



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Mariana Trinidad Ribeiro da Costa Garcia Croda

**COVID-19 em população indígena: Análise multidimensional em Mato Grosso do Sul,
Brasil**

Rio de Janeiro

2023

Mariana Trinidad Ribeiro da Costa Garcia Croda

**COVID-19 em população indígena: Análise multidimensional em Mato Grosso do Sul,
Brasil**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia, Etnicidade e Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dra. Enirtes Caetano Prates Melo.

Coorientadores: Prof.^a Dra. Débora Dupas Gonçalves do Nascimento e Prof. Dr. Oswaldo Gonçalves Cruz.

Rio de Janeiro

2023

Título do trabalho em inglês: COVID-19 in an indigenous population: multidimensional analysis in Mato Grosso do Sul, Brazil.

C938e Croda, Mariana Trinidad Ribeiro da Costa Garcia.
COVID-19 em população indígena: análise multidimensional em Mato Grosso do Sul, Brasil / Mariana Trinidad Ribeiro da Costa Garcia Croda. -- 2023.
147 f. : il.color, mapas.

Orientadora: Enirtes Caetano Prates Melo.
Coorientadores: Oswaldo Gonçalves Cruz e Débora Dupas Gonçalves do Nascimento.
Tese (Doutorado em Epidemiologia em Saúde Pública) - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2023.
Bibliografia: f. 111-137.

1. COVID-19. 2. Saúde de Populações Indígenas. 3. Epidemiologia. 4. Análise de Escalonamento Multidimensional. 5. Atenção à Saúde. I. Título.
CDD 616.2

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Rede de Bibliotecas da Fiocruz com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecário responsável pela elaboração da ficha catalográfica: Cláudia Menezes Freitas - CRB-7-5348
Biblioteca de Saúde Pública

Mariana Trinidad Ribeiro da Costa Garcia Croda

**COVID-19 em população indígena: Análise multidimensional em Mato Grosso do Sul,
Brasil**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia, Etnicidade e Saúde.

Aprovada em: 19 de setembro de 2023.

Banca Examinadora

Prof.^a Dra. Andréa Sobral de Almeida
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dra. Rejane Sobrino Pinheiro
Universidade Federal do Rio de Janeiro - Instituto de Estudos em Saúde Coletiva

Prof.^a Dra. Renata Palópoli Pícoli
Fundação Oswaldo Cruz - Mato Grosso do Sul

Prof. Dr. Wagner de Souza Tassinari
Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof.^a Dra. Enirtes Caetano Prates Melo (Orientadora)
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2023

Aos povos originários, pela bravura, força e resistência.

AGRADECIMENTOS

À ENSP/FIOCRUZ por oportunizar a qualificação de profissionais de outros estados e por se fazer presente no Mato Grosso do Sul com tamanho afinco e comprometimento.

Aos docentes do curso pelas intensas semanas de imersão e pelo engajamento em nos ensinar e inspirar, mesmo com uma pandemia em curso durante o doutorado.

Aos meus orientadores pela direção e condução em meio a tantos devaneios surgidos com uma nova emergência em saúde pública da dimensão da COVID-19. Agradeço as professoras Enirtes e Débora pelo acolhimento e por proporcionar caminhos para a concretização dessa tese, sobretudo por incluir o professor Oswaldo nessa jornada a quem faço um especial agradecimento, pelo tempo, pelos ensinamentos, pela humildade e humanidade.

Aos grandes suportes da vida para a conclusão desse doutorado: amigos, família e a fé. Aos amigos de vários lugares que vem e vão, mas sempre ficam. À família consanguínea que me deu o mapa para chegar até aqui, e que sempre está pronta a apoiar e amar: meu pai, meu grande incentivador; minha mãe que é minha força e inspiração; minha “irmã” Taty que é meu colo preferido, minha melhor amiga e minha fonte de sabedoria; e meu irmão Fred nossa fonte de alegria e perseverança. À família que somou à originária: Alê e Dani e meus sobrinhos Alexia, Amalia, Samuel, Heloísa e Giovani. Aos Crodas que me ensinaram novo conceito de amor e união: Marlene, Arquimino, Lu, Duda, Vi e Theu. À família MINHA, construída com o coautor das minhas mais belas realizações, Julio, e nossas filhas Maria e Paula, e agora também nossa pequena Ana, que escolheu nos abençoar com sua vinda em meio ao doutorado. A elas que detém meu mais genuíno amor e que são as grandes responsáveis pelo meu perseverar, dedico essa tese.

Por fim, e sempre no começo de tudo, agradeço ao meu melhor amigo, meu consolo e abrigo, meu Deus, pela fé.

RESUMO

Introdução: A população indígena vive em situação de extrema vulnerabilidade para doenças infecciosas. O estado do Mato Grosso do Sul conta com uma das maiores populações indígenas do país, com povos vivendo em diferentes condições sociodemográficas e de acesso aos serviços de saúde. A introdução de um novo vírus respiratório nos territórios indígenas gerou grande alerta quanto ao risco de maior gravidade e óbito, bem como a rápida disseminação do SARS-CoV-2 nessa população. **Objetivo:** Avaliar os aspectos epidemiológicos da COVID-19 na população indígena do Mato Grosso do Sul; e avaliar associações com óbitos e internação, através de técnicas exploratórias para a geração de hipóteses. **Resultados:** Na primeira parte do estudo utilizou-se abordagem seccional avaliando a epidemiologia da COVID-19 entre indígenas e não indígenas descrevendo as principais características entre as duas populações no primeiro ano da pandemia. Foram avaliados 176,478 casos, incluindo 5,299 indígenas. Entre a população indígena 52.5% eram mulheres (intervalo de confiança [IC] 51.2-53.9), 38% (IC:36.7-39.4) tinham 20-39 anos, 56.7% foram diagnosticados por testes rápidos de anticorpos, 12.3% (IC 95%:11.5-13.2) apresentavam pelo menos uma comorbidade e 5.3% foram hospitalizados (IC 95%:4.7-5.9). Dos não indígenas, 56.8% foram confirmados por RT-PCR, 4.4% (IC 95%:4.3-4.5) apresentaram pelo menos uma comorbidade e 8% foram hospitalizados (IC :95%:7.9-8.2). A maioria dos pacientes que evoluíram a óbito tinham idade ≥ 60 anos (65.1% indígenas vs. 74.1% não indígenas). A mortalidade em indígenas sem internação hospitalar foi mais de três vezes maior (11% vs. 2.9%). Os indígenas tiveram menor proporção de diagnósticos por RT-PCR; as mortes foram mais frequentes em pacientes mais jovens e eram menos prováveis de serem hospitalizados. A vacinação em massa pode ter controlado a incidência e a mortalidade associadas à COVID-19 nessa população durante o período de maior circulação viral. Na segunda etapa avaliamos os dados de SRAG em indígenas utilizando uma abordagem de análise de correspondência múltipla para identificar relação das variáveis categóricas contida no SIVEP-Gripe com óbitos. De 2020 até julho de 2022, 484 casos de SRAG em indígenas por COVID-19 foram notificados no SIVEP-Gripe. Os achados revelam maior relação de idade > 65 anos, internação em hospital público estadual e internação fora do município de residência acima de 100 quilômetros com óbitos por COVID-19. Observamos o impacto de comorbidades e etnia não Guarani/Kaiowá nos resultados. **Conclusão:** Os resultados demonstram a vulnerabilidade a que os indígenas estão expostos, destacando a importância do acesso à serviços de saúde de maneira oportuna e de qualidade.

Palavras-chaves: epidemiologia; saúde indígena; COVID-19; análise de correspondência múltipla.

ABSTRACT

Introduction: The state of Mato Grosso do Sul harbors one of the most significant indigenous populations in the nation. These indigenous communities reside under diverse sociodemographic circumstances and encounter varying degrees of access to healthcare services. The vulnerability of the indigenous population to infectious diseases has raised great concern due to the high potential for serious outcomes and mortality in the face of a new respiratory virus such as SARS-CoV-2. **Objective:** To evaluate the epidemiological aspects of COVID-19 in the indigenous population of Mato Grosso do Sul. Observational research were conducted utilizing an analysis of the secondary databases - SIVEP-Gripe and e-SUS NOTIFICA **Results:** (2020-2022). In these first analysis, we focused on confirmed cases of COVID-19 within the state of Mato Grosso do Sul among both indigenous and non-indigenous populations, elucidating the primary differentiators between these two groups during the first year of the pandemic. We evaluated a total of 176,478 cases, including 5,299 indigenous people. Among the indigenous population, 52.5% were women (confidence interval [CI] 51.2-53.9), 38% were 20-39 years old (CI 95%:36.7-39.4), 56.7% were diagnosed by rapid antibody tests, 12.3% had at least one comorbidity (CI 95%:11.5-13.2), and 5.3% were hospitalized (CI 95%:4.7-5.9). In the non-indigenous patients, 56.8% were confirmed using RT-PCR, 4.4% had at least one comorbidity (CI 95%:4.3-4.5), and 8.0% were hospitalized (CI 95%:7.9-8.2). The majority of non-survivors were ≥ 60 years old (65.1% indigenous vs. 74.1% non-indigenous). The mortality in indigenous people was more than three times higher (11% vs. 2.9%). Indigenous people had a lower proportion of RT-PCR diagnoses; deaths were more frequent in younger patients and were less likely to be admitted to hospital. Mass vaccination may have controlled the incidence and mortality associated with COVID-19 in this population during the period of increased viral circulation. In the second analysis we explored the SARS data specifically concerning indigenous individuals employing a multiple correspondence analysis approach to unveil the associations among the variables present in the SIVEP-Gripe database, particularly in relation to fatalities. From 2020 to July 2022, 484 cases of SARS in indigenous peoples due to COVID-19 were reported in SIVEP-Gripe. Our findings show a higher ratio of age > 65 years, hospitalization in a state public hospital and hospital distance over 100 kilometers and the deaths. We also observed the impact of comorbidities and non-Guarani/Kaiowá ethnicity on the results. **Conclusion:** The results demonstrate the disproportionate vulnerability that indigenous populations are exposed to, highlighting the importance of timely and high-quality access to healthcare services.

Keywords: epidemiology; health of indigenous peoples; COVID-19; multiple correspondence analysis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|-----------------|--|----|
| Figura 1 - | Distribuição dos Distritos Sanitários Especiais Indígenas no Brasil... | 19 |
| Figura 2 - | Linha do tempo da evolução da COVID-19 no primeiro ano da pandemia. | 28 |
| Quadro 1 - | Variantes de preocupação e o período de surgimento..... | 31 |
| Figura 3 - | Casos (A) e óbitos (B) de COVID-19 acumulados por semana até julho de 2023 por região mundial..... | 35 |
| Figura 4 - | Risco de óbitos por características clínicas (A) e por estados do Brasil (B)..... | 49 |
| Figura 5 - | Efeito na taxa de transmissão pela proporção da população que utiliza máscara facial. A linha sólida é a média e a área sombreada mostra o intervalo de confiança de 95%..... | 54 |
| Quadro 2 - | Vacinas aprovadas para uso em diversos países (nome e fabricante) e as plataformas utilizadas..... | 57 |
| Figura 6 - | Divisão geográfica em regiões de saúde (Macrorregiões) de Mato Grosso do Sul..... | 66 |
| Figura 7 - | Distribuição da por etnia e organização do Distrito Sanitário Especial Indígena Mato Grosso do Sul..... | 68 |
| Figura 8 - | Modelo teórico conceitual dos principais fatores influenciadores no desfecho da COVID-19 nos povos indígenas do Mato Grosso do Sul... | 71 |
| Figura 9 - | Resultados das análises realizadas baseadas nos objetivos específicos da tese..... | 76 |
| ARTIGO 1 | | |
| Figura 1 - | Flowchart of SIVEP-GRIPE/ e-SUS-VE data used in this study..... | 88 |
| Figura 2 - | Distribution of COVID-19 cases. (A) Proportional spatial distribution of incidence due to COVID-19 in the indigenous and non-indigenous populations. (B) Distribution of the incidence of COVID-19-confirmed cases in the indigenous population by municipality..... | 89 |
| Figura 3 - | Total number of daily recordings of confirmed new COVID-19 cases for one-year, cumulative cases, and moving average of 7 days in the | |

| | | |
|-----------------|---|-----|
| | non-indigenous (A), and indigenous (B) population from the Mato Grosso do Sul state..... | 89 |
| Figura S1* - | Mortality in the indigenous population by municipality..... | 90 |
| Figura S2* - | Number of COVID-19 hospitalized patients in the indigenous and non-indigenous populations by week..... | 90 |
| ARTIGO 2 | | |
| Figura 1 - | Flowchart of SIVEP-GRIPE data used in this study..... | 104 |
| Figura 2 - | Distribution of COVID-19 severe cases based on registered ethnicity across cities and regions (north and south)..... | 106 |
| Figura 3 - | Percentage of explained variations of ten dimensions..... | 106 |
| Figura 4 - | The two-dimensional plot of the variables representation..... | 107 |
| Figura 5 - | The two-dimensional plot of the categories representation by group (dead/alive)..... | 107 |
| Figura 6 - | Quality of representation (squared cosine $-\cos^2$) showing the degree of association between variable categories in the dimensions 1:2, 1:3 and 2:3..... | 108 |
| Figura S1* | Plot of individual in MCA analysis: K-Means cluster individuals analysis and lusters of individuals in groups dead and alive..... | 108 |

*S: Suplementar

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|-----|
| Tabela 1 - Taxa bruta de casos e óbitos por 100.000 habitantes nos estados brasileiros até julho de 2023..... | 37 |
| Tabela 2 - Distribuição da população indígena assistida pelo Distrito Sanitário Especial Indígena do Mato Grosso do Sul..... | 67 |
| ARTIGO 1 | |
| Tabela 1 - Demographics, baseline characteristics, and clinical outcomes of the indigenous and non-indigenous patients with COVID-19 March 2020 to March 2021 in Mato Grosso do Sul state..... | 87 |
| ARTIGO 2 | |
| Tabela 1 - Demographic and clinical characteristics of patients with COVID-19, Mato Grosso do Sul, Brazil, until July 2022..... | 105 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|----------------|---|
| ACE2 | Enzima conversora de angiotensina 2 |
| CLSI | Conselho Local de Saúde Indígena |
| CONDISI | Conselho Distrital de Saúde Indígena |
| COVID-19 | <i>Coronavirus Disease</i> |
| DSEI | Distrito Sanitário Especial Indígena |
| e-SUS NOTIFICA | Sistema de Notificação do Ministério da Saúde |
| EMSI | Equipe Multidisciplinar de Saúde Indígena |
| Fiocruz | Fundação Oswaldo Cruz |
| FUNAI | Fundação Nacional do Índio |
| FUNASA | Fundação Nacional de Saúde |
| IBGE | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística |
| IMC | Índice de Massa Corpórea |
| MCA | Análise de Correspondência Múltipla |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| ONG | Organização não governamental |
| ORF | Fases de leitura aberta |
| PNASPI | Política Nacional de Atenção à Saúde dos Povos Indígenas |
| SARS-CoV-2 | <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i> |
| SESAI | Secretaria Especial de Saúde Indígena |
| SIASI | Sistema de Informação da Atenção à Saúde Indígena |
| SIG | Sistemas de Informações Geográficas |
| SIVEP-Gripe | Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe |
| SPI | Serviço de Proteção ao Índio |
| SRAG | Síndrome Respiratória Aguda Grave |
| SUS | Sistema Único de Saúde |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|------------|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 12 |
| 2 | REVISÃO DA LITERATURA..... | 16 |
| 2.1 | A ASSISTÊNCIA À SAÚDE DA POPULAÇÃO INDÍGENA..... | 16 |
| 2.1.1 | A Política Nacional de Atenção à Saúde dos Povos Indígenas..... | 18 |
| 2.1.2 | Saúde dos povos indígenas no Mato Grosso do Sul..... | 20 |
| 2.2 | AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS E OS POVOS INDÍGENAS..... | 24 |
| 2.3 | COVID-19: O QUE SABEMOS ATÉ AQUI..... | 27 |
| 2.3.1 | O vírus SARS-CoV-2..... | 28 |
| 2.3.2 | Fisiopatologia e imunidade..... | 31 |
| 2.3.3 | Epidemiologia da COVID-19..... | 34 |
| 2.3.4 | Manifestações clínicas e prognóstico..... | 38 |
| 2.3.5 | COVID-19 em população pediátrica..... | 51 |
| 2.3.6 | Prevenção e controle..... | 52 |
| 2.3.7 | COVID-19 e população indígena..... | 59 |
| 3 | OBJETIVOS..... | 64 |
| 4 | MATERIAL E MÉTODOS..... | 65 |
| 4.1 | POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO..... | 65 |
| 4.2 | FONTE DE DADOS E SELEÇÃO DAS VARIÁVEIS..... | 68 |
| 4.3 | ABORDAGEM METODOLÓGICA..... | 71 |
| 4.4 | ASPECTOS ÉTICOS..... | 74 |
| 5 | RESULTADOS..... | 76 |
| 5.1 | ARTIGO 01..... | 77 |
| 5.1 | ARTIGO 02..... | 91 |
| 6 | CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 109 |
| | REFERÊNCIAS..... | 111 |
| | ANEXO A – FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE SRAG..... | 138 |
| | ANEXO B – ARTIGO 1 PUBLICADO..... | 140 |

1 INTRODUÇÃO

As doenças respiratórias estão entre as principais causas de morbimortalidade na população geral, sendo que nos países em desenvolvimento chega a responder por até 50% das procuras por serviços de saúde (Basnayake; Morgan; Chang, 2017). Na população indígena brasileira, a magnitude das doenças respiratórias impacta diretamente na morbimortalidade destes povos. Entre os fatores associados à maior vulnerabilidade dessa população, estão os determinantes sociais e econômicos, extremamente desfavoráveis aos indígenas (Basnayake; Morgan; Chang, 2017; Cardoso *et al.*, 2019).

Vírus respiratórios têm sido atribuídos aos surtos epidêmicos com alta letalidade em comunidades indígenas desde os primeiros contatos com outros povos, se mantendo como um dos principais agentes de preocupação para a saúde dos povos indígenas ao longo do tempo (Cardoso *et al.*, 2019). Em todo o mundo, os povos indígenas estão entre os grupos sociais com maior morbimortalidade nos diferentes cenários epidemiológicos (Basnayake; Morgan; Chang, 2017; Brewster; Morris, 2015; Cormier *et al.*, 2019; Ruche *et al.*, 2009). Neste contexto de grande vulnerabilidade, a introdução de um novo vírus respiratório com grande poder de transmissibilidade e letalidade foi vista com preocupação para a população indígena em todo o mundo e particularmente alarmante em algumas regiões do Brasil (Amigo, 2020; Ferrante; Fearnside, 2020; Zavaleta, 2020).

A pandemia pelo novo Coronavírus iniciou em dezembro de 2019, quando um novo coronavírus foi identificado como causa de óbitos por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Wuhan, cidade da província de Hubei (China). A nova doença foi denominada *coronavirus disease 2019* (COVID-19) e seu agente etiológico *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) (Huang *et al.*, 2020). Após os primeiros casos, a disseminação para outras partes do mundo se deu de maneira muito rápida; em menos de 60 dias após o pico dos casos na China, a doença foi considerada como uma emergência em saúde de importância internacional e, posteriormente, pandemia. A doença comporta-se como síndrome gripal, podendo evoluir para pneumonia grave e rápida insuficiência respiratória, o que leva a sobrecarga dos serviços de saúde sobretudo dos leitos de terapia intensiva (Abu-Raya, 2020; Huang *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020).

Esse comportamento de alta transmissibilidade, associado à letalidade elevada principalmente em idosos e em pacientes com comorbidades, levou a recomendação de medidas de isolamento social como a estratégia mais eficaz para reduzir o poder de contaminação do vírus e permitir adequação dos serviços de saúde (Abel; Mcqueen, 2020).

No Brasil, a confirmação do primeiro caso de COVID-19 aconteceu no dia 26 de fevereiro de 2020 na cidade de São Paulo. Na população indígena, em 11 de abril de 2020 a Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI) notificou as primeiras mortes indígenas por COVID-19 em Manaus, e rapidamente novos casos e óbitos surgiram nos diferentes territórios indígenas do país, demonstrando a imensa fragilidade da oferta de serviços de saúde para esta população. Ao longo dos anos da emergência desse novo vírus nos territórios indígenas, muitas evidências surgiram demonstrando rápida progressão da doença nestes locais, assim como a falta de estrutura e o acesso limitado aos cuidados de saúde, falta de um sistema adequado de abastecimento de água e a impossibilidade da prática do distanciamento social (Cupertino *et al.*, 2020; da Silva *et al.*, 2021; Jardim *et al.*, 2020; Mendes *et al.*, 2022).

O enfrentamento do avanço da COVID-19 nos territórios indígenas demonstrou a grande fragilidade da SESAI enquanto órgão promotor de ações em saúde de maneira integral. No estado do Mato Grosso do Sul, a participação social foi negligenciada e ações centralizadas do órgão levou a tomada de decisões descoordenadas, de maneira que as lideranças indígenas promoveram articulações de controle como barreiras sanitárias, comunicação efetiva e parcerias com diversos atores sociais potencializando as ações dos serviços de saúde (Matta *et al.*, 2021).

Estudos comparativos entre indígenas e não indígenas têm demonstrado que os indicadores relacionados à COVID-19 como incidência, mortalidade e letalidade, são desproporcionalmente mais elevados nos indígenas (Baqui *et al.*, 2020; da Cunha; Corona; Castilho-Martins, 2021; Huyser; Yang; Yellow Horse, 2021; Ibarra-Nava *et al.*, 2021; Ranzani *et al.*, 2021; Soares; Mattos; Raposo, 2020). Em relação à estimativa de excesso de óbitos em 2020 no Brasil, os indígenas tiveram quase o dobro de aumento em óbitos esperados comparados aos não indígenas (Soares *et al.*, 2022).

No estado do Mato Grosso do Sul há uma população de aproximadamente 81 mil indígenas em territórios oficiais, com oito grupo étnicos diferentes, que ocupam áreas distribuídas em 32 dos 79 municípios do estado e corresponde a 0,2% da extensão territorial do estado. A distribuição mostra que 68,5% destes povos estão na região sul do Estado, sendo os locais com maior desigualdade e piores indicadores em saúde (Simionatto *et al.*, 2020). Essa população padece de desproporcionais acesso e qualidade à assistência da saúde, refletida em piores indicadores como na saúde materna e infantil (Pícoli *et al.*, 2017, 2019; Pícoli; Carandina; Ribas, 2006), no controle de doenças infecciosas como a tuberculose (Croda *et al.*, 2012; Lemos *et al.*, 2014) e exposição à violência e morte por causas externas (Lazzarini *et al.*, 2018). Neste contexto, a chegada de um novo agravo em saúde na magnitude da COVID-19

pôs a prova a capacidade do sistema de saúde em responder oportuna, tempestiva e de maneira equitativa às necessidades dessa população.

Entender a evolução da pandemia nestes territórios é imprescindível para proposta de intervenções que assegurem ações de controle efetivas. Tais ações requerem estudos epidemiológicos bem conduzidos e sistemas de vigilância que ofereçam evidências de qualidade sobre a efetividade de intervenções nos territórios. Todavia os dados epidemiológicos e demográficos da população indígena no Brasil (assim como em muitos países com população indígena) não são facilmente acessíveis se comparados aos demais seguimentos da população, uma vez que são utilizados banco de dados diferentes dos sistemas nacionais e sem amplo acesso público (Coimbra Jr.; Santos; Escobar, 2003; Rodrigues, 2018; Yellow Horse; Huyser, 2022).

Durante a pandemia de COVID-19 a falta de transparência de ações voltadas para a saúde indígena e a restrição no acesso aos dados epidemiológicos acerca do avanço da doença nos territórios sob gestão da SESAI, expôs, novamente, a grande desigualdade a que estes povos são submetidos (Fellows *et al.*, 2021). Cabe destacar a questão relacionada a indígenas que residem fora do território indígena oficial, os chamados “não aldeados”, que estão excluídos do cuidado da SESAI e conseqüentemente de algumas políticas de saúde destinadas aos povos indígenas, como também de dados oficiais a respeito da COVID-19 neste subgrupo da população. Mesmo após a determinação pelo Supremo Tribunal Federal (no âmbito da Arguição de Descumprimento de Preceito Fundamental 709) sobre a necessidade de que os serviços prestados pela SESAI para o enfrentamento da pandemia abrangessem todos os indígenas no Brasil, inclusive os não aldeados ou que habitassem em áreas ainda não demarcadas, tal medida não foi adequadamente cumprida (Abrasco, 2021; dos Santos Costa; Ahmad; Essar, 2021). Dessa forma, estudos envolvendo os povos indígenas ganham maior importância ao fornecer dados e gerar conhecimento sobre uma nova doença nas diferentes áreas em que habitam (Carroll *et al.*, 2021; Mallard *et al.*, 2021).

Conhecer a epidemiologia da COVID-19 entre os povos indígenas amplia o conhecimento sobre tema de relevância mundial, além de fornecer dados sobre um grupo populacional em situação de vulnerabilidade e que carece de estudos epidemiológicos que possam auxiliar nas políticas de saúde direcionadas às suas reais necessidades. Essa tese objetiva fornecer dados epidemiológicos sobre a epidemia da COVID-19 na população indígena do Mato Grosso do Sul comparando com a população não indígena e utilizando técnicas exploratórias para avaliar os dados disponíveis em bancos de dados secundários. A construção se deu de forma dinâmica considerando a imprevisibilidade da pandemia e a disponibilidade

dos dados, sendo os resultados aqui apresentados na forma de dois artigos científicos analisando o primeiro ano da pandemia em indígenas e não indígenas, e explorando os dados até 2022 sobre os fatores relacionados ao desfecho desfavorável nos indígenas do estado.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A ASSISTÊNCIA À SAÚDE DA POPULAÇÃO INDÍGENA

A história da construção do sistema de saúde indígena vigente favorece a compreensão do modelo adotado pelo país e suas muitas mudanças. A construção da política indigenista, foi moldada dentro de um pressuposto de aculturamento e prospecção de rápida extinção desta população culturalmente diferenciada (Garnelo; Pontes, 2012).

A primeira iniciativa oficial de constituição de uma política de saúde voltada para à população indígena foi o Serviço de Proteção aos Índios e Localização dos Trabalhadores Nacionais, formalmente instituído em 1910, com objetivo de proteger e integrar os indígenas pacificamente após um longo período de massacres e abusos. A partir de 1918 permaneceu apenas o Serviço de Proteção ao Índio (SPI), com a proposta de atender à população indígena em todas as suas necessidades, mas ainda com o objetivo maior de integração na visão tutelar ao estado durante o período da ditadura militar (Garnelo; Pontes, 2012). Em 1967, durante o período militar, o SPI é substituído pela Fundação Nacional do Índio (FUNAI), para atuar nas diferentes necessidades socioeconômicas dessa população, incluindo a questão de demarcação territorial até a saúde e educação.

Com a percepção que não seria possível a completa integração e extinção desses povos, dado o próprio aumento demográfico dos indígenas e existência de muitos apoiadores à proteção da cultura indígena, novas vozes ganharam força e surge um modelo diferenciado quanto às políticas necessárias para garantir melhores condições de vida a esses povos. Esse movimento questionador acerca das ações do SPI se fortaleceu com a criação do Conselho Nacional de Proteção aos Índios em 1939, em que um corpo técnico formado sobretudo por antropólogos, expuseram a irracionalidade em torno da política de saúde indigenista (Garnelo; Pontes, 2012).

Um grande marco histórico para o fim da antiga política indigenista foi a Constituição Federal de 1988 com o formal reconhecimento formal dos povos indígenas e o respeito a sua organização social, costumes, línguas, crenças e tradições, bem como os direitos sobre as terras que ocupam. Nesse contexto a implementação de um Sistema Único de Saúde (SUS) culminou o fortalecimento de um modelo diferenciado de atenção à saúde a população indígena, ligado diretamente ao governo federal. Tal como o SUS, a formação de um subsistema voltado à saúde indígena também contou com a discussão e construção coletiva em várias instâncias com destaque para ações do Conselho Indigenista Missionário (CIMI), os Encontros Nacionais de Saúde Indígena e a elaboração de um documento com as diretrizes sobre atenção diferenciada à saúde aprovadas na I Conferência Nacional de Proteção à Saúde Indígena em 1986. Nesta

conferência consta um modelo de assistência à saúde baseado em distritos sanitários. O primeiro local a ser implementado o modelo proposto foi no Distrito Sanitário Especial Indígena Yanomami em 1991, em resposta ao clamor decorrente do sofrimento deste povo com o avanço da extração de minérios e madeira na região, pautas que, infelizmente se perpetuam ao longo da história com uma nova emergência entre estes povos no ano de 2023. Esta pauta foi aprovada na IX Conferência Nacional de Saúde realizada em 1992 e na Conferência Nacional de Saúde dos Povos Indígenas em 1993 (Ferreira; Portillo; Nascimento, 2013).

Com o fortalecimento político da causa indígena por meio da atuação contundente do então deputado Sérgio Arouca, um dos líderes da Reforma Sanitária, a responsabilidade pela saúde indígena passou a ser responsabilidade do Ministério da Saúde e não mais do Ministério da Justiça. Esse avanço se consolidou com a criação do Subsistema de Atenção à Saúde Indígena (SASI-SUS) pela Lei Nº 9.836 de 1999, que se baseava na estrutura distrital com 34 Distritos Sanitários Especiais Indígenas (DSEIs) em todas as regiões do país (Ferreira; Portillo; Nascimento, 2013).

Inicialmente o Ministério da Saúde delegou à Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), a liderança do processo de cuidado da saúde destes povos. A incapacidade de gerenciar todo o território nacional e graças aos fatos de que o subsistema fugia do princípio de hierarquização do SUS (escopo de município e estados), a FUNASA optou pelo modelo de contratação e subdelegação às Organizações Não Governamentais (ONGs) e a outros entes federados, modelo parcialmente vigente no país (Ferreira; Portillo; Nascimento, 2013).

A Política Nacional de Atenção à Saúde dos Povos Indígenas (PNASPI) foi promulgada em 2002 e trouxe um modelo de trabalho baseado em distritos sanitários, polos bases dentro ou próximos aos territórios indígenas e as Unidades Básicas de Saúde Indígena (UBSI) (BRASIL, 2002). Ações de atenção primária à saúde indígena e de saneamento básico se dão nas aldeias e nas terras indígenas, mediante a organização de uma rede de atenção integral lideradas pelas Equipes Multidisciplinares de Saúde Indígena (EMSI) compostas por médicos, enfermeiros, psicólogos, nutricionistas, odontólogos entre outros profissionais de saúde que atuam em articulação com os demais níveis de atenção à saúde do SUS (Brasil, 2019).

A despeito destes avanços, a saúde indígena se encontrava em situação precária e mantém indicadores desiguais em relação à população não indígena. Além disso, o modelo de utilização de ONGs estava sob denúncias de desvios e inadequações dos objetivos da PNASPI. Após muita pressão de diversos órgãos e da participação social, em 2010 foi criada a Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI) que recebeu as atribuições anteriormente sob responsabilidade da FUNASA. Nesse novo modelo, esperava-se que princípios norteadores na

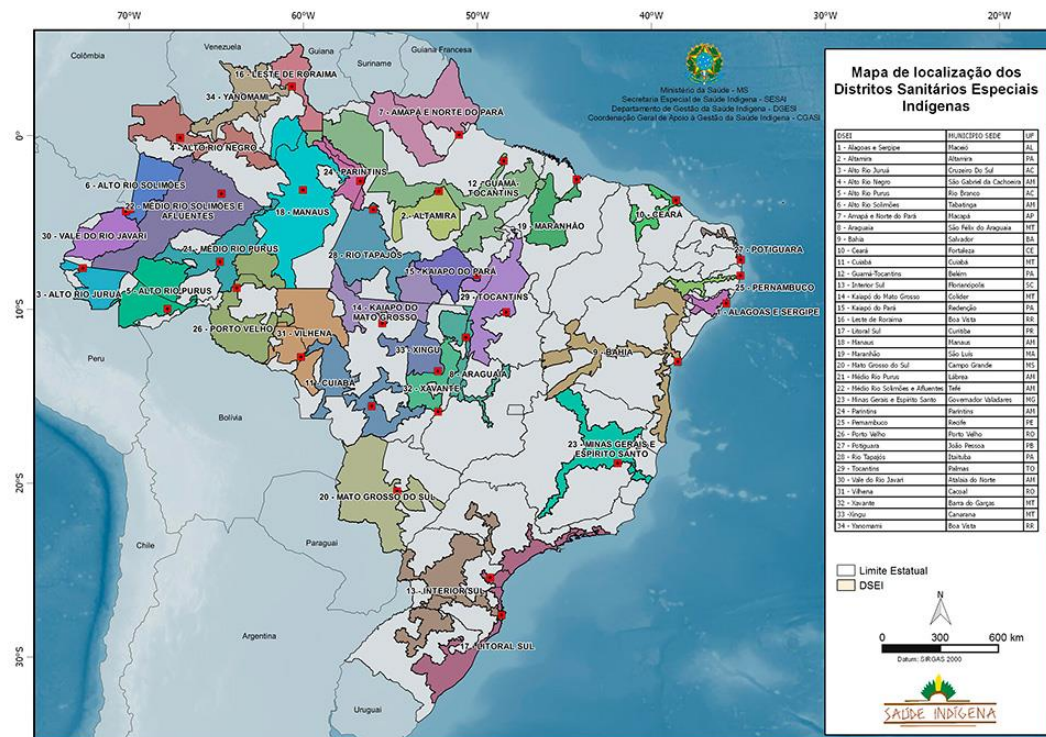
criação do Subsistema fossem retomados, concedendo maior autonomia administrativa e financeira aos DSEIs e o efetivo controle social. Após mais de uma década da transição, vivenciamos um sistema burocrático e centralizado em ações no âmbito federal, e menos capaz de ampliar para uma gestão participativa com o controle social, permitindo o protagonismo dos povos indígenas. É necessário melhoria da saúde indígena para a efetiva execução da PNAISP, que transcende apenas do investimento financeiro (Mendes *et al.*, 2018).

2.1.1 A Política Nacional de Atenção à Saúde dos Povos Indígenas

A Política Nacional de Atenção à Saúde dos Povos Indígenas (PNASPI) nasce de uma tentativa de operacionalizar um modelo diferenciado que mantivesse objetivos comuns ao SUS e ao modelo de atenção primária descrito na Declaração de Alma-Ata, com cuidado integral às pessoas visando proteção, promoção e recuperação da saúde. A política se baseia igualmente em diretrizes orientativas para efetivação do modelo de saúde proposto: organização na forma de Distritos Sanitários Especiais e Polos-Base; preparação de recursos humanos para atuação em contexto intercultural; monitoramento das ações de saúde dirigidas aos povos indígenas; articulação dos sistemas tradicionais indígenas de saúde; promoção do uso adequado e racional de medicamentos; promoção de ações específicas em situações especiais; promoção da ética na pesquisa e nas ações de atenção à saúde envolvendo comunidades indígenas; promoção de ambientes saudáveis e proteção da saúde indígena; e por fim, controle social (BRASIL, 2002).

