were transported refrigerated at 2-8 °C on the same day to our laboratory at the Gonçalo Moniz Institute, Oswaldo Cruz Foundation, where they were centrifuged and the obtained serum aliquoted and stored at -20°C and -80°C until serological and molecular testing, respectively. The serum obtained during the surveys was tested by enzyme immunoassay (ELISA) for the detection of specific IgG (Euroimmun, Lübeck, Germany) and IgM (Inbios, Seattle, USA) antibodies against CHIKV. The serum collected from symptomatic participants underwent RNA extraction using the Maxwell® 16 Viral Total Nucleic Acid Purification Kit (Promega, Madison, USA) or QIAamp Viral RNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany). The resulting RNA product was then tested using the CDC Trioplex qRT-PCR, following specific protocols (SANTIAGO, 2018), capable of detecting CHIKV, Dengue virus (DENV) and Zika Virus (ZIKV) RNA. The acute and convalescent sera from symptomatic participants were also tested by the CHIKV IgM ELISA. The CHIKV IgG and IgM ELISA results were interpreted according to manufacturer instructions. Samples presenting inconclusive results were re-tested and the obtained results were considered final.

### ***Definition of symptomatic CHIKV infection***

Participants with IgM or IgG antibodies against CHIKV at the baseline survey were considered to have a prior CHIKV infection. Participants without anti-CHIKV antibodies at baseline who developed either anti-CHIKV IgM or IgG during follow-up or had a laboratory-confirmed CHIKV infection when investigated for an arboviral-like illness were considered to have an incident infection.

Based on symptom-reported data obtained during the biweekly telephone contacts and the 2020 follow-up survey, participants with incident CHIKV infection between 2019 and 2020 were considered to have a symptomatic CHIKV infection when the following definition

was met: report of at least one acute episode of (1) fever with arthralgia; (2) arthralgia without fever in someone with no history of musculoskeletal disorders prior to enrollment; (3) fever without arthralgia that initiated before the onset of the COVID-19 pandemic in Salvador (before March 15); (4) fever without arthralgia that initiated during the COVID-19 pandemic in participants who did not developed SARS-CoV-2 IgG antibodies between 2019 and 2020; or (5) who developed SARS-CoV-2 IgG antibodies but had two or more episodes of fever without arthralgia during follow-up. Although some CHIKV-infected individuals may experience fever without arthralgia (NKOGHE et al, 2012), because of the COVID-19 pandemic, we chose to use a more specific definition to minimize inferring that a fever was due to a CHIKV infection when a SARS-CoV-2 infection could be its cause.

Participants with an incident CHIKV infection who did not fulfill the above definition were considered to have an inapparent CHIKV infection.

### ***Data analysis***

We used absolute and relative frequencies or medians and interquartile ranges (IQR) to characterize study participants regarding socio-demographics, reported presumptive diagnoses of Chikungunya, and history of symptoms. To check for bias in sample selection we used the chi-square or Wilcoxon rank-sum tests to compare the sex and age distribution between the: 1) individuals who agreed to be enrolled in the study and those who did not; 2) participants randomly enrolled and volunteers and 3) participants who completed the follow-up and those who didn't. A two-tailed P value  $<0.05$  was used to define statistically significant differences. Continuous variables were categorized to allow estimation of CHIKV incidence by groups as follows: age was divided into 0-4, 5-9, 10-14, 15-29, 30-59 and  $\geq 60$  years; years of education were categorized as 0-4, 5-8 and  $\geq 9$  years of study; and per capita household income was dichotomized considering the World Bank poverty criteria, which sets poverty at less than or equal US \$1.90 per capita per day (WORLD BANK, 2018).

We calculated the prevalence of prior CHIKV infection at baseline and after completion of the three years of follow-up and the cumulative incidence of CHIKV infection for each interval between two surveys. During the first year of follow-up, there was an outbreak of CHIKV in Salvador and many CHIKV infections were detected in the cohort. Thus, we also calculated the cumulative incidence of symptomatic and asymptomatic infections for this period. All the incidences measured during the first follow-up year (overall, symptomatic and asymptomatic) were stratified by participants' characteristics to investigate

risk factors for infection and for symptomatic infection among those infected. We obtained 95% confidence intervals for the prevalence and incidence measures, adjusting them for the design effect due to cluster sampling within households.

We used bivariate and multivariable Poisson regression models with robust variance and adjustment for design effect to estimate the risk ratios and 95% confidence intervals (95% CI) of socio-demographics and medical history on the cumulative incidence of CHIKV infection and symptomatic CHIKV infection during the first year of follow-up. All variables with a P value  $<0.20$  in the bivariate analysis were included in the multivariable analysis. A backward selection method was then employed to build the final multivariable models, which retained variables with a P value  $<0.05$ . Three final models were built. The first included only socio-demographic variables to investigate their role in CHIKV infection. The second included only clinical characteristics to address their capacity to predict an incident infection. The third included socio-demographic and clinical characteristics to investigate their role in CHIKV symptomatic. Data were analyzed using the STATA version 14 software (StataCorp, 2015).

### ***Ethical Aspects***

This study was approved by the Research Ethics Committee (REC) of Gonçalo Moniz Institute, Oswaldo Cruz Foundation (17963519.0.0000.0040). Before any study procedure, all participants aged  $\geq 18$  signed an informed consent form, and those aged  $<18$  who could read signed an informed assent with their parents providing signed consent. In 2020, with the emergence of SARS-CoV-2, the REC approved a protocol amendment, after which all participants or their parents signed a new informed consent form to authorize testing blood samples by SARS-CoV-2 IgG antibodies ELISA.

## **Results**

### ***Participants Characteristics***

Of the 300 randomly selected households, 163 had at least one resident enrolled in the study: total of 377 randomly selected enrolled participants. In addition, 229 community residents living in 89 non-selected households volunteered to participate in the study. The total number of participants was 606 (figure 1). Participants were older than those who refused (median age 29 years [IQR 14-45] for vs 27 years [IQR 11-43], respectively;  $p=0.03$ )



and were women mostly (61% vs 46% among those enrolled and not enrolled;  $p < 0.01$ ). Those who randomly enrolled were older than those who not randomly enrolled (median age 29 years [IQR 16-47] for vs 27 years [IQR 13-42], respectively;  $p = 0.07$ ). The proportion of female sex is similar in the both groups (66% in the randomly enrolled and 58% in the not randomly enrolled;  $p = 0.08$ ).

The female sex proportion were similar between the participants that complete and not complete the follow-up (those who had blood sample collected in all surveys) (60.4% vs 62.6%,  $p = 0.26$ ), but those who complete the follow-up were older than those who not complete (median age 32 years [IQR 14-47] for vs 22 years [IQR 14-39], respectively;  $p = 0.02$ )

### ***CHIKV infection and Risk Factors***

At the 2019 baseline survey, 69 (11.4%, 95% CI 8.9%–13.9%) of the 606 participants had evidence of a previous CHIKV infection, as determined by detecting anti-CHIKV IgG or IgM antibodies. In 2020, during the first follow-up survey, we obtained a blood sample of 516 of the 606 participants. Among 516 participants with follow-up, 456 didn't have laboratorial evidence of a previous CHIKV infection and 60 had laboratorial evidence of previous CHIKV infection at baseline. The prevalence of previous CHIKV was similar between participants with and without follow-up in 2020 (10.0% and 11.6% respectively,  $p = 0.65$ ).

Of the 456 participants following in 2020 and without evidence of CHIKV infection at baseline, 226 (49.6%, 95% CI 44.5%–54.6%) had developed anti-CHIKV antibodies in 2020 (103 only IgG, 2 only IgM, 121 IgG and IgM). Other, 6 incident infections was identified only by arbovirus-like disease surveillance (1 RT-PCR positive, without IgM or IgG seroconversion in the follow ups, and 5 CHIKV IgM ELISA positive in participants without follow up in 2020). Summarizing, between Sep/2019 and Dec/2020 we detected 232 (50.3%) incident infections among 461 participants.

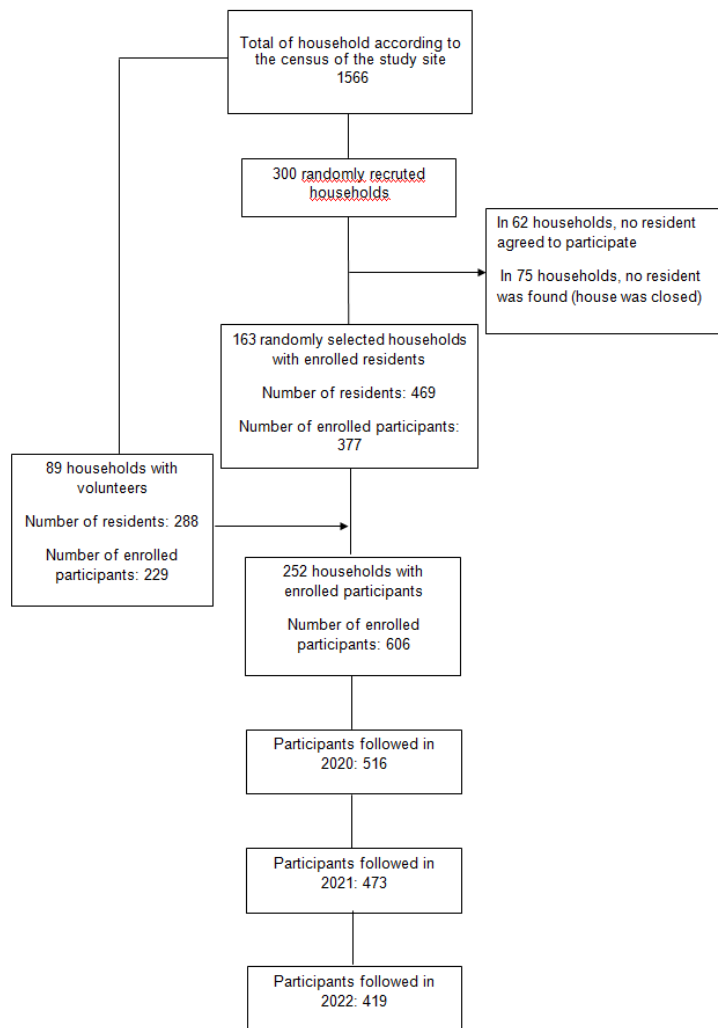


Figure 1. Flowchart of the participant enrollment procedure

In the second (2021) and third (2022) follow-up surveys, the incidence of CHIKV infection was 5.8% (12 new infections among 207 participants without prior evidence of CHIKV infection and complete follow-up) and 7.1% (13 new infections among 183 participants without previous evidence of CHIKV infection and complete follow-up). The cumulative prevalence of CHIKV infection in 2022 was 57.5% (figure 2).

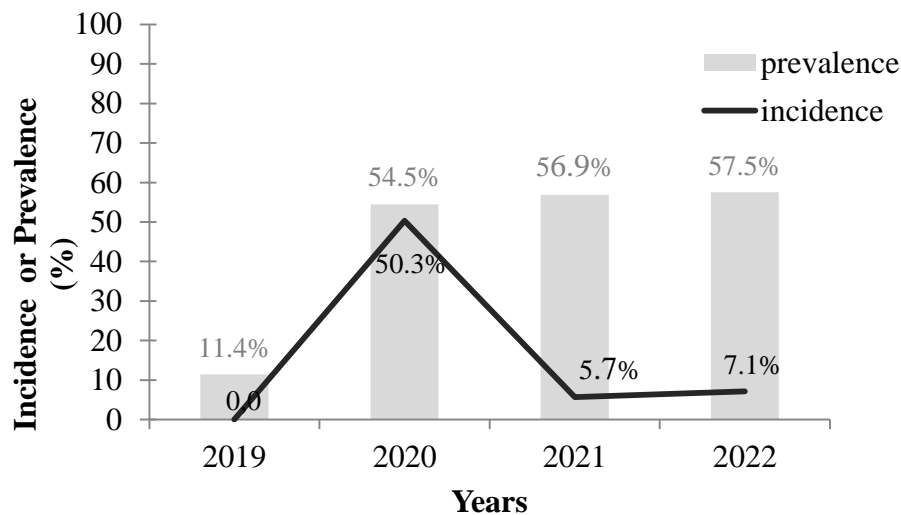


Figure 2. Prevalence and incidence of CHIKV infections among cohort study participants followed from 2019 to 2022.

Bivariate analysis was performed to investigate risk factors for CHIKV infection during the first year of follow-up (Sep/2019 to Dec/2020) when the incidence of infection was higher. CHIKV infection risk tended to increase as age increased ( $P < 0.01$ ) and was greater for those residing on unpaved streets ( $P < 0.01$ ) (table 1). A non-statistical increase in the risk of CHIKV infection was observed as scholary increased ( $P: 0.07$ ) and in those living on less than US\$ 1.9/day ( $P: 0.15$ ) and in lower socioeconomic class ( $P: 0.18$ ).

In addition, the risk of CHIKV infection was higher among participants who reported receiving a presumptive clinical diagnosis of either dengue, Zika or Chikungunya between the 2019 and 2020 surveys ( $P < 0.01$ ), among those who reported myalgia, rash, pruritus, and fever with arthralgia between 2019 and 2020 ( $P < 0.01$  for all symptoms) (table 2). Those with evidence of prior DENV infection at baseline or of an incident DENV infection between 2019 and 2020 had a non-statistical increase in the risk of CHIKV infection ( $P: 0.09$ ) (table 2).

Table 1. Incidence of CHIKV infection, as determined by detection of CHIKV IgG and/or IgM antibodies, according to demographics characteristics, Salvador, Bahia, Brazil, 2020

Characteristics	Group	Participants	Incidence (%)	P value
Sex				0.27
	Female	284	137 (48.2)	
	Male	177	95 (53.7)	
Age, Years				<0.01
	0-4	35	12 (34.3)	
	5-9	37	10 (27.0)	
	10-14	55	37 (44.1)	
	15-29	113	54 (47.8)	
	30-59	182	91 (50.0)	
	>=60	39	28 (71.8)	
Below the poverty line (<US\$ 1.9/day) (n=253)				0.15
	No	151	65 (43.1)	
	Yes	102	54 (52.9)	
Years of study				0.07
	0-4	145	68 (46.9)	
	5-8	140	81 (57.9)	
	≥ 9	176	83 (47.2)	
Race/skin color				0.98
	White	24	12 (50.0)	
	Non-White	437	220 (50.3)	
Marital status (n=458)				0.21
	Without marital union	390	202 (51.8)	
	With marital union	68	29 (42.7)	
Socioeconomic class (n=448)				0.18
	A-B-C	265	125 (47.2)	
	D-E	183	99 (54.1)	
Paid activity (n=333)				0.38
	No	168	91 (54.2)	
	Yes	165	81 (49.1)	
Residence located in a paved street				<0.01
	Yes	453	225 (49.7)	
	No	8	7 (87.5)	
Presence of mosquitoes in the residence (n=454)				0.96
	No	168	85 (50.6)	
	Yes	286	144 (50.4)	
House Wall covering (n=452)				0.64
	Covered	430	218 (50.7)	
	Uncovered	22	10 (45.5)	
Bolsa família program (n=438)				0.61
	No	228	118 (51.8)	
	Yes	210	103 (49.1)	
Emergence AID (n=449)				0.42
	No	77	42 (54.5)	
	Yes	372	183 (49.2)	

Table 2. Incidence of CHIKV infection, as determined by detection of CHIKV IgG and/or IgM antibodies, according to clinical characteristics, Salvador, Bahia, Brazil, 2020.

Characteristics	Group	Participants	Incidence (%)	P value
Presumptive clinical diagnosis (n=456)				
Medical diagnosis of arbovirus in the past	No	342	170 (49.7)	0.96
	Yes	114	57 (50.0)	
Medical diagnosis of arbovirus in the last year	No	234	50 (21.4)	<0.01
	Yes	222	177 (79.7)	
Serology for dengue (n=454)	Negative	55	18 (32.7)	0.09
	Seroincident	8	4 (50.0)	
	Seroprevalent	391	205 (52.4)	
Serology for SARS-CoV-2 (n=456)	Negative	236	124 (52.5)	0.25
	Positive	220	103 (46.8)	
Symptoms last year Myalgia	No	269	89 (33.1)	<0.01
	Yes	192	143 (74.5)	
Rash	No	375	153 (40.8)	<0.01
	Yes	86	79 (91.9)	
Pruritus	No	343	134 (39.1)	<0.01
	Yes	118	98 (83.1)	
Fever and Arthralgia* (n=456)	No	196	36 (18.4)	<0.01
	Only fever	68	20 (29.4)	
	Only arthralgia	22	16 (72.7)	
	Both, Fever and arthralgia simultaneous	175	160 (91.4)	

\*Data obtained during the serosurvey and through the acute febrile disease surveillance by phone contact.

In multivariable analysis, independent risk factors for CHIKV infection were advanced age (RR: 2.54 [95%CI: 1.18-5.47] for those  $\geq 60$  years compared to those 0-4 years of age), living on less than US\$ 1.9/day (RR: 1.38 [95%CI:1.03-1.86]) and residing on an unpaved street (RR: 2.22 [95%: 1.73-2.85]) (Table 3). In addition, the following reported clinical outcomes were independent predictors of a laboratory-detectable CHIKV infection during follow-up: receiving a presumptive clinical diagnosis of arbovirus infection in the last year (RR: 2.03 [95%CI: 1.53-2.69]) and reporting arthralgia without fever (RR: 2.80 [95%: 1.88-4.16]) and fever accompanied by arthralgia (RR: 3.30 [95%: 2.29-4.76]) in the last year were (table 3)

Table 3. Crude and adjusted risk ratio for CHIKV infection, Salvador, Bahia, Brazil, 2020

Characteristics	Crude RR (95%CI)	Adjusted RR (95% CI)
<b>Sociodemographic</b>		
<b>Age, Years</b>		
0-4	1	1
5-9	0.79 (0.39-1.58)	0.72 (0.25-2.12)
10-14	1.96 (1.18-3.25)	2.09 (0.97-4.47)
15-29	1.39 (0.84-2.31)	1.71 (0.80-3.64)
30-59	1.45 (0.88-2.41)	1.55 (0.74-3.26)
>=60	2.09 (1.25-3.52)	2.54 (1.18-5.47)
<b>Below the poverty line (&lt;US\$ 1.9/day) (n=253)</b>		
No	1	1
Yes	1.22 (0.93-1.63)	1.38 (1.03-1.86)
<b>Years of study</b>		
0-4	1	-
5-8	1.23 (0.99-1.53)	-
≥ 9	1.01 (0.80-1.26)	-
<b>Socioeconomic class (n=448)</b>		
A-B-C	1	-
D-E	1.05 (0.98-1.12)	-
<b>Residence located in a paved street</b>		
Yes	1	1
No	1.76 (1.37-2.26)	2.22 (1.73-2.85)
<b>Clinical</b>		
<b>Medical diagnosis of arbovirus in the last year</b>		
No	1	1
Yes	3.73 (2.85-4.88)	2.03 (1.53-2.69)
<b>Serology for dengue (n=454)</b>		
Negative	1	-
Seroincident	1.53 (0.72-3.24)	-
Seroprevalent	1.60 (1.05-2.44)	-
<b>Symptoms last year</b>		
<b>Myalgia</b>		
No	1	-
Yes	2.25 (1.80-2.82)	-
<b>Rash</b>		
No	1	-
Yes	2.31 (1.99- 2.69)	-
<b>Pruritus</b>		
No	1	-
Yes	2.18 (1.83-2.60)	-
<b>Fever and Arthralgia*</b>		
No	1	1
Only fever	1.60 (0.95-2.70)	1.52 (0.91-2.55)
Only arthralgia	3.96 (2.63-5.95)	2.80 (1.88-4.16)
Both, fever and arthralgia simultaneous	4.98 (3.56-6.96)	3.30 (2.29-4.76)

\*Data obtained during survey and through acute febrile disease surveillance by phone contact.

### ***Incidence and risk factors for symptomatic infection***

We also investigated risk factors for developing symptomatic infection among those infected during the first year of follow-up. Between October 2019 and September 2020, our active bi-weekly surveillance for signs and symptoms attempted to contact each participant 22

times. The median number of effective contacts was 19 (IQR: 16-20); 69.7% of the participants responded to at least 18 phone contacts. We identified 265 participants who reported having fever or arthralgia (68 reported only fever, 22 only arthralgia and 175 reported fever and arthralgia simultaneously). Because of the social restrictions imposed by the COVID-19 pandemic we had to interrupt some research activities and could not collect blood samples from the symptomatic participants between March 2020 and January of 2021. However, before that period, we investigated 47 participants whose active surveillance detected fever and/or arthralgia. Of them, 18 (38.3%) had laboratory evidence of an acute CHIKV infection (5 were confirmed by CHIKV RT-PCR, 4 by CHIKV IgM detection and 9 by both).

Among the 232 participants with CHIKV infection, 196 (86.2%) reported having fever and/or arthralgia and were considered symptomatic CHIKV infection. The incidence of symptomatic was 42.6% (196 symptomatic infections among 461 participants were negative at baseline). In contrast, the incidence for and asymptomatic infection was 7.8% (36 asymptomatic infections among 461 participants were negative at baseline), indicating that symptomatic infections were 5.5 times more common than asymptomatic infections.

In the bivariate analysis, the risk of symptomatic infection was greater between the female sex (RR: 1.14, 95%CI: 1.01-1.28), those aged 30-59 years (RR: 1.50, 95%CI: 1.10-2.05), 15-29 years (RR: 1.34, 95%CI: 0.99-1.81), 10-14 years (RR: 1.23, 95%CI: 0.87-1.74), among those skin color non-white (RR:1.02, 95%CI:0.81-1.30) and with  $\geq 9$  years of study (RR:1.25, 95%CI: 1.08-1.46). Additionally, those who report arterial hypertension (RR: 1.09, 95%CI: 0.97-1.22), diabetes mellitus (RR: 1.05, 95%CI: 0.89-1.25), musculoskeletal disease (RR: 1.04, 95%CI: 0.82-1.33) and those with laboratorial evidence of previous DENV infection were greater risk of symptomatic infection (RR: 1.58, 95%CI: 1.03-2.41). In the multivariate analysis, age between 30-59 years was the only independent risk factor for symptomatic infection (RR: 1.47, 95%CI: 1.09-1.98) (table 4).

Table 4. Crude and adjusted risk ration for symptomatic CHIKV infection, Salvador, Bahia, Brazil, 2020.

Characteristic	Group	Number CHIKV infection	of Number (%) of symptomatic infection	of Crude (95%CI)	RR Adjusted (95% CI)	RR*
<b>Sociodemographic</b>						
Sex <sup>1</sup>						
	Male	95	75 (79.0)	1	1	
	Female	137	123 (89.8)	1.14 (1.01-1.28)	1.10 (0.98-1.22)	
Age, Years <sup>1</sup>						
	0-9	22	14 (63.6)	1	1	
	10-14	37	29 (78.4)	1.23 (0.87-1.74)	1.22 (0.88-1.71)	
	15-29	54	46 (85.2)	1.34 (0.99-1.81)	1.32 (0.99-1.77)	
	30-59	91	87 (95.6)	1.50 (1.10-2.05)	1.47 (1.09-1.98)	
	≥60	28	22 (78.6)	1.23 (0.88-1.74)	1.23 (0.88-1.72)	
Skin color						
	White	12	10 (83.3)	1	-	
	Non-White	220	188 (85.5)	1.02 (0.81-1.30)	-	
Income below the poverty line (<US\$1.9/day) (n=119)						
	No	65	57 (87.7)	1	-	
	Yes	54	43 (79.6)	0.91 (0.75-1.11)	-	
Years of study <sup>1</sup>						
	0-4	68	51 (75.0)	1	-	
	5-8	81	69 (85.2)	1.14 (0.97-1.33)	-	
	≥ 9	83	78 (94.0)	1.25 (1.08-1.46)	-	
<b>Clinical</b>						
History of hypertension <sup>1</sup>						
	No	186	156 (83.9)	1	-	
	Yes	46	42 (91.3)	1.09 (0.97-1.22)	-	
History of diabetes mellitus						
	No	213	181 (85.0)	1	-	
	Yes	19	17 (89.5)	1.05 (0.89-1.25)	-	
History of musculoskeletal disorder <sup>1</sup>						
	No	213	180 (84.5)	1	-	
	Yes	19	18 (94.7)	1.12 (0.99-1.27)	-	
Serology for dengue in 2020 (n=227) <sup>1</sup>						
	Negative	18	10 (55.6)	1	-	
	Positive	209	183 (87.6)	1.58 (1.03-2.41)	-	
Serology for SARS-CoV-2 in 2020						
	Negative	124	111 (89.5)	1	-	
	Positive	103	82 (79.6)	1.00 (0.89-1.12)	-	

\*adjusted by sex and age.

<sup>1</sup> p value<0.20 in bivariate analysis.



## ***Discussion***

We found that the prevalence of prior CHIKV infection in 2019, approximately 4 years after the first cases of Chikungunya in Brazil, was still relatively low (11.4%) and similar to what we found in a cross-sectional study carried out in another area of the neighborhood in 2017 (ANJOS et al., 2020). In contrast, studies performed in other regions of the country found higher prevalence of anti-CHIKV antibodies (*e.g.*, 25% in Juazeiro do Norte-Ceará in 2018, 70.7% in Quixadá-Ceará in 2019, and 20.0% in a rural district of the city of Riachão do Jacuípe-Bahia in 2016, 57.1% in Feira de Santana-Bahia in 2015, 45.7% in Riachão do Jacuípe in 2015 and 18.0% in Rio de Janeiro in 2018) (BARRETO et al., 2020; BRAGA et al., 2021; CUNHA et al., 2017; DIAS et al., 2018; PÉRISSÉ et al., 2020). This suggests that there may exist local differences favoring or hampering the spread of CHIKV. This may include vector density- and competency-related factors, human circulation or differences in CHIKV sublineages.

However, during the CHIKV outbreak that reached Salvador between 2019-2020, CHIKV transmission was more intense than in the first years of virus circulation, resulting in a high incidence (50.3%). Data from the Salvador's Health Department show that the incidence of Chikungunya in this second epidemic was approximately 7 times greater than that recorded in the first epidemic, in 2015 (344.2 vs 46.6 reported cases per 100,000 inhabitants, respectively) (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2015, 2018, 2023). A similar pattern, of a second epidemic wave being greater than the first one, has also been observed in other regions that experienced two Chikungunya epidemics as in Managua-Nicarágua, Fortaleza-Ceará and Feira de Santana-Bahia (FARIA et al., 2016; GORDON et al., 2018; KAZAZIAN et al., 2020). However, in these regions, the time interval between two epidemic waves was shorter than in Salvador. Further investigations are needed to elucidate which factors drive the intensity of CHIKV spread.

In March 2020, the first cases of COVID-19 were detected in Salvador (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2020). The efforts of the health services were directed towards ensuring the diagnosis of the communities and the treatment of the symptomatic. The suspension of indoor vector control measures (BRASIL, 2020) may have contributed to the increase in *Aedes Aegypti* infestation. In addition, social distancing measures, such as lockdown and suspension of face-to-face work for non-essential activities, were adopted to try to contain the transmission of SARS-COV-2. As a result, people stayed at home longer. These factors combined and the high number of susceptible (only 11.4% have

had previous infection) may have contributed to increased transmission of the virus in this community.

As shown in other studies (AZAMI et al., 2013; YUSOFF et al., 2013), the risk of CHIKV infection was higher among older people. The explanation for this finding may be the lifestyle of the elderly. Possibly this group, because they are retired, or because of limitations imposed by age and associated health conditions, these people tend to spend more time at home. In addition, during the pandemic, the groups most at risk of developing severe acute respiratory syndrome, such as the elderly and people with comorbidities, were removed from their face-to-face activities and encouraged to stay at home. Thus, it is possible that this group was more exposed to the *Aedes aegypti* vector, which is how they are found preferentially in the intra- and peri-domicile environment (SOUZA et al, 2023).

The incidence of CHIKV infection was also higher among people who lived on unpaved streets and who lived on less than US\$ 1.90 a day, indicating that people in socioeconomic vulnerability are more susceptible to infection. Several studies have shown an association between the risk of CHIKV infection with markers of socioeconomic level, such as education and social class (ANJOS et al., 2020; BONIFAY et al., 2017; SISSOKO et al., 2008). Low-income urban areas facilitates CHIKV and other arbovirus transmission because water supply and garbage collection are irregular, favoring the proliferation of the *Aedes aegypti* vector (OVIEDO-PASTRANA et al., 2017).

Medical diagnosis of arboviruses and reporting pruritus, fever and arthralgia in the last year were also identified as predictors of CHIKV infection. These findings suggest that reporting these symptoms during epidemic periods may help detecting people with Chikungunya. However, as none of these symptoms are specific of Chikungunya, it's important that diagnostic tools are used for an accurate diagnosis.

We found an incidence of symptomatic infection 5.5 times greater than that of asymptomatic infection, reinforcing the dogma that most of CHIKV infections evolve with symptoms. However, in a cohort study carried out in the Philippines, which included participants older than 6 months of age, the incidence of subclinical infection was 4.6 times that of symptomatic infection (10.0 vs 2.2 cases per 100 person-years) (YOON et al., 2015). Differences in the ratio between symptomatic and asymptomatic infection may be attributed to variations in the case definitions adopted in the studies. In this study, participants who reported fever or arthralgia during active surveillance or during the survey were considered symptomatic. In the Philippine study, the definition of symptomatic infection was only based on the report of fever, therefore individuals presenting acute, new-onset arthralgia without

fever were not counted as symptomatic. In addition, variations in the circulating CHIKV strain may also explain the differences in the likelihood of an infection being symptomatic. While the ECSA lineage has circulated in Salvador, the Asian lineage has been responsible for the CHIKV infections in Philippines. An animal model study showed that the Asian strain has lower virulence when compared to other CHIKV strains (LANGSJOEN et al., 2018).

Aging was only independent risk factor for symptomatic infection (RR: 1.22; 95%CI: 0.88- 1.17 for those 10-14 years; RR: 1.32; 95%CI: 0.99-1.77 for 15-29 years; RR: 1.47; 95%CI: 1.09-1.98 for 30-59 years and RR: 1.23; 95%CI: 0.88-1.72 for those aged more 60 years comparing to those aged 0 to 9 years). No previous cohort studies have investigated risk factors for symptomatic infection, which hampers comparisons. However, cohort studies analyzing risk factors for chronic arthralgia (SILVA et al, 2021) and long-term rheumatological manifestations (MORO et al, 2012; SISSOKO et al, 2009) in patients infected by CHIKV showed similar results. Possibly, the predisposition to chronic inflammation that older people present can be explain the increase of risk of CHIKV symptomatic infection in this group (PINTI et al. al., 2014, 2016; REA et al., 2018).

These studies have also showed that self-reported previous muscle skeletal disease, arterial hypertension and diabetes associated to chronic arthralgia. Studies that evaluated the relationship between these diseases and rheumatoid arthritis list some elements common to these diseases that may explain the association found, such presence of low-grade inflammation, deficiency of D vitamin (an important inflammation controller) and cartilage tissue deterioration (WIMALAWANSA, 2019; PIVA et al., 2015; WANG et al., 2013; DEGROOT et al., 2004; SAUDEK; KAY, 2003; VERZIIL et al., 2002). In our study, we founded out an increase in the risk of symptomatic CHIKV infection among the individuals who reported these health conditions comparing who those did not report these conditions. However, the difference was not statistically significant. Perhaps, our sample size had limited the power to find associations.

This study has some limitations. First, we were not able to retain all participants during the three-year study period, but the impact of the long-term loss to follow-up on the risk factor analyses were small because they were performed for the first year of follow-up. Second, although we had a high rate of effective telephone contacts during the active surveillance, we were unable to reach all participants. Thus, it is possible that the frequency of symptomatic infection had been underestimated. On the other hand, with the emergence of the Covid-19 pandemic, we cannot rule out that some of the participants' reports of fever or arthralgia were actually due to a SARS-CoV-2 infection and not to a CHIKV infection. The

planned testing of the symptomatic participants to investigate whether they had acute Chikungunya would have helped to establish a definitive diagnosis. However, in compliance with the Ministry of Health recommendation to reduce social contacts aiming to prevent SARS-CoV-2 spread, the blood sample collection from symptomatic participants was suspended in the initial phase of the pandemic (between March and December 2020), hindering laboratory diagnosis of CHIKV infection when the CHIKV transmission was higher. These factors combined may have introduced some imprecision on our estimations of symptomatic infection rates. To minimize this imprecision, we tested all samples collected during survey of Oct-Dec/2020 to IgG SARS-CoV-2 ELISA and considered asymptomatic for Chikungunya those who reported only one episode of fever that occurring during the pandemia and had laboratorial evidence of SARS-CoV-2 infection. Therefore, our findings indicate that most CHIKV infections are symptomatic are in accordance with most prior investigations.

In summary, our study found that, similar to what happened in Feira de Santana and Fortaleza, cities in the northeast region of Brazil, and in Nicaragua, Salvador experienced a second CHIKV epidemic greater than the first one, reaching about 50% of the population. People living in social vulnerability were those with the highest risk of CHIKV infection, while those elderly had increased risk of developing acute disease after infections. Until, CHIKV vaccines are available, it will be necessary to improve the socioeconomic conditions that drivers CHIKV transmission to prevent virus transmission and disease.

## References

- ABEP. Critério Brasil 2019. **ABEP - Associação Brasileira Econômica de Pesquisa**, p. 1–6, 2019.
- ANJOS, R. O. et al. Transmission of Chikungunya virus in an Urban Slum, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 7, p. 1364–1373, 1 jul. 2020.
- APPASSAKIJ, H. et al. Viremic profiles in asymptomatic and symptomatic Chikungunya fever: a blood transfusion threat? **Transfusion**, v. 53, n. 10 Pt 2, p. 2567–2574, 2013.
- AZAMI, N. A. M. et al. Emergence of Chikungunya seropositivity in healthy Malaysian adults residing in outbreak-free locations: Chikungunya seroprevalence results from the Malaysian Cohort. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, p. 67, 9 fev. 2013.
- BARRETO, F. K. DE A. et al. Seroprevalence, spatial dispersion and factors associated with flavivirus and chikungunya infection in a risk area: a population-based seroprevalence study

in Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, 1 dez. 2020.

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.

BRAGA, D. A. DE O. et al. Seroepidemiological survey on Chikungunya in endemic zones for arboviruses in Brazil, 2019. **Zoonoses and public health**, v. 68, n. 8, p. 955–964, 1 dez. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monitoramento dos casos de dengue e febre de Chikungunya até a Semana Epidemiológica 35 de 2017**. V.29, 2017.

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.

CORREIA, F. et al. Factors associated with Chikungunya infection in a cohort of women aged 15–39 y in Fortaleza, Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 115, n. 9, p. 1070–1079, 1 set. 2021.

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.

DATASUS. **Febre de Chikungunya - Notificações registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Salvador-Bahia**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/chikunba.def>>. Acesso em: 7 dez. 2022.

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.

EDWARDS, C. et al. Molecular diagnosis and analysis of Chikungunya virus. **J Clin Virol**, v. 39, p. 271–5, 2007.

FARIA, N. R. et al. Epidemiology of Chikungunya Virus in Bahia, Brazil, 2014–2015. **PLoS Currents**, 1 fev. 2016.

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.

HARVEY, L. A. REDCap: web-based software for all types of data storage and collection. **Spinal Cord**, v. 56, p. 625, 2018.

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.

KAZAZIAN, L. et al. Spatiotemporal transmission dynamics of co-circulating dengue, Zika, and Chikungunya viruses in Fortaleza, Brazil: 2011–2017. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 10, p. 1–22, 1 out. 2020.

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.

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.

NICACIO, J. M. et al. Anti-Chikungunya virus seroprevalence in Indigenous groups in the São Francisco Valley, Brazil. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 15, n. 6, 1 jun. 2021.

NKOGHE D. et al. Clinical forms of Chikungunya in Gabon, 2010. **PLoS neglected tropical diseases**, v.6, n. 2, p. e1517, 2012.

NUNES, M. R. T. et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. **BMC Medicine**, v. 13, n. 102, 2015.

OVIEDO-PASTRANA, M. et al. Epidemic outbreak of Chikungunya in two neighboring towns in the Colombian Caribbean: a survival analysis. **Archives of public health**, 2017.

PÉRISSÉ, A. R. S. et al. Zika, dengue and Chikungunya population prevalence in Rio de Janeiro city, Brazil, and the importance of seroprevalence studies to estimate the real number of infected individuals. **PLoS ONE**, v. 15, n. 12 December, 1 dez. 2020.

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

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SALVADOR. **Boletim Epidemiológico Febre do Chikungunya**. v.01, 2015. Available from: <http://www.cievs.saude.salvador.ba.gov.br/boletins-epidemiologicos/>

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SALVADOR. **Boletim Epidemiológico de Arboviroses, 2018**. v. 13, 2018. Available from: <http://www.cievs.saude.salvador.ba.gov.br/boletins-epidemiologicos/>

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SALVADOR. **Informe Arboviroses**. 2023. Available from: <http://www.cievs.saude.salvador.ba.gov.br/boletins-epidemiologicos/>

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.

SOUZA, R.L. et al. Density of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in a low-income Brazilian urban community where dengue, Zika, and Chikungunya viruses co-circulate. **Parasites Vectors**, v.16, n.159. 2023.

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.

TEIXEIRA, M. G. et al. Seroprevalence of Chikungunya virus and living conditions in Feira de Santana, Bahia-Brazil. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 15, n. 4, 1 abr. 2021.

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

WEISKOPF, D.; WEINBERGER, B.; GRUBECK-LOEBENSTEIN, B. The aging of the immune system. **Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation**, v. 22, n. 11, p. 1041–1050, nov. 2009.

WORLD BANK. **PIECING TOGETHER THE POVERTY PUZZLE**. WASHINGTON: 2018. 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.

YUSOFF, A. F. et al. The assessment of risk factors for the Central/East African Genotype of Chikungunya virus infections in the state of Kelantan: a case control study in Malaysia. **BMC infectious diseases**, v. 13, n. 1, 8 maio 2013.

## 6 ARTIGO 3

### **Risk factors for post-Chikungunya chronic arthralgia and its impact on quality of life and mental health: a prospective community-based cohort study**

Rosângela Oliveira dos Anjos<sup>1</sup>, Alan José Alcântara Figueiredo Júnior<sup>1,4</sup>, Rafaelli Pereira Santos<sup>2</sup>, Isadora Lima Mesquita<sup>1,4</sup>, Bianca Moreira de Santana<sup>2</sup>, Patrícia Sousa dos Santos Moreira<sup>1</sup>, Uriel Kitron<sup>3</sup>, Moyra Machado Portilho<sup>1</sup>, Mitermayer Galvão dos Reis<sup>1,4</sup>, Guilherme de Sousa Ribeiro<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz

<sup>2</sup> Escola de Enfermagem, Universidade Federal da Bahia

<sup>3</sup> Emory University, EUA

<sup>4</sup> Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia

#### **Abstract**

Few community-based cohort studies have followed healthy individuals to detect Chikungunya virus (CHIKV) infections and their range of clinical outcomes ranging from no symptoms to chronic manifestations and to investigate factors associated with chronic arthralgia (CA). This study aims to describe the natural history of Chikungunya, identify risk factors for CA and estimate its impact on quality of life and mental health. In 2019, a cohort of 606 participants aged  $\geq 6$  months old was enrolled in a neighborhood in Salvador, Brazil, and followed by annual serosurveys to detect IgM and IgG antibodies against CHIKV and by active surveillance to identify participants with acute symptoms compatible with Chikungunya (e.g., fever and arthralgia). Those manifesting symptoms were also investigated by CHIKV RT-PCR and CHIKV IgM ELISA. Data on the duration of arthralgia were obtained from participants with CHIKV infection and new-onset joint pain, and those with arthralgia lasting  $\geq 90$  days were classified as having CA. Multivariable Poisson regression with robust variance was used to identify risk factors for CA. Validated scales (IPAQ, SF-12, SRQ-20) were used to compare the level of physical activity, quality of life and mental health among participants with and without CA post CHIKV infection. During the first year of follow-up, 227 (49.8%) incident CHIKV infections were identified among the 456 CHIKV-negative participants at baseline who completed follow-up. Among the 227 participants with a CHIK infection, 36 (15.9%) were asymptomatic and 191 (84.1%) were symptomatic for fever or arthralgia. CA was identified in 49 participants, representing 28.6% of the 171



symptomatic participants with new-onset arthralgia and 21.6% of those with a CHIKV infection. The risk of CA was higher in participants aged  $\geq 30$  years compared to those  $< 30$  years old (RR: 5.00 [95% CI: 1.91-13.11] for 30-44 years; RR: 5.38 [95% CI: 2.04-14.21] for 45-59 years; RR: 3.94 [95% CI: 1.30-11.91] for  $\geq 60$  years). Adjusting for age, sex and cluster, participants with CA had worse quality of life regarding the physical domain, higher impact of their health condition on daily activities, worse mental health scores and self-rated health than participants with symptomatic infection but not CA. Our findings indicate the high burden of chronic arthralgia, especially in adults over 30 years of age. Therefore, ensuring medical care and rehabilitation for symptomatic patients, particularly those with CA, and developing and introducing new preventive interventions, such as vaccines, is critical.