O Brasil conta com 34 DSEIs para atender uma população adscrita de aproximadamente 900 mil Indígenas de 311 etnias, em 6.238 aldeias. Conta com 1.199 Unidades Básicas de Saúde Indígena (UBSI), conforme dados da SESAI (Brasil, 2015). A participação social se dá através dos Conselho Local de Saúde Indígena (CLSI) e Conselho Distrital de Saúde Indígena (CONDISI).

Figura 1 – Distribuição dos Distritos Sanitários Especiais Indígenas no Brasil



Fonte: SESAI/Ministério da Saúde.

O modelo de utilização de distritos sanitários na saúde pública existe no Brasil desde 1987, baseado em modelos utilizados em outros países que possuíam saúde universal. Municípios estratégicos utilizavam esse modelo para propor uma mudança das práticas comumente utilizadas na época, que não englobavam as características sociais e culturais dos seus locais (de Almeida, 1998). O modelo de distrito sanitário para saúde indígena foi formulado na tentativa de dar autonomia aos DSEIs como unidade gestora descentralizada, baseado nas diferenças etnocultural e geográfica de cada povo indígena. A divisão foi estrategicamente baseada nos territórios oficiais indígenas existentes, não necessariamente respeitando limites de municípios e estados.

Nessa linha organizacional, a fim de atender a integralidade das necessidades locais e regionais, os Distritos Sanitários Especiais Indígenas possuem Polos Base como referência para as Equipes Multidisciplinares de Saúde Indígena (EMSI) que atuam diretamente nos territórios. Cada um desses Polos executa ações de diferentes complexidades dentro da atenção primária à saúde e são referência para várias aldeias. São classificados em tipo I e tipo II; o primeiro localiza-se dentro do território indígena e realiza atividades administrativas e de educação e assistência à saúde. O tipo II está em municípios de referência e exerce atividades logísticas, armazenamento e demais atividades administrativas e de vigilância. Tanto o DSEI como os

Polos-bases são pontos de apoio para a atuação da equipe multidisciplinar de saúde indígena., que conta com profissionais de enfermagem, profissionais de odontologia, médicos e os Agentes Indígenas de Saúde (AIS) e Agentes Indígenas de Saneamento (AISAN). Os AIS e AISAN têm papel-chave na mediação dos serviços de saúde com a população, como representantes da comunidade compondo o corpo de profissionais na promoção da saúde nas aldeias. Esse papel garante um atendimento diferenciado e equânime às populações etnicamente distintas e são pilares da efetiva participação da comunidade na construção da política de saúde indígena (Diehl; Langdon; Dias-Scopel, 2012).

Fora das terras indígenas, a Casa do Índio (Casai) funciona como apoio da atenção primária indígena e demais pontos da rede de atenção à saúde, fazendo a interlocução, transporte e auxílio na condução do cuidado especializado. O atendimento especializado, ambulatorial e hospitalar, segue a rede de atenção à saúde local compartilhada entre estados e municípios (Brasil,2002).

2.1.2 Saúde dos povos indígenas no Mato Grosso do Sul

Apesar de muitos avanços no conhecimento do perfil demográfico e epidemiológico de povos indígenas no Brasil na última década, ainda é reconhecida a escassez de informações quando comparada àquelas disponíveis para a população brasileira não indígena, sobretudo em avaliações comparativas. A marcante desigualdade nestas informações prejudica sobremaneira o planejamento de políticas de saúde com foco nestes povos. Após mais de 20 anos de existência de um subsistema de saúde, a população indígena padece em relação a desvantagens no perfil de indicadores em saúde como a mortalidade infantil, materna e óbitos por doenças infecciosas.

Apesar da proposta de uma cobertura de 100% da população por estratégia de saúde da família, a rede de atenção à saúde indígena configurada para o cumprimento da PNASPI, os indicadores em saúde dessa população mantêm-se entre os piores se comparados à população não indígena adjacente (Ferreira; Matsuo; Souza, 2011). O modelo adotado necessita de incrementos para cumprir a proposta de proporcionar uma saúde de qualidade (Matta *et al.*, 2021). O funcionamento incipiente sob a perspectiva de descentralização autônoma, ainda é gerido com modelo tecno-burocrático incapaz de ações tempestivas às necessidades.

Estudos de avaliação de agravos em saúde voltados para a população indígena do Mato Grosso do Sul foram determinantes na ampliação de discussões quanto a melhorias necessárias na saúde e áreas correlatas (Basta *et al.*, 2013; Ferri; Gomes, 2011; Pícoli *et al.*, 2017, 2019; Ribas *et al.*, 2001). Lacunas referentes a informações demográficas e de indicadores em saúde, produzidos pela SESAI e DSEIs, tornam a avaliação dos serviços de saúde indígena morosa e

com baixa confiabilidade. No tocante aos sistemas de informações, a saúde indígena utiliza Sistema de Informação da Atenção à Saúde Indígena (SIASI) desde 2000, que tem como função armazenar, processar e analisar os dados inseridos pelas equipes de saúde. Tais dados abrangem agravos agudos, doenças crônicas, ações de vigilância em saúde como imunização e registros de óbitos e nascimentos, até dados demográficos e de infraestrutura (Mendes *et al.*, 2018; Sousa; Scatena; Santos, 2007). Apesar de ser visto com bons olhos no momento da concepção da PNASPI, a informação gerada no SIASI não é de domínio público, e o acesso está restrito a servidores da SESAI. Considerando que a informação é mais transparente nos diferentes setores governamentais, manter o SIASI distante do controle do cidadão e da análise dos dados por diferentes olhares, leva o povo indígena à invisibilidade em relação a informações de cunho epidemiológico.

Em 2010 foi publicado o relatório final do Inquérito Nacional de Saúde dos Povos Indígenas, realizado entre 2008 e 2009, que mostrou os principais problemas relacionados à saúde em uma amostra da população indígena do país (Cardoso; Coimbra Júnior; Santos, 2010; Jr; Coimbra, 2014). O inquérito avaliou as condições sanitárias, constatando o baixo saneamento nas aldeias e as precárias condições a que estes povos estão expostos. Isso se reflete nas altas taxas de internação entre crianças por doenças infecciosas, diarreia e infecções respiratórias, e demais condições sensíveis à atenção primária. A desnutrição e anemia são mais elevadas nas crianças indígenas e gestantes. Em contraste, a presença crescente de obesidade principalmente entre as mulheres e doenças crônicas não transmissíveis nos adultos. Neste inquérito foi destacado os achados no Mato Grosso do Sul acerca da questão fundiária e a grande densidade populacional em áreas que não permitem a adequada produção de alimentos, colaborando com as deficiências nutricionais encontradas (Cardoso; Coimbra Júnior; Santos, 2010).

Quanto às questões referentes a nutrição e segurança alimentar nas aldeias de Mato Grosso do Sul, o estado ficou conhecido pela alta incidência de crianças indígenas desnutridas no passado, fato que ganhou repercussão nacional por meio de matérias jornalísticas sobre o assunto em 2007 (Correa, 2007). Artigos sobre o assunto mostram profunda desigualdade entre crianças indígenas e não indígenas quanto a incidência da desnutrição, refletindo as precárias condições de vida dessa população. Mesmo entre as aldeias, há desigualdade na prevalência de desnutrição, sendo maior em indígenas da região sul do estado. Neste cenário, as questões relacionadas à oferta de melhores condições de vida incluindo emprego, escolaridade e suporte social têm relação direta com o desenvolvimento infantil (Ribas *et al.*, 2001; Silva *et al.*, 2014). Apesar da evidente desigualdade, uma análise nos dados do Sistema de Vigilância Alimentar e

Nutricional (SISVAM Indígena) de 2002 a 2011 revelou melhora nos indicadores e na qualidade da informação (Silva *et al.*, 2014) mostrando avanços nessa área.

Em um estudo realizado no estado acerca de indicadores de mortalidade na população indígena com dados do SIASI de 2001 a 2007, mostrou que os indicadores da população indígena são significativamente piores que na população não indígena. As mortes por causas externas corresponderam à principal causa de mortalidade na população indígena, seguidas pelas doenças do aparelho respiratório, doenças do aparelho circulatório e doenças infecciosas e parasitárias. Dentre as mortes por causas externas na população indígena, a principal foi o suicídio. Destaque para a proporção de óbitos por causas mal definidas (12%) na população indígena que foi bem mais elevada que a da população geral do estado (1,7%), reforçando a questão da qualidade da informação nessas populações (Ferreira; Matsuo; Souza, 2011).

Da mesma forma, óbitos por causas externas na população indígena do estado do Mato Grosso do Sul mostram números elevados de suicídio entre os jovens. Este padrão é observado desde a década de 1990 (Morgado, 1991) e mantém-se em níveis preocupantes. Em 2005, as taxas de suicídio entre indígenas Guaranis, eram 10 vezes a taxa geral do estado e 19 vezes a taxa nacional (CDC, 2007). Estudo que avaliou casos de suicídio no Polo Base de Dourados, evidenciou altas taxas de suicídio entre crianças e adolescentes e relacionou com piores indicadores econômicos das aldeias em que os agravos ocorreram. As taxas foram discrepantes até entre as aldeias, com diferença de 5 vezes nas taxas de suicídio em comunidades vizinhas, que apresentam diferentes condições socioeconômicas. Ainda neste estudo, ao estratificar por sexo e idade, observou-se que homens de 15 a 24 anos cometem suicídio 36 vezes mais em relação à taxa nacional e mulheres da mesma faixa etária, 25 vezes a taxa nacional. Para a faixa etária de 5 a 14 anos, a discrepância é ainda maior sendo cerca de 100 vezes maior do que a média nacional (Lazzarini *et al.*, 2018). A relevância do tema e a complexidade em tratá-lo apenas como um problema exclusivo de saúde pública, impõe estratégias intersetoriais e urgentes a assistência à saúde mental destes povos (Staliano *et al.*, 2019).

Quanto às doenças infecciosas transmissíveis, a tuberculose se tornou sério problema de saúde pública entre os povos indígenas. No Mato Grosso do Sul, apesar do considerável avanço no controle e manejo da doença após a atuação das equipes de atenção primária à saúde (Croda *et al.*, 2012; Lemos *et al.*, 2014), dados até 2010 mostram que a incidência da doença era desproporcionalmente maior entre indígenas, sobretudo entre crianças e adolescentes. A alta transmissão mantida nas aldeias está provavelmente associada a determinantes socioeconômicos relacionados à tuberculose e prevalentes nos indígenas do estado (Cunha *et al.*, 2014; Marques *et al.*, 2014; Sacchi *et al.*, 2013).

Entre as doenças sexualmente transmissíveis, dados mostram aumento na prevalência de HIV e Aids na população indígena de Mato Grosso do Sul ao longo dos últimos dez anos. Esse aumento se deu de maneira desproporcional nas aldeias da região sul do estado, contribuindo para altas taxas de mortalidade e letalidade relacionadas à infecção nesses locais (Ferri; Gomes, 2011; Graeff *et al.*, 2019).

Estudo que avaliou o baixo peso ao nascer e cuidados gestacionais, descreve maior taxa de gestantes sem pré-natal e com filhos com baixo peso ao nascer que a população geral do estado (Pícoli; Carandina; Ribas, 2006). O coeficiente de mortalidade infantil também se mostra maior na população indígena, com predomínio no período pós-natal e por causas infecciosas. Além disso, o maior número de óbitos por causas mal causa definida também ocorreu na população indígena (Pícoli *et al.*, 2019), o que parece relacionado a componentes da atenção à saúde a estes povos, uma vez que tais indicadores são relacionados, em parte, à qualidade da assistência.

Gestantes indígenas apresentam maior risco de morrer em relação às mulheres de raça branca ou parda no estado do Mato Grosso do Sul, principalmente por causas obstétricas no período puerperal. O estudo conduzido por Pícoli e colaboradores (2017), identificou diminuição da taxa de mortalidade materna geral no estado de Mato Grosso do Sul, exceto na população indígena, o que suscita restrições em relação ao acesso e à qualidade do serviço de saúde prestado ao parto e período gestacional das indígenas é possivelmente pior que para as não indígenas. Mulheres indígenas também padecem de baixa cobertura para saúde reprodutiva avaliando o acesso a exames de triagem para câncer do colo uterino no estado (Souza *et al.*, 2022).

Os agravos como desnutrição e doenças infecciosas, ainda prevalentes, somam-se a doenças crônicas não transmissíveis, tornando um desafio ainda maior para o cuidado da saúde indígena no estado. Convivemos com problemas crônicos de subnutrição, doenças infecciosas e alta mortalidade infantil e materna, ao mesmo tempo que emergem as doenças crônicas e de seus fatores de riscos como obesidade, tabagismo e sedentarismo, além da crescente violência (Ferreira; Matsuo; Souza, 2011). Um estudo conduzido nas aldeias do sul do estado, evidenciou a presença de diabetes e obesidade maiores que na população geral, principalmente em mulheres da etnia Terena (Freitas *et al.*, 2016). Os terenas da região norte do estado também apresentaram fatores relacionados ao risco de doenças como hipertensão e diabetes (Ribas. *et al.*, 2001). Importante avaliar que doenças crônicas como hipertensão e diabetes não eram evidenciadas em algumas comunidades indígenas e hoje são prevalentes nestes povos,

provavelmente pela modificação de hábitos de vida como alimentação e atividades físicas (Cardoso; Coimbra Júnior; Santos, 2010).

2.2 AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS E OS POVOS INDÍGENAS

Ao longo da história da população indígena no Brasil, desde os relatos do primeiro contato com os não indígenas, é marcante o impacto na saúde dessa população tendo em vista diferentes intervenções colonizadoras. As epidemias de doenças infecciosas permanecem como eventos devastadores nestes povos com diferentes agentes como gripe, sarampo, tuberculose até a atual pandemia de COVID-19. Os impactos destas crises sanitárias refletem-se nos aspectos culturais, sociais e econômicos além de demográficos, reforçando que a saúde transcende o conceito de bem-estar físico (Garnelo; Pontes, 2012).

Entre as doenças infecciosas, as respiratórias são particularmente predominantes e mais letais nessa população. Alguns agravos à saúde são sensíveis à organização da atenção primária, e por isso são utilizados como indicadores da qualidade e do acesso aos cuidados à saúde, chamados de internações por condições sensíveis à atenção primária. As crianças indígenas são mais vulneráveis a tais agravos sendo as doenças respiratórias agudas motivo de grande parte das internações e óbitos nessa população. O número de internações e óbitos por doenças respiratórias como pneumonia, atinge de maneira desproporcional crianças indígenas quando comparado com outras populações tanto no Brasil quanto em outros países (Buntsma *et al.*, 2017; Caldart *et al.*, 2016; Cheek *et al.*, 2011; Dossetor *et al.*, 2017; Falster *et al.*, 2016; Farias *et al.*, 2019). Nesse contexto soma-se a prevalência maior de agravos agudos como infecções de vias aéreas superiores e episódios de sibilância (broncoespasmo), bem como exacerbações de doenças pulmonares crônicas (Binks *et al.*, 2011; Chang *et al.*, 2014; Redding *et al.*, 2014; Souza; Cardoso; Sant Anna, 2014). O excesso de internações evitáveis é um forte indício da baixa qualidade das ações em saúde ofertadas aos indígenas, a despeito dos avanços da atuação do subsistema de saúde indígena no Brasil (Caldart *et al.*, 2016; Cardoso *et al.*, 2015).

Outros vírus respiratórios como Vírus Sincicial Respiratório, são responsáveis por internações e óbitos em crianças indígenas (Prasad *et al.*, 2019). Nos povos originários de outros países a disparidade na carga de doenças respiratórias e outras doenças infecciosas na população indígena estão relacionados à desnutrição, aglomeração familiar, tabagismo materno e barreiras à atenção primária à saúde (Baker *et al.*, 2012; McCallum *et al.*, 2016; Simpson *et al.*, 2013; Verhagen *et al.*, 2013).

Apesar de maior prevalência de doenças respiratórias agudas em crianças, os adultos indígenas também são acometidos em maior proporção quando comparados à população não

indígena (Basnayake; Morgan; Chang, 2017). Surtos de doenças respiratórias de etiologia viral são relatados em diferentes comunidades indígenas no mundo com piores taxas de ataque e letalidade (Basnayake; Morgan; Chang, 2017; Binks *et al.*, 2011, 2020).

Considerando dados da última pandemia de influenza H1N1 em 2009, as taxas de ataque, hospitalização e óbito foram três a seis vezes maiores nas comunidades indígenas nas Américas e no Pacífico, quando comparadas com a população não indígena local. No Brasil, igualmente, tivemos um período pandêmico e pós pandêmico marcado por iniquidades no acometimento da população indígena (Baker; Kelly; Wilson, 2009; Cardoso *et al.*, 2019; Chidgzey *et al.*, 2015; Goggin *et al.*, 2011; Kool *et al.*, 2013; Ruche *et al.*, 2009; Suryaprasad *et al.*, 2013; Wenger *et al.*, 2011).

Além das doenças respiratórias agudas virais, as pneumonias bacterianas e tuberculose têm maior incidência na população indígena (Cunha *et al.*, 2014; Hernández Sarmiento *et al.*, 2013; Souza *et al.*, 2018). A tuberculose mantém-se como sério problema de saúde nos povos indígenas brasileiros, se tornando endêmica na maior parte das aldeias (Garrido *et al.*, 2015). Muitos avanços foram conduzidos para prevenção e controle da doença, com destaque para as estratégias de vacinação com BCG, tratamento de infecção latente, tratamento diretamente observado e o avanço no diagnóstico com a utilização do teste rápido molecular (Croda *et al.*, 2012; Dehghani *et al.*, 2018; Malacarne *et al.*, 2019). Apesar dos esforços, a população indígena apresenta maior concentração de desfechos desfavoráveis e maior acometimento de crianças e adolescentes pela doença. Existe uma forte relação entre a tuberculose e as condições socioeconômicas como pobreza, desnutrição e aglomeração. Mais recentemente evidências sugerem que determinantes sociais e comportamentais (tabagismo, abuso de álcool e drogas, condições de moradia, escolaridade), bem como condições médicas, como diabetes e HIV, e até condições de trabalho, parcialmente impulsionadas por determinantes sociais, estão ligadas ao desenvolvimento da tuberculose (Aguirre *et al.*, 2017; Basta *et al.*, 2013; Dehghani *et al.*, 2018).

Em uma revisão sistemática, os autores se propuseram a investigar determinantes associados à tuberculose em indígenas em diversos locais no mundo. A maioria dos estudos confirmou uma prevalência maior de determinantes desfavoráveis nas comunidades indígenas em relação à população geral. A prevalência de tabagismo, abuso de álcool e desnutrição foram comumente maiores em grupos indígenas. O diabetes e uso de drogas foram mais frequentes em comunidades indígenas de países de alta renda comparados aos países de baixa renda (Cormier *et al.*, 2019).

Medidas para prevenção e controle das doenças respiratórias na população indígena têm como grande desafio o contexto econômico e social desta população, como também questões diretamente relacionadas às políticas de saúde e aos cuidados na atenção primária. A vacina para agentes como Influenza, Pneumococos, *Haemophilus influenzae*, BCG e, mais recentemente, para SARS-CoV-2 são utilizadas como estratégias para minimizar os desfechos desfavoráveis nestas populações. Dados analisados acerca do papel das vacinas na morbidade de populações indígenas, recomendam a priorização da disponibilização de vacinas para essa população como política de saúde (Binks *et al.*, 2020; Blyth *et al.*, 2019). Além de vacinação, outras medidas importantes devem ser implementadas para dar melhores condições de vida a estes povos, incluindo habitação, segurança nutricional e fatores socioeconômicos que são determinantes na condição de saúde dos indígenas (Brewster; Morris, 2015; Cardoso *et al.*, 2011; Verhagen *et al.*, 2012).

Melhorias nos serviços de saúde também podem ser implementadas com a identificação precoce dos grupos de risco, e uma vigilância ativa das infecções e seus agentes. Isso é possível com a criação de unidades de vigilância sentinela em aldeias estratégicas, para identificar a circulação viral bem como surgimento de novas mutações genéticas dos vírus. Apesar de possuir um subsistema de saúde próprio, a população indígena não possui especificamente uma vigilância ativa própria, que analise tempestivamente as causas das infecções e proponha medidas efetivas de controle (Cardoso *et al.*, 2019). O Brasil possui um programa de vigilância das infecções respiratórias virais bastante efetivo, mas voltado apenas para populações urbanas de grandes cidades. O programa de Vigilância Epidemiológica da Influenza foi iniciado em 2000, com a vigilância dos casos de síndrome gripal em unidades de saúde sentinela com o intuito de aprimorar a vigilância das doenças respiratórias no Brasil em cooperação com órgãos internacionais (Brasil, 2016). Mesmo com mais de 20 anos de atuação ainda não implementou medidas que visem melhorias para o controle de doenças respiratórias virais nos povos indígenas.

2.3 COVID-19: O QUE SABEMOS ATÉ AQUI

Os coronavírus são vírus já amplamente conhecidos por causar infecções respiratórias leves a graves em humanos e em animais. O SARS-CoV-2 é o sétimo coronavírus conhecido por infectar humanos. Dada sua grande diversidade genética e a recombinação frequente de seus genomas, juntamente com o aumento nas atividades da interface homem-animal devido às práticas agrícolas, assim como o fenômeno de globalização com migrações facilitadas, os coronavírus tem grande potencial de causar pandemias (Chams *et al.*, 2020). Em 2002 e 2012,

duas graves síndromes respiratória causadas pelos coronavírus, a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), respectivamente, surgiram em humanos e causaram doença respiratória fatal em vários locais no mundo (Zhu *et al.*, 2020).

No final de 2019, as unidades de saúde em Wuhan, na província de Hubei, na China, relataram pacientes com quadro de pneumonias atípicas e evolução para insuficiência respiratória. Entre os primeiros 27 pacientes hospitalizados documentados, a maioria dos casos estavam epidemiologicamente ligados ao mercado de animais no centro da cidade. Em 31 de dezembro, o governo chinês informou à Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o surto de pneumonia viral e o isolamento do vírus, que por sequenciamento de RNA metagenômico, equipes independentes de cientistas chineses identificaram que o agente causador desta doença emergente seria um novo betacoronavírus. A primeira sequência do genoma do novo coronavírus foi publicada em 10 de janeiro (Hu *et al.*, 2021).

A partir daí, casos semelhantes começaram a ser notificados em diferentes serviços de saúde. Em menos de 30 dias, o vírus já havia se espalhado pelas 34 províncias da China. Em 30 de janeiro, a OMS declarou o novo surto de coronavírus uma emergência de saúde pública de interesse internacional. Em 11 de fevereiro, o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus chamou o novo coronavírus de “SARS-CoV-2”, e a OMS chamou a doença de “COVID-19” (Gorbalenya *et al.*, 2020).

Apesar de relativo controle no número de casos na China após o pico epidêmico em fevereiro, o número de registro de casos em outros países passou a aumentar de maneira descontrolada. Em 11 de março de 2020, a OMS caracterizou oficialmente a COVID-19 como uma pandemia, atingindo grandes nações como Europa e Estados Unidos (WHO, 2020).

Em 3 de fevereiro de 2020, o Brasil declarou a COVID-19 como Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), antes mesmo da confirmação do primeiro caso, e ampliou medidas de vigilância para pessoas provenientes de áreas com registro da doença. O primeiro caso de foi confirmado no país em 25 de fevereiro de 2020, em um paciente de 61 anos de idade, de São Paulo, que havia recém voltado da Itália. Em menos de 30 dias após a confirmação do primeiro caso, já havia registro de casos em todos os estados do país. O primeiro óbito pela doença ocorreu no dia 12 de março (Brasil, 2021b). Na população indígena, apesar do grande alerta para a necessidade de medidas severas para evitar a disseminação da doença nos territórios indígenas, em 11 de abril de 2020 a SESAI notificou a morte de dois indígenas por COVID-19 em Manaus. Houve avanço rápido para outras regiões e grande número de

desfechos desfavoráveis nessa população em várias partes do país (Cupertino *et al.*, 2020; Fellows *et al.*, 2021; Jardim *et al.*, 2020).

No estado do Mato Grosso do Sul, a confirmação do primeiro caso foi no dia 14 de março e no dia 31 do mesmo mês, o primeiro óbito. Na população indígena do estado, o primeiro caso foi confirmado no dia 13 de maio na aldeia Jaguapirú, município de Dourados, região sul do estado. O óbito de número 40 do estado foi do primeiro indígena morto pela doença, no dia 19 de junho (GuerinI, 2020)].

Figura 2 – Linha do tempo da evolução da COVID-19 no primeiro ano da pandemia



Fonte: Elaboração própria

2.3.1 O vírus SARS-CoV-2

A análise filogenética do genoma SARS-CoV-2 indica que o vírus está intimamente relacionado a dois coronavírus semelhantes a SARS derivados de morcego e geneticamente distinto de SARS-CoV e MERS-CoV. Apesar destas descobertas sugerirem que os morcegos podem ser o hospedeiro original deste vírus, estudos são necessários para elucidar se algum hospedeiro intermediário facilitou a transmissão do vírus para humanos (Chams *et al.*, 2020; Harapan *et al.*, 2020).

O vírus possui uma estrutura esférica, como a de uma corona solar, dando o nome de Coronavírus, com um diâmetro de 60-140 nm e presença de pontas distintas de cerca de 9-12 nm. Sua organização genômica é compartilhada com outros betacoronavírus: seis estruturas de fases de leitura aberta (ORFs) são organizadas em ordem de 5' a 3', sendo replicase (ORF1a / ORF1b), *spike* (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N) (Hu *et al.*, 2021). Além disso, sete ORFs putativos que codificam proteínas acessórias são intercalados entre os genes estruturais. Para replicação viral, após a adesão às células do hospedeiro e entrada no organismo, ocorre a tradução da replicase viral, transcrição e replicação do genoma, tradução de proteínas estruturais e liberação do vírion (Khalil; Khalil, 2020).

Uma mutação é uma alteração na sequência genética do vírus SARS-CoV-2 quando comparada com uma sequência de referência como Wuhan-Hu1 (a primeira sequência genética identificada). À medida que o vírus circula e se espalha, acumula mutações que são usadas para nomear novas sequências de vírus, de modo que haja uma linguagem comum para descrever mutações de sequências genéticas (Van Dorp *et al.*, 2020). As sequências genéticas do SARS-CoV-2 são identificadas e nomeadas usando a atribuição filogenética utilizando um sistema padronizado – PANGO (PANGO, 2020). Os nomes da linhagem PANGO usam uma série de combinações únicas de letras e números, por exemplo BA.2 e BA.2.12.1. A Organização Mundial da Saúde (OMS) atribui nomes às principais variantes do SARS-CoV-2 usando o alfabeto grego (WHO, 2021). Várias linhagens PANGO relacionadas podem ser incluídas em uma única variante nomeada pela OMS. Por exemplo, a variante Ômicron inclui as linhagens BA.1.1, BA.2, BA.3, BA.4 e BA.5, entre outras.

As variantes do SARS-CoV-2 podem ter características diferentes. Algumas se espalham mais facilmente ou mostram sinais de resistência às opções de tratamento existentes e alguns podem não apresentar impacto quando comparados com vírus circulantes anteriores e atuais. Assim, as autoridades de saúde pública designaram algumas variantes do SARS-CoV-2 como: variantes sendo monitoradas (VBM), variantes de interesse (VOI), variante de preocupação (VOC) e variante de alta consequência (VOHC) (siglas da abreviação em inglês).

A presença de mutações no vírus SARS-CoV-2 em uma amostra de paciente pode afetar potencialmente o desempenho do teste. Testes moleculares, de antígeno e sorologia são afetados por mutações virais de forma diferente devido às diferenças inerentes de design de cada teste. O impacto das mutações no desempenho de um teste é influenciado por vários fatores, incluindo a sequência da variante, o desenho do teste e a prevalência da variante na população (CDC, 2020).

Dados atuais mostram a grande variabilidade genética que o vírus sofre, com mutações específicas, o tornam mais suscetível a infectar células do trato respiratório humano. Um aumento acentuado na prevalência de SARS-CoV-2 com uma mutação D614G afetando a glicoproteína Spike das cepas do sul da Europa foi identificado em março de 2020 (Van Dorp *et al.*, 2020). Essa variante se espalhou rapidamente e se tornou o genótipo mais prevalente em todo o mundo. Estudos posteriores mostraram que esta variante tem expressão aumentada da proteína Spike com maior capacidade de ligação a receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), gerando cargas virais mais elevadas (Baric, 2020).

Em dezembro de 2020, um aumento inesperado nos casos foi atribuído ao surgimento das novas variantes (B.1.1.7 e B.1.351) no Reino Unido e na África do Sul, respectivamente. Ambas tinham uma mutação (N501Y) no domínio de ligação ao receptor da proteína Spike, com estimativas variando entre 40% e 70% para maior transmissão (WHO, 2023). No Brasil, fomos surpreendidos com o isolamento de uma nova linhagem em pacientes do Amazonas, que viajaram para o Japão, onde foi realizado o sequenciamento genético do vírus. A cepa identificada nos viajantes foi associada às mutações E484K, K417N e N501Y (Fujino *et al.*, 2021). Essa mesma variante foi identificada em brasileiros vindos de São Paulo, na Itália (Maggi *et al.*, 2020). Outra linhagem, P.2, foi relatada no Rio de Janeiro, mas foi associada a mutações apenas em E484K (Voloch *et al.*, 2020). Dados posteriores demonstram que a introdução da nova variante foi atribuída a piora dos indicadores da pandemia no país. A variante B.1.1.28 linhagem P.1 foi identificada inicialmente na região norte do país, em locais onde houve intensa circulação do vírus com colapso do sistema de saúde. Em um artigo, os autores expõem essa preocupação com o aumento repentino do número de casos em janeiro de 2021 em Manaus, capital do estado do Amazonas, onde estimativa anterior revelou que cerca de 76% da cidade já teria sido infectada por SARS-Cov-2 no primeiro pico epidêmico de 2020 (Buss *et al.*, 2021; Sabino *et al.*, 2021). A tragédia vivida nessa região em janeiro de 2021, se disseminou rapidamente em outros estados do país com o aumento concomitante dos casos em todas as regiões, levando ao rápido colapso do sistema de saúde.

A variante Ômicron, também conhecida como B.1.1.529, foi identificada pela primeira vez na África do Sul e rapidamente se espalhou para vários países. O sequenciamento genômico revelou um número anormalmente alto de mutações na proteína Spike do vírus. De particular preocupação foram as mutações no domínio de ligação ao receptor (RBD), como E484A e N501Y, que também foram encontradas em variantes anteriores, como Beta e Alpha (DHama *et al.*, 2023). Dados atuais demonstrou que a variante Ômicron apresenta alta

transmissibilidade, ligação robusta ao receptor da enzima conversora de angiotensina humana 2, replicação viral atenuada e causa doença menos grave. Além disso, a variante tem alta estabilidade ambiental e alta resistência contra a maioria dos anticorpos terapêuticos (Malahe *et al.*, 2023; Silva *et al.*, 2023). O surgimento da variante Ômicron destacou a necessidade de vigilância e adaptação contínuas em resposta à natureza evolutiva do SARS-CoV-2.

Quadro 1 – Variantes de preocupação e o período de surgimento

| |
|---|
| Alpha (B.1.1.7): primeira VOC descrita no Reino Unido em dezembro de 2020 |
| Beta (B.1.351): relatado pela primeira vez na África do Sul em dezembro de 2020 |
| Gama (P.1): relatado pela primeira vez no Brasil no início de janeiro de 2021 |
| Delta (B.1.617.2): relatado pela primeira vez na Índia em dezembro de 2020 |
| Ômicron (B.1.1.529): relatado pela primeira vez na África do Sul em novembro de 2021 |

Fonte: CDC, 2023

2.3.2 Fisiopatologia e imunidade

O receptor do hospedeiro para a entrada do SARS-CoV-2 na célula é o receptor 7 da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). SARS-CoV-2 utiliza a proteína S como principal alvo para se ligar ao receptor e mediar a fusão à membrana e entrada na célula, através de suas duas subunidades, S1 e S2 (Hu *et al.*, 2021). A suscetibilidade do hospedeiro à infecção é principalmente determinada pela afinidade entre o receptor ACE2 do hospedeiro e o domínio de ligação ao receptor de fixação viral (Guo *et al.*, 2020).

No início da infecção, o SARS-CoV-2 tem como alvo as células epiteliais nasais e brônquicas (Jin *et al.*, 2020). Com a progressão da infecção, outras células são acometidas como de pneumócitos alveolares tipo II, induzindo à apoptose celular. A protease transmembrana serina tipo 2, presente na célula hospedeira, promove a captação viral por clivagem da ACE2 e ativação da proteína S. Após entrada na célula, o genoma de sentido positivo de RNA viral é liberado no citoplasma da célula e sofre tradução e replicação, gerando novas estruturas virais (Chams *et al.*, 2020).

Quando o vírus entra na célula, seu antígeno é apresentado pelas células apresentadoras de antígeno e ocorre a ativação das imunidades humoral e celular mediadas por células B e T. Uma vez que as células T auxiliares são ativadas, elas causam a liberação de citocinas e quimiocinas em diferentes níveis. Pacientes graves apresentam padrões semelhantes de dano

inflamatório e níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias como interleucina 1, 6, 12, interferon gama (IFN γ), proteína 10 induzida por IFN- γ , proteínas inflamatórias de macrófagos 1A e proteína quimioatraente de monócitos-1 (Harapan *et al.*, 2020). A chamada “tempestade de citocinas” ocorre quando essa liberação é demasiada e descontrolada. Esta síndrome foi descrita em infecções virais como dengue e influenza e é marcadamente relatada nos pacientes com doença grave por COVID-19 (Li *et al.*, 2020).

A lesão pulmonar aguda, incluindo sua forma grave de síndrome respiratória aguda grave, é uma consequência comum da síndrome de tempestade de citocinas. Pacientes gravemente enfermos que necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) apresentaram maiores concentrações de citocinas em seu plasma, em comparação com aqueles com doença mais branda, sugerindo que a tempestade de citocinas está diretamente relacionada à gravidade da doença. Em especial a interleucina-6 (IL-6), estudada por seus efeitos pró-inflamatórios, com aumento muito maior em seus níveis em pacientes graves que comparados com aqueles com doença leve (Coomes; Haghbayan, 2020).