**KEYWORDS:** Chikungunya. Risk Factor. Chronic Arthralgia

## **Introduction**

Chikungunya, a disease caused by the homonymous arbovirus, was first detected in 1952 but remained restricted to a small number of cases and few outbreaks in the African and Asian continents until the early 2000s (WEAVER; REISEN, 2010). However, in 2005, the Chikungunya virus (CHIKV) caused a large outbreak on Reunion Island, in the Indian Ocean (PIALOUX et al., 2007), before spreading throughout Southeast Asia and reaching some countries in Mediterranean Europe (THIBERVILLE et al., 2013). In the Americas, the first autochthonous cases were registered in 2013 in the Caribbean region (HONÓRIO et al., 2015). In Brazil, CHIKV transmission was established in 2014, and since then, epidemic and endemic periods have transitioned in regions where the vector is abundant.

Together with fever, arthralgia is the hallmark of Chikungunya. It is present in more than 90% of patients during the acute phase of illness and is usually severe, affecting several joints simultaneously (BRITO et al., 2020; SILVA; DERMODY, 2017; WEAVER; LECUIT, 2015). Although most patients with acute Chikungunya have self-limited symptoms, 20 to 70% can maintain joint pain for months to years (GÉRARDIN et al., 2013; HUIJS et al., 2018; MURILLO-ZAMORA et al., 2017; SCHILTE et al., 2013; VAN GENDEREN et al., 2016). Although the pathophysiological mechanisms that determine the persistence of arthralgia are not completely clear, several studies have pointed out that women, age increase, prior musculoskeletal disorders, and other comorbidities are risk factors for chronic arthralgia (CA) (SISSOKO et al, 2009; MORO et al, 2012; MURILLO-ZAMORA, 2017; MORAES et al., 2020; SILVA et al., 2021).

The severity and long-lasting duration of Chikungunya-related arthralgia can lead to limitations in carrying out daily, professional and leisure activities (BRITO et al., 2020; SILVA et al., 2021) and negatively impact the quality of life and mental health of those affected (ANDRÉS CARDONA-OSPINA et al., 2012; COUZIGOU et al., 2018; HOSSAIN et al., 2018; RAMACHANDRAN et al., 2012). However, several gaps regarding Chikungunya's natural history and health repercussions persist.

Community-based prospective studies to describe the wide range of possible outcomes following a CHIKV infection are useful to inform on the frequency, risk factors and impact of CA. In turn, this information can guide the early detection and management of Chikungunya patients with increased risk of CA and dimensioning rehabilitation and psychological assistance services in settings where outbreaks can occur. Therefore, this cohort study aims to estimate the frequency of post-Chikungunya CA, identify risk factors for CA and the impact of CA on the quality of life, mental health and physical activity level.

## **Methods**

### ***Design study and inclusion criteria***

The prospective cohort study was conducted in Pau da Lima, a low-income community in Salvador, Brazil. Salvador, the capital of the state of Bahia, is located in the northeast region of Brazil. Two Chikungunya epidemics were recorded in the city, the first following the CHIKV introduction in 2015 and the second in 2019-2020. Similar to what was observed in settings (FARIA et al., 2016; GORDON et al., 2018; KAZAZIAN et al., 2020), data from the health surveillance office of Salvador show that the second epidemic was more significant than the first one, with an incidence of 344.2 cases per 100,000 inhabitants in 2020 compared to 42.2 per 100,000 in 2015 (DATASUS, 2022; SECRETARIA MUNICIPAL DE SAUDE, 2023).

The cohort comprised 606 participants older than six months of age recruited in Sep-Nov/2019 and followed by annual serosurveys to detect IgG and IgM antibodies against CHIKV. The follow-up serosurveys were carried out in Oct-Dec/2020, Aug-Oct/2021 and Apr-Jun/2022. We also conducted active surveillance, contacting the participants twice a month by telephone to detect participants presenting acute onset of fever or skin rash.

### ***Data collection during the surveys***

During the baseline serosurvey, a trained research team of nurses and nurse technicians visited the participants' households and interviewed them with a standardized questionnaire to obtain data on demographics and socioeconomic characteristics (such as age, sex, self-reported skin color, education level, occupation/work, household per capita income, socioeconomic class, self-reported), on prior presumptive clinical diagnosis of an arbovirus illness and other health conditions (such as hypertension, diabetes mellitus, arthritis, arthrosis) and on the history of fever, arthralgia, myalgia, rash, and pruritus at any time after January 2015, 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). During the follow-up surveys, data on presumptive clinical diagnosis of an arbovirus illness and history of signs and symptoms compatible with an arbovirus infection were also collected regarding the period between the prior survey and the current one. The family socioeconomic class was defined based on the owner of the household's education level and the family's access to appliances and public utility services, per the criteria established by the Brazilian Association of Research Companies (ABEP, 2019).

During the surveys, we also interviewed participants older than 15 years with previously validated questionnaires to assess the quality of life (Medical Outcomes Study 12-Short Form, SF-12) (CAMELIER, 2004), the level of physical activity (International Physical Activity Questionnaire, IPAQ) (MATSUDO et al., 2012) and the mental health status (Self-Reporting Questionnaire-20, SRQ-20) (GONÇALVES; STEIN; KAPCZINSKI, 2008). The overall health-related activity impairment was evaluated by the question: "On a scale of 0 to 10, where 0 represents no impairment in activities and 10 the activities were completely impaired, how much has health impacted activities in the last seven days?". The interviews were conducted on smartphones and the data were stored in the Research Electronic Data Capture (RedCap) software (HARVEY, 2018).

### ***Active surveillance for fever and symptoms common to an arboviral-like illness***

Twice a month, we contacted all participants to verify whether they had had a fever and other symptoms suggestive of an arbovirus-related illness, such as arthralgia, myalgia and skin rash, in the last fifteen days. Participants reporting fever or skin rash were invited to visit the Public Emergency Health Unit located in the community to receive standard medical care,

to be interviewed about signs and symptoms and to collect a blood sample for laboratory investigation of an arbovirus infection. If the participant couldn't go to the Emergency Health Unit, a study team visited the participant's household for an interview and blood collection. Whenever possible, a second convalescent-phase blood sample was collected ten days after the first sample collection.

### ***Laboratory testing***

During the serosurveys, we collected a blood sample of all participants by venipuncture. During the active surveillance, blood samples were collected only from the participants that reported fever or rash in the last 15 days. Immediately after collection, the samples were maintained at 15-25°C and, on the same day, were transported refrigerated at 2-8°C to the Gonçalo Moniz Institute, Oswaldo Cruz Foundation, where they were centrifuged. The obtained serum was stored at -20°C and -80°C until performing serological and molecular tests, respectively.

The sera obtained during the baseline and annual surveys were tested by enzyme immunoassay technique (ELISA) for the detection of specific IgG (Euroimmun, Lübeck, Germany) and IgM (Inbios, Seattle, USA) antibodies against CHIKV. The serum of symptomatic participants collected during active surveillance were tested by CHIKV IgM ELISA (Inbios, Seattle, USA) and were underwent RNA extraction using the Maxwell® 16 Viral Total Nucleic Acid Purification Kit (Promega, Madison, USA) or QIAamp Viral RNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany). The resulting RNA product was then tested using the CDC Trioplex qRT-PCR, following specific protocols (SANTIAGO, 2018), capable of detecting CHIKV, Dengue virus (DENV) and Zika Virus (ZIKV) RNA. A second convalescent-phase sample was collected whenever possible and tested by the CHIKV IgM ELISA to investigate CHIKV IgM seroconversions. The CHIKV IgG and IgM ELISA results were interpreted according to manufacturer instructions. Samples with inconclusive test results were re-tested and the new results were considered final.

### ***Clinical definitions***

Participants who developed laboratory evidence of CHIKV infection during follow-up and reported arthralgia during active surveillance had the persistence of arthralgia assessed during all the follow-up surveys. Based on the participants' responses, those with laboratory

evidence of CHIKV infection were classified into three groups: i) asymptomatic infection, those who denied fever and arthralgia during active surveillance; ii) symptomatic infection without CA, those reporting fever without arthralgia or new-onset arthralgia regardless of fever when the arthralgia lasted less than 90 days; and iii) symptomatic infection with CA, those who reported new-onset arthralgia for  $\geq 90$  days, regardless of fever.

### *Data analysis*

The responses from the SF-12 questionnaire were used to calculate scores for the physical (PCS) and mental (MCS) components of the quality-of-life assessment and self-rated health. The scores ranged from 0 to 100, and the higher the score, the better the general state of health. We classified the individuals scores into two categories: inside lowest quintile and outside lowest quintile of the PCS and MCS. The self-rated health was classified into: Moderate or poor and not moderate or poor (that include excellent, very good and good categories). The level of physical activity, measured through the IPAQ, allowed classifying the participants into low, moderate or high physical activity level. We dichotomized the level activity in: low level and not low level (including moderate and high level). The SRQ-20 was used for screening common mental disorders. As previously indicated, a score  $\geq 6$  for men and  $\geq 8$  for women was set to identify participants with potential mental distress (MARI & WILLIAMS, 1986). The daily activities impairment grade was used to identify and stratify those with any impairment (score  $\geq 1$ ) and those without impairment (score 0).

We used absolute and relative frequencies, or medians and interquartile ranges (IQR), to characterize study participants regarding socio-demographics, clinical characteristics and levels of quality of life, physical activity and mental distress. As nearly 90% of the CHIKV infections detected occurred between 2019 and 2020, during the first year of study, the following analyses were performed only for this period. We calculated the frequency of CA for those developing a CHIKV infection regardless of symptoms and for the CHIKV-infected participants presenting new-onset arthralgia. We also estimated the frequency of CA among those reporting acute arthralgia according to participants' characteristics, such as age groups ( $<30$ , 30-44, 45-59 and  $\geq 60$  years, education level (0-4, 5-8 and  $\geq 9$  years of study); and per capita household income categorized into two groups according to the World Bank poverty criteria, which sets poverty at  $\leq 1.90$  US dollar per capita per day (WORLD BANK, 2018). We obtained 95% confidence intervals for the frequencies of CA, adjusting them for the cluster sampling within households' design effect.

We conducted bivariate and multivariable Poisson regression models with robust variance and adjustment for design effect to verify whether CA was associated with participants' socio-demographics and clinical characteristics. Risk ratios were calculated with a confidence interval of 95% (CI 95%) and all variables with a P value <0.20 in the bivariate analyses were included in the multivariable analyses. A backward selection method was used to build a final multivariable model, which retained variables with a P value <0.05.

Additionally, we conducted Poisson regression models with robust variance and adjustment for sex, age and design effect to compare demographic characteristics and clinical outcomes of CHIKV infection (symptomatic non-chronic vs those who chronic) according to mental health, quality of life and physical activity. Risk ratios were calculated with a confidence interval of 95% (CI 95%).

All the data analysis was performed using the STATA version 14 software (StataCorp, 2015).

### ***Ethical Aspects***

This study was approved by the Research Ethics Committee of Gonçalo Moniz Institute, Oswaldo Cruz Foundation (17963519.0.0000.0040). Before any study procedure, all participants aged  $\geq 18$  signed an informed consent form and those aged <18 years who could read signed an informed assent with their parents providing a signed consent. In 2020, with the emergence of SARS-CoV-2, all participants, or their parents, signed a new informed consent form to authorize testing blood samples by SARS-CoV-2 IgG antibodies ELISA.

### ***Results***

#### ***Participants Characteristics***

Among 606 participants, 69 presented laboratorial evidence of previous CHIKV infection at the baseline survey. We completed the first year of follow-up for 456 of the 537 participants who were seronegative for CHIKV antibodies at baseline and identified that 227 (49.8%) developed CHIKV antibodies (fig.1). Among those 227 participants with an incident infection, 132 (58.1%) were women, the median age was 31 [IQR: 14-48] years and 191 (84.1%) reported fever or arthralgia during the active surveillance (20 only fever, 16 only arthralgia and 155 fever and arthralgia).

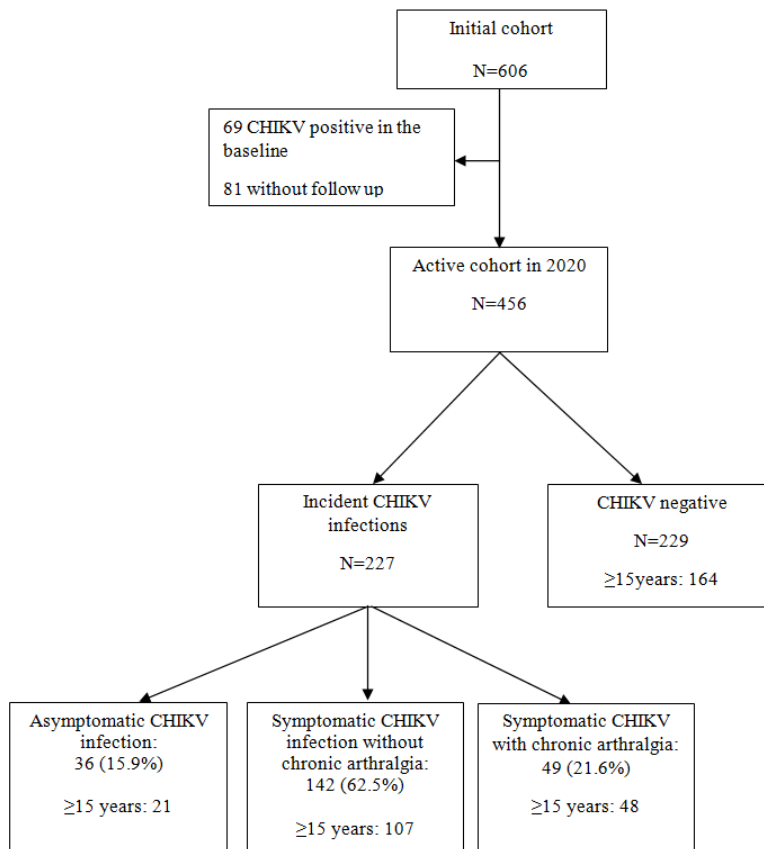


Figure 1. Flowchart of the participant enrollment procedure

### ***Frequency of chronic arthralgia***

Of the 171 participants with CHIKV incident infection that reported arthralgia, 49 reported joint pain lasting  $\geq 90$  days, representing a frequency of chronic arthralgia of 28.6% and 34 (19.8%) still reported joint pain after  $\sim 1.5$  year of follow-up. Among the 227 participants with an incident CHIKV infection the frequency of CA was 21.6%. Compared to those who did not develop CA, those with CA were predominantly women (73.5% vs 53.9%,  $p=0.01$ ), had a higher median age (47 [IQR: 39-56] vs 23 [IQR: 13-43] years,  $p<0.01$ ) and more often reported previous musculoskeletal disease (12.2% vs 6.2%,  $p=0.15$ ). In a scale from 0 to 10, the median graded attributed to the severity of the pain was 10 [IQR: 9-10] and the most affected joints were knees, ankles and wrists.

### *Risk factors for chronic arthralgia*

Bivariate analysis performed on the group of 171 participants who reported acute arthralgia found that the risk of CA was significantly greater among those  $\geq 30$  years old compared to those  $< 30$  years old and with history of hypertension and diabetes (table 1). Although the frequency of CA was about 50% greater among women and in participants with history of musculoskeletal diseases, these factors were not statistically associated with CA. In multivariable analyses, independent risk factors for CA were aged  $\geq 30$  years old (RR: 6.82 [95%CI: 2.49-18.70] for 30-44 years; RR: 9.46 [95%CI: 3.44-26.00] for 45-59 years; RR: 8.02 [95%CI: 2.72-23.60] for  $\geq 60$  years).

Table 1. Crude and adjusted risk ratio for post-Chikungunya chronic arthralgia, Salvador, Bahia, Brazil, 2020.

Characteristics	Total	Incidence (%)	Crude Risk Ratio (95% CI)	P value	Adjusted Risk Ratio (95% CI)
Sex				0.13	
Male	61	13 (21.3)	1		1
Female	110	36 (32.7)	1.54 (0.88-2.69)		1.47 (0.88-2.44)
Age, in years				<0.01	
$\leq 29$	72	4 (5.6)	1		1
30 a 44	41	16 (39.0)	7.02 (2.53-19.43)		6.82 (2.49-18.70)
45 a 59	39	21 (53.9)	9.69 (3.54-26.53)		9.46 (3.44-26.00)
$\geq 60$	19	8 (42.1)	7.58 (2.54-22.57)		8.02 (2.72-23.60)
Below poverty line (U\$1.90/Day)*				0.96	
No	51	13 (25.5)	1		
Yes	36	9 (25.0)	0.98 (0.45-2.12)		
Scholarity				0.93	
0-4	39	12 (30.8)	1		
5-8	59	16 (27.1)	0.88 (0.47-1.66)		
$\geq 9$	73	21 (28.8)	0.93 (0.52-1.67)		
Skin color <sup>‡</sup>				0.47	
Black	89	22 (24.7)	1		
Mixed	63	21 (33.3)	1.35 (0.81-2.23)		
White, Asiatic,	15	5 (33.3)	1.35 (0.59-3.08)		
Indigenous Socioeconomic class <sup>f</sup>				0.31	
A-B-C	109	28 (25.7)	1		
D-E	57	19 (33.3)	1.30 (0.78-2.15)		
Arterial hypertension				<0.01	
No	130	30 (23.1)	1		
Yes	41	19 (46.3)	2.01 (1.24-3.25)		
Diabetes				0.01	



No	156	41 (26.3)	1	
Yes	15	8 (53.3)	2.03 (1.16-3.56)	
Musculoskeletal disease <sup>1</sup>				0.12
No	158	43 (27.2)	1	
Yes	13	6 (46.1)	1.70 (0.87-3.30)	
Covid-19				0.91
No	93	27 (29.0)	1	
Yes	78	22 (28.2)	0.97 (0.58-1.63)	

\* Data no available for 84 participants

‡ Data no available for 4 participants

‡ Data no available for 5 participants

<sup>1</sup> Includes fibromyalgia, osteoporosis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis and tendinitis.

### ***Quality of life, mental health and physical activity impacts***

In model adjusted only by cluster, women had high risk of mental distress (RR:2.42, 95%CI:1.14-5.11), worst PCS (RR:2.22, 95%CI:1.06-4.66), MCS (RR:1.45, 95%CI:0.63-3.33), self-rated health (RR:1.65, 95%CI:1.01-2.70), activity impairment (RR: 2.28, 95%CI: 1.32-3.92) and low level of physical activity (RR:1.65, 95%CI:1.04-2.63) comparing with the men. Also, the risk of mental distress, worst PCS, MCS, self-rated health, activity impairment and low level of physical activity increased with the age (RR:1.01, 95%CI:1.00-1.03; RR:1.03, 95%CI:1.02-1.05; RR: 1.02, 95%CI: 1.00-1.04; RR: 1.02, 95%CI:1.01-1.03; RR: 1.01, 95%CI:1.00-1.02; RR: 1.01, 95%CI: 1.00-1.02 and RR:1.01, 95%CI:0.99-1.02, respectively) and was higher among who those had a symptomatic CHIKV infection and developed CA (RR:2.15, 95%CI:1.25-3.69; RR: 3.13, 95%CI:1.78-5.53; RR:2.31, 95%CI:1.15-4.65; RR: 1.96, 95%CI:1.37-2.83; RR: 2.06, 95%CI:1.37-3.08; RR: 2.06, 95%CI: 1.37-3.08 and RR:1.06, 95%CI:0.69-1.64, respectively) comparing who those without CA (table 2).

When adjusted by age, sex and cluster, who those had a symptomatic CHIKV infection and developed CA had higher risk of worst PCS (RR: 2.21, 95% CI: 1.25-3.93), self-rated health (RR: 1.58, 95%CI: 1.09-2.27) and activity impairment (RR:1.71, 95%CI: 1.13-2.59). Besides, a not statistically significant risk of mental distress (RR: 1.70, 95%CI: 0.95-3.04) and worst MCS (RR: 1.96, 95%CI: 0.90-4.31) was higher among those with CA also (table 2).

## *Discussion*

Approximately 1 in 4 (28.6%) people with symptomatic CHIKV infection have chronic arthralgia. In other cohort studies conducted in India, France, Colombia, Curaçao and Martinique, the frequency of chronic arthralgia ranged from 24% to 82%. (CONSUEGRO-RODRÍGUEZ et al., 2018; COUTURIER et al., 2012; COUZIGOU et al., 2018; DORAN et al., 2022; RAMACHANDRAN et al., 2012; WATSON et al., 2020). This variation may occur due to genetic differences between the populations studied, the circulating CHIKV strain and the viral load, which can interfere with the pattern of immune response and influence the outcome of the infection (BURT et al., 2017; CHOW et al., 2011; HUANG; HIGGS; VANLANDINGHAM, 2019; NG et al., 2009; SHARMA; JAIN, 2018). Furthermore, the longer the time between the detection of the acute condition and the performance of the study, the lower the detection power of persistent arthralgia conditions, especially for those of shorter duration.

As demonstrated in other studies, the frequency of CA was higher among women (RR:1.47, 95% CI: 0.88-2.44) and those of advanced age ( RR: 6.82, 95%CI: 2.49-18.70 for those 30-44 years; RR: 9.46, 95% CI: 3.44-26.00 for 45-59 years and RR: 8.02, 95%CI: 2.72-23.60 for aged more than 59 years comparing who those less than 30 years) (COUZIGOU et al., 2018; RAMACHANDRAN et al., 2012; SILVA et al., 2021). Studies have shown that estrogen stimulates the immune system while testosterone inhibits it, giving women a greater ability to produce antibodies than men. This characteristic gives women greater protection against viral infection but exposes them to a greater risk of developing diseases related to autoimmunity (CUTOLO et al., 2006; CUTOLO; LAHITA, 2005; MARKLE; FISH, 2014; TANEJA, 2018). Likewise, the elderly, due to the senescence of the immune system, present alterations in the innate and adaptive immune response pattern that predispose to the maintenance of chronic inflammatory conditions, such as an increase in circulating mitochondrial DNA, alteration in the ability of neutrophils to migrate (PINTI et al. al., 2014, 2016; REA et al., 2018).

Self reported previous muscle skeletal disease, arterial hypertension and diabetes was associated with greater risk of chronic arthralgia in bivariate analyzes only. Studies that evaluated the relationship between diabetes and osteoarthritis, arthritis and rheumatoid arthritis list some elements common to these diseases that may explain the association found. The first element is vitamin D deficiency, which is an important controller of inflammation,

oxidative stress and aging. Individuals with a deficiency of this micronutrient are more susceptible to age-related diseases, including insulin resistance, diabetes, autoimmune and inflammatory diseases (WIMALAWANSA, 2019). Another element pointed out is the presence of low-grade inflammation, which is also present in diabetes and osteoarthritis (PIVA et al., 2015; WANG et al., 2013). In addition, studies have shown that hyperglycemia can contribute to cartilage tissue deterioration through the formation of advanced glycation end products (AGEs), which can alter collagen synthesis and degradation, making it more fragile and rigid, and compromising the joint's ability to resist mechanical stress (DEGROOT et al., 2004; SAUDEK; KAY, 2003; VERZIJL et al., 2002). Regarding the association between arterial hypertension and arthritis studies showed that inflammatory chemokines and cytokines implicated in pathogenesis of hypertension also are implicated in arthritis pathogenesis (DE MIGUEL et al, 2015; ROMAN et al, 2005). So, given the biological plausibility and consistence of this finding and other in literature, it's possible that our sample size had limited power to find associations.

Table 2. Demographic characteristics and clinical outcomes of CHIKV infection according to mental health, quality of life and physical activity adjusted by cluster.

<b>Risk exposures for mental distress, lower health and quality of life, and activity impairment (N=155)</b>	<b>Mental distress by SRQ20<sup>1</sup> (M 5/6   F 7/8) (n=148)</b>	<b>Lowest quintile in SF-12 PCS<sup>2</sup> (n=139)</b>	<b>Lowest quintile in SF-12 MCS<sup>3</sup> (n=139)</b>	<b>Moderate or poor health self-evaluation (n=153)</b>	<b>Activity impairment by WPAI-GH (n=154)</b>	<b>Low level of physical activity by IPAQ<sup>4</sup> (n=155)</b>
<b>RR adjusted by cluster</b>						
<b>Demographic</b>						
Female sex	<b>2.42 [1.14-5.11]</b>	<b>2.22 [1.06-4.66]</b>	<b>1.45 [0.63-3.33]</b>	<b>1.65 [1.01-2.70]</b>	<b>2.28 [1.32-3.92]</b>	<b>1.65 [1.04-2.63]</b>
Age	1.01 [1.00-1.03]	<b>1.03 [1.02-1.05]</b>	1.02 [1.00-1.04]	<b>1.02 [1.01-1.03]</b>	1.01 [1.00-1.02]	1.01 [0.99-1.02]
Age group						
15-29	1	1	1	1	1	1
30-59	1.50 [0.68-3.28]	<b>6.70 [1.70-26.49]</b>	1.45 [0.54-3.90]	<b>2.00 [1.04-3.84]</b>	<b>1.56 [0.94-2.60]</b>	1.13 [0.70-1.82]
≥60	2.20 [0.89-5.44]	<b>7.92 [1.85-33.97]</b>	2.72 [0.90-8.20]	<b>2.30 [1.08-4.89]</b>	<b>1.57 [0.79-3.13]</b>	1.34 [0.71-2.51]
<b>Clinical outcome of CHIKV infection</b>						
Symptomatic, non-chronic	1	1	1	1	1	1
Symptomatic, chronic	<b>2.15 [1.25-3.69]</b>	<b>3.13 [1.78-5.53]</b>	<b>2.31 [1.15-4.65]</b>	<b>1.96 [1.37-2.83]</b>	<b>2.06 [1.37-3.08]</b>	1.06 [0.69-1.64]
<b>Adjusted RR by age, sex and cluster</b>						
<b>Clinical outcome of CHIKV infection</b>						
Symptomatic, non-chronic	1	1	1	1	1	1
Symptomatic, chronic	1.70 [0.95-3.04]	<b>2.21 [1.25-3.93]</b>	1.96 [0.90-4.31]	<b>1.58 [1.09-2.27]</b>	<b>1.71 [1.13-2.59]</b>	0.91 [0.57-1.42]

<sup>1</sup> Self-Reporting Questionnaire-20<sup>2</sup> Physical component score of Medical Outcomes Study 12- Short Form<sup>3</sup> Mental component score of Medical Outcomes Study 12- Short Form<sup>4</sup> International Physical Activity Questionnaire

Studies have shown that Chikungunya virus infection impairs the performance of daily and professional activities (ANDRÉS CARDONA-OSPINA; ALEXANDER DIAZ-QUIJANO; RODRÍGUEZ-MORALES, 2015; BASTOS; ABREU; SILVA JUNIOR, 2018; SILVA et al., 2021) and impacts quality of life, both in the physical and mental domains (COUTURIER et al., 2012; THIBERVILLE et al., 2013; MARIMOUTOU et al., 2015; COUZIGOU et al., 2018; HOSSAIN et al., 2018; MURILLO-ZAMORA et al., 2018; DORAN et al., 2022; RAMACHANDRAN et al., 2012;). In this study, participants who had symptomatic CHIKV infection with chronic arthralgia had worse quality of life in the physical component (RR: 2.21, 95%CI: 1.25-3.93) and worse self-rated health (RR: 1.58, 95%CI: 1.09-2.27) compared to those who had symptomatic CHIKV infection without arthralgia chronic. Additionally, the CA group had a higher risk of impairment in the daily activities (RR: 1.71, 95%CI: 1.13-2.59). We also demonstrated who those developed CA presented an increase of 70% in the risk of mental distress and of 96% in the risk of worst quality life in the mental component, although not statistically significant.

This study has limitations. First, the peak of Chikungunya cases in Salvador in the 2019-2020 epidemic occurred between Apr-Jul 2020. As a result, it is possible that the participants who became infected closer to the survey period still did not have enough time of symptoms to classify as a chronic disease. Thus, the assessment of quality of life, mental health and productivity may not reflect the impact of chronic disease. Furthermore, for this group of participants, a new assessment of the duration of arthralgia was only carried out in the survey of Apr-Jun 2022, so those who became chronic but had a shorter duration of arthralgia may have forgotten to report, underestimating the frequency of chronic illness. Second, the emergence of the Covid-19 pandemic and associated lockdown may have caused concerns about self and family health, economic losses, lifestyle disruptions and feelings of loneliness (SHANAHAN et al, Thus, the quality of life, mental health, physical activity and productivity measured during this period need to be carefully evaluated, as it may not only reflect the impact of Chikungunya. However ours on the impact on physical and mental health and productivity are in accordance with most prior investigations.

In summary, our findings indicate the high burden of chronic arthralgia, especially in adults over 30 years of age and those with comorbidities. Therefore, ensuring medical care and rehabilitation for symptomatic patients, particularly those with CA, and developing and introducing new preventive interventions, such as vaccines, is critical.

## References

ABEP. Critério Brasil 2019. **ABEP - Associação Brasileira Econômica de Pesquisa**, p. 1–6, 2019.

ANDRÉS CARDONA-OSPINA, J. et al. Burden of Chikungunya in Latin American countries: estimates of disability-adjusted life-years (DALY) lost in the 2014 epidemic. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 38, p. 60–61, 2015.

BASTOS, M. L. A.; ABREU, F. S. DE; SILVA JUNIOR, G. B. DA. Inability to work due to Chikungunya virus infection: impact on public service during the first epidemic in the State of Ceará northeastern Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 22, n. 3, p. 248–249, 1 maio 2018.

BROOKS, S. K. et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: Rapid review of the evidence. **Lancet**, v. 395, n. 10227, p. 912–920. 2020.

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.

CAMELIER, A. A. **Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com dpoc**: estudo de base populacional com o sf-12 na cidade de são paulo-sp. [Tese de doutorado] Universidade Federal de São Paulo, 2004.

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.

CHOW, A. et al. Persistent Arthralgia Induced by Chikungunya Virus Infection is Associated with Interleukin-6 and Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor. **Journal of Infectious Diseases**, v. 203, p. 149–157, 15 jan. 2011.

CONSUEGRA-RODRÍGUEZ, M. P. et al. Post-Chikungunya chronic inflammatory rheumatism: Follow-up of cases after 1 year of infection in Tolima, Colombia. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 21, p. 62–68, 1 jan. 2018.

COUTURIER, E. et al. Impaired quality of life after Chikungunya virus infection: a 2-year follow-up study. **Rheumatology (Oxford)** , p. 1315–1322, 2012.

COUZIGOU, B. et al. Occurrence of chronic stage Chikungunya in the general population of martinique during the first 2014 epidemic: A prospective epidemiological study. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 99, n. 1, p. 182–190, 2018.

CUTOLO, M. et al. Estrogens and autoimmune diseases. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1089, p. 538–547, 2006.

CUTOLO, M.; LAHITA, R. G. Estrogens and arthritis. **Rheumatic diseases clinics of North America**, v. 31, n. 1, p. 19–27, fev. 2005.

DATASUS. **Febre de Chikungunya - Notificações registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Salvador-Bahia.** Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/chikunba.def>>. Acesso em: 7 dez. 2022.

DEGROOT, J. et al. Accumulation of advanced glycation end products as a molecular mechanism for aging as a risk factor in osteoarthritis. **Arthritis and rheumatism**, v. 50, n. 4, p. 1207–1215, abr. 2004.

DE MIGUEL, C. et al. Inflammation and hypertension: new understandings and potential therapeutic targets. **Curr Hypertens Rep**, v.17, n.1, pag. 507, 2015.

DORAN, C. et al. The clinical manifestation and the influence of age and comorbidities on long-term Chikungunya disease and health-related quality of life: a 60-month prospective cohort study in Curaçao. **BMC Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, 1 dez. 2022.

EDWARDS, C. et al. Molecular diagnosis and analysis of Chikungunya virus. **J Clin Virol**, v. 39, p. 271–5, 2007.

GONÇALVES, D. M.; STEIN, A. T.; KAPCZINSKI, F. Avaliação de desempenho do Self-Reporting Questionnaire como instrumento de rastreamento psiquiátrico: um estudo comparativo com o Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR. **Caderno Saúde Pública**, v. 24, n. 2, p. 380–390, 2008.

HARVEY, L. A. REDCap: web-based software for all types of data storage and collection. **Spinal Cord**, v. 56, p. 625, 2018.

HOSSAIN, M. S. et al. Chikungunya outbreak (2017) in Bangladesh: Clinical profile, economic impact and quality of life during the acute phase of the disease. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 12, n. 6, 2018.

HUANG, Y. J. S.; HIGGS, S.; VANLANDINGHAM, D. L. Arbovirus-mosquito vector-host interactions and the impact on transmission and disease pathogenesis of arboviruses. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, n. 22, 2019.

MARIMOUTOU, C. et al. Chikungunya infection: Self-reported rheumatic morbidity and impaired quality of life persist 6 years later. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 21, n. 7, p. 688–693, 1 jul. 2015.

MARKLE, J. G.; FISH, E. N. SeXX matters in immunity. **Trends in immunology**, v. 35, n. 3, p. 97–104, mar. 2014.

MATSUDO, S. et al. Questionário internacional de atividade física (ipaq): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 6, n. 2, p. 5–18, 15 out. 2012.

MURILLO-ZAMORA, E. et al. Screening for depressive mood during acute Chikungunya infection in primary healthcare settings. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 11, p. 1–9, 2018.

NG, L. F. P. et al. IL-1 $\beta$ , IL-6, and RANTES as biomarkers of Chikungunya severity. **PLoS ONE**, v. 4, n. 1, p. 1–9, 2009.

PINTI, M. et al. Circulating mitochondrial DNA increases with age and is a familiar trait: Implications for “inflamm-aging”. **European journal of immunology**, v. 44, n. 5, p. 1552–1562, 2014.

PINTI, M. et al. Aging of the immune system – focus on inflammation and vaccination. **European journal of immunology**, v. 46, n. 10, p. 2286, 1 out. 2016.

PIVA, S. R. et al. Links between Osteoarthritis and Diabetes: Implications for Management from a Physical Activity Perspective. **Clinics in geriatric medicine**, v. 31, n. 1, p. 67, 1 fev. 2015.

RAMACHANDRAN, V. et al. Impact of Chikungunya on Health Related Quality of Life Chennai, South India. **PLOS ONE**, v. 7, n. e51519, dez. 2012.

REA, I. M. et al. Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. APR, p. 1, 9 abr. 2018.

ROMAN, M.J. et al. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. **Hypertension**, v. 46, n.1, p. 194–199, 2005.

SAUDEK, D. M.; KAY, J. Advanced glycation endproducts and osteoarthritis. **Current rheumatology reports**, v. 5, n. 1, p. 33–40, 1 jan. 2003.

SHANAHAN, L. et al. Emotional distress in young adults during the COVID-19 pandemic: evidence of risk and resilience from a longitudinal cohort study. **Psychol Med**, v.52, n. 5, p.824-833. 2022.

SHARMA, S. K.; JAIN, S. Chikungunya: A rheumatologist’s perspective. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 21, n. 3, p. 584–601, 1 mar. 2018.

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SALVADOR. **Informe Arboviroses**. 2023. Available from: <http://www.cievs.saude.salvador.ba.gov.br/boletins-epidemiologicos/>

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.

SILVA, M. M. O. et al. Risk of chronic arthralgia and impact of pain on daily activities in a cohort of patients with Chikungunya virus infection from Brazil. **International Journal of Infectious Diseases**, 5 mar. 2021.

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.

TANEJA, V. Sex Hormones Determine Immune Response. **Frontiers in Immunology**, v. 9, 2018.



THIBERVILLE, S. D. et al. Chikungunya Fever: A Clinical and Virological Investigation of Outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 1, 2013.

VERZIIL, N. et al. Crosslinking by advanced glycation end products increases the stiffness of the collagen network in human articular cartilage: a possible mechanism through which age is a risk factor for osteoarthritis - PubMed. **Arthritis and Rheumatism**, v. 46, n. 1, p. 114–123, 2002.

WANG, X. et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 36, n. 1, p. 166–175, jan. 2013.

WATSON, H. et al. Stiffness, pain, and joint counts in chronic Chikungunya disease: relevance to disability and quality of life. **Clinical rheumatology**, v. 39, n. 5, p. 1679, 1 maio 2020.

WIMALAWANSA, S. J. Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging. **Biology**, v. 8, n. 2, 1 jun. 2019.

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.

## 7 DISCUSSÃO

Em nosso estudo de coorte retrospectiva, as primeiras infecções por CHIKV foram detectadas no período entre fev-abr/2015 e ago-nov/2015, com taxa de ataque acumulada até nov./2016-fev./2017 de 13.3% (10.7% até ago.-nov./2015 e 12.3% até mar.-maio/2016). Um estudo de vigilância para doença febril realizada em uma Unidade Pronto Atendimento de Salvador identificou os primeiros casos de Chikungunya ainda em setembro de 2014 (SILVA et al., 2018b), porém outros casos só voltaram a ser detectados em abril de 2015, o que sugere que esses primeiros casos detectados em 2014 foram importados. Esses achados são corroborados pelos dados da secretaria municipal de saúde, que também identificou os primeiros casos de CHIKV nas primeiras semanas de 2015, com pico de detecção entre julho e agosto do mesmo ano (CARDOSO et al., 2015).

A ausência de outros estudos de coorte para investigar a transmissão precoce do CHIKV no Brasil limita as comparações em nível nacional da taxa de disseminação do CHIKV ao longo do tempo. No entanto, um estudo de coorte iniciado antes da introdução do CHIKV em Manágua, Nicarágua, que acompanhou crianças de 2 a 14 anos de idade por meio de inquéritos sorológicos anuais, encontrou uma pequena onda epidêmica de CHIKV entre 2014 e 2015 e uma segunda maior entre 2015 e 2016 (taxas de incidência de 6,1 e 21,8 infecções por 100 pessoas-ano, respectivamente) (GORDON et al, 2018). Embora tanto o estudo da Nicarágua quanto o nosso tenham observado baixas taxas de ataque no primeiro ano após a introdução do CHIKV, a transmissão do vírus aumentou significativamente no ano seguinte em Manágua, uma tendência que não observamos em nossa coorte no Brasil, apesar das condições favoráveis para a transmissão do CHIKV (abundância do vetor e população totalmente suscetível).

Além disso, pesquisas transversais realizadas nas Américas cerca de um ano após a introdução do CHIKV encontraram taxas de ataque mais altas, variando entre 20,0% em uma área rural do nordeste do Brasil (CUNHA et al, 2017) a 20,7% na Ilha de Saint Martin (GAY et al, 2016), 23,5% em Porto Rico (SIMMONS et al, 2016), 27,0% no Equador (STER et al, 2020), 31,0% nas Ilhas Virgens dos Estados Unidos (HENNESSEY et al, 2018), 32,8% na Nicarágua (MINISTERIO DEL PODER CIUDADANO PARA LA SALUD, 2017), 41,9% na Martinica (GALLIAN et al, 2017), 48,1% em Guadalupe (GALLIAN et al, 2017), 57,9% no Haiti (ROGIER et al, 2018) e 45,7% e 57,1% em duas áreas urbanas do nordeste do Brasil (DIAS et al, 2018). Esses achados sugerem que o padrão de transmissão do CHIKV entre populações susceptíveis é diverso e não facilmente previsível.