O reflexo de toda essa ativação inflamatória e ação direta do vírus com morte celular leva a várias repercussões sistêmicas. A destruição de linfócitos T é evidenciado pela linfopenia grave característica da doença, acentuada pela linfopoiese prejudicada e aumento a apoptose dos linfócitos (Harapan *et al.*, 2020).

No pulmão estudos histopatológicos mostraram espessamento difuso da parede alveolar com células mononucleares e macrófagos infiltrando espaços aéreos, além de lesão e inflamação endotelial. O característico infiltrado em vidro fosco visto na tomografia computadorizada, é causado por infiltrados inflamatórios mononucleares intersticiais e edema pulmonar preenchendo os espaços alveolares com formação de membrana hialina (Bradley *et al.*, 2020).

Alterações da coagulação com fenômenos de hipercoagulabilidade foram precocemente evidenciados nos casos graves de COVID-19. Em avaliação dos óbitos da China, a maior parte dos casos preencheu os critérios para coagulação intravascular disseminada. A inflamação com lesão endotelial pode resultar na formação de microtrombos e fenômenos como trombose venosa profunda, embolia pulmonar e complicações arteriais trombóticas (Magro *et al.*, 2020; Varga *et al.*, 2020).

A resposta imunológica gerada pelas diferentes infecções virais é amplamente estudada e conhecida em vários aspectos. A imunologia que conhecemos acerca das outras infecções de vírus respiratório, pode ser em parte reproduzida à infecção pelo SARS-CoV-2. Conhecimento foi adquirido também pela infecção de outros coronavírus como MERS-CoV e SARS-CoV,

gerando evidências que corroboraram para a produção de vacinas e certa previsibilidade acerca da reinfecção (Kellam; Barclay, 2020).

Uma compreensão completa da memória imunológica gerada após infecção viral requer avaliação de seus componentes, incluindo células B, células T CD8 + e células T CD4 +. Esse conhecimento é a base para compreender a durabilidade da imunidade protetora e a possibilidade de vacinas. As respostas das células T contra a proteína S de SARS-CoV-2 foram caracterizadas e se correlacionam bem com os títulos de anticorpos imunoglobulinas (Ig) G e A. As células T CD8 + são as principais células inflamatórias e desempenham um papel vital na eliminação do vírus. Linfócitos totais, células T CD4 +, células T CD8 +, células B e células *natural killer* mostraram uma associação significativa com o estado inflamatório e gravidade de pacientes internados (Long *et al.*, 2020; Zhao *et al.*, 2020).

Para o primeiro ano de pandemia por SARS-CoV-2, alguns conceitos de outras doenças virais ganharam peculiaridades próprias desse vírus. A primeira foi a identificação de que maioria dos pacientes desenvolve anticorpos séricos detectáveis para o receptor da proteína S viral e atividade neutralizante associada (Long *et al.*, 2020). Adicionalmente, que a magnitude da resposta por anticorpos é maior para pacientes que tiveram manifestações clínicas mais severas quanto comparada com pacientes oligossintomáticos e assintomáticos (Wu *et al.*, 2020).

A maioria das pessoas infectadas com SARS-CoV-2 exibe uma resposta de anticorpos entre o dia 10 e o dia 21 após a infecção. Na China, 285 pacientes com COVID-19, tiveram IgG detectada dentro de 19 dias após o início dos sintomas; A soroconversão para IgG e IgM ocorreu de maneira variada, podendo ocorrer soroconversão inicial de IgM seguida de IgG, ou simultaneamente. Ambos os títulos estabilizaram dentro de 6 dias após a soroconversão (LONG *et al.*, 2020). Apesar de correlacionarmos a presença de IgG com a anticorpos neutralizantes, um estudo avaliou 188 pacientes e evidenciou que 95% dos indivíduos mantiveram a memória imunológica em aproximadamente 6 meses após a infecção, e que os títulos de anticorpos circulantes não foram preditivos da memória das células T. A maior parte dos indivíduos possuíam células T CD8 + em 6 a 8 meses após a infecção. Para CD4 +, a quantidade de 92% dos indivíduos permaneceu alta em 6 a 8 meses após a infecção. Os autores concluem que os testes sorológicos para ver a presença de anticorpos não refletem a presença ou não de memória imunológica para SARS-CoV-2 (Dan *et al.*, 2021).

A proteção relativa fornecida pela imunidade natural em comparação com a vacinação foi avaliada em uma revisão sistemática e meta-análise, que categorizou os estudos em ensaios clínicos randomizados (3 estudos) e estudos observacionais (4 estudos). Nos ensaios clínicos, nenhuma diferença estatisticamente significativa entre a vacinação e a imunidade natural foi

encontrada, enquanto nos estudos observacionais, a imunidade natural forneceu melhor proteção contra qualquer infecção (Shenai; Rahme; Noorchashm, 2021).

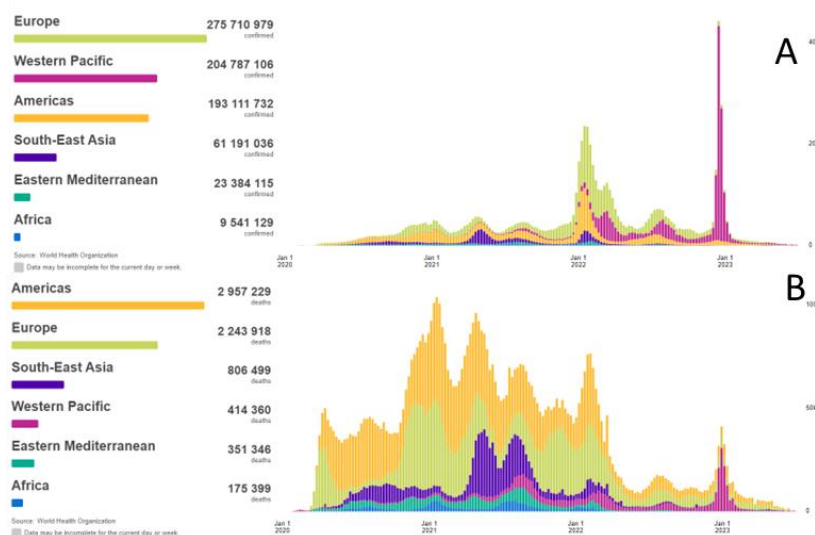
Os casos de reinfecção em períodos relativamente curtos desafiaram o conhecimento adquirido em relação a imunologia das doenças virais. A proteção fornecida contra a infecção por SARS-CoV-2 diminuiu com o tempo desde a vacinação ou infecção anterior. Evidências atuais mostram que a proteção fornecida pela vacinação contra a infecção sintomática por SARS-CoV-2 diminuiu com o tempo, diminuindo de um quarto a um terço em 6 meses. A proteção contra a reinfecção sintomática fornecida pela infecção anterior diminuiu em um ritmo mais lento, com apenas leves declínios observados em 12 meses. Com a vacinação e a infecção prévia, a proteção contra a doença sintomática diminuiu mais rapidamente do que a proteção contra a doença grave e óbito (Pooley *et al.*, 2023).

2.3.3 Epidemiologia da COVID-19

A incidência de COVID-19 difere em todo o mundo, com grande diversidade de indicadores entre os países, e mesmo estados e municípios vivem diferentes padrões de novos casos. Ao longo dessa pandemia, a epidemiologia da doença ganhou muitas evidências e tornou-se a ferramenta essencial para o planejamento do enfrentamento e instituição de políticas de saúde de controle (Souza; Souza, 2020). Quanto à comunicação, alguns termos se tornaram habituais como média móvel, incidência, pico e platô que foram amplamente utilizados pelos meios de comunicação e várias ferramentas de visualização de dados foram desenvolvidas para melhorar o entendimento da doença nos mais diversos níveis (Gianicolo *et al.*, 2020; Pollett; Rivers, 2020).

Até 6 de julho de 2023 o mundo contabilizava 767.726.861 de casos acumulados e 6.948.764 mortes por COVID-19, segundo dados da OMS. Apesar do maior número de casos se concentrar nas regiões da Europa e Pacífico Ocidental, as Américas respondem pelo maior número de óbitos pela doença (WHO, 2020).

Figura 3 – Casos (A) e óbitos (B) de COVID-19 acumulados por semana até julho de 2023 por região mundial



Fonte: Organização Mundial da Saúde (WHO, 2020).

Diferenças regionais passam a ser explicadas pelas medidas de controle adotadas nos países, como também pelas características da população com fatores de riscos sabidamente relacionados com os piores desfechos na COVID-19, como idade e presença de comorbidades. Estudo que avaliou a distribuição etária das mortes por COVID-19 em 22 países americanos e europeus, correlacionando características das populações e dos sistemas de saúde, evidenciou que a proporção de pessoas com menos de 60 anos é maior na América Latina e nos Estados Unidos do que no Canadá ou na Europa Ocidental. A proporção padronizada de pessoas com menos de 60 anos que morreram de COVID-19, mais elevada nestes países, está relacionada com as deficiências na cobertura de médicos da população (Fantin; Brenes-Camacho, 2021).

Dados demográficos de diferentes países mostram uma prevalência maior entre adultos jovens (Monod *et al.*, 2021). Algumas variações foram relatadas ao longo da pandemia, impulsionadas sobretudo pelo grau de exposição entre as diferentes idades. Nos Estados Unidos, entre o primeiro e segundo semestre de 2020, uma proporção maior de pessoas mais jovens foi acometida, alterando o padrão dos atendimentos e do perfil de disseminação da doença (Boehmer, 2020; Greene *et al.*, 2020). Uma mudança na distribuição etária ocorreu na Europa, onde a idade mediana dos casos diminuiu de 54 anos, durante janeiro a maio para 39 anos, durante junho e julho de 2020, período que concentrou maior proporção de casos entre pessoas com idade entre 20-29 anos (ECDC, 2019). O Brasil mantém o padrão dos demais países, com maior número de casos em adultos jovens, contudo, a letalidade da doença é maior na população acima de 60 anos, com cerca de 69% dos óbitos ocorrendo nesta faixa etária no

primeiro ano da doença (Barbosa *et al.*, 2020), passando para 86% em 2023, após vacinação (Coronavírus Brasil, 2023).

O coeficiente de incidência da doença também se modificou neste período. O coeficiente de incidência bruto mundial até o início de março de 2021 era de 13.568,6 casos para cada 1 milhão de habitantes. No Brasil, essa taxa no mesmo período estava de 44.852,6 casos para cada 1 milhão de habitantes. A taxa de mortalidade mundial para o período era de 296,3 óbitos para cada 1 milhão de habitantes. No Brasil o coeficiente de mortalidade era de 1.090,9 óbitos para cada 1 milhão de habitantes (Coronavírus Brasil, 2023).

As diferenças regionais entre casos e óbitos acumulados por 100.000 habitantes no Brasil mostrou que outros determinantes podem influenciar diretamente as características da distribuição e do desfecho da doença entre os estados. Em um estudo avaliando os números nas capitais brasileiras, as maiores taxas brutas de mortalidade foram observadas em Manaus (253,6 por 100.000 habitantes) e no Rio de Janeiro (253,2 por 100 mil habitantes). Esses números chegam a ser mais de 4 vezes maiores comparativamente com as capitais com as menores taxas, como Palmas e Florianópolis (70,5 e 79,4 por 100.000 habitante, respectivamente) (Silva; Jardim; Lotufo, 2021). Na tabela 1 podemos observar a taxa bruta de casos e óbitos por 100.000 habitantes e a marcada diferença dentro de um mesmo país.

Tabela 1 - Taxa bruta de casos e óbitos por 100.000 habitantes nos estados brasileiros até julho de 2023

| UF | Casos | Óbitos | Taxa bruta de casos* | Taxa bruta de óbitos* |
|----------------------------|---------|--------|----------------------|-----------------------|
| Acre | 160127 | 2041 | 17901.89 | 228.18 |
| Alagoas | 336896 | 7234 | 10053.32 | 215.87 |
| Amapá | 183847 | 2167 | 21333.58 | 251.46 |
| Amazonas | 625321 | 14421 | 14861.30 | 342.73 |
| Bahia | 1784727 | 31371 | 11953.63 | 210.11 |
| Ceará | 1447435 | 28097 | 15753.73 | 305.80 |
| Distrito Federal | 893702 | 11838 | 29277.27 | 387.81 |
| Espírito Santo | 1318655 | 15003 | 32446.80 | 369.16 |
| Goiás | 1869337 | 27913 | 26268.96 | 392.25 |
| Maranhão | 491324 | 11043 | 6905.86 | 155.22 |
| Mato Grosso | 874122 | 15073 | 24789.21 | 427.45 |
| Mato Grosso do Sul | 602144 | 10975 | 21433.23 | 390.65 |
| Minas Gerais | 4126949 | 64859 | 19382.02 | 304.61 |
| Pará | 865120 | 19000 | 9954.50 | 218.62 |
| Paraíba | 705438 | 10540 | 17464.46 | 260.94 |
| Paraná | 2906407 | 45939 | 25236.15 | 398.89 |
| Pernambuco | 1142326 | 22627 | 11878.11 | 235.28 |
| Piauí | 420800 | 8058 | 12826.54 | 245.62 |
| Rio de Janeiro | 2725044 | 76657 | 15691.66 | 441.42 |
| Rio Grande do Norte | 584354 | 8705 | 16534.43 | 246.31 |
| Rio Grande do Sul | 2945168 | 41732 | 25782.85 | 365.33 |
| Rondônia | 479385 | 7420 | 26684.98 | 413.03 |
| Roraima | 181772 | 2180 | 28798.71 | 345.38 |
| Santa Catarina | 1973423 | 22667 | 27210.24 | 312.54 |
| São Paulo | 6401428 | 178319 | 13829.16 | 385.23 |
| Sergipe | 359424 | 6499 | 15498.88 | 280.25 |
| Tocantins | 364002 | 4225 | 22889.64 | 265.68 |

* taxa por 100 mil habitantes

Fonte: Adaptado de Fiocruz/Brasil (FIOCRUZ, 2023).

Esses dados são baseados nas notificações aos sistemas oficiais do governo federal brasileiro. Entretanto, questiona-se se esses dados são fidedignos à realidade quanto ao número de casos e óbitos, nos diferentes estados e municípios no país. Para melhor compreensão da realidade quanto a infecção, os inquéritos soroepidemiológicos são ferramentas utilizadas para estimar a quantidade de pessoas que já foram infectadas e a capacidade do sistema de notificação em demonstrar o dado mais próximo da realidade.

No Brasil um grande estudo financiado pelo Ministério da Saúde, realizou inquérito em 3 diferentes momentos do primeiro ano da pandemia (Hallal *et al.*, 2020). Fica evidente a grande heterogeneidade entre as regiões brasileiras e a acentuada subnotificação. O aumento inicial foi

rápido nas regiões norte e nordeste, e em menor escala nas outras regiões. De modo geral, a prevalência da infecção na população passou de 1,9% no primeiro inquérito para 3,8%, na última etapa, variando de 10% na região norte e 1% na região sul (HallaL *et al.*, 2020). Os autores sugerem que o número de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 seja de até sete vezes maior do que aquele presente nos sistemas nacionais de informação. Em um outro estudo com inquérito de base populacional utilizando ferramenta digital, a prevalência estimada foi 2,75 vezes maior do que a identificada por meio dos sistemas oficiais de notificação (Hajar *et al.*, 2020). O município de Jundiaí também encontrou casos além dos notificados, e destaca a característica de pacientes oligossintomáticos ou assintomáticos que não entram nos dados oficiais (Batista *et al.*, 2022).

Quanto à mortalidade por COVID-19, a dificuldade de acesso ao diagnóstico correto e aos critérios para fechamento dos casos poderia interferir na identificação de óbitos associados à doença em diferentes cenários no Brasil (França *et al.*, 2020). Nessa perspectiva, o conceito de excesso de óbitos, acessados por meio dos registros cartoriais e baseado na média de óbitos dos últimos anos, pode auxiliar na estimativa do impacto da COVID-19 na mortalidade geral de diferentes regiões do país e estimar a subnotificação. Essa medida baseia-se na diferença entre o número de óbitos registrados e notificados aos sistemas oficiais de saúde, e o número de óbitos esperados baseado nos coeficientes de mortalidade nos mesmos meses de anos anteriores e aplicado à população projetada para o ano corrente, nos respectivos locais. Estudo que analisa somente os primeiros três meses da pandemia no Brasil, a partir do primeiro óbito confirmado, identificou que estimativa de óbitos em excesso em todo país foi 33,5%, maior do que o número de óbitos oficiais informados pelo Ministério da Saúde (Silva; Jardim; Santos, 2020). Em outro estudo o excesso de óbitos até junho de 2020 em algumas capitais (Manaus, Fortaleza, Rio de Janeiro e São Paulo) foi em média 46% maior. Além da estimativa de subnotificação, as variações regionais sugerem que relação entre a qualidade dos serviços de saúde e a heterogeneidade dos dados, como no exemplo do excesso de óbitos em Manaus de 112% e de 34% em São Paulo (Orellana *et al.*, 2021). Estudos adicionais demonstram, através da análise do excesso de óbitos em diferentes regiões do Brasil, que a subnotificação das mortes por COVID-19 também é um problema ao analisar os dados oficiais (Saraceni *et al.*, 2023; Silva; Jardim; Santos, 2020) e revela as disparidades regionais e casos de mortes domiciliar, sem atendimento hospitalar adequado.

2.3.4 Manifestações clínicas e prognóstico

No início da pandemia, atribuímos de maneira empírica ao SARS-CoV-2 mecanismos de transmissão semelhantes ao de outros vírus respiratórios, como os agentes da gripe e MERS/SARS. Com maior conhecimento da capacidade de disseminação do vírus na comunidade, foram descritas características específicas, cruciais para a decisão das medidas de controle da doença.

A transmissão respiratória direta, pessoa a pessoa, é o principal meio de transmissão ocorrendo principalmente por meio de contato próximo. O vírus liberado nas secreções respiratórias quando uma pessoa com infecção tosse, espirra ou fala pode infectar outra pessoa se for inalado ou entrar em contato direto com as membranas mucosas. Dada a rápida propagação do vírus pelos diferentes países com diferenças climáticas e não respeitando a sazonalidade habitual dos vírus respiratórios, a possibilidade de transmissão assintomática e por aerossol foi levantada (Lauer *et al.*, 2020; Wiersinga *et al.*, 2020).

A possibilidade de transmissão por pacientes assintomáticos, surgiu a partir do relato de um caso na China que se presumia uma viajante transmitiu a infecção a cinco outros membros da família, enquanto permanecia assintomática durante 21 dias de acompanhamento (Bai *et al.*, 2020). Posteriormente, outros estudos confirmaram não só a possibilidade dessa transmissão, mas passaram a quantificar as proporções potenciais (Borras-Bermejo *et al.*, 2020; Kronbichler *et al.*, 2020). Meta-análise sobre o assunto estima que a transmissão assintomática foi relevante para as políticas de saúde, no entanto, o risco relativo de transmissão assintomática foi 42% menor do que para transmissão sintomática (Byambasuren *et al.*, 2020). Estudo realizado por meio de uma rede de vigilância de base populacional com seguimento de casos e contatos de assintomáticos, foi construído modelo compartimental estratificado por idade para estimar a transmissibilidade de e COVID-19 (casos sintomáticos e assintomáticos). A diferença na transmissibilidade de um caso sintomático e assintomático dependeu da idade e foi mais distinta para os grupos de meia-idade. Os casos assintomáticos apresentaram uma taxa de transmissibilidade 66,7% menor do que os casos sintomáticos; a proporção média de casos assintomáticos foi de 28,2% revelando que o peso da transmissão assintomática aumentou à medida que a epidemia continuou (Tan *et al.*, 2022). Com a continuidade da pandemia o papel das crianças como fonte de transmissão domiciliar também aumentou, além da maior exposição as diferenças das variantes quanto à transmissibilidade (Chen *et al.*, 2022).

O conceito de transmissibilidade da doença mudou ao longo da pandemia com o aumento das evidências sobre a diferença entre as variantes tanto na transmissibilidade como na sintomatologia e gravidade. Com a introdução da variante Ômicron na China, país que adotou medidas rígidas de controle da doença, mas avançou lentamente na vacinação, a

incidência da doença extrapolou todos os níveis atingidos outrora a partir do final de 2021, atribuído a questões imunológicas e da capacidade da variante em se disseminar na população (Cai *et al.*, 2022).

Para que a infecção ocorra é necessário que um vírus replicante chegue ao local anatômico vulnerável, em um hospedeiro suscetível. A combinação de características virais, do hospedeiro e ambientais afeta diretamente a transmissão, bem como as manifestações clínicas. O período máximo de transmissão, incluindo a fase pré-sintomática, se concentra na primeira semana de doença. O maior conhecimento acerca da viabilidade viral foi primordial para a implementação das medidas de controle da doença, incluindo o isolamento domiciliar e intra-hospitalar (Harapan *et al.*, 2020; Hu *et al.*, 2021; Nogrady, 2020; Wu; Mcgoogan, 2020).

As diferenças na transmissão de doenças por via respiratória perpassam pela possibilidade do agente ser transmitido por aerossol (partículas menores e mais infectantes) ou gotículas. Quanto a capacidade do SARS-CoV-2 permanecer em suspensão aérea por mais tempo e percorrer longas distâncias, estudos conseguiram simular esta possibilidade, entretanto extensão em que esse modo de transmissão contribuiu para a pandemia é controversa (Klompas; Baker; Rhee, 2020). Outros estudos identificaram o RNA viral em sistemas de ventilação e em amostras de ar de quartos de hospitais de pacientes com COVID-19, incluindo pacientes com infecção leve (Meyerowitz *et al.*, 2020). Apesar do conceito que a presença de RNA viral não implica necessariamente em infecção entre pacientes, a maior segurança com o uso de proteção para aerossol como máscaras profissionais e cobertura de mucosas demonstrou que o papel de aerossol na COVID-19 não tem uma resposta exata (Gu *et al.*, 2023; Stein *et al.*, 2023). Em outro estudo, com profissionais de saúde expostos a pacientes com infecção não diagnosticada usando apenas precauções de contato e gotículas, não identificou casos infectados (Bartoszko *et al.*, 2020; Morawska; Milton, 2020). Mantém-se até o momento a recomendação de precauções para aerossol apenas quando procedimentos de geração de aerossol são realizados, sendo mantidos as precauções para gotículas de modo geral (CDC, 2020).

O SARS-CoV-2 foi detectado em amostras não respiratórias, incluindo fezes, sangue, secreções oculares e sêmen (Wang D. *et al.*, 2020). Vários estudos descreveram a detecção de RNA do vírus em amostras de fezes em tempo superior ao encontrado em trato respiratório (Chen *et al.*, 2020). Apesar de haver detecção do RNA viral em amostras de sangue, não foi relatada infecção transmitida por transfusão ou acidente ocupacional com hemoderivados (Andersson *et al.*, 2020). A via não respiratória não ganhou relevância na transmissão, inclusive foi evidenciado a baixa possibilidade de transmissão via fômites ao concluir que presença de

vírus sem a capacidade de replicação não implica em capacidade de infecção (Meyerowitz *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2020).

A infecção congênita é um tema que ainda permanece com lacunas quanto a sua real incidência e os mecanismos de transmissão. Ela normalmente ocorre intra-útero por via hematogênica, mas houve achados de vírus em amostras de canal vaginal, placenta e líquido amniótico, sugerindo a via ascendente como um meio de contaminação (Vivanti *et al.*, 2020). Já a transmissão após o nascimento pode ocorrer através de secreções respiratórias e houve isolamento do vírus em amostras de leite materno. Em uma revisão sistemática de bebês nascidos de mães infectadas, foi detectado RNA viral em até 48 horas após o nascimento em 2,9% recém-nascidos (Kotlyar *et al.*, 2021).

Algumas características individuais podem influenciar na capacidade de multiplicação do vírus e sua maior infectividade. A susceptibilidade à infecção aumenta com a idade, sendo que crianças são menos suscetíveis que adultos, desenvolvem mais doenças assintomáticas ou oligossintomáticas e tem menor capacidade de transmissão (L'huillier *et al.*, 2020; Maltezou *et al.*, 2020; Posfay-Barbe *et al.*, 2020). Teorias sobre a fisiopatologia envolvida nessa diferença, indicam que a expressão diminuída de receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) em crianças, em comparação com adultos, pode explicar em parte a suscetibilidade mais baixa observada em crianças (Meyerowitz *et al.*, 2020; Bunyavanich; Vicencio, 2020; Yonker *et al.*, 2020). Estudos envolvendo imunocomprometidos mostram evidências que estes pacientes têm maior probabilidade de transmitir o vírus uma vez que a replicação viral é mais prolongada nas vias aéreas destes pacientes (Fung; Babik, 2021).

Quanto ao período de incubação do vírus, o conceito nos primeiros anos de pandemia estimava dentro de 14 dias após a exposição, com a maioria dos casos ocorrendo entre quatro a cinco dias após a exposição. Em um estudo com 1.099 pacientes, o período médio de incubação foi de 4 dias (intervalo interquartil de 2 a 7 dias) (Lauer *et al.*, 2020). Em outro, de 181 casos confirmados, o período médio de incubação foi de 5,1 dias (Fu *et al.*, 2020). Usando modelagem matemática avaliando a cepa original, o período de incubação ficou em média de 5,84 e diferiu entre os maiores de 40 anos (Men *et al.*, 2023). Com o avanço das mutações e surgimento de novas variantes esse conceito se tornou dinâmico. Estima-se que o período de incubação para a variante Ômicron, por exemplo, seja o mais curto de todas as variantes em média 2,6 dias em estudo realizado no Japão com a cepa BA.5 (Ogata; Tanaka, 2023).

Apesar de teoricamente todos serem suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2, as manifestações clínicas variam com a idade e sexo. Em geral, homens acima de 60 anos de idade, com comorbidades, são mais propensos a desenvolver doenças respiratórias graves, enquanto

jovens e crianças têm formas mais leves da doença (Undurraga; Chowell; Mizumoto, 2021; Zhou *et al.*, 2020). Até os primeiros meses da pandemia, os sintomas atribuídos à doença eram característicos de síndrome gripal. Os primeiros dados acerca da evolução e manifestações clínicas vinham de publicações dos achados na China e de países onde os casos foram inicialmente detectados. Em um estudo acompanhando 72.314 casos de COVID-19 na China, 81% dos casos foram classificados como leves, 14% foram casos graves e 5% foram críticos (Wu; Mcgoogan, 2020). Sabemos atualmente, que os sintomas mais comuns são febre, fadiga e tosse seca para os pacientes que são hospitalizados. Os sintomas menos comuns incluem produção de expectoração, dor de cabeça, hemoptise, diarreia, anorexia, dor de garganta, dor no peito, calafrios, náuseas e vômitos (Iser *et al.*, 2020; Talukder *et al.*, 2022). Desordens olfativas e gustativas, como anosmia e ageusia, foram relatadas por pacientes na Europa em março de 2020 (Klopfenstein *et al.*, 2020), tornando um sintoma importante na definição de casos e presunção clínica (Meng *et al.*, 2020). Embora algumas características clínicas (em particular alterações do olfato ou paladar) sejam mais comuns do que com outras infecções respiratórias virais, não há sintomas ou sinais específicos que possam distinguir com segurança COVID-19 de demais síndromes infecciosas respiratórias (Bhimraj *et al.*, 2022). No entanto, o desenvolvimento de dispneia aproximadamente uma semana após o início dos sintomas iniciais pode ser sugestivo (Struyf *et al.*, 2021). A pneumonia é a manifestação grave de infecção mais frequente, caracterizada principalmente por febre, tosse, dispneia e infiltrados bilaterais na imagem do tórax. Em um estudo avaliando casos leves a moderados (sem internação em UTI) na Europa foram acompanhados um total de 1.420 pacientes predominantemente mais jovens (menor de 60 anos). Os sintomas mais prevalentes foram cefaleia (70,3%), perda do olfato (70,2%), obstrução nasal (67,8%), tosse (63,2%), astenia (63,3%), mialgia (62,5%), rinorreia (60,1%), disfunção gustativa (54,2%), dor de garganta (52,9%) e febre (45,4%). Alguns sintomas menos frequentes relatados foram: conjuntivite, redução da acuidade visual, vertigem rotatória, zumbido, erupção cutânea, linfadenopatias cervicais e parotidite. A duração dos sintomas de foi de 11,5 dias com média de 5,7 dias (Lechien *et al.*, 2020).

No Brasil, dados das notificações de síndrome respiratória aguda grave mostraram que entre os pacientes internados em enfermaria ou unidades de terapia intensiva, as principais manifestações clínicas observadas foram tosse (42,39%), febre (38,03%), desconforto respiratório (30,98%), dor de garganta (16,79%), mialgia (4,90%) e cefaleia (3,63%). Desordens olfatórias e gustatórias estavam menos presentes, anosmia (2,77%) e disgeusia (1,6%). Nesse estudo foi evidenciado, em comparação entre pacientes recuperados e entre os que morreram, que dificuldade respiratória com saturação de oxigênio <95% (29% versus 88%)

e febre (59% versus 64%) foram significativamente mais frequentes entre os pacientes que morreram. Dor de garganta foi mais frequente entre os pacientes que se recuperaram (39% versus 9%) (Nascimento *et al.*, 2020).

A evolução para complicações como pneumonia e insuficiência respiratória ocorre em geral na primeira semana de doença. Em um estudo com 138 pacientes na China, a dispneia se desenvolveu após uma mediana de 5 dias desde o início dos sintomas, e a internação ocorreu após uma mediana de 7 dias de sintomas (Wang Y. *et al.*, 2020). Em outro estudo, o tempo médio para dispneia foi de oito dias (Huang *et al.*, 2020).

Além dos sintomas do quadro infeccioso agudo, pacientes relatavam uma diversidade de sintomas persistentes pós infecção. A essa condição multissistêmica deu-se o nome de Síndrome da COVID Longa (Davis *et al.*, 2023). Estima-se que em 10–30% dos casos não hospitalizados e 50–70% dos casos hospitalizados terão alguma manifestação persistente pós fase aguda (DAVIS *et al.*, 2023; Van Kessel *et al.*, 2022). Ela acomete todas as idades e gravidades da doença, com o maior percentual de diagnósticos entre as idades de 36 e 50 anos, e a maioria dos casos de COVID longa ocorrendo em pacientes não hospitalizados (Davis *et al.*, 2023). Os sintomas são variados abrangendo múltiplos sistemas como cardiovascular e cerebrovasculares, metabólicos como diabetes tipo 2, encefalomielite miálgica/síndrome de fadiga crônica e disautonomia, (especialmente síndrome de taquicardia ortostática postural). Várias hipóteses para sua patogênese foram sugeridas, incluindo reservatórios persistentes de SARS-CoV-2 em tecidos; desregulação imunológica com ou sem reativação de patógenos subjacentes, autoimunidade, disfunção endotelial; e sinalização disfuncional no tronco cerebral (Alghamdi *et al.*, 2022; Carbone; Puppo, 2023; Donnelly, 2022; Koc *et al.*, 2022; KUBOTA; KURODA; SONE, 2023; RAMAN *et al.*, 2022; TURNER *et al.*, 2023; Van Kessel *et al.*, 2022; Yong, 2021). Muitas lacunas no conhecimento acerca da síndrome limita as opções terapêuticas e deixa um legado de incapacidades na população e um desafio aos serviços de saúde para reabilitação e manejo destes pacientes (Ambrosino, 2022).

Os achados laboratoriais encontrados em pacientes internados são variados e comuns a outras doenças virais. Ao hemograma a principal alteração é a linfopenia que pode ser severa e duradoura em alguns casos. Os marcadores inflamatórios como ferritina, proteína C e procalcitonina estão elevados e são utilizados para avaliar melhora clínica, mesmo sem evidência real sobre a prática (Chams *et al.*, 2020; Coomes; Haghbayan, 2020; Tian *et al.*, 2020; Wiersinga *et al.*, 2020). Achados relatados são níveis elevados de aminotransaminase, lactato desidrogenase e anormalidades nos testes de coagulação, principalmente o dímero D. Altos

níveis de dímero D e linfopenia mais grave, foram associadas a doenças críticas ou mortalidade (Magro *et al.*, 2020).

Os exames de imagem pulmonar têm padrão compatível com pneumonia viral, mesmo em pacientes assintomáticos. As radiografias de tórax podem ser normais na doença inicial ou leve. A tomografia computadorizada é um exame mais sensível e tem sido amplamente utilizado para avaliação dos pacientes (Wiersinga *et al.*, 2020). Os principais achados no padrão de acometimento pulmonar são opacificação em vidro fosco, espessamento pleural e de septos interlobulares, sinal do halo reverso e espessamento vascular. O acometimento é principalmente bilateral em lobos inferiores e distribuição periférica (Campagnano *et al.*, 2021).

Em um estudo na China com 1.014 pacientes, uma tomografia com as alterações como as descritas (opacificação em vidro fosco, espessamento de septos interlobulares e sinal do halo reverso) tem sensibilidade de 97% para COVID-19, no entanto, a especificidade foi de apenas 25% (Ai *et al.*, 2020). Em outro estudo comparando tomografias computadorizadas de tórax de 219 pacientes com COVID-19 na China e 205 pacientes com outras causas de pneumonia viral nos Estados Unidos, os casos de COVID-19 eram mais propensos a ter uma distribuição periférica (80% versus 57%), opacidades tipo vidro fosco (91% versus 68%), opacidades reticulares finas (56% versus 22%), espessamento vascular (59% versus 22%) e sinal de halo reverso (11% versus 1%). Achados mais incomuns de ser atribuída a doença envolvem broncograma aéreo, espessamento pleural e derrame pleural e linfadenopatia (Bai *et al.*, 2020).

O risco de complicações com a COVID-19 consagrou-se como a principal característica da doença e a maior motivação para a corrida para medidas efetivas de controle. A letalidade é maior que outras pneumonias virais, e a morbidade faz com que rapidamente os sistemas de saúde sejam incapazes de atender a necessidade de atendimentos, leitos hospitalares e sistemas de reabilitação. A maior letalidade pode ser devido às diferenças nas comorbidades subjacentes dos pacientes, a patogenicidade do vírus e a resposta do hospedeiro à infecção (Brodin, 2021; Talukder *et al.*, 2022; Wingert *et al.*, 2021). Um estudo estimando 1 milhão de mortes nos Estados Unidos por COVID-19, descreve que isso impacta em uma redução de 2,9 anos na expectativa de vida em 2020, e para aqueles que morrerem perderiam uma média de 11,7 anos de vida restante esperada, enquanto para a população em geral a perda de vida restante seria de 0,2 anos para idosos (maiores de 80 anos) e muito menos para os mais jovens (Goldstein; Lee, 2020).