Podemos especular sobre possíveis razões para a transmissão contida do CHIKV observada em Pau da Lima. A cocirculação de outros arbovírus, principalmente o ZIKV, que causou uma epidemia explosiva pouco antes do pico de transmissão do CHIKV em Salvador em 2015 (NETTO et al, 2017; CARDOSO et al, 2015), pode ter criado uma competição ecológica entre esses vírus pelo mesmo vetor, o que pode (pelo menos teoricamente) ter contribuído para restringir a disseminação do CHIKV. Como comparação, enquanto detectamos que 10,7% dos participantes deste estudo foram expostos ao CHIKV até agosto-novembro/2015, outra pesquisa que realizamos no mesmo período e comunidade constatou que 73% dos participantes foram expostos ao ZIKV (RODRIGUEZ-BARRAQUER et al, 2019). No entanto, experimentos com células cultivadas sugerem que ZIKV e CHIKV podem co-infectar e co-replicar sem interferência do ZIKV sobre a cinética de crescimento do CHIKV nem em *Ae. albopictus* nem em *Ae. aegypti* (RODRIGUES et al, 2021). Além disso, mesmo durante grandes epidemias, as taxas de infecção desses vetores raramente excedem 1%, com infecções duplas ainda menos frequentes. Além disso, a co-infecção de *Ae. aegypti* por CHIKV e ZIKV mostrou não reduzir substancialmente a capacidade do vetor de ser infectado ou transmitir qualquer um dos vírus (GÖERTZ et al, 2017; RODRIGUES et al, 2021; RÜCKERT et al, 2017; MOURYA et al, 2018), mas no mundo real, é mais provável que um vetor sofra uma superinfecção (quando diferentes vírus o infectam sequencialmente) do que uma co-infecção (BRUSTOLIN et al, 2023). Infecções sequenciais por flavivírus podem resultar em interferência viral (quando um vírus primário inibe a infecção de um vírus secundário) em linhagens celulares de mosquitos (SALAS-BENITO et al, 2015). Ainda não está claro se isso também pode acontecer em superinfecções entre ZIKV e CHIKV (ou entre CHIKV e outra microbiota de mosquito), mas investigações experimentais sugerem que CHIKV e ZIKV não competem durante a infecção sequencial de *Ae. aegypti* (MAGALHÃES et al, 2018).

Outra possível explicação para a baixa taxa de ataque do CHIKV em nossa coorte é um potencial fortalecimento das ações de controle vetorial e proteção individual em resposta à epidemia de ZIKV em Salvador, o que poderia ter reduzido o risco de transmissão do CHIKV. Alternativamente, o surto de ZIKV pode ter começado em um período sazonal mais favorável para populações de vetores do que o surto de CHIKV. No entanto, casos de Chikungunya estavam ocorrendo em Salvador antes da detecção da transmissão do ZIKV. Além disso, um estudo de vigilância baseado em laboratório em toda a cidade que realizamos em Salvador descobriu que a transmissão do CHIKV vinha aumentando gradualmente desde as primeiras semanas de 2015, sendo superada pela natureza explosiva do surto de ZIKV (CARDOSO et

al, 2017). Assim, é improvável que flutuações sazonais na população de mosquitos ou ações de controle de vetores tenham um impacto diferencial na transmissão desses dois vírus, uma vez que seus períodos de transmissão se sobrepõem.

Por outro lado, como a maioria das infecções por ZIKV é assintomática ou apresenta sintomas leves (DUFFY et al, 2009), é possível que as pessoas ao se infectar pelo ZIKV tenham continuado suas rotinas de trabalho e estudo, contribuindo para dispersão do vírus. Enquanto as pessoas com Chikungunya, em virtude dos sintomas debilitantes (SERGON et al, 2007) tendem a se afastar das atividades e ficar em casa até melhora dos sintomas. Essa diferença na apresentação clínica das infecções pode ter contribuído para a maior disseminação do ZIKV. Essa hipótese poderia explicar por que alguns surtos de Chikungunya foram restritos a pequenas áreas geográficas (TAURO et al, 2019). No entanto, mais investigações são necessárias para elucidar porque o ZIKV e o CHIKV tiveram diferentes padrões de disseminação na mesma comunidade e para entender por que o CHIKV teve diferentes dinâmicas de disseminação nas Américas.

Embora não seja significativamente diferente, descobrimos que a maior transmissão do CHIKV tendeu a ocorrer entre indivíduos de 30 a 59 anos em comparação com indivíduos mais jovens ou mais velhos. Alguns estudos também observaram a mesma tendência (MINISTERIO DEL CIUDADANO PARA LA SALUD, 2017; KUAN et al, 2016), enquanto outros mostraram uma frequência maior de anticorpos CHIKV entre crianças (SERGON et al, 2004) ou idosos (GALLIAN et al, 2017; GAY et al, 2016; BARRETO et al, 2020). Curiosamente, descobrimos que o risco cumulativo geral de infecção foi significativamente maior para homens na faixa etária de 15 a 29 anos e não significativamente maior para mulheres na faixa etária de 30 a 44 anos. Diferenças no comportamento relacionado a sexo e idade ou composição corporal podem ter afetado o risco de infecção por CHIKV, aumentando ou reduzindo a probabilidade de interações humano-vetor. Foi demonstrado que a probabilidade de um indivíduo ser picado por *Ae. aegypti* em casa é diretamente proporcional a fatores que estão correlacionados com idade e sexo, como tempo de permanência em casa e área de superfície corporal (LIEBMAN et al, 2014) (por exemplo, adultos e homens tendem a ter maior área de superfície do que crianças e mulheres; crianças, idosos, e as mulheres podem passar mais tempo em casa do que os adultos e os homens).

A frequência de sintomas comumente observados durante a infecção aguda por CHIKV foi baixa entre aqueles que desenvolveram anticorpos CHIKV IgG durante o acompanhamento. Além disso, menos de 10% dos participantes infectados tinham suspeita clínica de Chikungunya. Esses achados podem indicar que a maioria das infecções por

CHIKV em nossa coorte era inaparente. Embora seja amplamente aceito que <15% das infecções por CHIKV são assintomáticas (WEAVER & LECUIT, 2015), alguns estudos encontraram frequências de infecções inaparentes > 60% em regiões onde o genótipo asiático do CHIKV – considerado menos virulento do que outros (LANGSJOEN et al, 2018) – causou surtos (KUAN et al, 2016; YOON et al, 2015). No Brasil, os genótipos do CHIKV circulam desde 2014 (TEIXEIRA et al, 2015; NUNES et al, 2015), tanto o genótipo asiático quanto o centro-sul-africano (ECSA), mas apenas o genótipo ECSA foi detectado no nordeste do Brasil, onde Salvador está localizado (TEXEIRA et al, 2015; RODRIGUES et al, 2020; TAURO et al, 2019). Embora estudos transversais anteriores nessa região também tenham encontrado altas frequências de infecções inaparentes (variando de 45,8% a 84,7% (CUNHA et al, 2017; DIAS et al, 2018; ANJOS et al, 2020)), os dados da história médica prévia nesses estudos, bem como no atual, foram obtidos entre um ano e um ano e meio após o período em que ocorreram as infecções. Além disso, durante o primeiro pico de transmissão do CHIKV em 2015, os médicos não estavam totalmente cientes do surto do CHIKV, e os participantes infectados pelo CHIKV eram mais comumente suspeitos de terem contraído dengue ou zika em vez de Chikungunya (SILVA et al, 2019). Portanto, o viés de memória também é uma possível causa para a baixa taxa de infecção sintomática.

Na coorte prospectiva recrutada em 2019, constatamos que a prevalência de infecção prévia pelo CHIKV, aproximadamente 4 anos após os primeiros casos de Chikungunya no Brasil, ainda era relativamente baixa comparada ao observado em outras regiões (por exemplo, 25% em Juazeiro do Norte-Ceará em 2018, 70,7% em Quixadá-Ceará em 2019 e 18,0% no Rio de Janeiro em 2018) (BARRETO et al., 2020; BRAGA et al., 2021; PÉRISSÉ et al., 2020), sugerindo que a circulação do CHIKV permaneceu baixa nos anos seguintes a sua introdução. No entanto, durante o surto de CHIKV que atingiu Salvador entre 2019-2020, a transmissão do CHIKV foi mais intensa do que nos primeiros anos de circulação do vírus, resultando em alta incidência (49,5%). Dados da Secretaria de Saúde de Salvador mostram que a incidência de Chikungunya nesta segunda epidemia foi aproximadamente 7 vezes maior do que a registrada na primeira epidemia, em 2015 (344,2 vs 46,6 casos notificados por 100.000 habitantes, respectivamente) (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2015, 2018, 2023). Um padrão semelhante, de uma segunda onda epidêmica ser maior que a primeira, também foi observado em outras regiões que experimentaram duas epidemias de Chikungunya como em Manágua-Nicarágua, Fortaleza-Ceará e Feira de Santana-Bahia (FARIA et al., 2016; GORDON et al., 2018; KAZAZIAN et al., 2020). No entanto, nestas localidades, o intervalo de tempo entre as duas epidemias foi menor do que o observado em

Salvador. Mais investigações são necessárias para elucidar quais fatores impulsionam a intensidade da disseminação do CHIKV.

Em março de 2020, foram detectados os primeiros casos de COVID-19 em Salvador (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2020). Os esforços dos serviços de saúde foram direcionados para garantir o diagnóstico das infecções e o tratamento dos sintomáticos. A suspensão das medidas de controle vetorial intradomiciliar (BRASIL, 2020) pode ter contribuído para o aumento da infestação do *Aedes Aegypti*. Além disso, medidas de distanciamento social, como lockdown e suspensão do trabalho presencial para atividades não essenciais, foram adotadas para tentar conter a transmissão do SARS-COV-2. Como resultado, as pessoas ficaram mais tempo em casa. Esses fatores combinados, além do número ainda elevado de susceptíveis, podem ter contribuído para o aumento da transmissão do CHIKV.

Conforme mostrado em outros estudos (AZAMI et al., 2013; YUSOFF et al., 2013), o risco de infecção por CHIKV foi maior entre os idosos. A explicação para esse achado pode estar no hábito de vida dos idosos. Geralmente este grupo populacional tende a passar mais tempo em casa, hábito que pode ter sido intensificado durante a pandemia, quando os grupos de maior risco de desenvolver síndrome respiratória aguda grave, como idosos e pessoas com comorbidades, foram afastados de suas atividades presenciais e incentivados a permanecer em casa. Assim, é possível que esse grupo tenha sido mais exposto ao vetor *Aedes aegypti*, que são encontrados preferencialmente no ambiente intra e peridomiciliar (SOUZA et al, 2023).

A incidência de infecção pelo CHIKV também foi maior entre pessoas que viviam em ruas não pavimentadas e que viviam com menos de US\$ 1,90 por dia, indicando que pessoas em situação de vulnerabilidade socioeconômica são mais susceptíveis à infecção. Vários estudos têm mostrado associação entre o risco de infecção por CHIKV com marcadores de nível socioeconômico, como educação e classe social (ANJOS et al., 2020; BONIFAY et al., 2017; SISSOKO et al., 2008). Áreas urbanas de baixa renda facilitam a transmissão do CHIKV e de outras arboviroses, pois o abastecimento de água e a coleta de lixo são irregulares, favorecendo a proliferação do vetor *Aedes aegypti* (OVIEDO-PASTRANA et al., 2017).

Diagnóstico médico de arboviroses e relato de prurido, febre e artralgia no último ano também foram identificados como preditores de infecção pelo CHIKV. Esses achados sugerem que relatar esses sintomas durante períodos epidêmicos pode ajudar a detectar pessoas com Chikungunya. No entanto, como nenhum desses sintomas é específico da

Chikungunya, é importante que ferramentas de diagnóstico laboratorial sejam usadas para um diagnóstico preciso.

Encontramos uma incidência de infecção sintomática 5,5 vezes maior que a de infecção assintomática, reforçando o dogma de que a maioria das infecções por CHIKV evolui com sintomas. No entanto, em um estudo de coorte realizado nas Filipinas, que incluiu participantes com mais de 6 meses de idade, a incidência de infecção subclínica foi 4,6 vezes maior que a de infecção sintomática (10,0 vs 2,2 casos por 100 pessoas-ano) (YOON et al., 2015). As diferenças na proporção entre infecção sintomática e assintomática podem ser atribuídas a variações nas definições de caso adotadas nos estudos. Neste estudo, foram considerados sintomáticos os participantes que relataram febre ou artralgia durante a vigilância ativa. No estudo filipino, a definição de infecção sintomática baseou-se apenas no relato de febre, portanto os indivíduos que apresentaram artralgia aguda de início recente sem febre não foram contabilizados como sintomáticos. Além disso, como já mencionado anteriormente, as variações na cepa circulante do CHIKV também podem explicar as diferenças na probabilidade de uma infecção ser sintomática. Enquanto a linhagem ECSA circulou em Salvador, a linhagem asiática foi responsável pelas infecções do CHIKV nas Filipinas.

A idade foi o único fator de risco independente para a infecção sintomática (RR: 1,22; IC95%: 0,88-1,17 para aqueles com 10-14 anos; RR: 1,32; IC95%: 0,99-1,77 para 15-29 anos; RR: 1,47; IC95%: 1,09-1,98 para 30-59 anos e RR: 1,23; IC95%: 0,88-1,72 para aqueles com mais de 60 anos em comparação com aqueles com 0 a 9 anos). Nenhum estudo de coorte anterior investigou fatores de risco para infecção sintomática, o que dificulta as comparações. No entanto, estudos de coorte que analisaram fatores de risco para artralgia crônica (SILVA et al., 2021) e manifestações reumatológicas de longo prazo (MORO et al., 2012; SISSOKO et al., 2009) em pacientes infectados pelo CHIKV apresentaram resultados semelhantes. Possivelmente, a predisposição à inflamação crônica que os idosos apresentam pode explicar o aumento do risco de infecção sintomática por CHIKV nesse grupo (PINTI et al., 2014, 2016; REA et al., 2018).

Em relação a frequência de cronificação, demonstramos que aproximadamente 1 em cada 4 (28,6%) pessoas com infecção sintomática pelo CHIKV desenvolvem artralgia crônica. Em estudos de coorte conduzidos na Índia, França, Colômbia, Curaçao e Martinica, a frequência de artralgia crônica variou de 24% a 82%. (CONSUEGRA-RODRÍGUEZ et al., 2018; COUTURIER et al., 2012; COUZIGOU et al., 2018; DORAN et al., 2022; RAMACHANDRAN et al., 2012; WATSON et al., 2020). Essa variação pode ocorrer devido

a diferenças genéticas entre as populações estudadas, a cepa circulante e a carga viral, que podem interferir no padrão de resposta imune e influenciar no desfecho da infecção (BURT et al., 2017; CHOW et al., 2011; HUANG; HIGGS; VANLANDINGHAM, 2019; NG et al., 2009; SHARMA; JAIN, 2018). Além disso, quanto maior o tempo entre a detecção do quadro agudo e a realização do estudo, menor o poder de detecção de quadros de artralgia persistentes, principalmente para aqueles de menor duração.

Conforme demonstrado em outros estudos, mulheres e pessoas com idade avançada apresentaram maior risco de desenvolver artralgia crônica (COUZIGOU et al., 2018; RAMACHANDRAN et al., 2012; SILVA et al., 2021). Estudos mostraram que o estrogênio estimula o sistema imunológico enquanto a testosterona o inibe, dando às mulheres uma capacidade maior de produzir anticorpos do que os homens. Essa característica confere às mulheres maior proteção contra a infecção viral, mas as expõe a um maior risco de desenvolver doenças relacionadas à autoimunidade (CUTOLO et al., 2006; CUTOLO; LAHITA, 2005; MARKLE; FISH, 2014; TANEJA, 2018). Da mesma forma, os idosos, devido à senescência do sistema imunológico, apresentam alterações no padrão de resposta imune inata e adaptativa que predispõem à manutenção de quadros inflamatórios crônicos (PINTI et al., 2014, 2016; REA et al., 2018).

Doença musculoesquelética prévia, hipertensão arterial e diabetes relatados pelo próprio indivíduo foram associados a um maior risco de artralgia crônica somente em análises bivariadas. Estudos que avaliaram a relação entre diabetes e osteoartrite, artrite e artrite reumatoide listam alguns elementos comuns a essas doenças que podem explicar a associação encontrada. O primeiro elemento é a deficiência de vitamina D, que é um importante controlador da inflamação, do estresse oxidativo e do envelhecimento. Indivíduos com deficiência desse micronutriente são mais suscetíveis a doenças relacionadas à idade, incluindo resistência à insulina, diabetes, doenças autoimunes e inflamatórias (WIMALAWANSA, 2019). Outro elemento apontado é a presença de inflamação de baixo grau, que também está presente no diabetes e na osteoartrite (PIVA et al., 2015; WANG et al., 2013). Além disso, estudos têm demonstrado que a hiperglicemia pode contribuir para a deterioração do tecido cartilaginoso por meio da formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), que podem alterar a síntese e a degradação do colágeno, tornando-o mais frágil e rígido e comprometendo a capacidade da articulação de resistir ao estresse mecânico (DEGROOT et al., 2004; SAUDEK; KAY, 2003; VERZIIL et al., 2002). Com relação à associação entre hipertensão arterial e artrite, estudos mostraram que as quimiocinas e citocinas inflamatórias implicadas na patogênese da hipertensão também estão implicadas na



patogênese da artrite (DE MIGUEL et al., 2015; ROMAN et al., 2005). Portanto, dada a plausibilidade biológica e a consistência desse achado e de outros na literatura, é possível que o tamanho de nossa amostra tenha limitado o poder de encontrar associações.

Estudos têm demonstrado que a infecção pelo vírus Chikungunya prejudica o desempenho das atividades diárias e profissionais (ANDRÉS CARDONA-OSPINA; ALEXANDER DIAZ-QUIJANO; RODRÍGUEZ-MORALES, 2015; BASTOS; ABREU; SILVA JUNIOR, 2018; SILVA et al., 2021) e impacta qualidade de vida, tanto no domínio físico como mental (COUTURIER et al., 2012; THIBERVILLE et al., 2013; MARIMOUTOU et al., 2015; COUZIGOU et al., 2018; HOSSAIN et al., 2018; MURILLO-ZAMORA et al., 2018; DORAN et al., 2022; RAMACHANDRAN et al., 2012;). Neste estudo, os participantes que tiveram infecção sintomática por CHIKV com artralgia crônica tiveram pior qualidade de vida no componente físico (RR: 2,21; 95%CI: 1,25-3,93) e pior autoavaliação de saúde (RR: 1,58; 95%CI: 1,09-2,27) em comparação com aqueles que tiveram infecção sintomática por CHIKV sem artralgia crônica. Adicionalmente, o grupo com artralgia crônica apresentou maior risco de prejuízo nas atividades diárias (RR: 1,71; 95%CI: 1,13-2,59). Também demonstramos que aqueles que desenvolveram artralgia crônica apresentaram um aumento de 70% no risco de sofrimento mental e de 96% no risco de pior qualidade de vida no componente mental, embora não estatisticamente significativo.

Nosso estudo tem algumas limitações. Primeiramente, as coortes retrospectiva e prospectiva foram conduzidas em áreas distintas, mas dentro da mesma comunidade, logo as incidências e prevalências encontradas lá podem não ser representativas do município, pois o vírus pode ter padrão de disseminação distinto em diferentes áreas da cidade. Por exemplo, em maio de 2017, um surto focal de CHIKV foi detectado em Salvador, afetando principalmente uma única rua, o que sugere que a transmissão localizada e a heterogeneidade espacial podem ocorrer na disseminação do CHIKV em uma grande cidade urbana (TAURO et al, 2019). No entanto, os nossos achados são compatíveis com o observado para o município (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2023).