Quando comparada com outras doenças respiratórias virais como a gripe, a COVID-19 causa maior necessidade de internação e maiores complicações. Em um estudo na França avaliando as diferenças em internações pelas duas doenças, os pacientes internados por

COVID-19 desenvolveram mais frequentemente insuficiência respiratória aguda, embolia pulmonar, choque séptico e acidente vascular cerebral hemorrágico do que os pacientes com gripe. Mesmo em crianças, o risco de óbitos foi maior para as internações por COVID-19 (Piroth *et al.*, 2021).

As taxas de mortalidade variam significativamente nos diferentes países e mesmo entre os estados de uma mesma nação. Essa variação pode ser devida a diferenças da qualidade e do acesso ao cuidado à saúde ou características epidemiológicas dos pacientes. No entanto, existe um padrão claro de um aumento exponencial na taxa de mortalidade baseado na idade, independentemente da região geográfica (Kang; Jung, 2020). Idosos tem maior chance de morrer independente da região em que vivem no mundo. Dados da Coreia mostram que apesar da letalidade ser de 2,37%, chega a 10,9% em pacientes com idade entre 70 e 79 anos e 26,6% em pacientes acima de 80 anos (Kim; Choe; Jeong, 2020). Na China a letalidade geral de 2,3% chega a 8% em pacientes com idade entre 70 e 79 anos e 14,8% em pacientes com idade acima de 80 anos. Dados da Itália mostraram que o perfil etário da população pode influenciar diretamente nos indicadores de mortalidade. Em 26 de março de 2020 a letalidade no país chegou a 9,2%, atingindo 16,9% e 24,4% na faixa etária de 70 e 79 anos e acima de 80 anos, respectivamente (Kang; Jung, 2020). Idade permanece como fator de risco independente mesmo com o advento da vacina e de medidas de prevenção farmacológicas colocando idosos como prioritários para todas as medidas de prevenção (StarkE *et al.*, 2021).

O fator idade não está somente associado a óbito, mas a outros desfechos como o tempo de hospitalização e o tempo de eliminação viral pelo paciente (Hu *et al.*, 2020). Quanto às teorias que explicam essa evolução desfavorável nos pacientes idosos, a imunosenescência é a mais utilizada (Chen *et al.*, 2021). De forma geral há uma diminuição de células T e B nos idosos com prejuízo da resposta imune inata. Essas mudanças reduzem a eficácia da eliminação viral e aumentam a probabilidade de desencadear uma resposta imune desregulada, evoluindo para a tempestade de citocinas e a inflamação exacerbada. Além dos fatores imunológicos, outros fatores relacionados ao envelhecimento que podem aumentar o risco para internações e óbitos por COVID-19 são as comorbidades mais frequentes nessa faixa etária (Promislow, 2020).

Identificar os fatores de risco para evolução de casos graves, é imprescindível para o correto planejamento das ações e políticas voltadas para a contingência da pandemia. Além de atingir os idosos de maneira desproporcional, vários estudos observacionais mostraram que sexo masculino e presença de comorbidades, também influenciavam significativamente para o desenvolvimento de quadros mais graves (Haque *et al.*, 2020; Hu *et al.*, 2021; Nascimento *et*

al., 2020; Ranzani *et al.*, 2021; Wang W. *et al.*, 2020). Estudos de bases populacionais posteriores puderam demonstrar melhor as características da doença em populações etnicamente distintas e os riscos para desfecho desfavorável em diferentes níveis socioeconômicos.

Quanto às comorbidades, uma meta análise avaliando os primeiros estudos de Nova Iorque e China, demonstrou que as comorbidades mais associadas ao óbito foram hipertensão, diabetes, doença cardiovascular, doença cerebrovascular e doença renal crônica. Dos analisados, a hipertensão foi a comorbidade mais prevalente entre os pacientes que morreram (56,8%), seguida por diabetes (31,2%) e doença cardiovascular (21,5%) (Tian *et al.*, 2020).

Em uma coorte de pacientes hospitalizados em Nova Iorque, além da idade avançada, doença cardíaca crônica e doença pulmonar crônica foram associados a mortalidade. Dados laboratoriais como maiores concentrações de IL-6 e de dímero-D foram independentemente associadas à mortalidade intra-hospitalar (Cummings *et al.*, 2020). Uma pesquisa transversal no Reino Unido com 20.133 pacientes hospitalizados com COVID-19 mostrou que o risco de morte era maior para pacientes idosos, do sexo masculino e com comorbidades, incluindo doença cardíaca crônica, doença pulmonar crônica não asmática, doença renal crônica, doença hepática e obesidade (Docherty *et al.*, 2020). O papel da presença e número de comorbidades ajustada para o desfecho de óbitos por COVID-19 em uma coorte na Dinamarca, mostrou que a idade foi fortemente associada ao óbito com intensificação à medida que aumenta. Da mesma forma, o número de comorbidades foi associado à doença fatal, sendo que 79% dos casos fatais tiveram pelo menos duas comorbidades. Na ausência de comorbidades, a mortalidade foi menor que 5% em pessoas com idade abaixo de 80 anos (Reilev *et al.*, 2020).

Um grande estudo com base populacional também na Dinamarca acerca dos primeiros 11.122 casos confirmados no país, mostrou que 80% dos casos foram seguidos ambulatorialmente e 20% foram hospitalizados. A mortalidade por todas as causas em 30 dias foi de 5,2%. Na ausência de comorbidades, a mortalidade foi menor que 5% até os 80 anos. Depois de controlar por idade e sexo, praticamente todas as comorbidades prevalentes como hipertensão, doenças cardíacas ou pulmonares, obesidade e diabetes foram associadas a doença grave ou morte por COVID-19. Associações particularmente fortes foram observadas para doença renal, transtorno psiquiátrico grave e transplante de órgãos (Reilev *et al.*, 2020).

Surpreendentemente, obesidade não foi um dos fatores de risco relatados nas primeiras séries de casos da China, Itália ou Estados Unidos. Todavia, estudos posteriores evidenciaram a relação do índice de massa corpórea (IMC) e mortalidade por COVID-19 (Klang *et al.*, 2020; Lighter *et al.*, 2020; Yu *et al.*, 2022; Zhou *et al.*, 2021). Em uma coorte francesa a gravidade da

doença aumentou com o IMC, sendo que a proporção de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica foi maior em pacientes com IMC maior que 35, diabetes e hipertensão (SIMONNET *et al.*, 2020). Em um estudo realizado na cidade de Nova Iorque, em pacientes menores de 60 anos com IMC maior que 35, o risco de internação em UTI e uso de ventilação mecânica foi significante maior (Lighter *et al.*, 2020). Outro estudo na mesma cidade identificou que para a população com menos de 50 anos, IMC maior ou igual a 40 foi independentemente associado à mortalidade (Klang *et al.*, 2020).

No Brasil, o perfil populacional com grande diversidade de raças, estratos sociais e carga desigual de doenças, alertava para a possibilidade de piores desfechos comparado a outros países. Um estudo avaliando o perfil populacional baseado em dados do inquérito populacional de 2013 denominado “Pesquisa Nacional de Saúde” que, por intermédio de entrevista presencial, coletou informações de moradia, situação socioeconômica e questões de saúde com foco em morbidade e estilos de vida de amostra representativa da população, descreve que cerca de 69% dos entrevistados conviviam com pelo menos uma pessoa do grupo de risco. A proporção de domicílios com pelo menos um morador pertencente ao grupo de risco era maior para estados do Sul e Sudeste (Borges *et al.*, 2020).

Estudos avaliando as diferenças regionais na mortalidade brasileira por COVID-19, após o ajuste por idade, demonstram que a capital com pior indicador, Manaus, obteve esses resultados mesmo ajustando para idade. Todavia a região norte possui a menor população idosa do país, se comparada a outras cidades, como o São Paulo e Rio de Janeiro que têm mais do dobro de habitantes com mais de 60 anos de idade. Indicando que outras variáveis importantes influenciam nos desfechos, além da idade (Silva; Jardim; Lotufo, 2021).

Nesse contexto, estudos avaliando os fatores de risco para desfechos como internação e óbito no país são importantes para melhor compreensão da dinâmica da doença e medidas efetivas de controle. Um estudo conduzido na cidade do Rio de Janeiro, mostrou que a desigualdade social também ocorre no acesso ao diagnóstico para COVID-19. Atrasos no diagnóstico foram associados aos pacientes residentes em áreas de baixo índice de desenvolvimento social e que atrasos no diagnóstico superiores a oito dias foram associados ao óbito pela doença (Cobre *et al.*, 2020).

O termo *sindemia* passou a ser amplamente utilizado para descrever a atual situação de muitos países, visto que existe uma combinação entre a epidemia por infecção por SARS-CoV-2 e a epidemia por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) que interagem em um contexto social de pobreza e desigualdade (Horton, 2020). Na América Latina a pandemia chegou em uma conjuntura atual de grave crise econômica e política em alguns países. Essa combinação

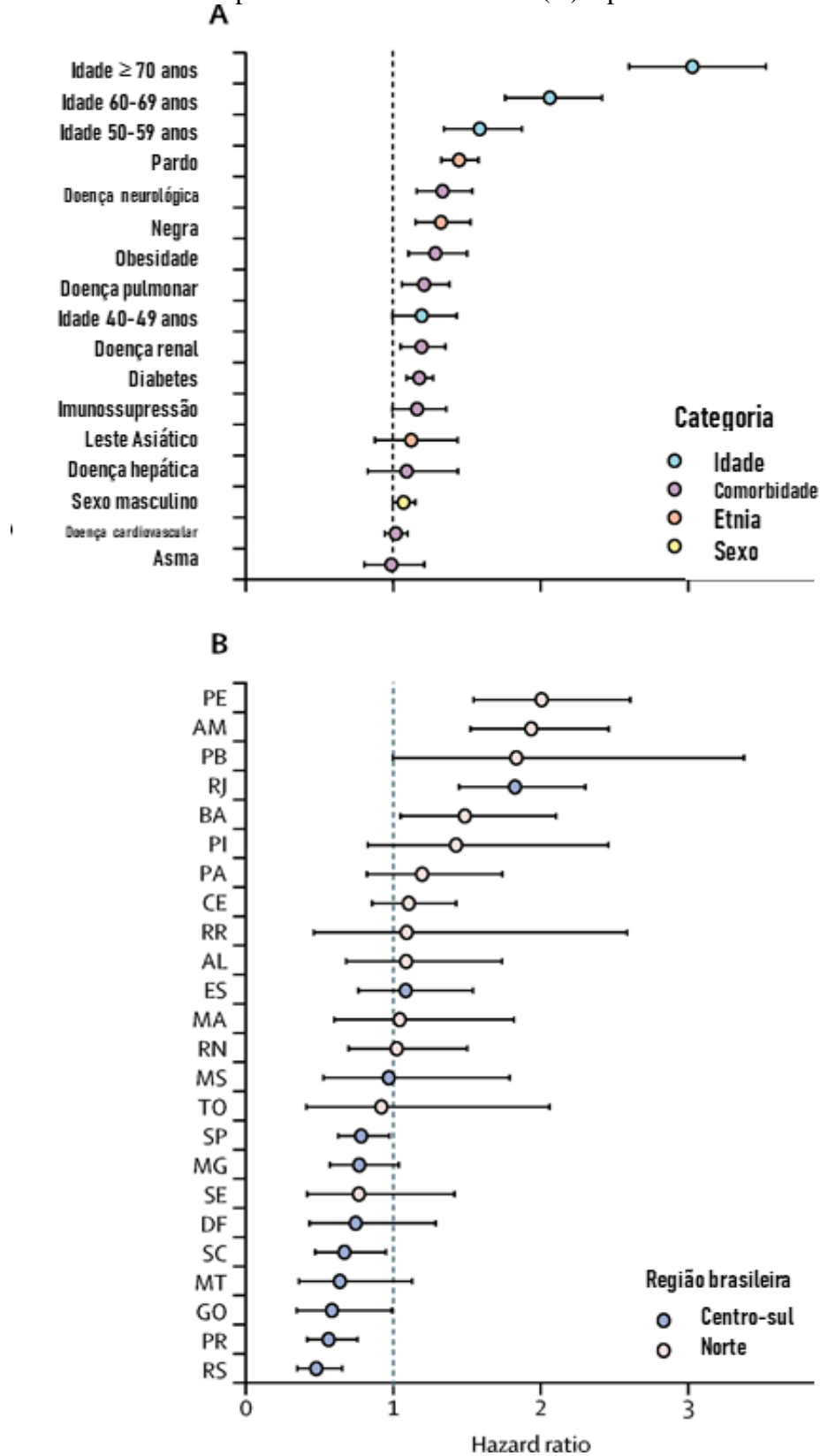
afetou de forma desproporcional os efeitos da pandemia em países mais pobres. A América Latina detém uma das taxas de mortalidade por COVID-19 mais altas do mundo em meio a uma crise sanitária alimentada pela desigualdade de longa data de seus países (Cifuentes *et al.*, 2021). Ao avaliar três capitais brasileiras as doenças crônicas não transmissíveis e raça não branca estavam associadas a mortalidade por COVID-19, destacando a disparidade do acesso à saúde nos diferentes locais (Nogales Vasconcelos *et al.*, 2022).

No Brasil, estudo analisando dados de pacientes internados em decorrência Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) até maio de 2020, mostrou a disparidade de resultados nos desfechos de pacientes entre as diferentes regiões do país (Baqui *et al.*, 2020). A região norte apresentou os piores resultados, pretos e pardos apresentaram os piores desfechos. A hipótese é que o efeito regional se justifica pelo aumento da carga de morbidades em regiões com níveis mais baixos de desenvolvimento socioeconômico. O efeito da raça/cor pode estar relacionado às diferenças na suscetibilidade ao agente, mas principalmente no acesso e na qualidade dos cuidados de saúde ofertados às diferentes populações. Os autores destacam que, historicamente, no Brasil a expectativa de vida e carga de morbidade é menor na região Sul que na região norte. Quanto à desigualdade racial, brasileiros pretos e pardos são mais expostos a COVID-19 por terem menos segurança econômica, menor capacidade de adesão às recomendações não farmacológicas para prevenção da infecção e menor acesso aos serviços de saúde (Baqui *et al.*, 2020; Peres *et al.*, 2021). Na figura 4, adaptada do artigo original, vemos a distribuição dos fatores relacionados aos desfechos no Brasil.

Ao analisar os diferentes cenários brasileiros para enfrentamento da pandemia, já sabíamos que a região norte possuía os menores números de leitos hospitalares por habitante e que seriam necessárias melhorias no acesso à serviços essenciais à saúde (Requia *et al.*, 2020). A diferença regional também foi descrita em estudos ecológicos e de análise espacial no Brasil. Em análise multivariada dos casos notificados até setembro de 2020 em todo o país, três covariáveis foram preditores da incidência do COVID-19 nos municípios brasileiros: índice de GINI, proporção de enfermeiros por 1.000 habitantes e razão de mortalidade proporcional. Quanto maior os valores de GINI maior foi a incidência da doença nos municípios. Valores elevados na razão de mortalidade proporcional estão relacionados a baixos níveis de desenvolvimento social, e foi associado inversamente à incidência da doença. A covariável proporção de enfermeiros por 1.000 habitantes, considerada um indicador da capacidade de saúde, foi associada a maior incidência de casos e menor incidência de óbitos pela doença. A região norte também obteve os piores indicadores (Raymundo *et al.*, 2021). Outro estudo com metodologia semelhante avaliando 152 cidades brasileiras demonstrou que desigualdade de

renda mais alta e valores de segregação de renda mais altos foram associados a taxas de mortalidade por COVID-19 (Sousa Filho *et al.*, 2022).

Figura 4 - Risco de óbitos por características clínicas (A) e por estados do Brasil (B)



Fonte: Adaptado de (Baqui *et al.*, 2020)

Dados envolvendo correlação espacial, se confirmaram em estudos regionais ou estaduais. No Ceará, um estudo de análise espacial e índice de desenvolvimento humano municipal apresentou desigualdade na incidência da doença com dependência espacial e correlação positiva em municípios com os piores índices de desenvolvimento humano (Maciel *et al.*, 2020).

Análise dos pacientes que evoluíram para óbito por COVID-19 confirmado ou suspeito na cidade de São Paulo e indicadores indiretos para nível socioeconômico e raça, encontraram níveis mais elevados de mortes entre negros e pardos. Entre negros que viviam no grupo de bairros com menores percentuais de pessoas com curso superior, o risco foi 49% maior ao observado para a população branca. Além disso, os negros e pardos foram mais propensos a morrer em serviços de saúde não hospitalares, demonstrando a disparidade no acesso à saúde mesmo em cidades economicamente mais desenvolvidas (Ribeiro *et al.*, 2021). Esse dado se reproduz também em amostra de todo o Brasil ao avaliar a mortalidade por raça/cor, entre as semanas epidemiológicas 12 e 50 de 2020. Os autores encontraram um excesso de 187.002 óbitos (+20,2%) ao esperado. O excesso de mortalidade foi de 26,3% (23,3–29,3%) entre pretos/pardos, contra 15,1% (14,1–16,1%) entre brancos (Marinho *et al.*, 2021).

Em estudo ecológico realizado na cidade de Aracaju as taxas de letalidade aumentaram concomitantemente com a piora dos indicadores em um índice de condição de vida envolvendo educação, renda e moradia. A taxa de letalidade foi de 0,8% nos bairros com os melhores indicadores de 2% nos bairros com os piores indicadores. O acesso ao diagnóstico e cuidado em saúde também podem explicar as diferenças na incidência e no número de hospitalização entre as classes sociais (Martins-Filho *et al.*, 2020). Dados analisando o estado do Sergipe mostraram que o maior número de óbitos aconteceu em pacientes homens de raça não branca e com baixo nível de escolaridade (Andrade *et al.*, 2020).

Ainda nessa perspectiva, um estudo de análise espacial usando um modelo hierárquico bayesiano para estimar as taxas de infecção e mortalidade por COVID-19 com base nas microrregiões do Brasil, identificou que a quase totalidade das microrregiões do Norte e do litoral do Nordeste parecem estar em desvantagem quanto ao risco de morte por COVID-19, quando comparadas às regiões Sudeste e Sul do país. Mesmo com uma demografia mais jovem, muitas localidades do Norte e Nordeste apresentam maior taxa de mortalidade geral, o que pode ser devido a piores condições de saúde. Neste estudo, os riscos relativos de infecções estão concentrados entre os adultos jovens, sendo proporcionalmente maiores entre as mulheres. Avaliando o número de UTIs e médicos por habitante, foi evidenciado grande disparidade entre as regiões, com piores números nas regiões norte e nordeste (Lima *et al.*, 2021).

Quando analisamos estratos específicos da população, a questão racial também é impactante. A mortalidade materna em negras brasileiras é quase o dobro do valor observado em mulheres brancas, mesmo semelhantes em idade e presença de comorbidades (de Souza Santos *et al.*, 2020).

Concluindo, pensávamos que a COVID-19 seria uma doença capaz de equalizar as desigualdades e que todos padeceriam equilibradamente da doença, uma vez que ela tem a capacidade de afetar pessoas de diferentes faixas etárias, condições socioeconômicas ou comorbidades. Embora isso provavelmente seja verdade em termos de risco biológico de infecção, ao analisar os desfechos desfavoráveis como internação e óbito, há evidências de disparidades raciais e socioeconômicas descritas em vários países de diferentes níveis de desenvolvimento.

2.3.5 COVID-19 em população pediátrica

A necessidade de estudar a população pediátrica na COVID-19 se estabeleceu após a identificação de particularidades específicas dessa faixa etária ao longo da pandemia. Apesar dessa notável diferença entre as diferentes faixas etárias em termos epidemiológicos e de manifestações clínicas, os dados disponíveis em nível mundial não são estratificados por idade em sua maioria. O Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) disponibiliza uma avaliação periódica dos dados estratificados por sexo e idade através de uma base de dados (COVerAGE) que envolve centenas de países (Arora, 2021). Dos registros avaliados até 2023, 63% dos casos ocorreram em adolescentes de 10 a 19 anos e 37% em crianças de 0 a 9 anos. Dados dos Estados Unidos específicos para a população pediátrica mostram que as faixas etárias mais acometidas foram de 12 a 18 anos (31%), seguida de 5 a 11 anos (24%), sem diferença significativa quanto ao sexo. É notável em todo o mundo o aumento do número de casos de COVID-19 em crianças juntamente com a introdução da variante Ômicron. Somente nos Estados Unidos, a porcentagem do total de casos ocorridos em crianças aumentou de 10% para 30% em 2022 (Clarke *et al.*, 2022).

A maioria das crianças apresenta formas da doença assintomática, leve ou moderada e se recupera dentro de 1 a 2 semanas após o início da doença. As formas graves têm manifestações como síndrome do desconforto respiratório, miocardite, insuficiência renal aguda e falência de múltiplos órgãos. e ocorrem em cerca de 0,1% a 1,5% dos pacientes pediátricos. As manifestações mais comuns são febre persistente e sintomas gastrointestinais, como dor abdominal, vômitos e diarreia. Os sintomas respiratórios não são prevalentes e em geral leves a moderados. Sinais como erupção cutânea, conjuntivite, envolvimento de mucosas

e comprometimento neurocognitivo são relatados (Badal *et al.*, 2021; Waghmare; Hijano, 2023).

A forma grave da COVID-19 em pediatria foi denominada Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) ocorrendo geralmente de 2 a 6 semanas após a infecção por SARS-CoV-2 e é definida por febre, envolvimento de múltiplos órgãos e marcadores laboratoriais de inflamação elevados (Howard-Jones *et al.*, 2022; Siebach; Piedimonte; Ley, 2021; Whittaker *et al.*, 2020). Idade, raça e fatores socioeconômicos foram descritas como fatores de risco para hospitalização com as taxas mais altas observadas em não brancos. A falta de vacinação é o fator de risco modificável mais importante para doença grave, as taxas de hospitalização entre os não vacinados foram 2,5 vezes maiores quando comparadas aos vacinados (Rassi *et al.*, 2023; Santos *et al.*, 2021; Siebach; Piedimonte; Ley, 2021). No Brasil os dados são semelhantes aos de outros países em termos de sintomas e fatores de risco, com a média de idade de 6,2 anos em pacientes internados (Lima-Setta *et al.*, 2021).

2.3.6 Prevenção e controle

Após a identificação e disseminação do novo coronavírus SARS-CoV-2 na China, o país iniciou medidas para reduzir a disseminação da doença, baseado no conhecimento acerca de outras epidemias de vírus respiratórios. Medidas de restrições de movimento e isolamento de casos e quarentena começaram a ser introduzidas a partir de 23 de janeiro de 2020, o que atingiu uma tendência de queda no número de novos casos confirmados durante fevereiro e resultou em zero novos casos em Wuhan em 19 de março de 2020 (Flaxman *et al.*, 2020).

Essas ações foram de encontro às recomendações anteriores, sobretudo para ações voltadas para controles de epidemias de influenza. A preparação para qualquer pandemia idealmente incluiria medidas farmacêuticas (vacinas e medicamentos) para seu rápido e efetivo controle, todavia são medidas que requerem tempo e vultoso investimento. Dessa forma, as chamadas recomendações não farmacológicas já eram consagradas como medidas de resposta rápida para enfrentamento de pandemias pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2005). As recomendações contavam com intervenções fora dos ambientes de saúde voltadas para: limitar a disseminação internacional do vírus (rastreamento e restrições de viagens); reduzir a disseminação local (isolamento e tratamento de pessoas doentes; monitoramento e quarentena de pessoas expostas e medidas de distanciamento social, como cancelamento de eventos e fechamento de escolas); reduzir o risco individual (por exemplo, higiene das mãos); e comunicação efetiva do risco ao público (WHO, 2006).

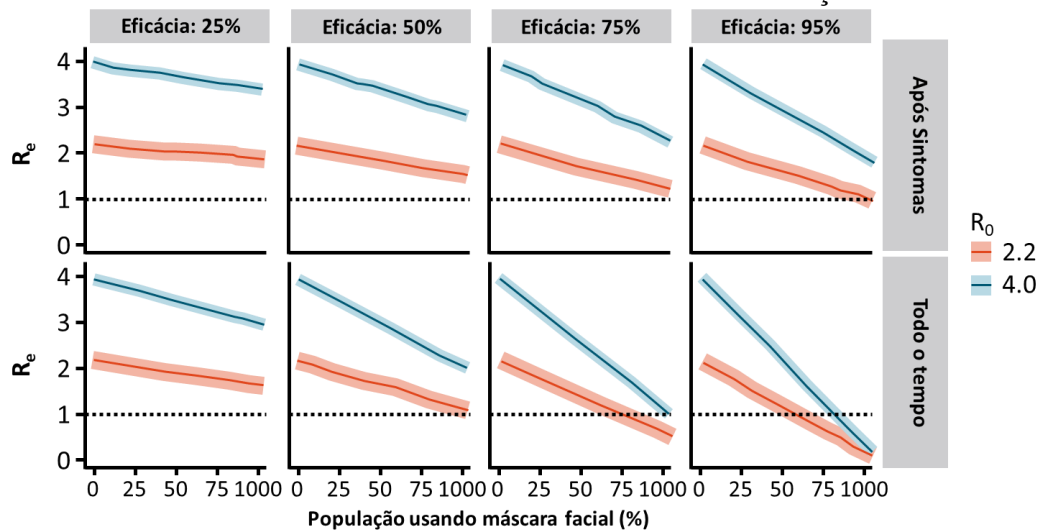
Com a disseminação da doença para outros países e sobretudo após o aumento de casos na Europa, outras medidas começaram a ser implementadas como o uso da máscara na comunidade e tornaram-se políticas públicas de prevenção em todo o mundo (Flaxman *et al.*, 2020).

Estudos foram conduzidos e revisões sobre o assunto respaldaram essas recomendações que ainda são a base das medidas preventivas nos diferentes países. Quanto ao uso das máscaras, recomendação que não foi adotada de maneira universal no início da pandemia, até o momento ainda gera discussão sobre sua real necessidade e descrédito da medida em alguns países (Kantor; Kantor, 2020). Em uma atual revisão foram avaliados vários estudos tipo ensaios clínicos quanto ao uso de máscaras como protetora de infecção e não foi possível concluir o real benefício acerca da medida para este objetivo específico, principalmente pelo grande número de vieses nos estudos analisados (Jefferson *et al.*, 2023).

Alguns estudos observacionais sugerem benefício acerca da transmissão. Em um estudo de coorte retrospectivo de 335 pessoas em 124 famílias com pelo menos um caso de COVID-19 confirmado por laboratório foi conduzido de 28 de fevereiro a 27 de março de 2020, em Pequim, China, mostrando que o uso de máscara é eficaz mesmo quando utilizada após início dos sintomas (Wang D. *et al.*, 2020). Em uma análise retrospectiva de 1.060 indivíduos identificados por rastreamento de contato na Tailândia, usar máscara o tempo todo foi associado a uma probabilidade menor de infecção em comparação com não usar máscara (Doung-Ngern *et al.*, 2020).

O uso universal se baseia sobretudo no conhecimento acerca da proteção de cada tipo de máscara, e a hipótese de reduzir o inóculo viral, mesmo que não elimine a exposição (Clase *et al.*, 2020). Estudos mostraram que as máscaras faciais reduziram significativamente a detecção de RNA do vírus em gotículas respiratórias e em aerossóis corroborando com a hipótese (Chu *et al.*, 2020; Liang *et al.*, 2020; Wang D. *et al.*, 2020). Nessa perspectiva, um estudo analisando os diferentes cenários de circulação viral propôs avaliar modelos de diferentes taxas de adoção de máscara facial e seu efeito sobre a transmissão. Foi visto que mesmo em níveis mais baixos de adoção, os benefícios se acumulam para os usuários de máscara facial e justifica o uso universal de máscaras, independente do risco e sintomas (Stutt *et al.*, 2020), conforme a figura 5.

Figura 5 - Efeito na taxa de transmissão pela proporção da população que utiliza máscara facial. A linha sólida é a média e a área sombreada mostra o intervalo de confiança de 95%



Fonte: Adaptado de (Stutt *et al.*, 2020)

Além do uso de máscaras, o distanciamento físico está independentemente associado a redução da transmissão em diferentes países (Islam *et al.*, 2020). A justificativa é minimizar o contato próximo com um indivíduo com infecção. Em uma meta-análise de estudos observacionais avaliando a relação entre distância física e transmissão de SARS-CoV-2, SARS-CoV e MERS-CoV, a proximidade e o risco de infecção estavam intimamente associados, e a taxa de infecção foi maior com contato dentro 1 metro em comparação com contato além dessa distância (Chu *et al.*, 2020).

Apesar da limitação das evidências disponíveis sobre o distanciamento e seu papel na contenção da disseminação da COVID-19, ficou estabelecido que esta é uma medida que deve ser adotada e foi incorporada pelos países no plano de contingência para a redução da transmissão e maior disponibilidade de acesso aos serviços de saúde (Boutron *et al.*, 2020). Medidas combinadas como higiene das mãos, uso de máscaras e distanciamento seguem sendo as estratégias mais eficazes para diminuir óbitos e infecção por SARS-CoV-2 na ausência de medidas farmacológicas (Talic *et al.*, 2021).

As chamadas medidas farmacológicas, mais eficazes e capazes de controlar efetivamente a doença, iniciou com a corrida pela vacina para SARS-CoV-2 iniciada logo a partir da emergência da doença e sua rápida propagação. Para o desenvolvimento de vacina, uma cooperação e esforço mundial culminou com o marco histórico da realização da pesquisa e desenvolvimento da vacina, desde o primeiro sequenciamento viral até as análises preliminares dos ensaios clínicos de eficácia e segurança, ocorrendo em pouco menos de 300

dias. Em uma linha tradicional de pesquisa e desenvolvimento, esse processo levaria entre 5 e 10 anos, inviável para uma doença com potencial letal e de alta transmissibilidade como a COVID-19 (Excler *et al.*, 2021).

A celeridade foi possível pelos avanços tecnológicos que essa área sofreu nas últimas décadas. A discussão acerca de vacinas para potenciais pandemias já haviam sido estabelecida na Organização Mundial de Saúde, e ganhou força com a consolidação da *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*, uma organização sem fins lucrativos dedicada a organizar e incentivar iniciativas em vacinas e avaliar capacidades oportunas de desenvolvimento de vacinas como resposta antecipada a epidemias (CEPI, 2020). Dessa iniciativa, surgiu investimento em plataformas inovadoras de resposta rápida, capazes de passar da sequência para os ensaios clínicos em semanas, com novas tecnologias de mRNA e DNA.

Existem quatro categorias principais de vacinas para COVID-19: a de vírus inteiro, ácido nucléico (RNA e DNA), de subunidade de proteína (ou proteína recombinante) e vetor viral e (CEPI, 2020; Forni; Mantovani, 2021; WHO, 2023).

As vacinas de vírus inteiro são amplamente conhecidas, e muitos países ganharam capacidade de produção dessa modalidade de imunizante nas últimas décadas. Elas podem ser de vírus vivo atenuado ou inativado e são a base de muitas vacinas existentes como febre amarela e sarampo (vacinas vivas atenuadas), ou influenza sazonal e hepatite A (vacinas inativadas) (Excler *et al.*, 2021). As vacinas de vírus inativado para COVID-19 são produzidas através da inativação química do SARS-CoV-2 cultivado em cultura de células. Esse vírus inativado pode ser combinado com adjuvante como forma de estimular uma resposta imune mais robusta. Para esta metodologia, a resposta imune contra SARS-CoV-2 teria como alvo vários componentes do vírus (Forni; Mantovani, 2021; WHO, 2023).

Vacinas de vírus vivo atenuado são produzidas pelo desenvolvimento de versões geneticamente enfraquecidas do vírus selvagem; esses vírus enfraquecidos se replicam no receptor para gerar uma resposta imune, de modo que a resposta também seja a vários componentes de todo o vírus. Esta categoria foi a primeira aprovada no Brasil, a da Sinovac Biotech (Wu *et al.*, 2021; Zhang, M. *et al.*, 2021; Zhang, Y. *et al.*, 2021), aprovada pela ANVISA em 17 de janeiro de 2021, tornando-se a principal opção de vacinação da população brasileira para execução do planejamento nacional do governo federal (Brasil, 2021a). Para população indígena, contemplada como grupo prioritário na 1ª fase da vacinação nacional, todos receberam essa vacina no primeiro momento.

A descoberta de um imunógeno adaptável às múltiplas plataformas (RNA mensageiro e outros) usadas para vacinas de COVID-19 resultou da colaboração entre diferentes

subespecialidades científicas. Estudos anteriores com vacinas para vírus da imunodeficiência humana (HIV) e vírus sincicial respiratório, permitiram a identificação precoce a conformação de pré-fusão da proteína S viral como altamente imunogênica e criaram mutações para estabilizar essa conformação para uso bem-sucedido como imunógeno. Dessa tecnologia surgiu as vacinas da Moderna e Pfizer - BioNTech (Oliver *et al.*, 2020, 2021; Polack *et al.*, 2020), as primeiras vacinas aprovadas para uso nos países desenvolvidos. As vacinas de DNA consistem em DNA de plasmídeo que contém promotores de expressão e o gene alvo.

Vacinas de proteína recombinante são compostas de proteínas virais que foram expressas em um de vários sistemas, incluindo células de insetos e mamíferos, células de leveduras e plantas. Vacinas potenciais para COVID-19 são de subunidades proteicas e contêm proteínas isoladas específicas de SARS-CoV-2, voltadas para proteína S ou seus fragmentos. Para ativar uma resposta imune robusta, muitas vezes essas vacinas exploram adjuvantes, sejam de origem bacteriana ou sintética (Blakney; McKay, 2021). Outras vacinas de subunidade já estão em uso em todo o mundo como as vacinas contra a hepatite B e coqueluche acelular (subunidade proteica); outras que utilizam a plataforma de proteínas como a vacina polissacarídica pneumocócica (polissacarídeo) e a vacina para meningite ACWY (subunidade conjugada) (Richmond *et al.*, 2021). Muitas vacinas vêm sendo desenvolvidas em várias partes do mundo (Forni; Mantovani, 2021; WHO, 2023).

Vacinas vetoriais podem ser de vetor incompetentes ou competentes para replicação e usam um vetor de vírus diferente que foi projetado para não se replicar *in vivo* e para expressar a proteína viral que é o alvo imune pretendido (Lundstrom, 2021). Muitas vacinas de vetor incompetente para replicação usam vetores de adenovírus, mas outros vetores incluem vaccinia Ankara modificada, vírus parainfluenza humano, vírus influenza, vírus adeno-associado e vírus Sendai (Li *et al.*, 2020). Os vetores competentes para replicação são derivados de cepas de vírus atenuadas ou vacinais e conseguem uma melhor resposta imune. Entre as vacinas para COVID-19, os vetores competentes para replicação foram projetados para expressar a proteína S em vetores baseados no vírus da influenza, de cepas de vacina contra sarampo, vírus da estomatite vesicular e vírus da doença de Newcastle (Sharma *et al.*, 2020). No Brasil a vacina produzida pela Universidade de Oxford em parceria com a empresa farmacêutica britânica AstraZeneca foi aprovada para uso emergencial e foi a principal aposta do governo federal para a imunização da população. Trata-se de uma vacina de vetor viral de chimpanzé não replicante. Os ensaios pré-clínicos em modelos suínos demonstraram uma alta resposta de anticorpos (Folegatti *et al.*, 2020; Voysey *et al.*, 2021).

Atualmente estão aprovadas para uso em diferentes países os seguintes imunizantes conforme as indústrias produtoras conforme o quadro 2.

Quadro 2 - Vacinas aprovadas para uso em diversos países (nome e fabricante) e as plataformas utilizadas

| Imunizante | Laboratório |
|--|---|
| COMIRNATY® | BioNTech Manufacturing GmbH |
| Vacina de mRNA (nucleosídeo modificado) | |
| VAXZEVRIA | AstraZeneca AB |
| Vacina recombinante (ChAdOx1-S) | |
| COVISHIELD™ | Serum Institute of India Pvt. Ltd |
| Vacina recombinante (ChAdOx1-S) | |
| Vacina recombinante (Ad26.COVS2-S) | Janssen–Cilag International NV |
| SPIKEVAX | Moderna Biotech |
| Vacina de mRNA (nucleosídeo modificado) | |
| Vacina Inativada (Vero Cell) | Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd. (BIBP) |
| CoronaVac | |
| Vacina Inativada (Vero Cell) | Sinovac Life Sciences Co., Ltd |
| COVAXIN® | |
| Vacina Inativada (Virion) | Bharat Biotech International Ltd |
| COVOVAX™ | Serum Institute of India Pvt. Ltd |
| Vacina recombinante (Proteína-Nanopartícula) | |
| NUVAXOVID™ | Novavax CZ a.s. |
| Vacina recombinante/adjuvante (SARS-CoV-2) | |
| CONVIDECIA | CanSino Biologics Inc. |
| Recombinante (Ad5-nCoV-S) | |
| SKYCovione™ (GBP510) | SK Bioscience Co., Ltd, |
| Vacina Recombinante (subunidade proteica) | |

Fonte: Adaptado de (WHO, 2023)

Durante esse período pandêmico, a terapêutica contra o COVID-19 também avançou em um ritmo impressionante. Os agentes terapêuticos investigados durante a pandemia incluem medicamentos com diversos mecanismos de ação, como terapias antivirais que inibem diretamente a replicação viral, anticorpos monoclonais neutralizantes recombinantes que bloqueiam a entrada viral nas células hospedeiras, terapias adjuvantes que visam modular a resposta imune do hospedeiro (anti-inflamatórias e antitrombóticas) e terapias direcionadas ao sistema renina-angiotensina-aldosterona. Numerosos ensaios clínicos randomizados testaram a

segurança e a eficácia desses agentes e foram fornecendo subsídios para a escolha terapêutica ideal.

Apesar de todo o esforço mundial em prover terapias eficazes e baseadas em evidência, no início da pandemia diante de números crescentes de internações e mortes por infecções, houve uma generalizada busca por possíveis tratamentos para a COVID-19 baseado em hipóteses com prescrição de medicamentos de fácil acesso de uso *off label* (fora das indicações estudadas), principalmente em pacientes gravemente doentes. A utilização *off-label* de medicamentos reposicionados contra a COVID-19 naquela época tornou-se bastante problemática quando políticos proeminentes como Donald Trump e o então presidente Jair Bolsonaro, começaram a promover medicamentos não comprovados opções às medidas não farmacológicas (Furlan; Caramelli, 2021).

Houve uma popularização da prescrição por médicos desses medicamentos para pacientes ambulatoriais de COVID-19 no Brasil (Santos-Pinto; Miranda; Osorio-De-Castro, 2021). Apoiados e incentivados por uma decisão do Conselho Federal de Medicina do Brasil, publicada em abril de 2020, que autorizou, em nome da “autonomia do médico”, a prescrição de hidroxicloroquina para tratamento precoce e por um protocolo do Ministério da Saúde orientando o uso de hidroxicloroquina e azitromicina no tratamento de pacientes não hospitalizados com COVID-19, que vigorou de maio de 2020 a maio de 2021 (Furlan; Caramelli, 2021).

Drogas como hidroxicloroquina, ivermectina e nitazoxanida têm sido prescritas para COVID-19 no Brasil (mesmo para casos não confirmados), muitas vezes por meio do chamado “Kit Covid”, que geralmente também inclui outros medicamentos como azitromicina e corticosteroides sistêmicos. Juntamente com a utilização de redes sociais para promover o tratamento e grande desinformação sendo vinculada nesses canais de comunicação, o Brasil se tornou um grande consumidor desses medicamentos, sendo fornecido até mesmo como política de saúde pública. Vários ensaios clínicos depois e evidências robustas quanto a ineficácia dessas drogas, além do alerta quanto ao risco de toxicidade, ainda é possível encontrar prescrições utilizando esses medicamentos no país (Furlan; Caramelli, 2021; Hentschke-Lopes *Et Al.*, 2022; Santos-Pinto; Miranda; Osorio-De-Castro, 2021).

As aldeias indígenas foram grandes polos de uso de terapias precoces, considerando a autonomia do governo federal sobre a saúde dessa população. Denúncias de compras de medicamentos destinados a esse uso, bem como a formal indicação de utilizar as chamadas terapias precoces foi alvo de investigação da atuação do Ministério da Saúde em uma Comissão Parlamentar de Inquérito no senado brasileiro. Aliada a desinformação, essa população se

tornou extremamente vulnerável a utilizar medidas sem comprovação científica no controle da pandemia, incluindo a hesitação na vacina (Barbosa; Croda; Simionatto, 2021; Benites; Gisloti; Roque, 2021; OHCHR, 2021; Zucker; Pedro; Kuikuro, 2021).

Atualmente, está disponível uma variedade de opções terapêuticas aprovadas nas agências regulatórias de vários países, que incluem medicamentos antivirais (Molnupiravir, Paxlovid, Remdesivir), anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 (bamlanivimab /etesevimab, casirivimab /imdevimab, sotrovimab, bebtelovimab), anti-inflamatórios (dexametasona) e agentes imunomoduladores (baricitinibe, tocilizumabe) (Bartoletti *et al.*, 2022, 2022; Bhimraj *et al.*, 2022; Kluge *et al.*, 2021; Lamontagne *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2023).

A utilidade clínica desses tratamentos é específica e baseada na gravidade da doença ou em certos fatores de risco. O curso clínico da doença COVID-19 ocorre em 2 fases, uma fase inicial quando a replicação do SARS-CoV-2 é maior antes ou logo após o início dos sintomas. Medicamentos antivirais e tratamentos baseados em anticorpos são mais eficazes durante esse estágio da replicação viral. A fase tardia da doença é impulsionada por um estado hiperinflamatório induzido pela liberação de citocinas e pela ativação do sistema de coagulação que causa um estado pró-trombótico. Drogas anti-inflamatórias como corticosteroides, terapias imunomoduladoras ou uma combinação dessas terapias podem ajudar a combater esse estado hiperinflamatório (Murakami *et al.*, 2023).

No Brasil, atualmente temos aprovação para uso dos medicamentos Remdesivir, Sotrovimabe, Baricitinibe, Paxlovid (nirmatrelvir/ ritonavir), Molnupiravir e Tocilizumabe além dos corticoides e anticoagulantes já outrora autorizados. O Ministério da Saúde distribui às unidades federadas o Paxlovid para ser utilizado em pacientes de risco na fase inicial da doença. As demais medicações podem ser adquiridas por serviços de saúde (ANVISA, 2023).

2.3.7 COVID-19 e população indígena

A preocupação com os potenciais efeitos devastadores da introdução do vírus SARS-CoV-2 nas comunidades indígenas nos diversos países fez com que estudiosos, organizações não governamentais e a própria comunidade se mobilizasse para alertar as autoridades ligadas à área da saúde sobre a necessidade de proteger esses povos. Nesse sentido, é possível encontrar diversas publicações no início da pandemia voltadas para estratégias específicas de prevenção e controle da doença nos territórios indígenas (Charlier; Varison, 2020; Cupertino *et al.*, 2020; Da Silva *et al.*, 2021; De Oliveira *et al.*, 2022; Ferrante; Fearnside, 2020; Goha *et al.*, 2021; Huyser *et al.*, 2021; Jardim *et al.*, 2020; Marson; Ortega, 2020; Mcleod *Et Al.*, 2020; Palamim; Ortega; Marson, 2020; Polidoro *et al.*, 2020; Santos; Pontes; Coimbra Jr., 2020).

A adoção das medidas não farmacológicas como distanciamento social, higienização das mãos e uso de máscara era inacessível para muitas comunidades indígenas. Houve necessidade de adequações específicas para cada aspecto cultural e medidas alternativas para realizar o que o poder público não conseguia.

Estudo que avaliou o avanço dos primeiros casos de COVID-19 em 14 comunidades indígenas do município de Amaturá-AM, mostrou particularidades no uso da medicina tradicional e na dificuldade de isolamento social e rastreamento de contato (Da Silva *et al.*, 2022). O uso da medicina tradicional foi utilizado por meio do movimento social composto por voluntários do povo indígena Shipibo na Amazônia peruana, com o uso de plantas e terapias predominantemente medicinais para prestar atendimento personalizado a pacientes com sintomas leves e impossibilitados de acessar os serviços de saúde., em indígenas da Amazônia Peruana (Montag *et al.*, 2021). Alguns artigos destacam a adoção de barreiras com restrição de entrada e saída nos territórios indígenas brasileiros como medida necessária construída pela própria comunidade uma vez que as adotadas pelo governo não foram suficientes para evitar a circulação de pessoas infectadas nas comunidades (Cupertino *et al.*, 2020; Jardim *et al.*, 2020).

Universitários indígenas relataram suas experiências em seus territórios durante o isolamento social e destacaram o poder das redes sociais como fonte de informação para as aldeias no Brasil e as dificuldades encontradas para adoção de medidas de isolamento em três comunidades distintas, incluindo o Mato Grosso do Sul (Dias *et al.*, 2021).

Na Nova Zelândia indígenas Māori mostraram uma abordagem multigeracional para o gerenciamento de crises com base na sabedoria ancestral e na experiência com epidemias anteriores, incluindo a comunicação de risco mais eficiente que as adotadas pelo governo local (Waitoki; McLachlan, 2022). Indígenas em áreas remotas do Ártico, incluindo o Canadá e Groelândia, obtiveram bons indicadores no enfrentamento da pandemia mesmo com condições de extrema vulnerabilidade. Atribui-se à capacidade de distanciamento e subsistência local, aliada a políticas de alta e rápida cobertura vacinal por comunicação clara e apoiadora da comunidade (Petrov *et al.*, 2021).

A despeito de todos os alertas e as medidas tomadas, a pandemia avançou entre os indígenas; com relatos de maior impacto nessa população em comparação à população geral, indicando que a vulnerabilidade e desigualdade persiste sobre estes povos. No México, avaliando a mortalidade entre indígenas e não indígenas, a taxa foi 64,8% maior entre indígenas do que entre não indígenas, com menor acesso dos indígenas ao serviço hospitalar (Argoty-Pantoja *et al.*, 2021). Estudo mexicano avaliou a mortalidade, e verificou que indígenas em

tratamento ambulatorial morreram mais que os não indígenas (16.5% versus 11.1%), destacando o papel do acesso à saúde entre as duas populações (Ibarra-Nava *et al.*, 2021).

Dados de comunidades indígenas na Amazônia equatoriana destaca os surtos nessas comunidades em sua maioria isoladas, e a grande barreira no acesso à testagem e cuidados médicos (Henriquez-Trujillo *et al.*, 2021). Em uma coorte retrospectiva dos casos de COVID-19 entre indígenas da Amazônia peruana, identificou que os indígenas tiveram 3,18 vezes o risco de que a população peruana em geral (Soto-Cabezas *et al.*, 2022).

No Brasil um estudo avaliando o avanço da COVID-19 nos povos indígenas, destaca a dificuldade de acesso aos leitos hospitalares sobretudo para as comunidades com barreiras geográficas (Mendes *et al.*, 2022).

Um estudo de base populacional incluindo todos os casos e óbitos por COVID-19 entre indígenas brasileiros no período de 26 de fevereiro a 28 de agosto de 2020, calculou a incidência, mortalidade e letalidade da população indígena para cada uma das cinco regiões brasileiras. O Centro-Oeste teve as maiores estimativas de carga de doença entre os indígenas brasileiros (taxa de incidência: 3.135,0/100.000; taxa de mortalidade: 101,2/100.000 e letalidade: 3,2%) seguido da região Norte (taxa de incidência: 5.664,4/100.000; taxa de mortalidade: 92,2/100 000 e letalidade: 1,6%) (Santos *et al.*, 2020). Em um estudo ecológico avaliando aglomerados (*clusters*) nos DSEIs de todo o país encontrou quatro clusters espaço-temporais de alto risco em relação à mortalidade por COVID-19 localizados nas regiões norte e centro-oeste do país (Rio Tapajós no Amazonas e Cuiabá e Xavante no Mato Grosso) de fevereiro a outubro de 2020 (Alves *et al.*, 2021).

A região norte é o berço maior dos indígenas brasileiros e continua com indicadores alarmantes para além da COVID-19. Em recente identificação de emergência em saúde, os Yanomamis do estado de Roraima padecem de desnutrição, malária, COVID-19 e outras doenças respiratórias. Dados de relatos de indígenas de diversas regiões da região norte, demonstram a grande vulnerabilidade que são expostos e como tiveram que tomar medidas de controle a despeito da negligência dos seus governantes (Ro, 2023). No estado de Mato Grosso do Sul, algumas publicações mostraram que os indígenas também padeceram de acesso à saúde e barreiras no enfrentamento da pandemia. Um estudo dos indígenas Terenas da terra indígena Buriti relata as motivações para a procura do Unidade Básica de Saúde Indígena durante a pandemia e destaca a alta incidência de doenças crônicas como diabetes e hipertensão, bem como as necessidades que apresentavam para o a melhor prevenção e controle da COVID-19 nesses territórios como educação em saúde, melhoria na comunicação e acesso aos serviços de saúde. (Ribeiro; Rossi, 2020)

Uma avaliação comparativa demonstrou aumento significativo na mortalidade indígena no primeiro ano de pandemia, com estimativa de 1.149 mortes em excesso entre os indígenas brasileiros em 2020. Isso representa um aumento de 34,8% em relação às mortes esperadas para essa população. O aumento geral da mortalidade não indígena foi de 18,1%. A população indígena que vive na Amazônia brasileira apresentou os maiores aumentos proporcionais na mortalidade (Soares *et al.*, 2022).

Na população indígena, os dados oficiais são questionados e não reproduzem a realidade dos territórios indígenas. Comunidade, pesquisadores e organizações não governamentais divulgaram números provenientes de fontes dentro dos territórios indígenas para confrontar os dados publicados pela SESAI (Tupinambá, 2021; Ortega; Orsini, 2020). Em um estudo realizado com a população indígena do Amazonas foi demonstrado que as taxas de incidência e mortalidade por COVID-19 entre os povos indígenas do estado são superiores às observadas na população em geral e aos dados apresentados pelo governo federal (Fellows *et al.*, 2021). Estudo avaliando óbitos por síndrome respiratória aguda grave no Rio Grande do Sul também encontrou disparidades quanto as informações oficiais dos povos indígenas daquele local (Polidoro *et al.*, 2022).

No estado do Mato Grosso do Sul essa escassez de dados é semelhante ao que encontramos em outros estados do país. Temos registro do enfrentamento da COVID-19 pelos indígenas do estado no livro (e-book Fiocruz) *Os impactos sociais da Covid-19 no Brasil: populações vulnerabilizadas e respostas à pandemia* onde há o relato da pesquisadora da Fiocruz Mato Grosso do Sul, Raquel Dias Scopel, sobre dados que os órgãos oficiais não mostram (Dias-Scopel; Scopel; Diehl, 2021). Nesse registro há o relato do primeiro surto da doença na população indígena que ocorreu no sul do estado, região de Dourados, onde a investigação epidemiológica mostrou a ligação com a atividade laboral exercida pelos indígenas em um grande frigorífico da região. Nesse momento de tensão a SESAI/DSEI chegou a negar auxílio na prevenção e controle por parte do estado e municípios, imbróglio somente resolvido com intervenção do Ministério Público Federal e grande pressão por parte da própria comunidade. Através de uma ação conjunta que envolveu a sociedade civil e órgãos como Bombeiros Militar, Ministério Público do Trabalho e Secretarias de governo de maneira intersetorial, além de grande financiamento por parte do frigorífico, foi possível adotar algumas medidas como a alocação de indígenas em locais fora do território para realizar o isolamento, compra de oxímetros, ampla testagem e definição clara da rede de atenção à saúde incluindo um hospital indígena secundário para internação precoce (Hospital Indígena Porta da Esperança) e regulação de vagas de maneira célere. Um exemplo claro das dificuldades

encontradas nesse momento foi ao identificar que ambulâncias de resgate de emergência (SAMU) não adentram o território indígena, mesmo sendo dentro do perímetro urbano do município de Dourados, justificado por ser território federal e questões de segurança. Bombeiros militares assumiram esse papel frente a este entrave.

Os indígenas terenas da região médio norte viveram a alta incidência pouco tempo depois. Momentos de escassez de acesso a leitos hospitalares e grande disseminação das doenças no território foram retratadas em matérias jornalísticas e de redes sociais da própria população (Foschades, 2020; Guerini, 2020; Mondardo; Chaparro, 2022). Isso culminou com a intervenção por parte de organizações não governamentais como Médicos Sem Fronteiras e coletivos indigenistas, além da ação de estado e municípios para melhoria do atendimento nas aldeias da região (Brasil, 2020). Nesse momento a SESAI e seus dirigentes fizeram uma força tarefa para estar nesses territórios promovendo atendimentos e testagens. Todavia, de maneira semelhante ao ocorrido na região sul, tentou impedir que órgãos externos como Médicos sem Fronteiras e ações dos governos locais agissem no apoio a estes povos. Nesses locais, provavelmente pela rede de atenção à saúde mais escassa e a distância até os serviços especializados, a disseminação da doença se deu de forma rápida com alta mortalidade. Nessa região também a atenção a saúde primária indígena tem um histórico de déficits de profissionais e baixa adesão pelos processos de seleção da SESAI de médicos para atuar nessas aldeias. Relatos da atuação do Médicos sem Fronteiras, que conseguiram autorização igualmente com a intervenção do Ministério Público Federal, mostram a preocupação com o grande número de pessoas que sofrem com outras doenças, como diabetes e hipertensão e a necessidade de qualificar os hospitais da região (MSF Brasil, 2020).

O impacto da COVID-19 nos povos indígenas ainda carece de dados que reflitam a realidade vivida por estes povos e que possam subsidiar políticas públicas para preparação e proteção destes povos a outras emergências em saúde. Essa tese tenta de alguma forma registrar a história do enfrentamento desses povos à COVID-19 e gerar evidências que subsidiem a tomada de decisão fortalecendo a luta destes povos por melhores condições de saúde.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar as características e os efeitos da COVID-19 na população indígena do estado do Mato Grosso do Sul.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Descrever a pandemia de SARS-CoV-2 na população indígena do Mato Grosso do Sul desde o primeiro caso até julho de 2022;
- 2) Analisar os fatores associados ao óbito e às internações por COVID-19 na população indígena do Mato Grosso do Sul;
- 3) Investigar padrões e perfis de casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) causada por SARS-CoV-2 segundo fatores potenciais para a hospitalização e óbitos entre população indígena em Mato Grosso do Sul.

4 MATERIAL E MÉTODOS

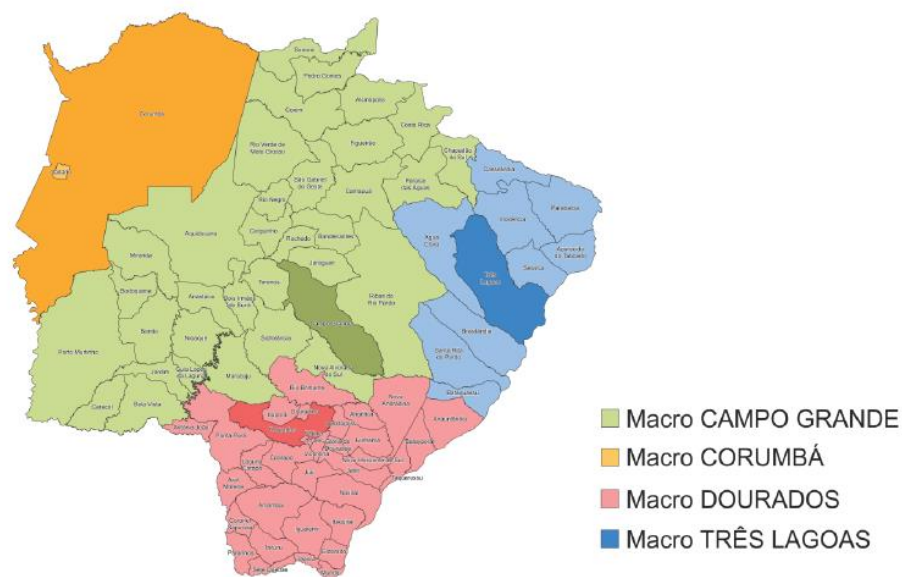
Trata-se de um estudo exploratório, de abordagem quantitativa, que analisou a epidemia de SARS-CoV-2 na população indígena do estado de Mato Grosso do Sul no período de 2020 a 2022.

4.1 POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO

O estado do Mato Grosso do Sul está localizado na região Centro-Oeste do Brasil, possui uma área de aproximadamente 357.147,994 km² e população estimada de 2.809.394 habitantes, em 2020. Tem como fronteira leste o Estado de São Paulo, sudoeste, o Estado do Paraná, norte, o Estado de Mato Grosso e nordeste, os Estados de Minas Gerais e Goiás. Além disso, faz fronteira com dois países da América do Sul: Bolívia, na parte oeste, e Paraguai na parte sul e sudoeste, com 7 dos seus 79 municípios em região de fronteira direta com esses países (IBGE, 2023).

A saúde do estado é organizada em 4 regiões e 11 microrregiões de saúde. A macrorregião de Campo Grande é composta por 33 municípios e 4 microrregiões: Aquidauana, Campo Grande, Coxim e Jardim; a macrorregião de Corumbá possui 2 municípios e 1 microrregião: Corumbá; a macrorregião de Dourados compreende 33 municípios e 4 microrregiões: Dourados, Nova Andradina, Naviraí e Ponta Porã; e a macrorregião de Três Lagoas é composta por 11 municípios e 2 microrregiões: Paranaíba e Três Lagoas (Mato Grosso do Sul, 2020). Em todas as sedes de microrregião há leitos de UTI que aumentaram durante a pandemia. Atualmente a região de Campo Grande concentra o maior número de leitos por habitantes das regiões (0,00022 leitos/ habitante) e a de Dourados o menor (0,00014). As duas regiões possuem os serviços de alta complexidade mais ampliado incluindo a população pediátrica.

Figura 6 – Divisão geográfica em regiões de saúde (Macrorregiões) de Mato Grosso do Sul



Fonte: (Mato Grosso do Sul, 2020)

A extensão do Distrito Sanitário Especial Indígena (DSEI-MS) compreende uma área de 232.235 km², localizado em aldeias e acampamentos presentes em 32 municípios. A população indígena do Mato Grosso do Sul, concentram-se 68,5% na região sul do Estado, englobando os Polos Base de Amambai, Antônio João, Caarapó, Dourados, Iguatemi, Paranhos e Tacuru. As demais etnias (31,5%) estão distribuídas nos Polos Base de Aquidauana, Bodoquena, Bonito, Brasilândia, Corumbá, Miranda e Sidrolândia. Segundo dados do DSEI-MS 2019 (Mato Grosso do Sul, 2020) a população do estado sob cuidados da SESAI era em 2019 de 80.459 vivendo em aldeias e acampamentos conforme a tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição da população indígena assistida pelo Distrito Sanitário Especial Indígena do Mato Grosso do Sul

| Município | População | % População |
|------------------------------|------------------|--------------------|
| Amambai | 10.281 | 12,8% |
| Anastácio | 421 | 0,5% |
| Antônio João | 1.402 | 1,7% |
| Aquidauana | 5.572 | 6,9% |
| Aral Moreira | 793 | 1,0% |
| Bela Vista | 435 | 0,5% |
| Brasilândia | 110 | 0,1% |
| Caarapó | 4.899 | 6,1% |
| Campo Grande | 3.076 | 3,8% |
| Coronel Sapucaia | 3.433 | 4,3% |
| Corumbá | 180 | 0,2% |
| Dois Irmãos do Buriti | 2.257 | 2,8% |
| Douradina | 872 | 1,1% |
| Dourados | 17.001 | 21,1% |
| Eldorado | 505 | 0,6% |
| Guia Lopes da Laguna | 86 | 0,1% |
| Iguatemi | 133 | 0,2% |
| Japorã | 4.686 | 5,8% |
| Juti | 579 | 0,7% |
| Laguna Carapã | 911 | 1,1% |
| Maracaju | 362 | 0,4% |
| Miranda | 8.604 | 10,7% |
| Nioaque | 1.466 | 1,8% |
| Paranhos | 5.200 | 6,5% |
| Ponta Porã | 626 | 0,8% |
| Porto Murtinho | 1.291 | 1,6% |
| Rio Brillhante | 41 | 0,1% |
| Rochedo | 72 | 0,1% |
| Sete Quedas | 127 | 0,2% |
| Sidrolândia | 1.764 | 2,2% |
| Tacuru | 3.274 | 4,1% |
| TOTAL | 80.459 | 100,0% |

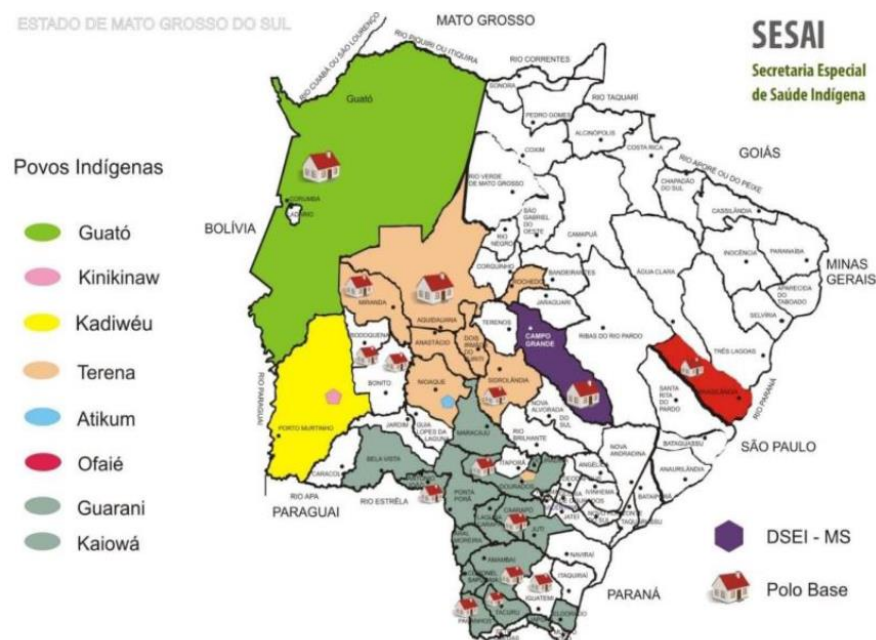
Fonte: Adaptado de (Mato Grosso do Sul, 2020)

As aldeias estão em sua grande maioria dentro de áreas rurais ou periurbanas, sendo que nos municípios de Campo Grande e Rochedo há comunidades em contexto urbano. A sede administrativa localiza-se na capital, Campo Grande, e possui 12 Polos-Bases tipo II e 2 Polos-Bases tipo I para atender 75 unidades básicas de saúde e 39 Equipes Multidisciplinares de Saúde Indígena e 3 CASAIs (BRASIL, 2020).

As equipes multidisciplinares contam com profissionais médico, enfermeiro, cirurgião dentista, técnico de enfermagem, auxiliar de saúde bucal (ASB), agente indígena de saúde (AIS) e agente indígena de saneamento (AISAN) e ainda profissionais que atuam no Núcleo Ampliado de Saúde Indígena (NASI) como nutricionistas, psicólogos, assistentes sociais e farmacêuticos (BRASIL, 2020).

Os oito grupos étnicos registrados no estado - Guarani, Kaiowá, Terena, Kadwéu, Kinikinaw, Atikum, Ofaié e Guató – concentram-se em diferentes áreas abrangendo todas as regiões, com predominância na área leste do estado nas fronteiras internacionais com Paraguai e Bolívia. De forma geral as etnias estão bem divididas nos territórios onde predominam as etnias Guarani e Kaiowá (registradas como guaranis) no sul do estado e Terena na região médio norte, grupos populacionais predominantes.

Figura 7 – Distribuição por etnia e organização do Distrito Sanitário Especial Indígena Mato Grosso do Sul



Fonte: (Brasil, 2020)

4.2 FONTE DE DADOS E SELEÇÃO DAS VARIÁVEIS

O estudo utilizou como fonte de dados as notificações de casos de síndrome gripal e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) que alimentam os sistemas de informação nacional: o Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) e E-SUS NOTIFICA.

Os casos hospitalizados de SRAG e os óbitos são notificados no Sistema de Vigilância Epidemiológica de Gripe (SIVEP-Gripe). A definição padronizada de caso de SRAG abrange indivíduos que apresentam febre, mesmo que autorreferida; tosse ou dor de garganta; dispneia ou saturação de oxigênio menor que 95% ou desconforto respiratório; e que tenham sido hospitalizados ou evoluído a óbito. Uma vez identificado, o caso de SRAG hospitalizado é

compulsoriamente notificado e inserido, de forma individual, no SIVEP-Gripe; amostra biológica dever ser coletada para a realização de análise laboratorial (swab nasal).

Outra fonte adicional de dados foi o e-SUS Notifica, denominado em seu lançamento como e-SUS VE, ferramenta de registro de notificação de casos suspeitos e confirmados de COVID-19. Resultados dos testes laboratoriais de diagnóstico são registrados no sistema, assim como o desfecho dos casos.

Para os dados referentes à base geográfica do estado foi utilizada a malha digital disponibilizada pelo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Todos os arquivos foram padronizados com o Sistema de Coordenada Geográfica SIRGAS-2000, sistema de referência geocêntrico unificado para as Américas. Para a análise da distribuição espacial foram geocodificados todos os casos combinados com as camadas de polígono e ponto no nível da cidade usando o software QGIS 3. 8. Os municípios foram usados como unidade geográfica de análise.

Foram selecionados os casos confirmados laboratorialmente ou por critérios clínicos conforme definição estabelecida pelo Ministério da Saúde. Considerados casos confirmados aqueles por confirmação laboratorial com pesquisa de SARS-CoV-2 (RT-PCR ou pesquisa de antígenos) ou teste imunológicos através da pesquisa de anticorpos. Casos também podem ser confirmados, desde junho de 2020, por critérios clínicos (sintomas compatíveis associado a anosmia ou ageusia), por critério clínico-epidemiológico (histórico de contato com caso confirmado para COVID-19 nos últimos 14 dias) ou por critério clínico-imagem (sintomas compatíveis associado a imagem sugestiva de infecção viral na tomografia).

Para atender aos objetivos do primeiro artigo foram utilizados os dados públicos da base de dados do SIVEP-Gripe e e-SUS-NOTIFICA, disponibilizada pela Secretaria de Estado de Saúde do Mato Grosso do Sul por meio de uma planilha unificada (microdados do boletim epidemiológico estadual), em que constam as seguintes variáveis: dados demográficos (raça, sexo, idade e município de residência), tipo de teste laboratorial para confirmação do diagnóstico (RT-PCR, testes rápidos de antígeno ou anticorpo), presença de comorbidades, dados de hospitalização (se foi internado em UTI, Local de internação) e evolução final (cura ou óbito).

Para o 2º manuscrito foi utilizado dados do SIVEP-Gripe identificados disponibilizado pela Secretaria de Estado da Saúde cumpridas as etapas éticas necessárias. A ficha de notificação do SIVEP-Gripe com as variáveis está incluída no Anexo A. No período estudado, foram registrados 35.766 registros como casos confirmados de COVID-19, sendo 508 indígenas com classificação final registrada. Os indígenas com 18 anos ou mais foram 484, com 175

óbitos. O banco de dados original continha 197 variáveis, sendo 75 categóricas. A etapa de pré-análise dos dados avaliou os dados originais para transformá-los em um formato adequado, por meio da recodificação das variáveis, manipulação dos dados faltantes e qualificação das variáveis categóricas de interesse. As variáveis categóricas selecionadas (9) foram sexo, faixa etária, etnia, escolaridade, tipo de hospital (público, privado e filantrópico), distância do município de origem ao município de internação, região do estado (norte e sul), presença de comorbidades e desfecho (cura ou óbito). A idade foi categorizada em 3 grupos: 18 a 39 anos, 40 a 64 anos e maior ou igual a 65 anos. As principais variáveis com dados faltantes foram cor da pele (124 registros faltantes) e escolaridade (239 registros faltantes). A escolaridade foi categorizada em não alfabetizados, ensino fundamental, ensino médio e nível superior. Os estabelecimentos destinados à internação (hospitais) foram categorizados em três tipos: públicos, privados e filantrópicos. Dentro da categoria pública, a classificação posterior foi baseada na esfera governamental específica responsável por sua gestão, ou seja, municipal, estadual ou federal. Para determinar a distância entre a residência e o hospital utilizou-se o município de residência e o município do hospital em quatro categorias de distância (0-50 km, 51-100 km, 101-150 km e > 150 km) com base na distância em quilômetros. Considerando os municípios que possuem áreas indígenas no estado e com base no acesso aos serviços de saúde nesses locais o estado foi categorizado em duas regiões, norte e sul.

A seleção das variáveis deu-se após a revisão da literatura no contexto da saúde indígena e as devidas perguntas e hipóteses da pesquisa realizada. O mapa teórico conceitual (Figura 8) envolve os fatores relacionados com o desfecho da COVID-19 e o impacto destes sobre a população indígena do Mato Grosso do Sul.

Figura 8 - Modelo teórico conceitual dos principais fatores influenciadores no desfecho da COVID-19 nos povos indígenas do Mato Grosso do Sul



Fonte: Elaboração própria.