Na coorte retrospectiva como incluímos apenas indivíduos que participaram de todos os soroinqueritos, é possível que as estimativas de incidência e prevalência observadas para possam diferir do restante da população, pois é possível que este grupo tenham características que o diferencia dos demais e os mantiveram motivados a participar do estudo durante todo o período de seguimento, como maior preocupação com a saúde e predisposição para cuidado, percepção de risco para infecção por arbovírus. Adicionalmente, dado o período de pico do surto de 2015 (entre Jun-Nov), não podemos descartar que alguns participantes com resultado

negativo no teste CHIKV IgG no inquérito realizado em ago.-nov./2015 já estivessem infectados, mas devido ao curto espaço de tempo entre a infecção e a realização do inquérito ainda não tinham desenvolvido anticorpos IgG, subestimando a taxa de ataque para o período entre fev.-abr./2015 e ago.-nov./2015. Por outro lado, tais infecções seriam detectadas no período seguinte, levando a uma superestimação das infecções entre ago.-nov./2015 e mar.-maio/2016. Além disso, alguns participantes não tinham uma ou mais amostras de soro disponíveis para teste e imputamos um valor para a presença ou ausência de anticorpos CHIKV IgG. No entanto, a proporção de participantes que sofreram imputação foi <5%, e usamos uma imputação aleatória com base na probabilidade esperada do resultado do teste para obter um valor minimamente enviesado.

Durante a coorte prospectiva não conseguimos reter todos os participantes durante o período de estudo de três anos, mas o impacto da perda de acompanhamento a longo prazo nas análises de fatores de risco foi pequeno porque foram realizadas no primeiro ano de acompanhamento. Adicionalmente, embora tivéssemos uma alta taxa de contatos telefônicos efetivos durante a vigilância ativa, não conseguimos alcançar todos os participantes. Assim, é possível que a frequência de infecção sintomática tenha sido subestimada. Por outro lado, com o surgimento da pandemia de Covid-19, não podemos descartar que alguns dos relatos de febre ou artralgia dos participantes se devam, na verdade, a uma infecção por SARS-CoV-2 e não a uma infecção por CHIKV. A testagem dos participantes sintomáticos para investigar se eles tinham Chikungunya aguda teria ajudado a estabelecer um diagnóstico definitivo. No entanto, em cumprimento à recomendação do Ministério da Saúde de reduzir os contatos sociais com o objetivo de prevenir a disseminação do SARS-CoV-2, a coleta de sangue de participantes sintomáticos foi suspensa na fase inicial da pandemia (entre março e dezembro de 2020), dificultando o diagnóstico de infecção por CHIKV quando a transmissão de CHIKV era maior. Esses fatores combinados podem ter introduzido alguma imprecisão em nossas estimativas de taxas de infecção sintomática. No entanto, nossos achados indicando que a maioria das infecções por CHIKV são sintomáticas estão de acordo com a maioria das investigações anteriores.

Durante a epidemia de 2019-2020, o pico de casos de Chikungunya em Salvador foi de abril a julho de 2020 (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2020). Com isso, é possível que os participantes que se infectaram mais próximo ao período do inquérito (out.-nov./2020) ainda não tivessem tempo suficiente de sintomas para classificá-lo com doença crônica. Assim, a avaliação da qualidade de vida, saúde mental e produtividade pode não refletir o impacto da Chikungunya na fase crônica da doença. Além disso, para esse grupo de

participantes, uma nova avaliação da duração da artralgia só foi realizada no inquérito de abril a junho de 2022, portanto, aqueles que se tornaram crônicos, mas tiveram uma duração menor da artralgia, podem ter esquecido de relatar, subestimando a frequência de doença crônica. Em segundo lugar, o surgimento da pandemia de Covid-19 e o bloqueio associado podem ter causado preocupações com a saúde pessoal e familiar, perdas econômicas, interrupções no estilo de vida e sentimentos de solidão (SHANAHAN et al, 2020). Assim, a qualidade de vida, a saúde mental, a atividade física e a produtividade medidas nesse período precisam ser avaliadas com cuidado, pois podem não refletir apenas o impacto da Chikungunya. No entanto, os nossos resultados sobre o impacto na saúde física e mental e na produtividade estão de acordo com a maioria das investigações anteriores.

Finalmente, como todos os ensaios sorológicos, os que empregamos não é isento de erros. No entanto, os testes ELISA IgM (Inbios, Seattle, USA) e IgG (Euroimmun, Lübeck, Germany) utilizados apresentaram sensibilidade de 92,4% e 95,5% e especificidade de 94,0% e 91,5%, respectivamente (ANDREW et al, 2022; KIKUTI et al, 2020), o que indica que reações cruzadas podem ser uma limitação do teste. No entanto, reações cruzadas geralmente ocorrem quando o teste é usado em amostras de soro obtidas de indivíduos previamente expostos a outro vírus da mesma família. Atualmente, não há evidências de que outros alfavírus sejam transmitidos em Salvador, embora o vírus Mayaro, intimamente relacionado, ocorra em outras partes do Brasil, particularmente na Amazônia Legal (LIMA et al, 2021). Anteriormente, avaliamos a concordância entre o teste ELISA IgG (Euroimmun, Lübeck, Germany) e o teste de neutralização por redução de placas (PRNT) para CHIKV usando soros de 60 moradores de Pau da Lima. Não encontramos nenhuma amostra IgG positiva entre as PRNT negativas (ANJOS et al, 2020).

Ainda, durante a coorte retrospectiva, encontramos dois participantes com baixos níveis de anticorpos CHIKV IgG em amostras coletadas mais de um ano antes da primeira identificação do CHIKV no Brasil. Embora esses anticorpos provavelmente representem um sinal inespecífico, não foi possível determinar se esses indivíduos tiveram uma infecção anterior por CHIKV ou outro alfavírus enquanto viajavam para uma área onde esses vírus circulam.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, nosso estudo sugere que a transmissão do vírus Chikungunya foi baixa nos primeiros anos após a introdução e que, a exemplo do ocorrido na Nicarágua, no estado do Ceará e em Feira de Santana-BA, Salvador vivenciou uma nova epidemia de CHIKV, com dimensões maiores que a primeira, atingindo cerca de 50% da população. Portanto, é urgente o investimento em vacinas para proteger a população suscetível.

Também demonstramos que mesmo em uma comunidade urbana com alta vulnerabilidade social existem diferenças de renda que colocam os mais pobres em maior risco de infecção pelo CHIKV. Logo, enquanto a vacinação contra Chikungunya não está disponível, o investimento em políticas públicas que promovam melhorias nas condições socioeconômicas da população poderá contribuir para redução da transmissão do CHIKV.

Além disso, em consonância com a literatura, demonstramos que as infecções sintomáticas pelo CHIKV representam ~85% das infecções e atingem principalmente as pessoas com idade mais avançada. Também demonstramos que 29% das infecções sintomáticas podem evoluir para fase crônica da doença acarretando limitações na realização de atividades cotidianas e prejuízos para qualidade de vida e saúde mental. Portanto, é preciso garantir assistência médica aos pacientes sintomáticos, com olhar diferenciado para as mulheres, pessoas com idade mais avançada e com comorbidades, que apresentam maior risco de desenvolver artralgia crônica, afim de garantir acesso oportuno a serviços de reabilitação aos acometidos.

## REFERÊNCIAS

- ABEP. Critério Brasil 2019. **ABEP - Associação Brasileira Econômica de Pesquisa**, p. 1–6, 2019.
- AGUILAR TICONA, J.P. et al. Risk of Sexually Transmitted Zika Virus in a Cohort of Economically Disadvantaged Urban Residents. **J Infect Dis**, v. 224, n. 5, p. 860-864, 2021.
- ANDRÉS CARDONA-OSPINA, J. et al. Burden of Chikungunya in Latin American countries: estimates of disability-adjusted life-years (DALY) lost in the 2014 epidemic. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 38, p. 60–61, 2015.
- ANDREW, A et al. Diagnostic accuracy of serological tests for the diagnosis of Chikungunya virus infection: A systematic review and meta-analysis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 16, n. 2, p. e0010152, 2022.
- ANJOS, R.O. et al. Transmission of Chikungunya Virus in an Urban Slum, Brazil. **Emerg Infect Dis**, v. 26, n.7, p.1364-1373, 2020.
- APPASSAKIJ, H. et al. Viremic profiles in asymptomatic and symptomatic Chikungunya fever: a blood transfusion threat? **Transfusion**, v. 53, n. 10 Pt 2, p. 2567–2574, 2013.
- APPASSAKIJ, H. et al. The Potential Impact of Chikungunya Virus Outbreaks on Blood Transfusion. **Transfusion Medicine Reviews**, v. 34, n. 1, p. 23–28, 2020.
- AZAMI, N. A. M. et al. Emergence of Chikungunya seropositivity in healthy Malaysian adults residing in outbreak-free locations: Chikungunya seroprevalence results from the Malaysian Cohort. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, p. 67, 2013.
- BAHIA. Secretaria da Saúde do Estado da Bahia. **Boletim Epidemiológico da Febre Chikungunya na Bahia, 2014**. v. 08, 2014.
- BAHIA. Secretaria da Saúde do Estado da Bahia. **Situação epidemiológica das arboviroses. bahia, 2015**. v.12, 2016.
- BAHIA. Secretaria da Saúde do Estado da Bahia. **Situação epidemiológica das arboviroses. bahia, 2016**. v. 20, 2017.
- BAHIA. Secretaria da Saúde do Estado da Bahia. **Boletim epidemiológico das arboviroses. bahia, 2018**. 2019.
- BAHIA. Secretaria da Saúde do Estado da Bahia. **Boletim epidemiológico das arboviroses. Bahia, 2022**. 2023.
- BALMASEDA, A. et al. Clinical Attack Rate of Chikungunya in a Cohort of Nicaraguan Children. **Am. J. Trop. Med. Hyg**, v. 94, n. 2, p. 397–399, 2016.
- BANDEIRA, A. C. et al. Neonatal encephalitis due to Chikungunya vertical transmission: First report in Brazil. **IDCases**, v. 5, p. 57–59, 2016a.

BANDEIRA, A. C. et al. Prolonged shedding of Chikungunya virus in semen and urine: A new perspective for diagnosis and implications for transmission. **IDCases**, v. 6, p. 100–103, 2016b.

BARRETO, F.K. et al. Seroprevalence, spatial dispersion and factors associated with flavivirus and chikungunya infection in a risk area: a population-based seroprevalence study in Brazil. **BMC Infect Dis**, v. 20, n. 1, p.881, 2020.

BASTOS, M. L. A.; ABREU, F. S. DE; SILVA JUNIOR, G. B. DA. Inability to work due to Chikungunya virus infection: impact on public service during the first epidemic in the State of Ceará northeastern Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 22, n. 3, p. 248–249, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monitoramento dos casos de dengue e febre de Chikungunya até a Semana Epidemiológica 53 de 2014**. V.03, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monitoramento dos casos de dengue e febre de Chikungunya até a Semana Epidemiológica 52 de 2015**. V.03, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monitoramento dos casos de dengue e febre de Chikungunya até a Semana Epidemiológica 35 de 2017**. V.29, 2017b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monitoramento dos casos de dengue e febre de Chikungunya até a Semana Epidemiológica 43 de 2018**. V.49, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes( dengue, Chikungunya e Zika), Semanas Epidemiológicas 01 a 52**. V.51, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas causados por vírus transmitidos pelo mosquito Aedes (dengue, Chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 53, 2020**. V.52, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas causados por vírus transmitidos pelo mosquito Aedes (dengue, Chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 51, 2021**. V.52, 2021

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monitoramento dos casos de arboviroses até a semana epidemiológica 52 de 2022**. V.54, 2023

BRASIL. Ministério da Saúde. **Chikungunya: Manejo Clínico**. n. 2, 2017a.

BERTOLOTI, A. et al. Prevalence of chronic Chikungunya and associated risks factors in the French West Indies (La Martinique): A prospective cohort study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 3, 2020.

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.

BRAGA, D. A. DE O. et al. Seroepidemiological survey on Chikungunya in endemic zones for arboviruses in Brazil, 2019. **Zoonoses and public health**, v. 68, n. 8, p. 955–964, 1 dez. 2021.

BRITO, C. A. A. DE et al. Update on the treatment of musculoskeletal manifestations in Chikungunya fever: a guideline. **Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine**, v. 53, n. e20190517, p. 1–8, 3 dez. 2020.

Brustolin, M. et al. In Vitro and In Vivo Coinfection and Superinfection Dynamics of Mayaro and Zika Viruses in Mosquito and Vertebrate Backgrounds. **J Virol**, v. 97, n. 1, p. e0177822, 2023.

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.

CAMELIER, A. A. **avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com dpoc: estudo de base populacional com o sf-12 na cidade de São Paulo-SP**. [Tese de doutorado] Universidade Federal de São Paulo, 2004.

CARDOSO, C.W. et al. Outbreak of Exanthematous Illness Associated with Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses, Salvador, Brazil. **Emerg Infect Dis**, 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 Negl Trop Dis**, v. 11, n. 1, p. e0005334, 2017.

CAUCHEMEZ, S. et al. Local and regional spread of Chikungunya fever in the Americas. **Euro Surveill**, v. 19, n. 28, p. 20854, 2014.

CAVALCANTI, L. P. DE G. et al. Chikungunya case classification after the experience with dengue classification: How much time will we lose? **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 102, n. 2, p. 257–259, 2020.

CHOW, A. et al. Persistent Arthralgia Induced by Chikungunya Virus Infection is Associated with Interleukin-6 and Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor. **Journal of Infectious Diseases**, v. 203, p. 149–157, 2011.

CONSUEGRA-RODRÍGUEZ, M. P. et al. Post-Chikungunya chronic inflammatory rheumatism: Follow-up of cases after 1 year of infection in Tolima, Colombia. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 21, p. 62–68, 2018.

CORREIA, F. et al. Factors associated with Chikungunya infection in a cohort of women aged 15-39 y in Fortaleza, Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 115, n. 9, p. 1070–1079, 2021.

CORTES-ESCAMILLA, A. et al. The hidden burden of Chikungunya in central Mexico: results of a small-scale serosurvey. **Salud Pública Mex**, v. 60, n. 1, p. 63-70, 2018.

COUTURIER, E. et al. Impaired quality of life after Chikungunya virus infection: a 2-year follow-up study. **Rheumatology (Oxford)**, p. 1315–1322, 2012.

COUZIGOU, B. et al. Occurrence of chronic stage Chikungunya in the general population of martinique during the first 2014 epidemic: A prospective epidemiological study. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 99, n. 1, p. 182–190, 2018.

CUNHA, R.V. et al. Seroprevalence of Chikungunya Virus in a Rural Community in Brazil. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 11, n. 1, p. 0005319, 2017.

CUTOLO, M. et al. Estrogens and autoimmune diseases. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1089, p. 538–547, 2006.

CUTOLO, M.; LAHITA, R. G. Estrogens and arthritis. **Rheumatic diseases clinics of North America**, v. 31, n. 1, p. 19–27, 2005.

DATASUS. **Febre de Chikungunya - Notificações registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Bahia**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/chikunba.def>>. Acesso em: 7 dez. 2022a.

DATASUS. **Febre de Chikungunya - Notificações registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Salvador-Bahia**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/chikunba.def>>. Acesso em: 7 dez. 2022b.

DEGROOT, J. et al. Accumulation of advanced glycation end products as a molecular mechanism for aging as a risk factor in osteoarthritis. **Arthritis and rheumatism**, v. 50, n. 4, p. 1207–1215, 2004.

DE AGUIAR, D.F. et al. A prospective, multicentre, cohort study to assess the incidence of dengue illness in households from selected communities in Brazil (2014–2018). **Int J Infect Dis**, v. 108, p.443-453, 2021.

DIAS, J.P. et al. Seroprevalence of Chikungunya Virus after Its Emergence in Brazil. **Emerg Infect Dis**, v. 24, n. 4, p. 617-624, 2018.

DORAN, C. et al. The clinical manifestation and the influence of age and comorbidities on long-term Chikungunya disease and health-related quality of life: a 60-month prospective cohort study in Curaçao. **BMC Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, 2022.

ECONOMOPOULOU, A. et al. Atypical Chikungunya virus infections: Clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. **Epidemiology and Infection**, v. 137, n. 4, p. 534–541, 2009.

EDWARDS, C. et al. Molecular diagnosis and analysis of Chikungunya virus. **J Clin Virol**, v. 39, p. 271–5, 2007.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. **Autochthonous transmission of Chikungunya virus in EU/EEA, 2007–2020**. Disponível em: <<https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/Chikungunya-virus-disease/surveillance-and-disease-data/autochthonous-transmission>>. Acesso em: 12 jan. 2021.



FARIA, N.R. et al. Epidemiology of Chikungunya Virus in Bahia, Brazil, 2014-2015. **PLoS Curr**, v. 8, 2016.

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 Negl Trop Dis**, v. 8, n. 5, p. e2927, 2014.

FERNÁNDEZ-SALAS, I. et al. Chikungunya and zika virus dissemination in the Americas. **Curr Opin Infect Dis**, v. 29, n. 5, p. 467-475, 2016.

FOFANA, M.O. et al. Structural factors associated with SARS-CoV-2 infection risk in an urban slum setting in Salvador, Brazil: A cross-sectional survey. **PLoS Med**, v. 19, n. 9, p. e1004093, 2022.

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 Negl Trop Dis**, v. 11, n. 1, p. e0005254, 2017.

GAY, N. et al. Seroprevalence of Asian Lineage Chikungunya Virus Infection on Saint Martin Island, 7 Months after the 2013 Emergence. **Am J Trop Med Hyg**, v. 94, n. 2, p. 393-396, 2016.

GÉRARDIN, P. et al. Predictors of Chikungunya rheumatism: a prognostic survey ancillary to the TELECHIK cohort study. **Arthritis Research and Therapy**, v. 15, 2013.

GÖERTZ, G.P. et al. Mosquito co-infection with Zika and Chikungunya virus allows simultaneous transmission without affecting vector competence of *Aedes aegypti*. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 11, n. 6, p. e0005654, 2017.

GONÇALVES, D. M.; STEIN, A. T.; KAPCZINSKI, F. Avaliação de desempenho do Self-Reporting Questionnaire como instrumento de rastreamento psiquiátrico: um estudo comparativo com o Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR. **Caderno Saúde Pública**, v. 24, n. 2, p. 380–390, 2008.

GORDON, A. et al. Differences in Transmission and Disease Severity Between 2 Successive Waves of Chikungunya. **Clin Infect Dis**, v. 67, n. 11, p. 1760-1767, 2018.

HAGAN, J.E. et al. Spatiotemporal Determinants of Urban Leptospirosis Transmission: Four-Year Prospective Cohort Study of Slum Residents in Brazil. **PLoS Negl Trop Dis**, 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.

HENNESSEY, M.J. et al. Seroprevalence and Symptomatic Attack Rate of Chikungunya Virus Infection, United States Virgin Islands, 2014–2015. **Am J Trop Med Hyg**, v. 99, n. 5, p. 1321-1326, 2018.

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.

HOSSAIN, M. S. et al. Chikungunya outbreak (2017) in Bangladesh: Clinical profile, economic impact and quality of life during the acute phase of the disease. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 12, n. 6, 2018.

HUANG, Y. J. S.; HIGGS, S.; VANLANDINGHAM, D. L. Arbovirus-mosquito vector-host interactions and the impact on transmission and disease pathogenesis of arboviruses. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, n. 22, 2019.

HUITS, R. et al. Chikungunya virus infection in Aruba: Diagnosis, clinical features and predictors of post-Chikungunya chronic polyarthralgia. **PLOS ONE**, v. 13, n. 4, 2018.

JACOB-NASCIMENTO, L.C. et al. Acute-Phase Levels of CXCL8 as Risk Factor for Chronic Arthralgia Following Chikungunya Virus Infection. **Front Immunol**, v. 12, p. 744183, 2021.