4.3 ABORDAGEM METODOLÓGICA

Para atender os objetivos do primeiro artigo utilizou-se análise exploratória dos dados por meio de técnicas gráficas simples que permitiram explorar comportamentos e padrões relevantes; favoreceram a compreensão das estatísticas-resumo e dos testes estatísticos e delineamento de hipóteses a respeito da estrutura do tema em estudo. Os resultados de variáveis categóricas foram expressos por tabelas de frequências e de variáveis quantitativas expressas por medidas-resumo (média, mediana, mínimo, máximo, intervalo interquartilico e desvio-padrão).

A incidência de COVID-19 por município foi calculada como a razão entre o número absoluto de casos e a população residente no município, multiplicado por 100.000. Os dados da população residente por município correspondem às estimativas do Tribunal de Contas da União (TCU) para 2020, com base nos dados censitários do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística de 2010. A população indígena estimada por município teve como base a Secretaria Especial de Saúde Indígena. A curva epidêmica dos casos de COVID-19 foi obtida com base na variação diária absoluta dos novos casos, na média móvel de 7 dias e nos casos acumulados no período.

A análise descritiva incluiu análise de frequência e intervalos de confiança de 95% para variáveis categóricas, e o teste qui-quadrado foi usado para comparar as diferenças entre os

grupos quando apropriado. As análises foram realizadas no software R versão 4.0.2. A distribuição espacial foi analisada e processada em ambiente SIG (QGIS versão 3.8), com malhas e pontos vetoriais que consideram municípios com casos confirmados e incidência superior a 5.000 casos por 100.000 habitantes na população indígena. A malha digital dos 79 municípios foi obtida do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

Para atender os objetivos do segundo artigo foi utilizada a análise de correspondência é uma técnica de análise multivariada que busca identificar e explorar associações entre variáveis categóricas em um conjunto de dados. Possibilita visualizar graficamente as relações entre categorias das variáveis, para reduzir dimensionalidade com a identificação de grupos com padrões iguais.

A análise de correspondência é uma técnica estatística que busca identificar e explorar associações entre variáveis categóricas em um conjunto de dados. Essa técnica é amplamente utilizada em diversos campos para analisar a relação entre diferentes categorias e revelar padrões nos dados nem sempre perceptíveis em outras técnicas. Ela pode sugerir dimensões e relacionamentos inesperados na tradição da análise exploratória de dados, uma vez que seus resultados podem ser vistos analiticamente e visualmente (Beh; Lombardo, 2019; Greenacre, 1992, 2010).

Uma das principais características da análise de correspondência é sua capacidade de representar visualmente as associações entre as categorias em um gráfico bidimensional. Esta exibição gráfica produz duas exibições duplas cujas geometrias de linha e coluna têm interpretações semelhantes. Isso facilita a análise para detectar diferentes relacionamentos e permite uma compreensão intuitiva e clara dos padrões presentes nos dados, facilitando a interpretação dos resultados (Greenacre, 1992, 2002, 2010).

A análise de correspondência é uma técnica exploratória e descritiva, ou seja, ela busca identificar padrões nos dados, mas não estabelece relações de causalidade. É uma ferramenta poderosa para explorar associações entre variáveis e fornecer medidas estatísticas relevantes para contribuir para um melhor entendimento dos fenômenos estudados (Husson; Le; Pagès, 2017).

A análise de correspondência tem várias características que a distinguem de outras técnicas de análise de dados. O tratamento multivariado dos dados por meio de múltiplas variáveis categóricas é uma característica importante da análise de correspondência. Essa natureza multivariada tem a vantagem de revelar relacionamentos que podem ocorrer durante uma série de comparações de pares de variáveis. Ela funciona de forma eficaz para grande

matriz de dados, se as variáveis forem homogêneas e a estrutura da matriz de dados for desconhecida ou pouco compreendida.

Dentro do processo de análise de correspondência os dados são organizados em uma tabela de contingência, que apresenta a frequência de ocorrência de cada combinação de categorias. É então realizada a análise propriamente dita, onde são calculadas as coordenadas das categorias no espaço bidimensional, levando em consideração suas frequências e associações. Essas coordenadas são determinadas de forma a maximizar a distância entre as categorias, indicando a dissimilaridade entre elas (Greenacre; Blasius, 2006; Husson; Le; Pagès, 2017; Kamalja; Khangar, 2017; Roux; Rouanet, 2009).

A análise de correspondência múltipla (do inglês MCA – *multiple correspondence analysis*) é uma extensão da análise de correspondência e permite investigar o padrão de relacionamento de diversas variáveis dependentes categóricas. É a extensão multivariada da análise de correspondência simples para analisar tabelas contendo três ou mais variáveis. Trata-se de uma técnica de escala multivariada que transforma um conjunto de variáveis categóricas observadas em um conjunto menor de variáveis latentes e, portanto, é muitas vezes referido como análise de componentes principais com dados categóricos (Greenacre; Blasius, 2006; Roux; Rouanet, 2009). A MCA fornece autovalores e cargas fatoriais, mas sua ênfase está na representação geométrica de estruturas de dados. Objetos e variáveis (categorias de variáveis) são representados como pontos em um espaço euclidiano ponderado de baixa dimensão, de modo que a proximidade espacial de categorias ou indivíduos indica similaridade e vice-versa. O principal benefício é que ele é uma poderosa técnica estatística multivariada usada em conjuntos de dados grandes e complexos para analisar e representar graficamente dados categóricos multivariados (Barth, 2016).

Para descrever esta abordagem, considere uma tabela de contingência *multiway*, N , formada a partir da classificação cruzada de Q variáveis categóricas, X_1, X_2, \dots, X_Q que consistem em categorias J_1, J_2, \dots, J_Q respectivamente. Para nossa tabela de contingência, N , definimos o número total de categorias como $J = \sum_{q=1}^Q J_q$.

O primeiro passo para aplicar MCA a uma tabela de contingência Q -way é transformá-la na forma de uma matriz de duas vias. Uma das abordagens de codificação mais comumente implementadas para MCA é da codificação nítida. A codificação nítida é realizada de forma que um 0 ou 1 seja alocado para cada indivíduo com base se uma característica de uma variável é observada (1) ou não (0). Para nossa tabela de contingência Q -way, a matriz $n \times J$ Z_q é a matriz indicadora para q a variável. Esta é uma matriz de 0's e 1's; para cada linha existem $J_q - 1$

zeros para categorias onde a observação não foi feita, e um único 1 para a categoria observada. Assim, uma matriz superindicadora Z de tamanho $n \times J$ é formada pela concatenação das matrizes indicadoras Q de tal forma que: $Z = [Z_1 Z_2 \dots Z_Q]$.

Portanto, as frequências marginais de linha de Z são todas iguais a Q , e as frequências de coluna de Z são iguais às frequências marginais da tabela de contingência Q -way. O total de Z é, portanto, nQ . A matriz Z geralmente consiste em um grande número de linhas quando a amostra é muito grande. Para evitar esse problema, uma estratégia alternativa pode ser usada definindo e analisando a matriz de Burt (C). A matriz Burt é de tamanho $J \times J$ e é obtida diretamente da matriz indicadora Z tal que:

$$C = Z^T Z = \begin{pmatrix} Z_1^T Z_1 & Z_1^T Z_2 & \dots & Z_1^T Z_Q \\ Z_2^T Z_1 & Z_2^T Z_2 & \dots & Z_2^T Z_Q \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ Z_Q^T Z_1 & Z_Q^T Z_2 & \dots & Z_Q^T Z_Q \end{pmatrix} = n \begin{pmatrix} D_1 & P_{12} & \dots & P_{1Q} \\ P_{21} & D_2 & \dots & P_{2Q} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ P_{Q1} & P_{Q2} & \dots & D_Q \end{pmatrix}$$

onde, P_{12} , por exemplo, é a matriz bidirecional $I_1 \times I_2$ de proporções para a primeira variável e a segunda variável, e D_1 denota a matriz diagonal de proporções marginais para a primeira variável. Dada a natureza simétrica de C , uma autodecomposição pode ser realizada de modo que: $(D^C)^{-1} (P^C - r_q r_q^T) (D^C)^{-1} = (U^C) D_{\%}^C (U^C)^T$, onde $(U^C) D_{\%}^C (U^C)^T = I$, $P^C = \frac{1}{Q_2 N} C$,

$$D^C = \frac{1}{n} \text{diag}(C).$$

A interpretação dos resultados do MCA envolve a análise da posição e proximidade das categorias no biplot. Categorias que estão localizadas próximas umas das outras são altamente correlacionadas, enquanto aquelas posicionadas mais distantes são menos relacionadas. Além disso, a contribuição de cada variável para os componentes principais pode ser examinada para entender a influência de variáveis específicas na estrutura geral dos dados.

A MCA encontrou aplicações em vários campos, como pesquisa de mercado, ciências sociais, biomédico e mineração de texto. As vantagens incluem sua capacidade de lidar com grandes conjuntos de dados com várias variáveis categóricas, fornecendo uma visão abrangente da estrutura de dados. Também permite a identificação de *outliers* e facilita a exploração de relações complexas.

4.4 ASPECTOS ÉTICOS

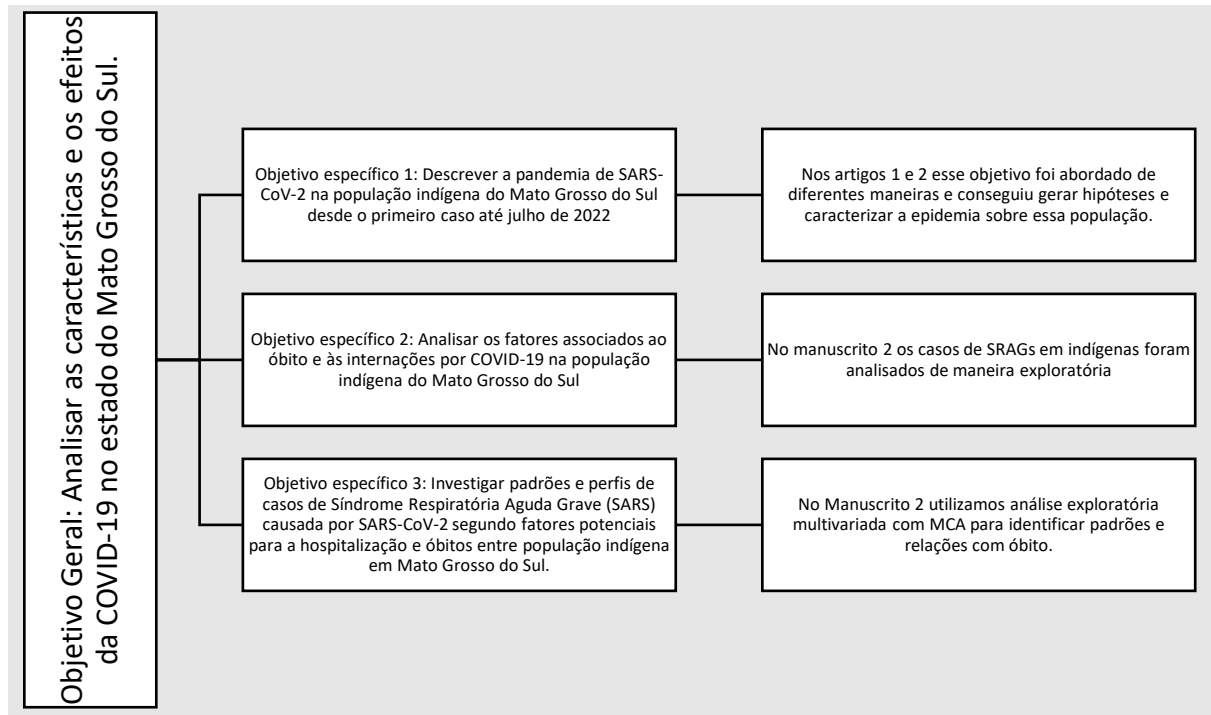
Para atender os objetivos do primeiro artigo foram utilizados dados secundários de acesso irrestrito e que não identifica grupos populacionais ou indivíduos. A Resolução 466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde estabelece que nestes casos não é necessário apreciação por parte do Sistema CEP-CONEP.

Para atender os objetivos estabelecidos no segundo artigo, o projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da ENSP e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), CAAE número 54030321.0.0000.5240 (parecer substanciado do CEP 5.518.335 e CONEP 5.580.966).

5 RESULTADOS

Os resultados dos diferentes processos analíticos desta tese estão apresentados em formato de dois artigos baseados nos objetivos geral e específicos conforme a Figura 9.

Figura 9 - Resultados das análises realizadas baseadas nos objetivos específicos da tese



Fonte: Elaboração própria.

5.1 ARTIGO 1

O artigo foi publicado na Revista Brasileira de Medicina Tropical no link: <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202264069> e o original está no anexo B.

The first year of the COVID-19 pandemic in an indigenous population in Brazil: an epidemiological study

ABSTRACT

This cross-sectional observational study that describes the epidemiological data of the first year of the COVID-19 pandemic in the state of Mato Grosso do Sul, aimed to demonstrate the differences between indigenous and non-indigenous populations, characterize confirmed cases of COVID-19 according to risk factors related to ethnicity, comorbidities and their evolution and to verify the challenges in facing the disease in Brazil. SIVEP-Gripe and E-SUS-VE, a nationwide surveillance database in Brazil, from March 2020 to March 2021 in Mato Grosso do Sul state, were used to compare survivors and non-survivors from indigenous and non-indigenous populations and the epidemiological incidence curves of these populations. A total of 176,478, including 5,299 indigenous people, were confirmed. Among the indigenous population, 52.5% (confidence interval [CI] 51.2–53.9) were women, 38% (CI 36.7–39.4) were 20–39 years old, 56.7% were diagnosed by rapid antibody tests, 12.3% (CI 95%:11.5–13.2) had at least one comorbidity, and 5.3% (CI 95%:4.7–5.9) were hospitalized. In the non-indigenous patients, 56.8% were confirmed using RT-PCR, 4.4% (CI 95%:4.3–4.5) had at least one comorbidity, and 8.0% (CI 95%:7.9–8.2) were hospitalized. The majority of non-survivors were ≥ 60 years old (65.1% indigenous vs. 74.1% non-indigenous). The mortality in indigenous people was more than three times higher (11% vs. 2.9%). Indigenous people had a lower proportion of RT-PCR diagnoses; deaths were more frequent in younger patients and were less likely to be admitted to hospital. Mass vaccination may have controlled the incidence and mortality associated with COVID-19 in this population during the period of increased viral circulation.

Keywords: Health of Indigenous Peoples, Epidemiology, Coronavirus Infections.

INTRODUCTION

Indigenous populations in Brazil experience a disproportionate burden of disease due to geographical and socioeconomic factors and poorer social determinants of health than non-indigenous people ¹. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has raised great concerns about the increased risk of mortality in indigenous people. The spread of the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) in indigenous communities has exposed a failing health system, involving challenges with access to health services, social distancing, effective communication, and social support ²⁻⁴. Data on the conduct and effects of pandemics on indigenous people are scarce. Thus, assessing the impact of this disease on this population is urgently needed.

The state of Mato Grosso do Sul, located in the south of the Central-West region of Brazil, is home to the second largest indigenous population in the country. Bordering Paraguay and Bolivia, with a population of approximately 2.8 million inhabitants and great ethnic diversity, the state presents major challenges for health surveillance. Indigenous villages are located close to urban areas, where social and commercial relations with non-indigenous people can expedite the spread of COVID-19 in indigenous territories. Therefore, it is expected that the epidemiology of the disease in indigenous and non-indigenous people will follow similar patterns owing to their geographical proximity and unrestricted contact ⁴.

Brazil has one of the worst responses to the COVID-19 pandemic worldwide ⁵⁻⁷. Non-pharmaceutical interventions, such as testing all suspected cases, physical distancing measures, income support for households affected by COVID-19, and associated interventions (especially for more vulnerable populations as indigenous), have not been widely adopted ⁸⁻¹⁰. In the period up to March 2021, the cumulative incidence rate of COVID-19 in Brazil was 6,117.2 cases per 100,000 inhabitants, and the cumulative mortality rate was 155.9 deaths per 100,000 inhabitants. In the same period, the incidence rate in the indigenous population was 515.9 per 100,000 inhabitants, and the mortality rate was 11.1 per 100,000 inhabitants.

Owing to a shortage of vaccines, the immunization plan proposed by the Ministry of Health of Brazil consists of four phases based on priority groups, with indigenous people living in villages included in phase one (indigenous people living in cities were not included). At this phase, two doses of the CoronaVac vaccine (Sinovac Life Sciences, Beijing, China) have been offered to all indigenous adults over 18 years of age since January 2021.

This cross-sectional observational study that describes the epidemiological data of the first year of the COVID-19 pandemic in the state of Mato Grosso do Sul, aimed to demonstrate the differences between indigenous and non-indigenous populations, characterize confirmed

cases of COVID-19 according to risk factors related to ethnicity, comorbidities and their evolution and to verify the challenges in facing the disease in Brazil.

MATERIALS AND METHODS

Study setting and population

We performed a cross-sectional observational study of COVID-19 in indigenous and non-indigenous patients from Mato Grosso do Sul state in the Central-West Region of Brazil, with a population of approximately 2.8 million people. It has the second largest indigenous population in Brazil, consisting of 80,841 people. The main ethnicities of this population include Guarani-Kaiowá, Terena, and Guarani-Nhandeva, representing 96% of the indigenous population of the state ¹¹.

We did a retrospective analysis between March 1, 2020, and March 31, 2021, of all COVID-19 cases registered in the Influenza Epidemiological Surveillance Information System, SIVEP-Gripe (Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe), and E-SUS Epidemiological Surveillance (E-SUS Vigilância Epidemiológica - E-SUS-VE), a nationwide surveillance database used to monitor COVID-19 infections in Brazil. We accessed the data through the Health Department of the State of Mato Grosso do Sul, which checks notifications daily, excludes incomplete and duplicate data, and provides anonymized organized data.

All cases who had their ethnicity recorded in the dataset were included in this study. Cases confirmed by laboratory or clinical criteria, as defined by the Ministry of Health, were selected ¹². This study was approved by the National Research Ethics Commission and the National Research Ethics Commission of the affiliated institution (number 4.311.712). Patients with laboratory confirmation for SARS-CoV-2 screening (reverse transcriptase-polymerase chain reaction [RT-PCR] or antigen screening) or immunological testing through antibody screening (before the vaccination period) were considered confirmed cases.

Data collection and study variables

COVID-19 incidence by municipality was calculated as the ratio between the absolute number of cases and the resident population in the municipality multiplied by 100,000. Data on the resident population by municipality correspond to the estimates by the Federal Accounts Court (TCU) for 2020, based on census data from the Brazilian Institute of Geography and Statistics in 2010 ¹³. The indigenous population estimated by municipality was based on the Special Secretary of Indigenous Health population data ¹¹.

Demographic data (ethnicity, sex, age, and city of residence), laboratory test results (RT-PCR and rapid tests), comorbidities, patient hospitalization, and clinical outcomes were evaluated. Data from indigenous and non-indigenous populations were evaluated separately.

Statistical analysis

Descriptive analysis included frequency analysis (%) and 95% confidence intervals for categorical variables, and the chi-square test was used to compare differences between groups where appropriate. The R Statistic (version 4.0 Windows, USA) was used for all the calculation. Spatial distribution was analyzed and processed in the GIS environment (QGIS version 3.8 Open Source, Geospatial Foundation Project), with meshes and vector points that considered municipalities with confirmed cases and incidence higher than 5,000 cases per 100,000 inhabitants in the indigenous population. The epidemic curve of COVID-19 cases was obtained based on the absolute daily variation of the new cases, 7-day moving average, and cumulative cases during the period. The digital mesh of the 79 municipalities was obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics ¹⁴.

RESULTS

During the study period, 671,616 records were registered in the SIVEP-Gripe and e-SUS-VE datasets. Of these, 198,109 were COVID-19-confirmed cases and 176,478 had their ethnicity recorded, including 5,299 indigenous people (Fig 1).

The global incidence per 100,000 inhabitants was similar between the indigenous and non-indigenous populations (6617 and 6543, respectively) (Fig. 2A). However, in the north central regions of the state, the incidence in some cities was up to seven times higher among indigenous people, such as Anastácio (18,290 vs. 4,884), Aquidauana (17,085 vs. 5,731), Dois Irmão do Buriti (23,261 vs. 3,322), and Sidrolândia (25,897 vs. 5,832) (Fig 2B).

Profile of COVID-19 cases

In the indigenous population, 52.5% (CI 95%:51.2–53.9) of COVID-19-confirmed cases were women, and 38% (CI 95%:36.7–39.4) were aged between 20 and 39 years, with an average age of 32 years. Regarding diagnostic tests, 56.7% of indigenous individuals were confirmed by rapid antibody tests, whereas in non-indigenous individuals, 56.8% were confirmed by RT-PCR. Among indigenous people, 12.3% (CI 95%:11.5–13.2) had at least one comorbidity, whereas 4.4% (CI 95%:4.3–4.5) of non-indigenous people had at least one comorbidity. In the indigenous population, 5.3% (CI 95%:4.7–5.9) of the cases were hospitalized, while it was 8.0% (CI 95%:7.9–8.2) in the non-indigenous population. The case fatality rates were 2% (CI 95%:1.7–2.5) and 2.2% (CI 95%:2.1–2.3) in the indigenous and non-indigenous populations, respectively (Table 1).

Profile of non-survivors for COVID-19

Regarding indigenous non-survivors, 56.9% of the deaths occurred among men, 65.1% were ≥ 60 years old, and 14.7% had at least one comorbidity. Furthermore, indigenous people had a higher prevalence of diabetes mellitus (31.8% vs. 24.6%) and chronic kidney disease (6.8% vs. 3.5%). In the non-indigenous population, 54.1% were men, 74.1% were aged ≥ 60 years, and 30% had at least one comorbidity (Table 2). The most prevalent comorbidities were cardiovascular diseases (29.4%), diabetes mellitus (24.1%), and obesity (8%). Non-indigenous people had a higher prevalence of cardiovascular disease (24.6% vs. 18.5%) and obesity (8% vs. 6.5%). The number of deaths in a non-hospital setting was more than three times higher among indigenous people (11% vs. 2.9%) (Table 2), with the most prevalent comorbidities being cardiovascular disease (29.4%), diabetes mellitus (24.1%), and obesity (8%). Indigenous individuals had a higher proportion of diabetes mellitus (31.8% vs. 24.6%) and chronic kidney disease (6.8% vs. 3.5%). Cardiovascular disease (24.6% vs. 18.5%) and obesity (8% vs. 6.5%) were more prevalent among non-indigenous populations.

Cumulative cases

The curves for indigenous and non-indigenous populations exhibited heterogeneous behavior. The highest incidence in indigenous people occurred from July to September 2020, with no further increase in incidence during that period. The acceleration (highest period) of the curve in non-indigenous people was from November 2020 to March 2021, and was not accompanied by any increase in the incidence, making it relatively stable (Fig 3).

DISCUSSION

The COVID-19 pandemic has highlighted social vulnerability and inadequate healthcare services in Brazilian indigenous communities, with high incidence and mortality rates in these populations, and we evaluated these vulnerabilities within the second largest indigenous population in Brazil. Our data demonstrated the evolution of the COVID-19 pandemic in its first year among ethnically distinct populations in Mato Grosso do Sul, Brazil, which is home to the second largest indigenous population in the country. Although the global incidence of the disease per 100,000 inhabitants was similar, we found significant regional variations in the incidence and epidemiological curves between the indigenous and non-indigenous populations.

Our data showed a heterogeneous distribution of incidence and mortality among indigenous people in the state. We hypothesized that the healthcare characteristics differ for each region. Furthermore, there may be differences in the characteristics of indigenous populations in the northern and southern regions. Indigenous people have more individuals

under 15 years old and fewer elderly individuals than the overall population ¹¹. This may partially explain why a greater number of younger indigenous patients tested positive.

The pandemic may disproportionately affect people from minority ethnic communities including indigenous populations ¹⁵⁻¹⁷. Indigenous people had more missing data regarding comorbidities and hospitalizations. Therefore, improving the quality and completeness of the data across health and administrative datasets is essential for building a complete picture of ethnic disparities.

In our study, the indigenous cases had a lower proportion of diagnostic tests by RT-PCR, and the non-survivors were less likely to be admitted to a hospital compared to the non-indigenous population. We also identified three times more deaths in a non-hospital setting among indigenous people (11% vs. 2.9%). These disparities may also be reflected in other determinants, such as access to healthcare. Socioeconomic determinants are directly related to access to COVID-19 tests, which may explain the difference in testing between indigenous and non-indigenous people ^{18,19}.

The Brazilian COVID-19 epidemic highlights the non-equitable access to COVID-19 diagnostics as a factor that potentially contributes to the sustained spread of the virus. The lack of investment in RT-PCR, geographical barriers, and ease of access using point-of-care tests can justify the use of rapid antibody tests, even though the gold standard for diagnosing COVID-19 is RT-PCR ¹⁸. Although antibody-based tests are appropriate for surveillance studies, they cannot be used to identify acute cases (transmitters) ²⁰.

Some studies have shown that COVID-19-associated hospitalization rates have been higher among men than among women ^{21,22}, with the former having higher mortality rates ^{23,24}. Similar to our findings, although the number of women diagnosed with COVID-19 was higher, more men died from the disease in both populations studied. The case fatality rate of COVID-19 was 2.05 and 2.19 per 100,000 people for the indigenous and non-indigenous populations, respectively. Previous data have shown the worst disease lethality in indigenous people ^{3,25,26}, though this may have changed due to the decrease in the number of cases and deaths after vaccination. In addition, our assessment covered indigenous peoples from remote and urban areas, failing to differentiate indicators related to spatial localization.

Brazilian states, including Mato Grosso do Sul, saw a further significant increase in cases of COVID-19 as of December 2020, which was termed the "second wave." The new Brazilian SARS-CoV-2 variant, "Gamma," has quickly become predominant in the country and was thought to be a large factor behind a massive second wave that has brought the country's death toll to the second highest in the world ²⁷. It was hypothesized that the SARS-CoV-2

variants circulating in the second wave might have higher inherent transmissibility than the pre-existing variants ^{28,29}.

Surprisingly, in our analyses, the indigenous population did not experience a significant increase in the number of cases and deaths when the non-indigenous population experienced the worst point of the pandemic. We hypothesized that mass vaccination of indigenous adults protected the population in time to face the second wave, given that no new non-pharmacological measures were implemented during that period.

In terms of vaccination rate, 70% of indigenous people received the first dose, and almost 53% had received the second dose (4 weeks between doses), as of March 2021. A recent study has shown that the CoronaVac vaccine is effective against the gamma variant ³⁰. Our study reinforces that the number of new infections can be controlled in a population with a vaccine coverage rate, even in a scenario of high circulation of a new variant of concern, gamma.

Despite the limitations intrinsic to the descriptive studies of secondary data, which may not reflect the reality in its entirety, we believe that this work fulfilled its purpose of generating hypotheses that should be confirmed with other methodological designs. In addition, the data included all patients who declared themselves to be indigenous, and not just those who resided in indigenous territories.

Regarding clinical data, comorbidities in cases of SARS-CoV-2 do not specify the type or degree of disease, as in cases of cardiovascular disease or kidney disease. In addition, we highlighted the disparities between ethnic minorities in their access to healthcare and the heterogeneous distribution between different municipalities. The indigenous population had a lower average age and fewer comorbidities, but a similar mortality rate as the non-indigenous population. The possible protective effect of the vaccine maintained a stable incidence rate during the worst moments of the pandemic in the state.

The control of the disease in a region with ethnic diversity and different access to healthcare services, with areas bordering two countries with different coping strategies, as well as the lack of coordination of the federal government for COVID-19 control, demonstrates the challenges that Brazilian states face. Our findings can be extrapolated to other regions and help to improve institutional health policies.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflicts of interest.

ETHICAL APPROVE

This study was approved by the National Research Ethics Commission and the National Research Ethics Commission of the Universidade Federal da Grande Dourados (number 4.311.712).

REFERENCES

1. Santos AP, Mazzeti CM, Franco MD, Santos NL, Conde WL, Leite MS, et al. Estado nutricional e condições ambientais e de saúde de crianças Pataxó, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2018;34:e00165817.
2. Santos RV, Pontes AL, Coimbra Jr CE. A “total social fact”: COVID-19 and indigenous peoples in Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2020;36:e00268220.
3. Cupertino GA, do Carmo Cupertino M, Gomes AP, Braga LM, Siqueira-Batista R. COVID-19 and Brazilian indigenous populations. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(2):609–12.
4. Simionatto S, Barbosa M, Marchioro SB. COVID-19 in Brazilian indigenous people: a new threat to old problems. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53.
5. Ferigato S, Fernandez M, Amorim M, Ambrogi I, Fernandes LM, Pacheco R. The Brazilian Government’s mistakes in responding to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2020;396(10263):1636.
6. Santos VS, Souza Araújo AA, de Oliveira JR, Quintans-Júnior LJ, Martins-Filho PR. COVID-19 mortality among Indigenous people in Brazil: a nationwide register-based study. *J Public Health*. 2021;43(2):e250–1
7. Ventura D, Reis R. The catastrophic Brazilian response to covid-19 may amount to a crime against humanity - The BMJ opin. 2021
8. Boschiero MN, Palamim CV, Ortega MM, Mauch RM, Marson FA. One year of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Brazil: a political and social overview. *Ann Glob Health*. 2021;87(1):44.
9. Candido DS, Claro IM, De Jesus JG, Souza WM, Moreira FR, Dellicour S, et al. Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil. *Science*. 2020;369(6508):1255–60.
10. Ortega F, Orsini M. Governing COVID-19 without government in Brazil: Ignorance, neoliberal authoritarianism, and the collapse of public health leadership. *Glob Public Health*. 2020;15(9):1257–77.
11. Brasil. Ministério da Saúde, DSEI-MS. Plano de contingência COVID-19/DSEI-MS. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. [cited 2021 Feb 9]. Available from: <http://ds.saudeindigena.icict.fiocruz.br/handle/bvs/1820>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica : emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019 – covid-19. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. [cited 2021 Aug 28]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt->

br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/guia-de-vigilancia-epidemiologica-covid-19/view

13. IBGE | Cidades@ | Mato Grosso do Sul | Panorama [Internet]. [cited 2021 Apr 15]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ms/panorama>
14. Portal de mapas do IBGE [Internet]. [cited 2021 Aug 2]. Disponível em: <https://portaldemapas.ibge.gov.br/portal.php#homepage>
15. Baqui P, Bica I, Marra V, Ercole A, van Der Schaar M. Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(8):e1018–26.
16. Mathur R, Rentsch CT, Morton CE, Hulme WJ, Schultze A, MacKenna B, et al. Ethnic differences in SARS-CoV-2 infection and COVID-19-related hospitalisation, intensive care unit admission, and death in 17 million adults in England: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet*. 2021;397(10286):1711–24.
17. Polidoro M, de Assis Mendonça F, Meneghel SN, Alves-Brito A, Gonçalves M, Bairros F, et al. Territories under siege: risks of the decimation of indigenous and Quilombolas peoples in the context of COVID-19 in South Brazil. *J Racial Ethn Health Disparities*. 2021;1–11.
18. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;324(8):782–93.
19. Cobre AD, Böger B, Fachi MM, Vilhena RD, Domingos EL, Tonin FS, et al. Risk factors associated with delay in diagnosis and mortality in patients with COVID-19 in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Ciênc Amp Saúde Coletiva*. 2020;25:4131–40.
20. Kameda K, Barbeitas MM, Caetano R, Löwy I, Oliveira AC, Corrêa MC, et al. Testing COVID-19 in Brazil: fragmented efforts and challenges to expand diagnostic capacity at the Brazilian Unified National Health System. *Cad Saúde Pública*. 2021;37:e00277420.
21. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966.
22. Garg S. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 2];69. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6915e3.htm>
23. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1372–9.
24. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.

25. Fellows M, Paye V, Alencar A, Nicácio M, Castro I, Coelho ME, et al. Under-reporting of COVID-19 cases among indigenous peoples in Brazil: a new expression of old inequalities. *Front Psychiatry*. 2021;12.
26. Jardim PD, Dias IM, Grande AJ, O'keeffe M, Dazzan P, Harding S, et al. COVID-19 experience among Brasil's indigenous people. *Rev Assoc Médica Bras*. 2020;66(7):861–3.
27. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. [cited 2021 Mar 4]. Available from: <https://covid19.who.int>
28. Sabino EC, Buss LF, Carvalho MP, Prete CA, Crispim MA, Fraiji NA, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet*. 2021;397(10273):452–5.
29. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DD, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 2021;372(6544):815–21.
30. Hitchings MD, Ranzani OT, Torres MS, de Oliveira SB, Almiron M, Said R, et al. Effectiveness of CoronaVac among healthcare workers in the setting of high SARS-CoV-2 Gamma variant transmission in Manaus, Brazil: a test-negative case-control study. *Lancet Reg Health – Am*. 2021;1:100025.

Table 1- Demographics, baseline characteristics, and clinical outcomes of the indigenous and non-indigenous patients with COVID-19 March 2020 to March 2021 in Mato Grosso do Sul State.

| | Indigenous (N=5.299) | % | CI | Non-Indigenous (N=171.179) | CI |
|-----------------------------|---------------------------------|----------|-----------|---------------------------------------|-----------|
| Sex | | | | | |
| Male | 2.515 | 4 | 46 | 79.587 | 46.3 |
| Female | 2.784 | 5 | 51 | 91.592 | 53.3 |
| Age | | | | | |
| 0–19 | 1.328 | 2 | 23 | 17.198 | 9.9 – |
| 20–39 | 2.015 | 3 | 36 | 74.052 | 43.0 |
| 40–59 | 1.312 | 2 | 23 | 56.676 | 32.9 |
| >=60 | 644 | 1 | 11 | 23.253 | 13.4 |
| Laboratorial testing | | | | | |
| IgM/IgG rapid tests | 3.003 | 5 | 55 | 68.399 | 39.7 |
| RT-PCR | 2.272 | 4 | 41 | 97.226 | 56.6 |
| Not informed | 24 | 0 | 0. | 5.534 | 3.2 - |
| Comorbidities | | | | | |
| Only one | 653 | 1 | 11 | 7.502 | 4.3 – |
| Two | 132 | 2 | 2. | 1.855 | 1.0 – |
| More than two | 65 | 1 | 1. | 1.098 | 0.60 |
| Not informed | 4.447 | 8 | 83 | 160.676 | 93.7 |
| Hospital admission | 281 | 5 | 4. | 13.786 | 7.9 – |
| Died | 109 | | 1.7– | 3.752 | 2.1 - |

COVID-19: coronavirus disease 2019, RT-PCR: reverse-transcriptase polymerase chain reaction.

FIGURES AND LEGENDS

Figure 1. Flowchart of SIVEP-GRIPE/ e-SUS-VE data used in this study.

SIVEP Gripe: Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe, e-SUS-VE: E-SUS Vigilância Epidemiológica.

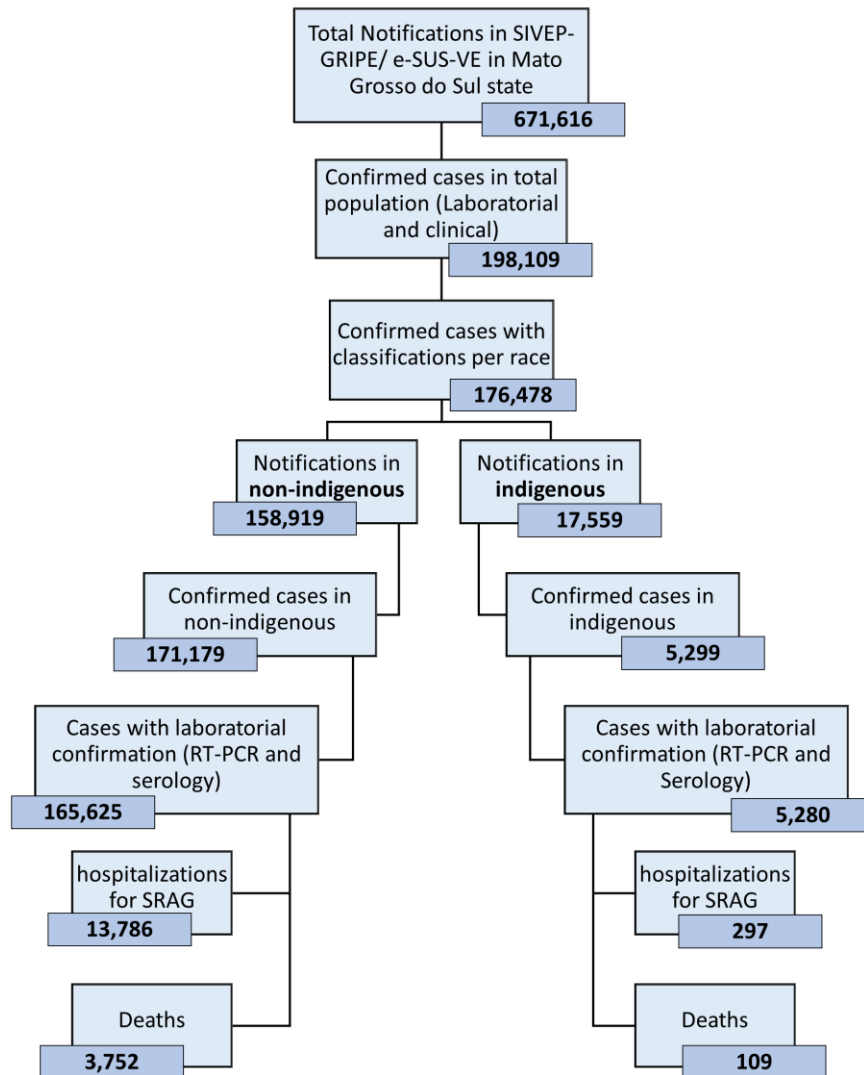


Figure 2. Distribution of COVID-19 cases. (A) Proportional spatial distribution of incidence due to COVID-19 in the indigenous and non-indigenous populations. (B) Distribution of the incidence of COVID-19-confirmed cases in the indigenous population by municipality. COVID-19: coronavirus disease 2019.

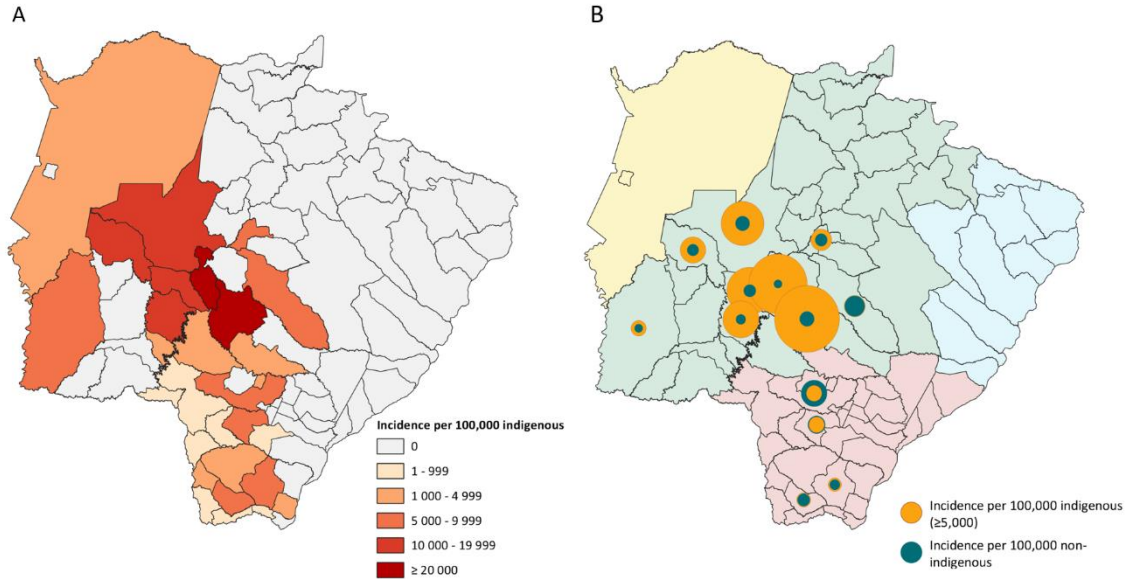
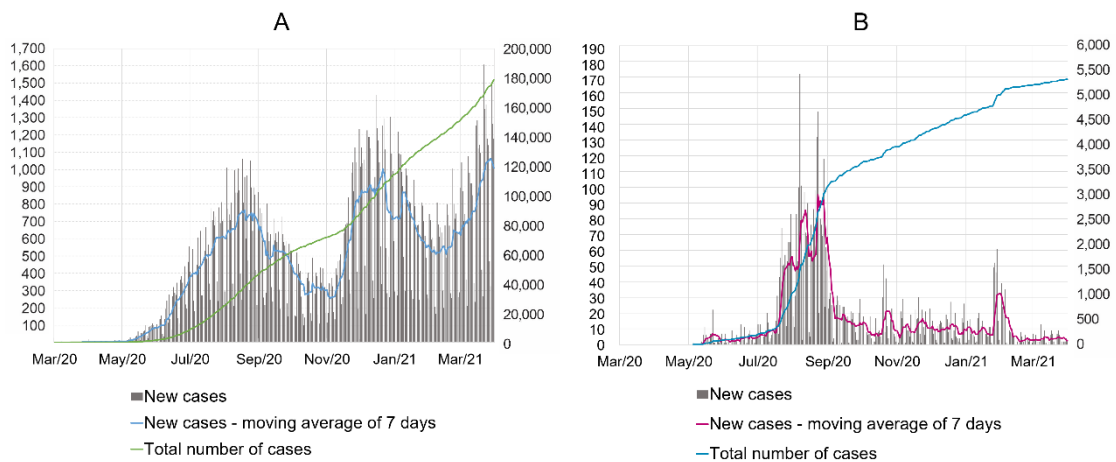


Figure 3. Total number of daily recordings of confirmed new COVID-19 cases for one-year, cumulative cases, and moving average of 7 days in the non-indigenous (A), and indigenous (B) population from the Mato Grosso do Sul state.



SUPPLEMENTARY

Figure 1. Mortality in the indigenous population by municipality.

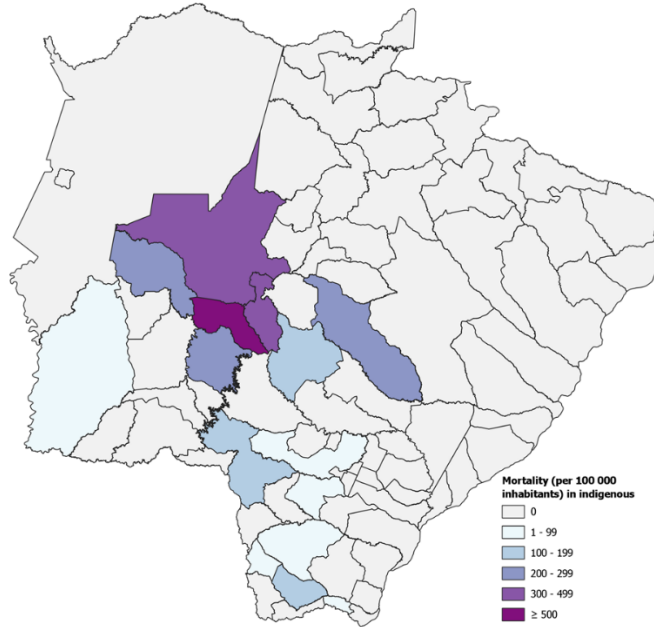
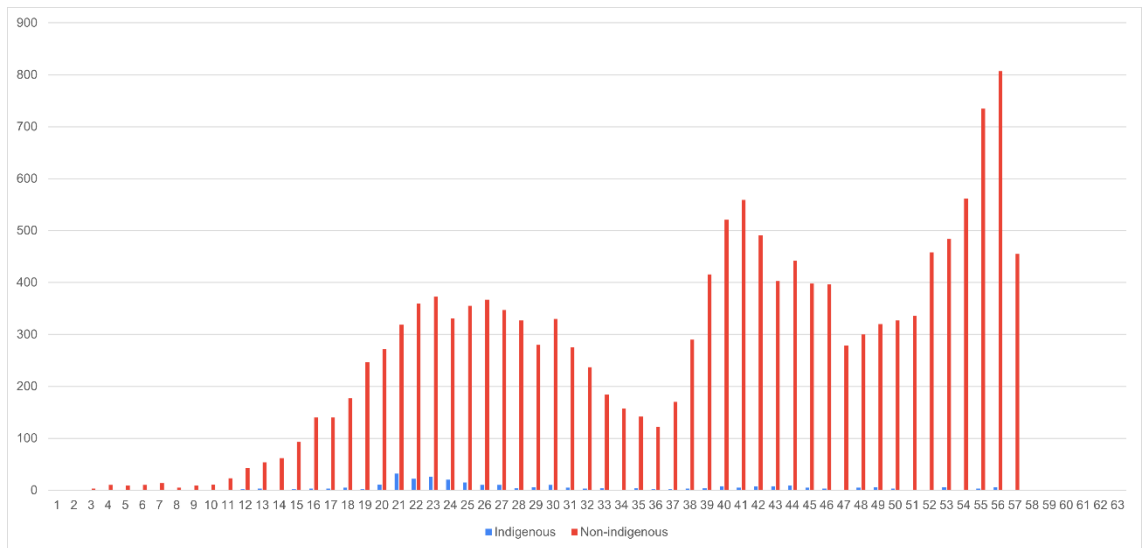


Figure 2. Number of COVID-19 hospitalized patients in the indigenous and non-indigenous populations by week.



5.2 ARTIGO 2

Title: Analyzing severe cases of COVID-19 in an indigenous population: a multiple correspondence analysis approach.

Authors: Mariana Garcia Croda, Débora Dupas Gonçalves do Nascimento, Oswaldo Gonçalves Cruz, Enirtes Caetano Prates Melo.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has posed significant challenges to global public health, particularly affecting vulnerable populations such as indigenous communities. This article presents a comprehensive analysis of severe cases of COVID-19 within a large indigenous population in Mato Grosso do Sul, Brazil, employing a multiple correspondence analysis approach.

The study sample consisted of 484 indigenous people with severe cases of COVID-19. We collected demographic and health care information and clinical variables to understand the interactions between these factors and severe disease outcomes.

Our findings reveal distinct patterns and associations between demographic characteristics and health care access among severe cases. The MCA highlighted the influence of age ≥ 65 years, state hospital government and hospital distance in adverse outcomes. We have also observed the impact of pre-existing health conditions and ethnic characteristics on the outcome.

This study emphasizes the importance of understanding the specific factors and disease patterns within indigenous populations to develop tailored public health interventions. By employing an MCA approach, we provide valuable insights into the complex interactions between various factors contributing to severe cases of COVID-19 and methodologies for epidemiological studies in these populations.

Keywords: Health of Indigenous Peoples, Epidemiology, Coronavirus Infections, Multiple correspondence analysis.

INTRODUCTION

The COVID-19 pandemic has significantly impacted populations worldwide, and indigenous communities have faced unique challenges in mitigating the spread and managing the consequences of the virus (1–5). The impact of COVID-19 on indigenous populations can vary depending on factors such as geographic location, socioeconomic conditions and quality and access to healthcare (6–13).

Brazil has a significant indigenous population with diverse cultures and languages in different areas of the country, ranging from urban indigenous villages to isolated peoples in areas with little geographical access. This makes Brazil one of the most ethnically diverse countries in the world, totaling around 900,000 indigenous people or 0.4% of Brazil's population, and more than 300 indigenous ethnic and 274 languages (14,15).

Indigenous peoples in Brazil have faced historical and ongoing challenges, including land rights issues, social inequality, poverty, discrimination, and threats to their cultural heritage (16–19). Recognizing the significance of the matter, the Brazilian Constitution acknowledges the entitlement of indigenous individuals to healthcare, and explicitly assigns the responsibility of its provision to the government. The Special Secretariat for Indigenous Health (SESAI), which operates under the Ministry of Health, is entrusted with delivering primary healthcare services tailored to the distinctive requisites and cultural milieu of indigenous communities (20–23). Specialized services and hospitalization fall within the purview of the comprehensive healthcare network catering to both indigenous and non-indigenous populations. However, the COVID-19 pandemic has exposed health deficiencies to indigenous peoples and the reality is that many indigenous communities still face inadequate access to healthcare services (2,24).

The rapid spread of the virus among indigenous communities has resulted in a significant increase in cases and deaths. Several factors, including overcrowding, geographic barriers, impossibility of non-pharmacological measures to contain the disease, and lack of intensive care beds, demonstrated the vulnerability of indigenous populations to the virus in Brazil. However, obtaining reliable and comprehensive data on COVID-19 death rates among the indigenous population remains a major challenge. The availability and accuracy of such data often exhibit regional disparities, relying primarily on secondary sources such as government health databases and non-governmental institutions (1,25–27).

In Brazil the Ministry of Health provided a public website where they published the latest information, including case counts, hospitalizations, and vaccination data about COVID-

19 (28). They also provided downloadable datasets for researchers interested in analyzing the data further. However, data from indigenous primary health are produced in a different system from those used for the general population. SESAI had a different database and little public disclosure of data (27,29). In this way, the use of data on hospitalizations and deaths has been widely used because they are more reliable for analyzing cases of severe COVID-19 in indigenous people.

The COVID-19 pandemic has highlighted the crucial role of public databases in managing and responding to such global health crises (30). Public databases, particularly those containing accurate and up-to-date information on cases, testing, vaccinations, and other relevant data, play a vital role in tracking the spread of the virus, monitoring its impact on public health, and guiding decision-making at various levels. Secondary databases also are increasingly being utilized in various scientific purposes by offering the possibility for large-scale data analysis and replication studies (31).

Analyzing large and complex databases involves challenges that require integrated analysis techniques. Exploratory analysis serves as a fundamental tool in tackling this challenge by leveraging various statistical and visualization techniques to facilitate data comprehension, hypothesis generation, and further analysis (32).

This study's objective was to explore categorical variables from a large complex dataset for cases of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) caused by SARS-CoV-2. Multiple Correspondence Analysis (MCA) was used to explore patterns and identify potential factors contributing to hospitalization and death from COVID-19 in a large indigenous population in the state of Mato Grosso do Sul, Brazil.

MATERIALS AND METHODS

Study setting and population.

This cross-sectional study analyzed the National Influenza Epidemiological Surveillance Information System (*Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe - SIVEP-Gripe*) nominal dataset to identify hospitalized indigenous people presenting SARS due to SARS-CoV-2, notified from February 26th 2020 (the first reported case of COVID-19 in Brazil) to July 31, 2022, in Mato Grosso do Sul state in Brazil.

Mato Grosso do Sul has a large indigenous population, consisting of 80,841 people. The main ethnicities of this population include the Guarani-Kaiowá, Terena, and Guarani-Nhandeva, representing 96% of the indigenous population of the state.

All adult patients (≥ 18 years) classified with SARS due to COVID-19 (cases confirmed by laboratory or clinical criteria, as defined by the Ministry of Health (33)), recorded as indigenous in the dataset were included in this study. Patients with SARS due to other etiologies and notification forms with no outcome of the case were excluded.

The study was approved by the National Research Ethics Commission (No. 5.580.966).

Data Analyses

During the study period, 35,766 records were registered as COVID-19-confirmed cases, 508 were indigenous people and had final classification recorded. Indigenous people aged ≥ 18 years were 484 and 175 deaths (Fig 1). The original database had 197 variables, 75 of which were categorical. The data pre-analysis stage evaluated the original data to transform them into an appropriate format, through variable recoding, manipulation of missing data and qualification of the categorical variables of interest (based on an extensive review of the literature). The final database for MCA analysis had 12 duly factored variables.

MCA was used to evaluate the relationships between the main categorical variables. Afterwards, the dimensions with the greatest data variability were evaluated and the set of variables that best demonstrated the relationships between the data were selected. The variables city of residence, name of hospital and city of hospitalization was excluded. The categorical variables selected was sex, age group, ethnicity, level of education, type of hospital (public, private and philanthropic), distance from the city of origin to the city of hospitalization, region of the state (north and south), presence of comorbidities and outcome (dead or alive). Age was categorized into 3 groups: 18 to 39 years, 40 to 64 years and greater than or equal to 65 years. The main variables with missing data were ethnicity (124 missing records) and level of education (239 missing records), both were grouped as “no information”. Level of education was categorized in non-literate, primary school, secondary school and college degree. The facilities designated for hospitalization, referred to as hospitals in this context, were categorized into three distinct types: public, private, and philanthropic. Within the public category, further classification was based on the specific governmental sphere responsible for their management, namely municipal, state, or federal. In order to determine the distance between the residence and the hospital, we examined and classified the municipality of residence and the municipality of the hospital into four distance categories (0-50 km, 51-100 km, 101-150 km, and > 150 km) based on the distance in kilometers. Considering the municipalities that have indigenous areas in the state and based on access to health services in these places, we categorize the state into

two regions, north and south. In order to improve the clarity of the MCA plots, we made modifications to the variable and categories names.

We chose to use Multiple Correspondence Analysis (MCA) due to its ability to identify patterns and relationships between several categorical variables and visualize them through graphs (37). MCA is a multivariate statistical method that enables the exploration of relationships between multiple categorical variables in a multidimensional space. It is particularly useful when dealing with large datasets, enabling researchers to identify patterns, assess similarities, and visualize the relationships among the variables (38,39).

MCA converts the categorical data into a geometric representation, where the categories are plotted in a multidimensional space. It reduces the dimensionality of the data by creating a smaller number of synthetic variables, known as principal components, derived from eigenvalue decomposition of the association matrix. These components capture the most significant sources of variation in the dataset and can be plotted on a biplot, where the position of each category reflects its relationship with other categories and variables. This graphical representation aids in interpreting the associations and identifying clusters or groups of similar categories (37,38,40).

The statistical software R (R version 4.2.2) was used for all analysis (34). The packages “factorextra”(35) and “FactoMineR”(36) was used for the MCA analysis.

RESULTS

Patients' characteristics

Analysis of 484 indigenous patients revealed that 49.3% were women, with 7 of them being pregnant and 3 being postpartum. The average age was 57.2 years (SD=18.6). Among the patients, 30.3% required admission to the intensive care unit (ICU). SARS-CoV-2 was the etiological diagnosis in 96.2% of the cases, with 15.8% confirmed through antigen tests and 82.5% through positive Rt-PCR tests. Among the patients, 282 individuals (58.3%) had at least one comorbidity, and 44% of them had two or more comorbidities. Table 1 presents the data comparing the characteristics of survivors and non-survivors, as well as the univariate analysis.

Out of the total number of 175 deaths reported, 103 (58.9%) occurred within the first year of the pandemic, specifically until January 31, 2021.

Among the recorded ethnicities, the most common were Terena, accounting for 62% of the cases, followed by Guarani/Kaiowá at 37%. Out of the 122 deaths for which ethnicity

information was available, 78 (64%) were Terena, 38 (31%) were Guarani/Kaiowá, and 6 (5%) were Kadwéu.

Regarding the Terena ethnic group, the majority (88.8%) resided in the northern region of the state, while all individuals identified as Guarani/Kaiowá were from the southern region. Figure 2 illustrates the geographical distribution of the most prevalent ethnic groups across different municipalities, highlighting the division between the north and south regions.

In the group of individuals aged 65 years or older, out of the 116 whose ethnicity was documented, 83 (71.5%) belonged to the Terena ethnicity. Among the patients who had to travel over 100km for hospitalization and whose ethnicity was recorded (total of 41), 23 (56%) were Terena and had a higher frequency of hospitalization in a state public hospital.

MCA results

The first 10 dimensions extracted by the MCA accounted for 11.1%, 8.5%, 7%, 6.3%, 6.1%, 5.8%, 5.4%, 5.2%, 5% and 4.6% (Figure 3) of the total explained variance, respectively. After the plot examination, we kept the first three dimensions for further analysis, as they explained considerable percentage of variability (26.7% of the total variance, eigenvalues of 0.260, 0.199 and 0.163 for the first three dimensions, respectively).

Figure 4 shows the representation of the variables with the MCA first 3 principal dimensions, in a two-dimensional plot (x- and y-axis representing dimensions 1: 2, 1:3 and 2:3 respectively). A positive value of dimension 1 and 2 seems to detect correlation between variables ethnics, type of hospital, region of the state and distance from hospital. Evaluating dimensions 1 and 3 the level of education seems to contribute more positively.

Sex variance scored 0.009, 0.032 and 0.070 in dimensions 1, 2 and 3 respectively, age was 0.153, 0.075 and 0.210, ethnicity 0.507, 0.588 and 0.179, level of education 0.028, 0.069 and 0.423, risk factors/ comorbidities 0.186, 0.035 and 0.080, hospital distance 0.371, 0.231 and 0.047, outcome (dead/alive) 0.241, 0.030 and 0.080, hospital type 0.452, 0.380 and 0.377 and region 0.395, 0.355 and 0.003.

The positioning of the categories within the plot and their connection to the outcome of death indicate that there is a correlation with certain factors: age being equal to or greater than 65 years, receiving treatment at a government state hospital, and residing at a distance of more than 100km from the hospital (Figure 5).

Within the cluster of individuals who survived, the categories that exhibit more relation were belonging to the Guarani/Kaiowá ethnic group, residing in the southern region, receiving treatment at a philanthropic hospital, and falling within the age range of 18-39 years.

DISCUSSION

Our study assessed severe cases of COVID-19 in a Brazilian indigenous population using multiple correspondence analysis on a large secondary database. So far, it is the first study on the subject in indigenous populations using an exploratory analysis technique. The study approaches the topic in a differentiated manner and brings interesting results.

To begin with, Multiple Correspondence Analysis (MCA) emerges as a statistical methodology with broad applicability across various domains. The findings unveiled that age ≥ 65 years, state hospital government, and hospital distance exceeding 100 kilometers prominently signify the cluster of deaths.

Some comparative studies between indigenous and non-indigenous populations have shown that COVID-19 indicators such as incidence, mortality, and fatality rates are disproportionately higher among indigenous people (6–13). When evaluating the estimate of excess deaths in Brazil in 2020, indigenous people had nearly twice the increase in expected deaths compared to non-indigenous people (41).

Regarding the identifiable risk factors associated with death for COVID-19 patients, including age, gender, and the presence of comorbidities, it is noteworthy that the indigenous population shares similar vulnerabilities with the non-indigenous population (12). Nevertheless, specific factors pertinent to indigenous communities pertain primarily to the accessibility and quality of healthcare services (12,42), that interfere with the lethality of COVID-19 (43,44). In our research, we discovered that factors such as hospitalization distances exceeding 100 km and public hospitals (state government) were more closely associated with the group of patients who died.

The Brazilian health system, known as the *Sistema Único de Saúde* (SUS), strives to provide universal access to healthcare services to all citizens, irrespective of their socioeconomic background. It operates under a decentralized model, with responsibilities shared among the federal, state, and municipal governments (45). Equally, public hospitals are managed and funded by these levels of governments. Private and philanthropic hospitals complement the public sector by offering additional choices for specialized care (46).

Based on an analysis of the context, it was found that out of the total of 73 indigenous patients admitted to the state hospital, 45 individuals (61.6%) had to travel a distance exceeding 100 kilometers for hospitalization. Furthermore, a significant proportion of these patients, specifically 83.6%, hailed from the northern region of the state. It is worth noting that the state of Mato Grosso do Sul has only two state hospitals, with the primary facility situated in the

capital city, Campo Grande. Throughout the course of the pandemic, this hospital has emerged as a vital center for addressing COVID-19, even incorporating an on-site field hospital. In 80.8% of the patients who used a state hospital, the hospitalization was in the capital, and within this subgroup, 63% died.

These findings reinforce the challenges faced by indigenous patients, mainly the burden of long travel distances and the concentration of cases in the northern region of the state. In a recent study, our group identified, in the first year of the pandemic, a disproportionately high incidence of COVID-19 among indigenous people in the northern region of the state (24). The indigenous population of this region lives in places further away from urban centers and with less coverage of specialized hospitals and health care.

In the state of Mato Grosso do Sul, there is a population of approximately 81,000 indigenous people, 68.5% of which are in the southern region of the state (4). Regrettably, this particular demographic group exhibits poorer indicators in vital areas such as maternal and child health (47–49), in the control of infectious diseases such as tuberculosis (50,51) and exposure to violence and mental disorders (52). The indigenous population has undergone a notable transition in the pattern of its predominant diseases. Consequently, infectious and parasitic diseases have relinquished their prominent position to chronic non-communicable diseases. Foremost among these are cardiovascular diseases, obesity, dyslipidemia, and type 2 diabetes mellitus, which have experienced a significant rise in prevalence (53–56). Studies show that this casuistry also occurs in the indigenous people of Mato Grosso do Sul, with a higher prevalence in the indigenous people of the Terena ethnic group when compared to the Guarani /Kaiowá (57–59). The presence of chronic diseases is associated with death in patients with COVID-19 (11,43,44). In our study, 58.3% of the patients had at least one comorbidity, of which 66.2% were of Terena ethnicity and 44% had more than two comorbidities.

We recognize the limitations of our study, which include a large proportion of missing data and the absence of exploration into supplementary variables that extend beyond the evaluation of severe cases, particularly data from primary healthcare. Furthermore, the restricted variability observed in the data, indicating a consistent pattern of similarity between the groups, posed restrictions on conducting further analyses.

In conclusion, this scientific article provides valuable insights into the impact of the COVID-19 pandemic on the indigenous population. The analysis reveals distinct patterns and associations between demographic characteristics, health care access, and severe COVID-19 cases. These findings emphasize the importance of considering the unique vulnerabilities and

health disparities experienced by indigenous communities when developing public health strategies and interventions during a pandemic. It underscores the need for targeted interventions, improved access to healthcare services, and tailored support for vulnerable communities, particularly in the context of global public health crises like the COVID-19 pandemic.

ACKNOWLEDGEMENT

We would like to thank the epidemiological surveillance team of the Secretary of State for Health for their support in providing the database.

REFERENCES

1. Santos RV, Pontes AL, Coimbra Jr. CEA. A “total social fact”: COVID-19 and indigenous peoples in Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2 de outubro de 2020;36:e00268220.
2. Cupertino GA, Cupertino M do C, Gomes AP, Braga LM, Siqueira-Batista R. COVID-19 and Brazilian Indigenous Populations. *Am J Trop Med Hyg*. 5 de agosto de 2020;103(2):609–12.
3. Argoty-Pantoja AD, Robles-Rivera K, Rivera-Paredes B, Salmerón J. COVID-19 fatality in Mexico’s indigenous populations. *Public Health*. abril de 2021;193:69–75.
4. Simionatto S, Barbosa M, Marchioro SB, Simionatto S, Barbosa M, Marchioro SB. COVID-19 in Brazilian indigenous people: a new threat to old problems. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2020 [citado 6 de dezembro de 2020];53. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0037-86822020000100915&lng=en&nrm=iso&tlng=en
5. Huyser KR, Horse AJY, Kuhlemeier AA, Huyser MR. COVID-19 Pandemic and Indigenous Representation in Public Health Data. *Am J Public Health*. outubro de 2021;111(S3):S208–14.
6. Baqui P, Bica I, Marra V, Ercole A, Schaar M van der. Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. *Lancet Glob Health*. 1º de agosto de 2020;8(8):e1018–26.
7. da Cunha AA, Corona RA, Castilho-Martins EA. COVID-19 and race/color disparity: a brief analysis of the indigenous population in a state in the Brazilian Amazon. *Einstein*. 3 de dezembro de 2021;19:eCE6734.
8. Huyser KR, Yang TC, Yellow Horse AJ. Indigenous Peoples, concentrated disadvantage, and income inequality in New Mexico: a ZIP code-level investigation of spatially varying associations between socioeconomic disadvantages and confirmed COVID-19 cases. *J Epidemiol Community Health*. novembro de 2021;75(11):1044–9.
9. Ibarra-Nava I, Flores-Rodriguez KG, Ruiz-Herrera V, Ochoa-Bayona HC, Salinas-Zertuche A, Padilla-Orozco M, et al. Ethnic disparities in COVID-19 mortality in Mexico: A cross-sectional study based on national data. *PloS One*. 2021;16(3):e0239168.
10. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med* [Internet]. 15 de janeiro de 2021

[citado 1º de fevereiro de 2021]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7834889/>

11. Soares R de CM, Mattos LR, Raposo LM. Risk Factors for Hospitalization and Mortality due to COVID-19 in Espírito Santo State, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* setembro de 2020;103(3):1184–90.
12. Argoty-Pantoja AD, Robles-Rivera K, Rivera-Paredes B, Salmerón J. COVID-19 fatality in Mexico's indigenous populations. *Public Health.* abril de 2021;193:69–75.
13. Soto-Cabezas MG, Reyes MF, Soriano AN, Rodríguez JPV, Iburgüen LO, Martel KS, et al. COVID-19 among Amazonian indigenous in Peru: mortality, incidence, and clinical characteristics. *J Public Health Oxf Engl.* 25 de agosto de 2022;44(3):e359–65.
14. Fundação Nacional dos Povos Indígenas [Internet]. [citado 30 de junho de 2023]. Último censo do IBGE registrou quase 900 mil indígenas no país; dados serão atualizados em 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/funai/pt-br/assuntos/noticias/2022-02/ultimo-censo-do-ibge-registrou-quase-900-mil-indigenas-no-pais-dados-serao-atualizados-em-2022>
15. Brazil - IWGIA - International Work Group for Indigenous Affairs [Internet]. [citado 30 de junho de 2023]. Disponível em: <https://www.iwgia.org/en/brazil.html>
16. Ferreira MEV, Matsuo T, Souza RKT de. Aspectos demográficos e mortalidade de populações indígenas do Estado do Mato Grosso do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública.* dezembro de 2011;27:2327–39.
17. Coimbra Jr. CEA, Santos RV, Escobar AL. Epidemiologia e saúde dos povos indígenas no Brasil [Internet]. Editora FIOCRUZ; 2003 [citado 28 de abril de 2021]. Disponível em: <http://books.scielo.org/id/bsmtd>
18. Rodrigues DA. Invisibilidade Epidemiológica Caracteriza a Saúde Dos Povos Indígenas No Brasil. *Rev Paul Pediatr.* 2018;36(2):122–122.
19. Cardoso AM, Coimbra Jr. CEA, Barreto CTG, Werneck GL, Santos RV. Mortality among Guarani Indians in Southeastern and Southern Brazil. *Cad Saúde Pública.* 2011;27(suppl 2):s222–36.
20. de Almeida ES. Distritos Sanitários: Concepção e Organização [Internet]. 1998. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_cidadania_volume01.pdf
21. Garnelo L, Pontes AL de M, organizadores. Saúde indígena: uma introdução ao tema. Brasília, DF: Unesco, Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura, Representação no Brasil: SECADI-Secretaria de Educação Continuada, Alfabetização, Diversidade e Inclusão, Ministério da Educação, Governo Federal Brasil; 2012. 296 p. (Coleção Educação para todos).
22. Política Nacional de Atenção à Saúde dos Povos Indígenas. :42.
23. Sobre a SESAI [Internet]. [citado 7 de fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/saude-indigena/sobre-a-sesai>
24. Croda MG, Barbosa M dos S, Marchioro SB, Nascimento DDG do, Melo ECP, Cruz OG, et al. The first year of the COVID-19 pandemic in an indigenous population in Brazil: an epidemiological study. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 14 de novembro de 2022;64:e69.
25. Ferigato S, Fernandez M, Amorim M, Ambrogi I, Fernandes LMM, Pacheco R. The Brazilian Government's mistakes in responding to the COVID-19 pandemic. *The Lancet.* 21 de novembro de 2020;396(10263):1636.