JOHNSON, B. W.; RUSSELL, B. J.; GOODMAN, C. H. Laboratory Diagnosis of Chikungunya Virus Infections and Commercial Sources for Diagnostic Assays. **Journal of Infectious Diseases**, 2016.

KAM, Y-W. et al. Longitudinal analysis of the human antibody response to Chikungunya virus infection: implications for serodiagnosis and vaccine development. **J Virol**, v. 86, n. 13, p. 13005- 13015, 2012.

KAZAZIAN, L. et al. Spatiotemporal transmission dynamics of co-circulating dengue, Zika, and Chikungunya viruses in Fortaleza, Brazil: 2011–2017. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 10, p. 1–22, 2020.

KIKUTI, M. et al. Spatial Distribution of Dengue in a Brazilian Urban Slum Setting: Role of Socioeconomic Gradient in Disease Risk. **PLoS Negl Trop Dis**, 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 Negl Trop Dis**, v. 10, n. 6, p. e0004773, 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. **mBio**, v. 9, n. 2, p. e02449-17, 2018.

LEMANT, J. et al. Serious acute Chikungunya virus infection requiring intensive care during the reunion island outbreak in 2005-2006. **Critical Care Medicine**, v. 36, n. 9, p. 2536–2541, 2008.

LIEBMAN, K.A. et al. Determinants of Heterogeneous Blood Feeding Patterns by *Aedes aegypti* in Iquitos, Peru. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 2, p. e2702, 2014.

LIMA, W.G. et al. Rate of exposure to Mayaro virus (MAYV) in Brazil between 1955 and 2018: a systematic review and meta-analysis. **Arch Virol**, v. 166, n. 2, p. 347–361, 2021.

LUM, F. M.; NG, L. F. P. Cellular and molecular mechanisms of Chikungunya pathogenesis. **Antiviral Research**, v. 120, p. 165–174, 2015.

LYRA, P. et al. Congenital Chikungunya Virus Infection after an Outbreak in Salvador, Bahia, Brazil. **American Journal of Perinatology Reports**, v. 06, n. 03, p. e299–e300, 30 jun. 2016.

MAGALHAES, T. et al. Sequential Infection of *Aedes aegypti* Mosquitoes with Chikungunya Virus and Zika Virus Enhances Early Zika Virus Transmission. **Insects**, v. 9, n. 4, p. 177, 2018.

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.

MARIMOUTOU, C. et al. Chikungunya infection: Self-reported rheumatic morbidity and impaired quality of life persist 6 years later. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 21, n. 7, p. 688–693, 2015.

MARKLE, J. G.; FISH, E. N. SeXX matters in immunity. **Trends in immunology**, v. 35, n. 3, p. 97–104, 2014.

MARTINS NETTO E, Moreira-Soto A, Pedroso C, Höser C, Funk S, Kucharski AJ, et al. High Zika Virus Seroprevalence in Salvador, Northeastern Brazil Limits the Potential for Further Outbreaks. **mBio**, v. 8, n. 6, p. e01390-17, 2017.

MATSUDO, S. et al. Questionário internacional de atividade física (ipaq): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 6, n. 2, p. 5–18, 2012.

MINISTERIO DEL PODER CIUDADANO PARA LA SALUD. Seroprevalencia y tasa de ataque clínica por Chikungunya en Nicaragua, 2014-2015. **Rev Panam Salud Pública**, v. 41, p. e59, 2017.

MORAES, L. DE et al. A clinical scoring system to predict long-term arthralgia in Chikungunya disease: A cohort study. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 14, n. 7, 2020.

MORO, M.L. et al. Long-term Chikungunya infection clinical manifestations after an outbreak in Italy: a prognostic cohort study. **J Infect**, v. 65, n. 2, p. 165-172, 2012.

MOURYA, D.T. et al. Experimental Zika virus infection in *Aedes aegypti*: Susceptibility, transmission & co-infection with dengue & Chikungunya viruses. **Indian J Med Res**, v. 147, n. 1, p. 88-96, 2018.

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, 2017.

MURILLO-ZAMORA, E. et al. Screening for depressive mood during acute Chikungunya infection in primary healthcare settings. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 11, p. 1–9, 2018.

MUSSO, D. et al. Detection of Chikungunya virus in saliva and urine. **Virology Journal**, v. 13, n. 102, p. 1–4, 2016.

NG, L. F. P. et al. IL-1 $\beta$ , IL-6, and RANTES as biomarkers of Chikungunya severity. **PLoS ONE**, v. 4, n. 1, p. 1–9, 2009.

NICACIO, J. M. et al. Anti-Chikungunya virus seroprevalence in Indigenous groups in the São Francisco Valley, Brazil. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 15, n. 6, 2021.

NUNES, M.R.T. et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. **BMC Med**, v. 13, p.102, 2015.

NUNEZ-AVELLANEDA, D. et al. Chikungunya in Guerrero, Mexico, 2019 and Evidence of Gross Underreporting in the Region. **Am J Trop Med Hyg**, v. 105, n. 5, p. 1281-1284, 2021.

OVIEDO-PASTRANA, M. et al. Epidemic outbreak of Chikungunya in two neighboring towns in the Colombian Caribbean: a survival analysis. **Archives of public health**, 2017.

PACHECO, O. et al. [Estimation of underreporting of Chikungunya virus infection cases in Girardot, Colombia, from november, 2014, to may, 2015]. **Biomedica**, v. 37, n. 4, p. 505-515, 2017.

PAIXÃO, E.S. et al. Chikungunya chronic disease: a systematic review and meta-analysis. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 112, n. 7, p. 301-316, 2018.

PÉRISSÉ, A. R. S. et al. Zika, dengue and Chikungunya population prevalence in Rio de Janeiro city, Brazil, and the importance of seroprevalence studies to estimate the real number of infected individuals. **PLoS ONE**, v. 15, n. 12, 2020.

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

PIERRO, A. et al. Persistence of anti-Chikungunya virus-specific antibodies in a cohort of patients followed from the acute phase of infection after the 2007 outbreak in Italy. **New Microbes New Infect**, v. 7, p. 23-5, 2015.

PINTI, M. et al. Circulating mitochondrial DNA increases with age and is a familiar trait: Implications for “inflamm-aging”. **European journal of immunology**, v. 44, n. 5, p. 1552–

1562, 2014.

PINTI, M. et al. Aging of the immune system – focus on inflammation and vaccination. **European journal of immunology**, v. 46, n. 10, p. 2286, 2016.

PIVA, S. R. et al. Links between Osteoarthritis and Diabetes: Implications for Management from a Physical Activity Perspective. **Clinics in geriatric medicine**, v. 31, n. 1, p. 67, 2015.

RAJAPAKSE, S.; RODRIGO, C.; RAJAPAKSE, A. Atypical manifestations of Chikungunya infection. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 104, n. 2, p. 89–96, 2010.

RAMACHANDRAN, V. et al. Impact of Chikungunya on Health Related Quality of Life Chennai, South India. **PLOS ONE**, v. 7, n. e51519, 2012.

REA, I. M. et al. Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. APR, p. 1, 2018.

ROBINSON, M. C. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika territory, in 1952–1953. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 49, n. 1, p. 28–32, 1955.

RODRIGUES, A.M. et al. Genomic surveillance of the Chikungunya Virus (CHIKV) in Northeast Brazil after the first outbreak in 2014. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.53, p. e20190583, 2020.

RODRIGUES, N.B. et al. Brazilian *Aedes aegypti* as a Competent Vector for Multiple Complex Arboviral Coinfections. **J Infect Dis**, v. 224, n.1, p.101-108, 2021.

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. **Science**, v. 363, n. 6427, p. 607-10, 2019.

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

RÜCKERT, C. et al. Impact of simultaneous exposure to arboviruses on infection and transmission by *Aedes aegypti* mosquitoes. **Nat Commun**, v.8, p. 15412, 2017.

SALAS-BENITO, J.S.; DE NOVA-OCAMPO, M. Viral Interference and Persistence in Mosquito-Borne Flaviviruses. **J Immunol Res**, 2015.

SAUDEK, D. M.; KAY, J. Advanced glycation endproducts and osteoarthritis. **Current rheumatology reports**, v. 5, n. 1, p. 33–40, 2003.

SCHILTE, C. et al. Chikungunya Virus-associated Long-term Arthralgia: A 36-month Prospective Longitudinal Study. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 7, n. 3, 2013.

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SALVADOR. **Boletim Epidemiológico Febre do Chikungunya**. v.01, 2015. Available from: <http://www.cievs.saude.salvador.ba.gov.br/boletins-epidemiologicos/>

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SALVADOR. **Boletim Epidemiológico de Arboviroses**, 2018. v. 13, 2018. Available from: <http://www.cievs.saude.salvador.ba.gov.br/boletins-epidemiologicos/>

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SALVADOR. **Boletim Epidemiológico Situação epidemiológica da Chikungunya em Salvador**. v. 22, 2020. Available from: <http://www.cievs.saude.salvador.ba.gov.br/boletins-epidemiologicos/>

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SALVADOR. **Informe Arboviroses**. 2023. Available from: <http://www.cievs.saude.salvador.ba.gov.br/boletins-epidemiologicos/>

SERGON, K. et al. Seroprevalence of Chikungunya virus on Grande Comore Island, Union of the Comoros, 2005. **Am J Trop Med Hyg**, v. 76, n. 6, p. 1189-1193, 2007.

SERGON, K. et al. Seroprevalence of Chikungunya virus (CHIKV) infection on Lamu Island, Kenya, October 2004. **Am J Trop Med Hyg**, v. 78, n. 2, p. 333-7, 2008.

SETHURAMAN, N.; JEREMIAH, S.S.; RYO, A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. **JAMA**, v. 323, n. 22, p. 2249-2251, 2020.

SHANAHAN, L. et al. Emotional distress in young adults during the COVID-19 pandemic: evidence of risk and resilience from a longitudinal cohort study. **Psychol Med**, v.52, n5, p. 824-833. 2022.

SHARMA, S. K.; JAIN, S. Chikungunya: A rheumatologist's perspective. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 21, n. 3, p. 584–601, 2018.

SILVA, J. V. J. et al. A scoping review of Chikungunya virus infection: epidemiology, clinical characteristics, viral co-circulation complications, and control. **Acta Tropica**, v. 188, p. 213–224, 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. **Emerg Infect Dis**, v. 22, n. 2, p. 336-9, 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. **Clin Infect Dis**, v. 69, n. 8, p. 1353–1359, 2019.

SILVA, M. M. O. et al. Risk of chronic arthralgia and impact of pain on daily activities in a cohort of patients with Chikungunya virus infection from Brazil. **International Journal of Infectious Diseases**, 2021.

SIMIÃO, A.R. et al. A major Chikungunya epidemic with high mortality in northeastern Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 52, p. e20190266, 2019.

SIMMONS, G. et al. High Incidence of Chikungunya Virus and Frequency of Viremic Blood Donations during Epidemic, Puerto Rico, USA, 2014. **Emerg Infect Dis**, v. 22, n. 7, p. 1221-8, 2016.

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.

SISSOKO, D. et al. Post-epidemic Chikungunya disease on Reunion Island: course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 3, n. 3, p. e389, 2009.

SKALINSKI, L.M. et al. The triple epidemics of arboviruses in Feira de Santana, Brazilian Northeast: Epidemiological characteristics and diffusion patterns. **Epidemics**, v. 38, p. 100541, 2022.

SOUZA, R.L. et al. Density of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in a low-income Brazilian urban community where dengue, Zika, and Chikungunya viruses co-circulate. **Parasites Vectors**, v.16, n.159. 2023.

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.

STER, I.C. et al. Age-dependent seroprevalence of dengue and Chikungunya: inference from a cross-sectional analysis in Esmeraldas Province in coastal Ecuador. **BMJ Open**, v. 10, n. 10, e040735, 2020.

TANEJA, V. Sex Hormones Determine Immune Response. **Frontiers in Immunology**, v. 9, 2018.

TAURO, L.B. et al. A localized outbreak of Chikungunya virus in Salvador, Bahia, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 114, p. e180597, 2019.

TEIXEIRA, M.G. et al. East/Central/South African Genotype Chikungunya Virus, Brazil, 2014. **Emerg Infect Dis**, v. 21, n. 5, p. 906-7, 2015.

TEIXEIRA, M. G. et al. Seroprevalence of Chikungunya virus and living conditions in Feira de Santana, Bahia-Brazil. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 15, n. 4, 2021.

THIBERVILLE, S. D. et al. Chikungunya Fever: A Clinical and Virological Investigation of Outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 1, 2013.

VAN GENDEREN, F. T. et al. First Chikungunya Outbreak in Suriname; Clinical and Epidemiological Features. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 4, 2016.

VERZIJJ, N. et al. Crosslinking by advanced glycation end products increases the stiffness of the collagen network in human articular cartilage: a possible mechanism through which age is a risk factor for osteoarthritis - PubMed. **Arthritis and Rheumatism**, v. 46, n. 1, p. 114–123, 2002.

VILLAR, L. M.; MENDONÇA, A. C. **Manual Técnico Para Diagnóstico de Infecções Virais.pdf**. Rio de Janeiro: 2020.

VOLK, S. M. et al. Genome-Scale Phylogenetic Analyses of Chikungunya Virus Reveal Independent Emergences of Recent Epidemics and Various Evolutionary Rates. **Journal of Virology**, v. 84, n. 13, p. 6497–6504, 2010.

WANG, X. et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 36, n. 1, p. 166–175, 2013.

WATSON, H. et al. Stiffness, pain, and joint counts in chronic Chikungunya disease: relevance to disability and quality of life. **Clinical rheumatology**, v. 39, n. 5, p. 1679, 2020.  
WEAVER, S. C.; REISEN, W. K. Present and future arboviral threats. **Antiviral research**, v. 85, n. 2, p. 328–45, 2010.

WEAVER, S.C.; LECUIT, M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. **N Engl J Med**, v. 372, n. 13, p. 1231-9, 2015.

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.

WEISKOPF, D.; WEINBERGER, B.; GRUBECK-LOEBENSTEIN, B. The aging of the immune system. **Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation**, v. 22, n. 11, p. 1041–1050, 2009.

WIMALAWANSA, S. J. Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging. **Biology**, v. 8, n. 2, 1 jun. 2019.

WORLD BANK. **PIECING TOGETHER THE POVERTY PUZZLE**. WASHINGTON: 2018.  
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: 1967.  
Disponível em: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/40664/1/WHO\\_TRS\\_369.pdf](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 Negl Trop Dis**, v. 9, n. 5, p. e0003764, 2015.

YOON, I.-K. et al. Pre-existing Chikungunya virus neutralizing antibodies correlate with risk of symptomatic infection and subclinical seroconversion in a Philippine cohort. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 95, p. 167–173, 2020



YUSOFF, A. F. et al. The assessment of risk factors for the Central/East African Genotype of Chikungunya virus infections in the state of Kelantan: a case control study in Malaysia. **BMC infectious diseases**, v. 13, n. 1, 2013.

**Apêndice A – Instrumento de coleta de dados**

Número do participante: \_\_\_\_\_

Número do domicílio: \_\_\_\_\_

Iniciais do Entrevistador: \_\_\_\_\_

Data da entrevista: \_\_\_\_\_

Nome do participante: \_\_\_\_\_

Sexo:

 Masculino Feminino

Data de nascimento? \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

SEGUIMENTO DO PARTICIPANTE FEITO?

 Sim Não

Se não incluído no novo seguimento, motivo:

 Recusa Recusa do RL Medo de coleta Difícil seguimento Óbito Mudança pra fora da área de estudo Outro motivo

Causa do Óbito: \_\_\_\_\_

Qual outro motivo para não seguimento que não listado anteriormente? \_\_\_\_\_

Foi aplicado novo TCLE/TALE

 Sim Não

O(a) sr. (a) poderia nos informar o número do seu RG (se tiver) : \_\_\_\_\_

O(a) sr. (a) poderia nos informar o número do seu CPF (se tiver): \_\_\_\_\_

Qual o número do cartão nacional de saúde? (Cartão SUS) \_\_\_\_\_

Telefone 1: \_\_\_\_\_

Telefone 2: \_\_\_\_\_

Algum dos dois números WhatsApp?

Telefone 1

Telefone 2

Ambos os números

Não tem WhatsApp

Autoriza o envio do resultado do exame pelo WhatsApp?

Sim

Não

### **QUESTIONARIO - SOCIO DEMOGRAFICO**

Participante mudou de domicílio?

Sim

Não

Novo número de domicílio: \_\_\_\_\_

Qual seu estado civil atual?

Solteiro

Casado legalmente

Uniao estável há >6 meses

Viúvo

Separado ou divorciado

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

Branca

Preta

Parda

Amarela

O indígena

Antes da pandemia, o(a) sr(a) estava trabalhando ou desenvolvia alguma atividade (formal ou informal) remunerada?

O Sim

O Não

Qual era a sua atividade/ocupação antes da pandemia? \_\_\_\_\_

O seu tipo de trabalho/ocupação te possibilitava trabalhar de sua casa (home office)?

O Sim

O Não

Com que frequência você trabalhava de casa?

O 1 vez por semana

O 2 vezes por semana

O 3 vezes por semana

O 4 a 6 vezes por semana

O Diariamente

O(a) sr. (a) ainda continua trabalhando da sua casa?

O Sim

O Não

Se o seu tipo de trabalho/ocupação não te possibilitava trabalhar de sua casa, o que aconteceu com o(a) senhor(a)? (dizer as opções de resposta para o participante)

O Perdi o emprego

O Segui trabalhando presencialmente

O Suspendi o trabalho, mas mantive o emprego com a remuneração integral

O Suspendi o trabalho, mantive o emprego, mas tive a remuneração reduzida

Se o(a) sr. (a) saia para trabalhar, fazia isso com que frequência? (dizer as opções de resposta para o participante)

O 1 vez por semana

O 2 vezes por semana

3 vezes por semana

4 a 6 vezes por semana

Diariamente

Qual meio de transporte o(a) sr. (a) mais utilizava para ir ao trabalho?

carro próprio

transporte coletivo

carona

andando

bicicleta

moto própria

Uber/taxi/aplicativo

Antes da pandemia, quanto o(a) sr. (a) ganhava por mês, incluindo salário, pensão, aposentadoria, bico, aluguel?

\_\_\_\_\_

(Favor não incluir bolsa família. Preencher apenas números (ex.: 100, 2500))

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

Sim

Não

Qual é a sua atividade/ocupação atualmente? \_\_\_\_\_

Atualmente o(a) sr. (a) trabalha com carteira assinada ou sem?

Com carteira de trabalho

Sem carteira de trabalho

Ambas as formas

Atualmente, quanto o senhor ganha por mês, incluindo salários pensão, aposentadoria, bico, aluguel etc.?

\_\_\_\_\_

(Favor não incluir bolsa família. Preencher apenas números (ex.: 100, 2500))

O(a) sr. (a) trabalha na área da saúde? (São considerados trabalhadores da saúde os profissionais de saúde, da higienização e administrativo)

O Sim

O Não

Se sim, você trabalha em hospital ou clínica?

O Sim

O Não

Durante a pandemia, o(a) sr. (a) ficou algum período sem emprego/ trabalho?

O Sim

O Não

### **EPIDEMIOLOGICO**

Pressão Arterial Sistólica: \_\_\_\_\_

Pressão Arterial Diastólica: \_\_\_\_\_

Desde a última visita (set.-nov./2019) Você tomou vacina da febre amarela?

O Sim

O Não

O Não se lembra

Qual mês você tomou a vacina da febre amarela? \_\_\_\_\_

(preencher apenas números (ex. 1:janeiro; 2: fevereiro etc.)

O(a) sr. (a) se vacinou contra gripe (influenza) em 2020?

O Sim

O Não

Se sim, em que mês tomou a vacina? \_\_\_\_\_

(preencher apenas números (ex. 1:janeiro; 2: fevereiro etc.)

O(a) sr. (a) fuma ou já fumou?

O Sim, tabagista atual

O Sim, ex-tabagista

O Não

(Considerar ex-tabagista se tiver pelo menos 6 meses sem fumar)

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

O Leptospirose

O Dengue

O Zika

O Chikungunya

O Diabetes

O Câncer

O Derrame cerebral

O Artrose

O Fibromialgia

O Osteoporose

O Artrite reumatoide

O Febre reumática

O Tendinites

O Nenhuma

O Outras

Se teve câncer, qual ou onde? \_\_\_\_\_

Outra doença não listada (1): \_\_\_\_\_

Outra doença não listada (2): \_\_\_\_\_

Outra doença não listada (3): \_\_\_\_\_

O(a) sr. (a) acha que teve já teve alguma destas doenças alguma vez na vida?

O Dengue

O Zika

O Chikungunya

**EPI FEBRE**

Desde a nossa última visita (set.-nov./2019) até hoje o senhor(a) teve febre?

O Sim

O Não

Quantas vezes teve febre durante esse período?

O 1

O 2

O 3

O 4

O 5

Qual foi o mês do 1º episódio de febre? \_\_\_\_\_

(Formato número: 1, 2, 3, 4... Caso não lembre deixar em branco.)

Qual foi o ano do 1º episódio de febre? \_\_\_\_\_

(formato ano: XXXX)

Procurou atendimento médico para este episódio de febre?

O Sim

O Nao

Qual foi o diagnóstico médico para este episódio de febre?

O Dengue

O Zika

O Chikungunya

O Outro

O Não sabe

**EPI DOR JUNTAS**

Desde a nossa última visita(set.-nov./2019) até hoje o senhor(a) teve dor nas juntas?

O Sim



O Não

Quantas vezes teve dor nas juntas durante esse período?

O 1

O 2

O 3

O 4

O 5

Qual foi o mês do 1o episódio de dor nas juntas? \_\_\_\_\_

(Formato número: 1, 2, 3, 4... Caso não lembre deixar em branco.)

Qual foi o ano do 1o episódio de dor nas juntas? \_\_\_\_\_

(Formato ano: XXXX)

Quantos dias durou este episódio de dor nas juntas? \_\_\_\_\_

Procurou atendimento médico para este episódio de dor nas juntas?

O Sim

O Não

Qual foi o diagnóstico médico para este episódio de dor nas juntas?

O Dengue

O Zika

O Chikungunya

O Outro

O Não sabe

O episódio de febre que você teve e o 1 episódio de dor nas juntas apareceram no mesmo período? Eram sintomas da mesma doença?

O Sim, juntas.

O Não, separadas.

**EPI RASH**

Desde a nossa última visita(set.-nov./2019) até hoje o senhor(a) teve rash (manchas vermelhas no corpo)?

O Sim

O Nao

Quantas vezes teve rash (manchas vermelhas no corpo) durante esse período?

O 1

O 2

O 3

O 4

O 5

Qual foi o mes do 1o episódio de rash?\_\_\_\_\_

(Formato número: 1, 2, 3, 4... Caso nao lembre deixar em branco.)

Qual foi o ano do lo episódio de rash?\_\_\_\_\_

(Formato ano: XXXX)

Procurou atendimento médico para este episódio de rash?

O Sim

O Não

Qual foi o diagnóstico médico para este episódio de rash?

O Dengue

O Zika

O Chikungunya

O Outro

O Não sabe

**EPI PRURIDO**

Desde a nossa última visita (set.-nov./2019) até hoje o senhor(a) teve prurido?

O Sim

O Não

Quantas vezes teve prurido durante esse período?

O 1

O 2

O 3

O 4

O 5

Qual foi o mês do 1o episódio de prurido? \_\_\_\_\_

(Formato número: 1, 2, 3, 4... Caso não lembre deixar em branco.)

Qual foi o ano do episódio de prurido? \_\_\_\_\_

(Formato ano: XXXX)

Procurou atendimento médico para este episódio de prurido?

O Sim

O Não

Qual foi o diagnóstico médico para este episódio de prurido?

O Dengue

O Zika

O Chikungunya

O Outro

O Não sabe

**EPI DOR CORPO**

Desde a última visita (set.-nov./2019) até hoje o senhor(a) teve dor no corpo?

O Sim

O Não

Quantas vezes teve dor no corpo durante esse período?

O 1

O 2

O 3

O 4

O 5

Qual foi o mês do 1o episódio de dor no corpo? \_\_\_\_\_

(Formato número: 1, 2, 3, 4... Caso não lembre deixar em branco.)

Qual foi o ano do 1o episódio de dor no corpo? \_\_\_\_\_

(Formato ano: XXXX)

Procurou atendimento médico para este episódio de dor no corpo?

O Sim

O Não

Qual foi o diagnóstico médico para este episódio de dor no corpo?

O Dengue

O Zika

O Chikungunya

O Outro

O Não sabe

### **EXERCÍCIO E SAÚDE**

Em geral, o(a) sr(a) diria o que sua saúde é:

O Ótima

O Muito boa

O Boa

O Razoável

O Fraca

As perguntas a seguir são sobre atividades que executa no seu dia a dia. Sua saúde lhe limita nestas atividades? Se sim, quanto?

Realizar atividades moderadas, tais como deslocar uma mesa ou aspirar a casa.

Sim, muito limitado

Sim, um pouco limitado

Não, nada limitado

Subir vários lances de escadas.

Sim, muito limitado

Sim, um pouco limitado

Não, nada limitado

Durante as últimas 4 semanas, como consequência do seu estado de saúde físico, você teve algum dos problemas apresentados a seguir, no seu trabalho ou atividades diárias?

(Apresentar as opções de resposta ao participante)

Fez menos do que queria?

Sempre

A maior parte do tempo

Algum tempo

Pouco tempo

Nunca

Sentiu-se limitado no tipo de trabalho ou outras atividades?

Sempre

A maior parte do tempo

Algum tempo

Pouco tempo

Nunca

Durante as últimas 4 semanas, devido a quaisquer problemas emocionais (tal como sentir-se deprimido ou ansioso), você teve algum dos problemas apresentados a seguir, no seu trabalho ou atividades diárias?

(Apresentar as opções de resposta ao participante)

Faz menos do que queria?

- Sempre
- A maior parte do tempo
- Algum tempo
- Pouco tempo
- Nunca

Executou o seu trabalho ou outras atividades menos cuidadosamente do que era costume?

- Sempre
- A maior parte do tempo
- Algum tempo
- Pouco tempo
- Nunca

Durante as últimas 4 semanas, de que forma que a dor interferiu com o seu trabalho normal (tanto o trabalho fora de casa como o trabalho doméstico)?

- Absolutamente nada
- Pouco
- Moderadamente
- Bastante
- Imenso

As perguntas que se seguem pretendem avaliar a forma como se sentiu e como lhe ocorreram as coisas nas últimas quatro semanas. Para cada pergunta, de a resposta que melhor descreve a forma como se sentiu.

Quanto tempo nas últimas 4 semanas... (Apresentar as opções de resposta para o participante)

Voce se sentiu calmo e tranquilo?

- Sempre
- A maior parte do tempo
- Algum tempo
- Pouco tempo

O Nunca

Você se sentiu com muita energia?

O Sempre

O A maior parte do tempo

O Algum tempo

O Pouco tempo

O Nunca

Você se sentiu deprimido?

O Sempre

O A maior parte do tempo

O Algum tempo

O Pouco tempo

O Nunca

Até que ponto sua saúde física ou problemas emocionais limitaram a sua atividade social (tal como visitar amigos ou familiares próximos)?

O Sempre

O A maior parte do tempo

O Algum tempo

O Pouco tempo

O Nunca

## **PRODUTIVIDADE E CAPACIDADE**

As questões abaixo perguntam a respeito do efeito dos seus problemas de saúde na sua capacidade de trabalhar e realizar atividades regularmente. Por problemas de saúde nos referindo a qualquer problema físico ou emocional ou sintoma.

As próximas questões se referem aos últimos sete dias, não incluindo o dia de hoje.

Nos últimos sete dias, quantas horas você deixou de trabalhar por causa dos seus problemas de saúde?

(inclui as horas não trabalhadas quando você esteve doente, chegou atrasado, saiu mais cedo etc., por causa de sua saúde ou problemas digestivos. Não inclua o tempo que você perdeu para participar deste estudo)

\_\_\_\_\_

Nos últimos sete dias, quantas horas você deixou de trabalhar por causa de qualquer outra razão como férias, feriados, tempo livre para participar deste estudo? \_\_\_\_\_

Durante os últimos sete dias, quantas horas você trabalhou? \_\_\_\_\_

Nos últimos sete dias, quanto os seus problemas de saúde afetaram a sua produtividade enquanto você estava trabalhando?

- Pense nos dias que você esteve limitado na quantidade ou tipo de trabalho que você poderia fazer, dias em que você fez menos do que você gostaria, ou dias em que você foi menos cuidadoso do que o normal no seu trabalho.

- Se os problemas de saúde afetaram seu trabalho so um pouco, escolha um número baixo. Escolha um número alto se os problemas de saúde afetaram demais o seu trabalho.

O 0

O 1

O 2

O 3

O 4

O 5

O 6

O 7

O 8

O 9

O 10

Nos últimos sete dias, quanto os seus problemas de saúde afetaram a sua capacidade de fazer suas atividades regulares diárias, (outras além do trabalho no seu emprego)?

- Por atividades regulares, queremos dizer atividades comuns que você faz em casa, fazer compras, cuidar das crianças, ginastica, estudo etc.

- Pense nas vezes que você esteve limitado na quantidade ou tipo de atividades que você pode fazer e nas vezes que você fez menos do que você gostaria. Se os problemas de saúde



afetaram seu trabalho só um pouco, escolha um número baixo. Escolha um número alto se os problemas de saúde afetaram demais o seu trabalho.

- O 0
- O 1
- O 2
- O 3
- O 4
- O 5
- O 6
- O 7
- O 8
- O 9
- O 10

### **SOFRIMENTO MENTAL**

Estas questões são relacionadas a certas dores e problemas que podem ter lhe incomodado nos últimos 30 dias. Se você acha que a questão se aplica a você e você teve o problema descrito nos últimos 30 dias responda SIM. Por outro lado, se a questão não se aplica a você e você não teve o problema nos últimos 30 dias, responda NÃO.

Estas questões relacionadas a certas dores e problemas que podem ter lhe incomodado nos últimos 30 dias.

Você tem dores de cabeça frequente?

- O Sim
- O Não

Tem falta de apetite?

- O Sim
- O Não

Dorme mal?

- O Sim

O Não

Assusta-se com facilidade?

O Sim

O Não

Tem tremores nas mãos?

O Sim

O Não

Sente-se nervoso (a), tenso (a) ou preocupado (a)?

O Sim

O Não

Tem má digestão?

O Sim

O Não

Tem dificuldades de pensar com clareza?

O Sim

O Não

Tem se sentido triste ultimamente?

O Sim

O Não

Tem chorado mais do que costume?

O Sim

O Não

Encontra dificuldades para realizar com satisfação suas atividades diárias?

O Sim

O Não

Tem dificuldades para tomar decisão?

O Sim

O Não

Tem dificuldades no serviço (seu trabalho penoso, lhe causa- sofrimento?)

O Sim

O Não

E incapaz de desempenhar um papel útil em sua vida?

O Sim

O Não

Tem perdido o interesse pelas coisas?

O Sim

O Não

Você se sente uma pessoa inútil, sem préstimo?

O Sim

O Não

Tem tido ideias de acabar com a vida?

O Sim

O Não

Sente-se cansado (a) o tempo todo?

O Sim

O Não

Você se cansa com facilidade?

O Sim

O Não

Tem sensações desagradáveis no estomago?

O Sim

O Não

**ATIVIDADE FISICA**

As perguntas a seguir estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana NORMAL, USUAL ou HABITUAL.

As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, como parte das suas atividades

Quantas horas você trabalha por dia? \_\_\_\_\_

Quantos anos completos você estudou? \_\_\_\_\_

(Contar todos os anos: se no 2 ano da faculdade contar esses 2 anos de estudo também)

Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades VIGOROSAS por pelo menos 10min contínuos? Exemplos: correr, fazer ginastica, aeróbica, jogar futebol, serviços domésticos pesados etc.

(Atividade que faça você suar BASTANTE ou aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração.)

O 0

O 1

O 2

O 3

O 4

O 5

O 6

O 7

Nos dias em que você faz essas atividades VIGOROSAS por pelo menos 10min contínuos, quanto tempo no total você gasta em horas fazendo essas atividades POR DIA?

\_\_\_\_\_

(incluir horas e minutos)

Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades MODERADAS por pelo menos 10min contínuos? Exemplos: pedalar leve, aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, serviços domésticos, etc.

(Atividade que faça você suar LEVE ou aumentar MODERADAMENTE sua respiração ou batimentos do coração.)

- O 0
- O 1
- O 2
- O 3
- O 4
- O 5
- O 6
- O 7

Nos dias em que você faz essas atividades MODERADA por pelo menos 10min contínuos, quanto tempo no total você gasta em horas fazendo essas atividades POR DIA?

\_\_\_\_\_

(incluir horas e minutos)

Em quantos dias em uma semana normal você caminha por pelo menos 10min contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

- O 0
- O 1
- O 2
- O 3
- O 4
- O 5
- O 6
- O 7

Nos dias em que você caminha por pelo menos 10min contínuos, quanto tempo no total você gasta caminhando POR DIA?

\_\_\_\_\_

(incluir horas e minutos)

Com relação ao tempo que você gasta sentado ao todo no trabalho, em casa, na escola ou na faculdade e durante o tempo livre. Isso inclui o tempo que você gasta sentado no escritório ou

estudando, fazendo lição de casa, visitando amigos, lendo e sentado ou deitado assistindo televisão

Quanto tempo POR DIA voce fica sentado em um dia da semana? \_\_\_\_\_

Quanto tempo POR DIA voce fica sentado no final de semana? \_\_\_\_\_

## Cronificacao Chikungunya

**Durante o nosso estudo identificamos que o(a) sr(a) teve chikungunya. por isso, gostaríamos de saber sobre os sintomas que o(a) sr(a) pode ter apresentado.**

Quando teve a chikungunya o(a) sr(a) teve dor nas juntas ?

Sim  Nao

Por causa da chikungunya, o sr(a) teve dores persistentes (>15 dias) nas juntas/articulacoes?

Sim  Nao

Se sim, essa dor durou mais de 30 dias?

Sim  Nao

Se sim, essa dor durou mais de 90 dias?

Sim  Nao

Ainda esta sentindo dor?

Sim  Nao

Se nao sente mais as dores, quanto tempo a dor durou?

(informar a duracao em meses)

Se ainda sente dor, atualmente (nos ultimos 7 dias), qual a intensidade da sua dor em uma escala de 0 a 10?

Nota 0 (ausencia de dor)  Nota 1 (dor leve)  Nota 2 (dor leve)  Nota 3 (dor leve)  
 Nota 4 (dor moderada)  Nota 5 (dor moderada)  Nota 6 (dor moderada)  Nota 7 (dor intensa)  
 Nota 8 (dor intensa)  Nota 9 (dor intensa)  Nota 10 (dor intensa)

Nas articulacoes que voce ainda sente dor, doi dos dois lados, ou apenas de um lado?

So doi em um dos lados  
 Cotovelo direito  Cotovelo esquerdo  Punho direito  Punho esquerdo  Dedos da mao direita  
 Dedos da mao esquerda  Quadril direito  Quadril esquerdo  Joelho direito  Joelho esquerdo  
 Tornozelo direito  Tornozelo esquerdo  Dedos dos pes direito  Dedos dos pes esquerdo

Havia uma terceira junta ou articulacao que mais incomodava? Qual?

Nao tinha outra junta que incomodava  Ombro direito  Ombro esquerdo  Cotovelo direito  
 Cotovelo esquerdo  Punho direito  Punho esquerdo  Dedos da mao direita  
 Dedos da mao esquerda  Quadril direito  Quadril esquerdo  Joelho direito  Joelho esquerdo  
 Tornozelo direito  Tornozelo esquerdo  Dedos dos pes direito  Dedos dos pes esquerdo

O(a) Sr(a) sentiu formigamento nas juntas ou articulacoes?

Sim  Nao

O(a) Sr(a) sentiu inchaco (edema) nas juntas ou articulacoes?

Sim  Nao



quinzenalmente por contato telefônico ou indo a sua casa para saber se você apresentou algum sintoma dessas doenças (febre, manchas ou vermelhidão na pele, tosse, coriza, dor de garganta, dificuldade para sentir o sabor dos alimentos ou o cheiro das coisas). Se você apresentar algum desses sintomas, nós pediremos que você ligue para o telefone de contato que nós te entregaremos e nós iremos te orientar a procurar atendimento na unidade de emergência de São Marcos, onde será coletada uma amostra de 20 mililitros (1 colher de sopa) do seu sangue. Coletaremos um pouco de saliva com um cotonete e também pediremos que você colete um pouco de saliva em tubo coletor. Também pediremos que colete um pouco de urina com um coletor de urina que forneceremos junto com instruções para que você mesmo possa fazer a coleta no banheiro da unidade de emergência. Você precisará retornar a esta unidade de saúde depois de duas semanas para que possamos realizar uma nova entrevista e coletar uma segunda amostra de sangue em quantidade igual à primeira amostra de sangue e uma segunda amostra de urina. Caso você não retorne, agendaremos uma visita de nossa equipe à sua casa, para que a entrevista e a segunda coleta de sangue e de urina sejam realizadas em seu domicílio. Isso é importante porque nem sempre é possível confirmar o diagnóstico dessas doenças com as primeiras amostras coletadas. Também aproveitaremos esse segundo momento para coletarmos informações sobre a evolução de sua doença. A equipe de estudo também vai revisar o seu prontuário médico para obter informações sobre a conduta médica e a evolução de sua doença.

*Rubrica do investigador:* \_\_\_\_\_ *Rubrica do participante:* \_\_\_\_\_ Página 1 de 3

**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, Zika ou Covid-19.

**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, Zika ou Covid-19. Por isso, se os seus exames forem positivos para alguma dessas doenças nós teremos que informar os resultados à secretaria de saúde. Também nos comprometemos em te entregar os resultados dos seus exames para dengue, Chikungunya, Zika e Covid-19.

**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, de urina ou de saliva. 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 Instituto Gonçalo Moniz, Rua Waldemar Falcão, 121, Brotas, Salvador, telefones (71) 3176-2281 ou 99624-8838, 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, Chikungunya e o novo coronavírus.

Eu concordo                      Sim                      Não                                           

Assim como os vírus Zika, Chikungunya e o novo coronavírus 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 armazenarmos e, se necessário, testarmos no futuro sua amostra de sangue, urina e saliva para outras doenças transmitidas por mosquitos.

Eu concordo                      Sim                      Não                                           

*Rubrica do investigador:* \_\_\_\_\_ *Rubrica do participante:* \_\_\_\_\_

Página 2 de 3

*No. de identificação do participante:* /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/

Além disso, essa pesquisa pode permitir o estudo de outras doenças infecciosas que causam sintomas semelhantes aos da Zika, dengue, Chikungunya e da Covid-19. Este não é o objetivo principal dessa pesquisa, mas já que estamos coletando amostras de seu sangue, urina e saliva, nós temos uma oportunidade de no futuro

investigar outras possíveis causas para a sua doença e estudar as semelhanças e diferenças entre os sintomas causados por Zika, dengue, Chikungunya e o novo coronavírus daqueles sintomas causados por outras doenças. Por isso, nós gostaríamos de pedir sua autorização para no futuro testar seu sangue, urina e saliva para outras doenças que podem se confundir com a Zika, a dengue, a Chikungunya e a Covid-19.

Eu voluntariamente concordo que meu sangue, urina e saliva sejam armazenados e testados para identificar os agentes infecciosos que causam as seguintes doenças:

Resfriado:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Dor de garganta:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Caxumba:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Gripe:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Catapora / Varicela:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Leptospirose:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Pneumonia:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Síndrome mão-pé-boca:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Coqueluche:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Sarampo:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Toxoplasmose:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		
Roséola:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Mononucleose:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		
Rubéola:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Citomegalovírus:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		
Rickettsiose:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Eritema infeccioso:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		

As amostras armazenadas só serão utilizadas para outros estudos após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Assinatura do participante do estudo

Data

Hora



Impressão Digital do Participante do Estudo

Assinatura do Investigador

Data

Hora

Assinatura da Testemunha

Data

Hora