26. Fellows M, Paye V, Alencar A, Nicácio M, Castro I, Coelho ME, et al. Under-Reporting of COVID-19 Cases Among Indigenous Peoples in Brazil: A New Expression of Old Inequalities. *Front Psychiatry* [Internet]. 2021 [citado 13 de abril de 2021];12. Disponível em: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.638359/full?utm_source=F-NTF&utm_medium=EMLX&utm_campaign=PRD_FEOPS_20170000_ARTICLE
27. Mallard A, Pesantes MA, Zavaleta-Cortijo C, Ward J. An urgent call to collect data related to COVID-19 and Indigenous populations globally. *BMJ Glob Health*. 1º de março de 2021;6(3):e004655.
28. Coronavírus Brasil [Internet]. [citado 26 de junho de 2023]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
29. Sousa M da C de, Scatena JHG, Santos RV. O Sistema de Informação da Atenção à Saúde Indígena (SIASI): criação, estrutura e funcionamento. *Cad Saúde Pública*. abril de 2007;23(4):853–61.
30. Komenda M, Jarkovský J, Klimeš D, Panoška P, Šanca O, Gregor J, et al. Sharing datasets of the COVID-19 epidemic in the Czech Republic. *PLOS ONE*. 21 de abril de 2022;17(4):e0267397.
31. TRIPATHY JP. Secondary Data Analysis: Ethical Issues and Challenges. *Iran J Public Health*. dezembro de 2013;42(12):1478–9.
32. Bou JC, Satorra A. Multivariate exploratory data analysis for large databases: An application to modelling firms' innovation using CIS data. *BRQ Bus Res Q*. 1º de outubro de 2019;22(4):275–93.
33. Brasil, Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019 – covid-19 [Internet]. 2021 [citado 28 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/guia-de-vigilancia-epidemiologica-covid-19/view>
34. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. [Internet]. Vienna, Austria; 2022. (R Foundation for Statistical Computing). Disponível em: <https://www.R-project.org/>
35. Kassambara A, Mund F. Factoextra: Extract and Visualize the Results of Multivariate Data Analyses. 2020; Disponível em: [L http://www.sthda.com/english/rpkgs/factoextra](http://www.sthda.com/english/rpkgs/factoextra)
36. Lê S, Josse J, Husson F. FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis. *J Stat Softw*. 18 de março de 2008;25:1–18.
37. Florensa D, Mateo-Fornés J, Solsona F, Pedrol Aige T, Mesas Julió M, Piñol R, et al. Use of Multiple Correspondence Analysis and K-means to Explore Associations Between Risk Factors and Likelihood of Colorectal Cancer: Cross-sectional Study. *J Med Internet Res*. 19 de julho de 2022;24(7):e29056.
38. Blasius MG Jorg, organizador. *Multiple Correspondence Analysis and Related Methods*. New York: Chapman and Hall/CRC; 2006. 608 p.
39. Moschidis S, Markos A, Thanopoulos AC. “Automatic” interpretation of multiple correspondence analysis (MCA) results for nonexpert users, using R programming. *Appl Comput Inform* [Internet]. 1º de janeiro de 2022 [citado 10 de junho de 2023];ahead-of-print(ahead-of-print). Disponível em: <https://doi.org/10.1108/ACI-07-2022-0191>

40. Beh EJ, Lombardo R. Multiple and multiway correspondence analysis. *WIREs Comput Stat* [Internet]. setembro de 2019 [citado 4 de junho de 2023];11(5). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wics.1464>
41. Soares GH, Jamieson L, Biazevic MGH, Michel-Crosato E. Disparities in Excess Mortality Between Indigenous and Non-Indigenous Brazilians in 2020: Measuring the Effects of the COVID-19 Pandemic. *J Racial Ethn Health Disparities*. dezembro de 2022;9(6):2227–36.
42. Novaes TER, Lara DM, da Silva SG. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in the Context of the COVID-19 Pandemic Among Indigenous Peoples of Brazil: Epidemiology and Risk Factors Associated with Death. *J Racial Ethn Health Disparities*. 14 de junho de 2023;
43. Cobre A de F, Böger B, Fachi MM, Vilhena R de O, Domingos EL, Tonin FS, et al. Risk factors associated with delay in diagnosis and mortality in patients with COVID-19 in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Ciênc Amp Saúde Coletiva*. outubro de 2020;25:4131–40.
44. Silva I, Faria NC de, Ferreira ÁRS, Anastácio LR, Ferreira LG. Risk factors for critical illness and death among adult Brazilians with COVID-19. *Rev Soc Bras Med Trop*. 28 de abril de 2021;54:e0014.
45. Andrade CLT de, Pereira CC de A, Martins M, Lima SML, Portela MC. COVID-19 hospitalizations in Brazil's Unified Health System (SUS). *PLOS ONE*. 10 de dezembro de 2020;15(12):e0243126.
46. Lewis M, Penteado E, Malik AM. Brazil's Mixed Public and Private Hospital System. *World Hosp Health Serv Off J Int Hosp Fed*. 2015;51(2):22–6.
47. Pícoli RP, Cazola LH de O, Lemos EF, Pícoli RP, Cazola LH de O, Lemos EF. Maternal mortality according to race/skin color in Mato Grosso do Sul, Brazil, from 2010 to 2015. *Rev Bras Saúde Materno Infant*. dezembro de 2017;17(4):729–37.
48. Pícoli RP, Cazola LH de O, Nascimento DDG, Pícoli RP, Cazola LH de O, Nascimento DDG. Mortalidade infantil e classificação de sua evitabilidade por cor ou raça em Mato Grosso do Sul. *Ciênc Amp Saúde Coletiva*. setembro de 2019;24(9):3315–24.
49. Pícoli RP, Carandina L, Ribas DLB. Saúde materno-infantil e nutrição de crianças Kaiowá e Guaraní, Área Indígena de Caarapó, Mato Grosso do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública*. janeiro de 2006;22(1):223–7.
50. Croda MG, Trajber Z, da Costa Lima R, Croda J. Tuberculosis control in a highly endemic indigenous community in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1º de abril de 2012;106(4):223–9.
51. Lemos EF, Alves AM da S, Oliveira G de C, Rodrigues MP, Martins NDG, Croda J. Health-service performance of TB treatment for indigenous and non-indigenous populations in Brazil: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res*. 23 de maio de 2014;14(1):237.
52. Lazzarini TA, Gonçalves CCM, Benites WM, Silva LF da, Tsuha DH, Ko AI, et al. Suicide in Brazilian indigenous communities: clustering of cases in children and adolescents by household. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2018 [citado 10 de fevereiro de 2021];52. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-89102018000100253&lng=en&nrm=iso&tlng=en
53. Carlos EAC. [Health and indigenous peoples in Brazil: reflections based on the First National Survey of Indigenous People's Health and Nutrition]. *Cad Saude Publica*. abril de 2014;30(4):855–9.

54. Gomes OV, Guimarães MP, Nicacio JM, Morena L, Silva AML da, Morais Junior JC de, et al. Urbanization and kidney dysfunction in Brazilian indigenous people: a burden for the youth. *Rev Assoc Medica Bras* 1992. 2023;69(2):240–5.
55. Barros MB de A, Francisco PMSB, Zanchetta LM, César CLG. [Trends in social and demographic inequalities in the prevalence of chronic diseases in Brazil. PNAD: 2003- 2008]. *Cienc Saude Coletiva*. setembro de 2011;16(9):3755–68.
56. de Alencar RRFR, Galvao TF, Antonio BVR, Silva MT. Prevalence of Self-Reported Chronic Diseases and Health Services Utilization by Ethnic Minorities in Manaus Metropolitan Region. *Ethn Dis*. 2018;28(1):49–54.
57. Ribas DLB, Sganzerla A, Zorzatto JR, Philippi ST. Nutrição e saúde infantil em uma comunidade indígena Teréna, Mato Grosso do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública*. março de 2001;17:323–31.
58. Freitas GA de, Souza MCC de, Lima R da C, Freitas GA de, Souza MCC de, Lima R da C. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados em mulheres indígenas do Município de Dourados, Mato Grosso do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2016 [citado 10 de fevereiro de 2021];32(8). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-311X2016000805010&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
59. Fávoro T, Ribas DLB, Zorzatto JR, Segall-Corrêa AM, Panigassi G. Segurança alimentar em famílias indígenas Teréna, Mato Grosso do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública*. abril de 2007;23:785–93.

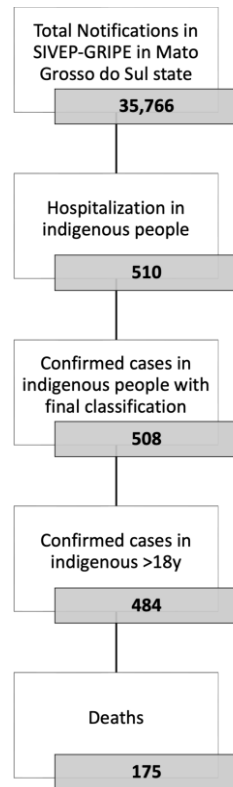
TABLES AND FIGURES**Fig 1.** Flowchart of SIVEP-GRIPE data used in this study.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with COVID-19, Mato Grosso do Sul, Brazil, until July 2022.

| Variable | General(484) | Survivors(309) | Non-survivors(175) | p-value * |
|--|--------------|----------------|--------------------|-----------|
| Sex | | | | 0,25 |
| Female | 234 (48.3%) | 156 (50.5%) | 78 (44.6%) | |
| Male | 250 (51.7%) | 153 (49.5%) | 97 (55.4%) | |
| Age group | | | | <0,001 |
| 18-39 | 97 (20.0%) | 82 (26.5%) | 15 (8.6%) | |
| 40-64 | 218 (45.0%) | 142 (46.0%) | 76 (43.4%) | |
| >=65 | 169 (34.9%) | 85 (27.5%) | 84 (48.0%) | |
| Level of education | | | | <0,001 |
| Non-literate | 45 (9.3%) | 28 (9.1%) | 17 (9.7%) | |
| Primary School | 157 (32.4%) | 98 (31.7%) | 59 (33.7%) | |
| Secondary School | 33 (6.8%) | 26 (8.4%) | 7 (4%) | |
| College degree | 10 (2.1%) | 6 (1.9%) | 4 (2.3%) | |
| No information | 239 (49.4%) | 151 (48.9%) | 88 (50.3%) | |
| Ethnicity | | | | <0,011 |
| Guarani | 19 (3.9%) | 15 (4.9%) | 4(2.3%) | |
| Kaiowá | 110 (22.7%) | 76 (24.6%) | 34 (19.4%) | |
| Terena | 224 (46.3%) | 146 (47.2%) | 78(44.6%) | |
| Kadiwéu | 7 (1.4%) | 6 (3.4%) | 1(0.3%) | |
| No information | 124 (25.6%) | 71 (23%) | 53(30.3%) | |
| Risk factors/ Comorbidities | | | | <0,001 |
| Yes | 282 (58.3%) | 151 (48.9%) | 131 (74.9%) | |
| No | 202 (41.7%) | 158 (51.1%) | 44 (25.1%) | |
| Region | | | | 0,013 |
| North | 298(61,6%) | 177(57.3%) | 121(69.1%) | |
| South | 186(38,4%) | 132 (42.7%) | 54 (30.9%) | |
| Hospitalization in another city | | | | <0,001 |
| Yes | 123 (25.4%) | 56 (18.1%) | 67 (38.2%) | |
| No | 361 (74.6%) | 253 (81.9%) | 108 (61.8%) | |
| Hospital distance | | | | <0,001 |
| 0-50km | 366 (75.2%) | 256 (82.8%) | 110 (62.9%) | |
| 51-100km | 36 (7.4%) | 22 (7.1%) | 14 (8%) | |
| 101-150km | 36 (7.4%) | 16 (5.2%) | 20 (11.4%) | |
| >150km | 46 (9.5%) | 15 (4.9%) | 31 (17.7%) | |
| Hospital type | | | | <0,001 |
| Philanthropic | 252 (52.1%) | 175 (56.6%) | 77 (44.0%) | |
| Private | 25 (5.2%) | 15 (4.9%) | 10 (5.7%) | |
| Public (State) | 73 (15.1%) | 31 (10.0%) | 42 (24.0%) | |
| Public (Federal) | 35 (7.2%) | 20 (6.5%) | 15 (8.6%) | |
| Public (Municipal) | 99 (20.5%) | 68 (22.0%) | 31 (17.7%) | |

*Pearson's Chi-squared test.

Figure 2. Distribution of COVID-19 severe cases based on registered ethnicity across cities and regions (north and south).

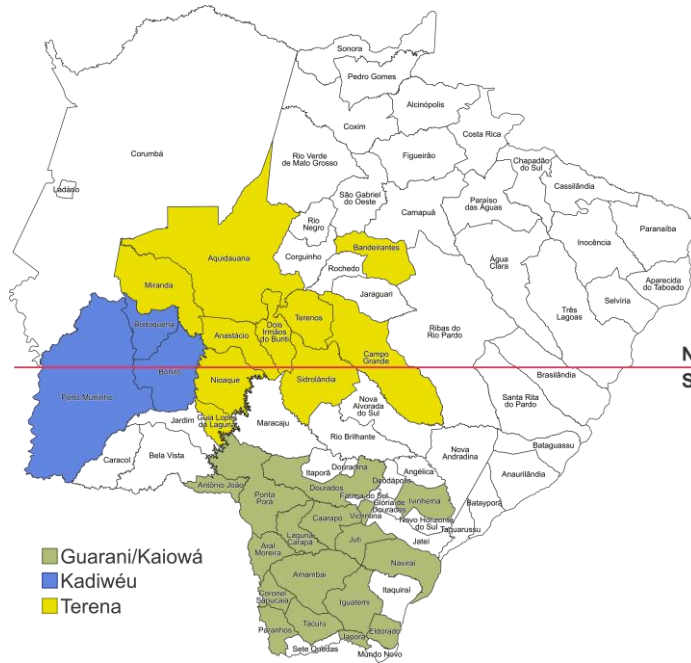


Figure 3. Percentage of explained variations of ten dimensions.

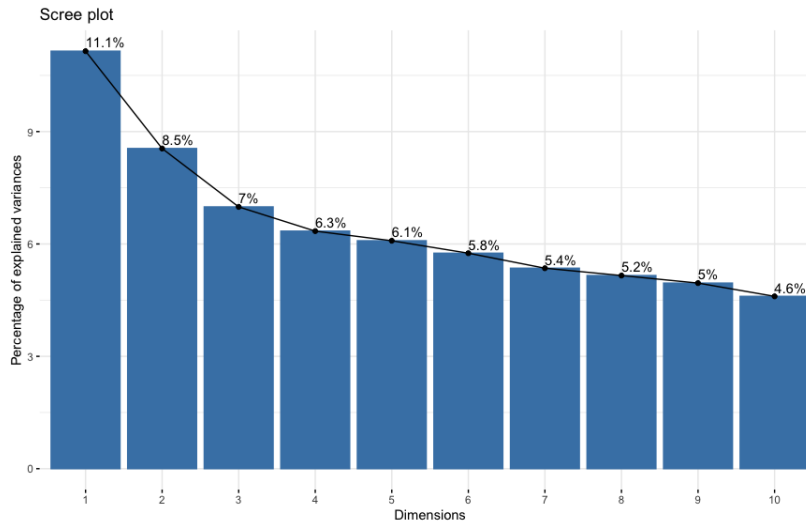


Figure 4. The two-dimensional plot of the variables representation.

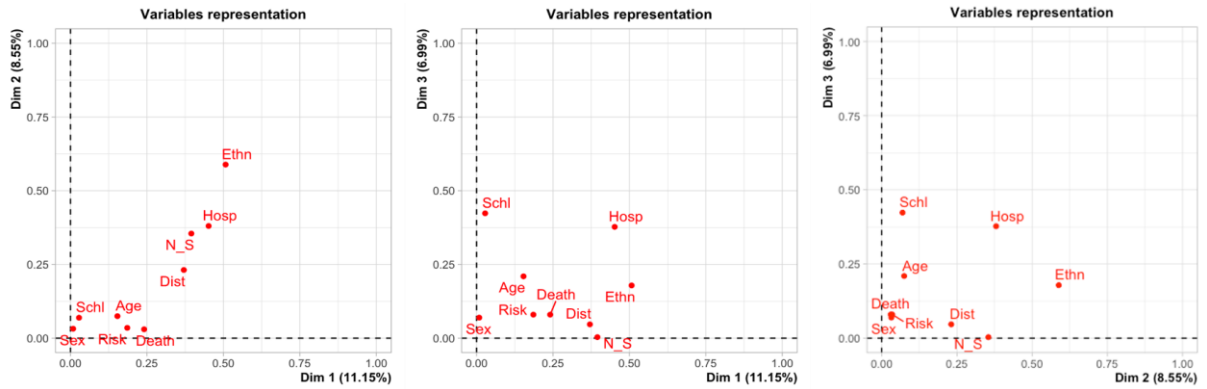


Figure 5. The two-dimensional plot of the categories representation by group (dead/alive).

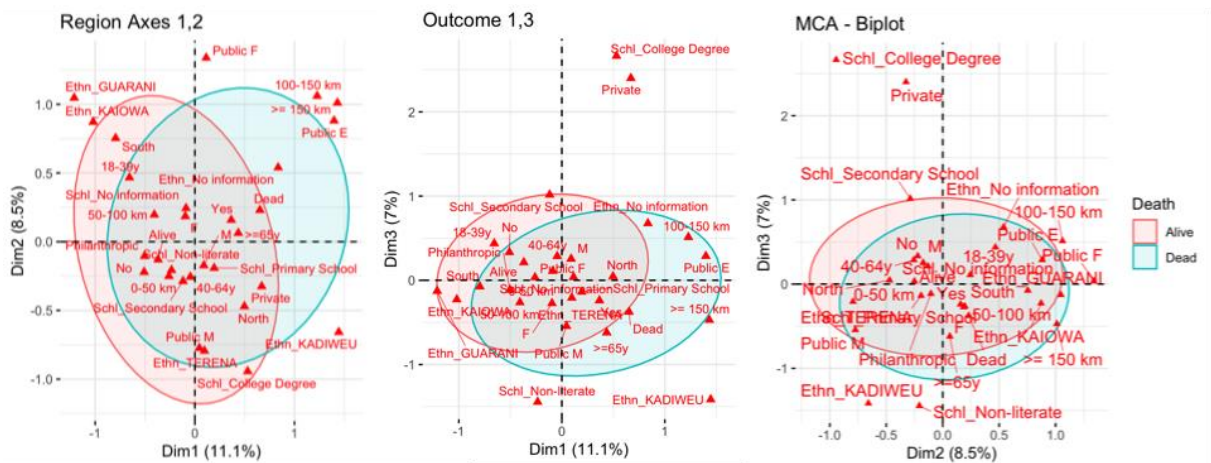
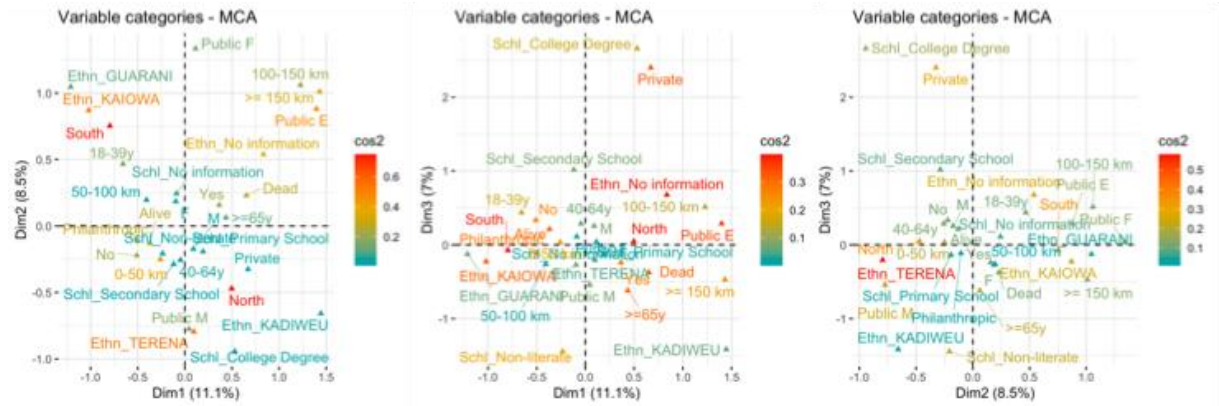
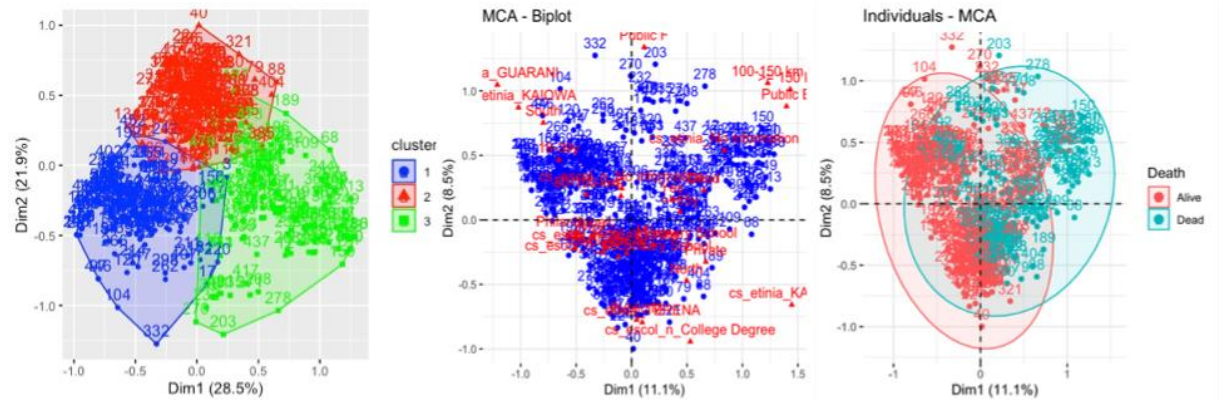


Figure 6. Quality of representation (squared cosine $-\cos^2$) showing the degree of association between variable categories in the dimensions 1:2, 1:3 and 2:3.



SUPPLEMENTARY FIGURES AND TABLES

Figure S1 – Plot of individual in MCA analysis: K-Means cluster individuals analysis and clusters of individuals in groups dead and alive



6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A população indígena do estado de Mato Grosso do Sul vive em situação de extrema vulnerabilidade, mesmo habitando em um dos estados mais ricos do país. Essa desigualdade é claramente percebida ao visitar os territórios e ao compararmos indicadores socioeconômicos e de saúde entre indígenas e demais raças. Uma população fragilizada pelo preconceito, conflitos de terra e marcada escassez de recursos. Esta tese foi elaborada durante a maior emergência em saúde que conhecemos e a opção pelo tema foi intencional, a fim de evidenciar sua condução no contexto dos povos indígenas dessa região, o que reflete, de certa forma, muito da realidade dos povos indígenas do Brasil.

Nossos resultados revelam significativa diferença entre os indicadores da população indígena e não indígena no acesso à saúde de qualidade. Foi possível avaliar o primeiro ano da pandemia, quando ocorreu o pior surto de COVID-19 e que concentrou o maior número de mortes, e os anos posteriores já com advento das medidas de prevenção farmacológica (vacina e medicamentos). No primeiro ano da pandemia, a mortalidade em indígenas foi mais de três vezes maior e acometeu pacientes mais jovens, os indígenas tiveram menor proporção de diagnósticos por RT-PCR e internação em UTI. Apesar da região norte do estado reunir territórios indígenas com melhores indicadores em saúde ela concentrou as maiores incidências e mortalidade por COVID-19 do estado, muito provavelmente pelas condições do acesso aos serviços de saúde e maior prevalência de doenças crônicas. Essa população também teve maior prevalência em internação fora do município de residência. A análise exploratória dos dados identificou um número considerável de dados faltantes em variáveis de interesse em sua relação com desfechos da COVID-19, requerendo estratégias para melhoria da análise desses dados. Os endereços incompletos, escolaridade, etnia além de dados clínicos, foram impeditivos para utilização dessas variáveis de maneira mais detalhada.

Os dados obtidos poderiam ter refletido mais significativamente os fatores relacionados às causas dos piores desfechos nessa população. Todavia, apesar da insistência durante 3 anos consecutivos para ter acesso aos dados da saúde indígena através do SIASI, não obtivemos a autorização do DSEI/SESAI sem qualquer justificativa. Buscar dados epidemiológicos fidedignos da população indígena para fins de pesquisa, é um desafio, na medida em que as diversas barreiras de acesso perpetuam a invisibilidade dos riscos à que estes povos estão submetidos.

Políticas públicas para melhorias da qualidade de vida dessa população só serão efetivas se forem coerentes e estiverem em consonância com a realidade vivida dentro dos territórios

indígenas. Isso requer informação, participação social e investimento. Os resultados desse estudo podem apoiar ações direcionadas que reduzam o impacto negativo de novas emergências e dos agravos endêmicos nessa população bem como apoiar estudos posteriores para identificação de fatores causais e dados epidemiológicos robustos sobre essa população.

REFERÊNCIAS

- ABRASCO. **Vacinação para todas e todos os indígenas já!**, 14 de jan. 2021. Disponível em: <https://www.abrasco.org.br/site/noticias/posicionamentos-oficiais-abrasco/vacinacao-para-todas-e-todos-os-indigenas-ja/55805/>. Acesso em: 28 abr. 2021.
- AGUIRRE, S. *et al.* Prevalence of tuberculosis respiratory symptoms and associated factors in the indigenous populations of Paraguay (2012). **Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], v. 112, n. 7, p. 474–484, 2017.
- AI, T. *et al.* Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. **Radiology**, [s. l.], v. 296, n. 2, p. E32–E40, 2020.
- ALGHAMDI, F. *et al.* Post-acute COVID syndrome (long COVID): What should radiographers know and the potential impact for imaging services. **Radiography**, London, England, v. 28 Suppl 1, p. S93–S99, 2022.
- ALHUZALI, T.; BEH, E. J.; STOJANOVSKI, E. Multiple correspondence analysis as a tool for examining Nobel Prize data from 1901 to 2018. **PloS One**, [s. l.], v. 17, n. 4, p. e0265929, 2022.
- ALVES, J. D. *et al.* Impact of COVID-19 on the indigenous population of Brazil: a geo-epidemiological study. **Epidemiology and Infection**, [s. l.], v. 149, p. e185, 2021.
- AMBROSINO, N. Long COVID: Impact and Comprehensive Management. A Never Ending Story?. **Archivos De Bronconeumologia**, [s. l.], v. 58, n. 6, p. 469–470, 2022.
- ANDERSSON, M. I. *et al.* SARS-CoV-2 RNA detected in blood products from patients with COVID-19 is not associated with infectious virus. **Wellcome Open Research**, [s. l.], v. 5, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7689603/>. Acesso em: 13 abr. 2021.
- ANDRADE, L. A. *et al.* COVID-19 mortality in an area of northeast Brazil: epidemiological characteristics and prospective spatiotemporal modelling. **Epidemiology & Infection**, v. 148, 2020.
- ANVISA. **MEDICAMENTOS APROVADOS**. Brasília, DF: ANVISA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos/medicamentos-aprovados>. Acesso em: 11 jul. 2023.
- ARGOTY-PANTOJA, A. D. *et al.* COVID-19 fatality in Mexico’s indigenous populations. **Public Health**, [s. l.], v. 193, p. 69–75, 2021.
- ARORA, A. **COVID-19 confirmed cases and deaths**. UNICEF, 2023, [s. l.]. Disponível em: <https://data.unicef.org/resources/covid-19-confirmed-cases-and-deaths-dashboard/>. Acesso em: 10 jul. 2023.

- AYELE, D.; ZEWOTIR, T.; MWAMBI, H. Multiple correspondence analysis as a tool for analysis of large health surveys in African settings. **African Health Sciences**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 1036–1045, 2014.
- BADAL, Sujan *et al.* Prevalence, clinical characteristics, and outcomes of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Virology**, [s. l.], v. 135, p. 104715, 2021.
- BAI, H. X. *et al.* Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. **Radiology**, [s. l.], v. 296, n. 2, p. E46–E54, 2020.
- BAI, Y. *et al.* Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. **JAMA**, [s. l.], v. 323, n. 14, p. 1406–1407, 2020.
- BAKER, M. G. *et al.* Increasing incidence of serious infectious diseases and inequalities in New Zealand: a national epidemiological study. **The Lancet**, [s. l.], v. 379, n. 9821, p. 1112–1119, 2012.
- BAKER, P. M. G. *et al.* **Infectious Diseases Attributable to Household Crowding in New Zealand: A Systematic Review and Burden of Disease Estimate**. 2021. Disponível em: <https://www.health.govt.nz/publication/infectious-diseases-attributable-household-crowding-new-zealand-systematic-review-and-burden-disease>. Acesso em 24 abr. 2023
- BAKER, M. G.; KELLY, H.; WILSON, N. Pandemic H1N1 influenza lessons from the southern hemisphere. **Eurosurveillance**, [s. l.], v. 14, n. 42, 2009. Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.14.42.19370-en>. Acesso em: 6 dez. 2020.
- BAQUI, P. *et al.* Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. **The Lancet Global Health**, [s. l.], v. 8, n. 8, p. e1018–e1026, 2020.
- BARBOSA, I. R. *et al.* Incidência e mortalidade por COVID-19 na população idosa brasileira e sua relação com indicadores contextuais: um estudo ecológico. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, [s. l.], v. 23, n. 1, 2020.
- BARBOSA, M. dos S.; CRODA, M. G.; SIMIONATTO, S. Vaccination against COVID-19 in the Brazilian indigenous population: Has science been defeated by fake news?. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 54, p. e0272, 2021.
- BARIC, R. S. Emergence of a Highly Fit SARS-CoV-2 Variant. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 383, n. 27, p. 2684–2686, 2020.
- BARTH, A. The changing nature of attitude constructs: an application of multiple correspondence analysis on gender role attitudes. **Quality & Quantity**, [s. l.], v. 50, n. 4, p. 1507–1523, 2016.
- BARTOLETTI, M. *et al.* ESCMID COVID-19 living guidelines: drug treatment and clinical management. **Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the**

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, [s. l.], v. 28, n. 2, p. 222–238, 2022.

BARTOSZKO, J. J. *et al.* Medical masks vs N95 respirators for preventing COVID-19 in healthcare workers: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. **Influenza and Other Respiratory Viruses**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 365–373, 2020.

BASNAYAKE, T. L.; MORGAN, L. C.; CHANG, A. B. The global burden of respiratory infections in indigenous children and adults: A review. **Respirology**, [s. l.], v. 22, n. 8, p. 1518–1528, 2017.

BASTA, P. C. *et al.* Social inequalities and tuberculosis: an analysis by race/color in Mato Grosso do Sul, Brazil. **Revista de Saúde Pública**, [s. l.], v. 47, p. 854–864, 2013.

BASNAYAKE, T. L.; MORGAN, L. C.; CHANG, A. B. The global burden of respiratory infections in indigenous children and adults: A review. **Respirology**, [s. l.], v. 22, n. 8, p. 1518–1528, 2017.

BATISTA, M. J. *et al.* Seroepidemiological investigation of COVID-19: A cross-sectional study in Jundiai, São Paulo, Brazil. **PLOS Global Public Health**, [s. l.], v. 2, n. 9, p. e0000460, 2022.

BEH, E. J.; LOMBARDO, R. Multiple and multiway correspondence analysis. **WIREs Computational Statistics**, [s. l.], v. 11, n. 5, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wics.1464>. Acesso em: 4 jun. 2023.

BENITES, E.; GISLOTI, L. J.; ROQUE, F. de O. Brazil: Boost COVID-19 vaccine uptake in Indigenous people. **Nature**, [s. l.], v. 591, n. 7850, p. 369–369, 2021.

BHIMRAJ, A. *et al.* Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], p. ciac724, 2022.

BINKS, M. J. *et al.* Acute lower respiratory infections in Indigenous infants in Australia's Northern Territory across three eras of pneumococcal conjugate vaccine use (2006-15): a population-based cohort study. **The Lancet. Child & Adolescent Health**, [s. l.], v. 4, n. 6, p. 425–434, 2020.

BINKS, M. J. *et al.* Viral-bacterial co-infection in Australian Indigenous children with acute otitis media. **BMC infectious diseases**, [s. l.], v. 11, p. 161, 2011.

BLAKNEY, A. K.; MCKAY, P. F. Next-generation COVID-19 vaccines: here come the proteins. **The Lancet**, [s. l.], v. 397, n. 10275, p. 643–645, 2021.

BLYTH, C. C. *et al.* Influenza Epidemiology, Vaccine Coverage and Vaccine Effectiveness in Children Admitted to Sentinel Australian Hospitals in 2017: Results from the PAEDS-FluCAN Collaboration. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 68, n. 6, p. 940–948, 2019.

BOEHMER, T. K. Changing Age Distribution of the COVID-19 Pandemic — United States, May–August 2020. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, [s. l.], v. 69, 2020.

Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6939e1.htm>. Acesso em: 4 mar. 2021.

BORGES, G. M. *et al.* Aspectos demográficos e socioeconômicos dos adultos brasileiros e a COVID-19: uma análise dos grupos de risco a partir da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 36, n. 10, 2020.

BORRAS-BERMEJO, B. *et al.* Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection in Nursing Homes, Barcelona, Spain, April 2020 - **Emerging Infectious Diseases journal - CDC**. [s. l.], v. 26, n. 10, 2020. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/9/20-2603_article. Acesso em: 20 fev. 2021.

BOUTRON, I. *et al.* Interventions for the prevention and treatment of COVID-19: a living mapping of research and living network meta-analysis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], n. 11, 2020. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013769/full>. Acesso em: 18 abr. 2021.

BRADLEY, B. T. *et al.* Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. **The Lancet**, [s. l.], v. 396, n. 10247, p. 320–332, 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. **DSEI-MS. Plano de contingência COVID-19/DSEI-MS**. Brasília-DF: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <http://ds.saudeindigena.iciet.fiocruz.br/handle/bvs/1820>. Acesso em: 9 fev. 2021.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Plano Nacional de operacionalização da vacinação contra a COVID-19**. Brasília-DF: Ministério da Saúde, 2021a. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/janeiro/29/PlanoVacinaoCovid_ed4_15fev21_cgpni_18h05.pdf. Acesso em: 23 nov. 2021

BRASIL, Ministério da Saúde. **Política Nacional de Atenção à Saúde dos Povos Indígenas**. Brasília-DF: Ministério da Saúde, FUNASA, 2002.

BRASIL, Ministério da Saúde. **SOBRE A SESAI**. Brasília-DF: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/saude-indigena/sobre-a-sesai>. Acesso em: 7 fev. 2021.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resposta nacional e internacional de enfrentamento ao novo coronavírus**. Brasília-DF: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/linha-do-tempo/>. Acesso em: 13 abr. 2021b.

BREWSTER, D. R.; MORRIS, P. S. Indigenous child health: Are we making progress?. **Journal of Paediatrics and Child Health**, [s. l.], v. 51, n. 1, p. 40–47, 2015.

BRODIN, P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. **Nature Medicine**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 28–33, 2021.

- BUNTSMA, D. *et al.* Patterns of paediatric emergency presentations to a tertiary referral centre in the Northern Territory. **Emergency medicine Australasia: EMA**, [s. l.], v. 29, n. 6, p. 678–685, 2017.
- BUNYAVANICH, S.; DO, A.; VICENCIO, A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. **JAMA**, [s. l.], v. 323, n. 23, p. 2427–2429, 2020.
- BYAMBASUREN, O. *et al.* Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: Systematic review and meta-analysis. **Official Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada**, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 223–234, 2020.
- CAI, J. *et al.* Modeling transmission of SARS-CoV-2 Omicron in China. **Nature Medicine**, [s. l.], v. 28, n. 7, p. 1468–1475, 2022.
- CALDART, R. V. *et al.* Factors associated with pneumonia in Yanomami children hospitalized for Ambulatory Care sensitive conditions in the north of Brazil. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 21, n. 5, p. 1597–1606, 2016.
- CAMPAGNANO, S. *et al.* Diagnostic imaging in COVID-19 pneumonia: a literature review. **Journal of Ultrasound**, [s. l.], 2021.
- CARBONE, R. G.; PUPPO, F. Pericarditis in long COVID-19. **International Journal of Cardiology**, [s. l.], v. 376, p. 156, 2023.
- CARDOSO, A. M. *et al.* Investigation of an outbreak of acute respiratory disease in an indigenous village in Brazil: Contribution of Influenza A(H1N1)pdm09 and human respiratory syncytial viruses. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 14, n. 7, p. e0218925, 2019.
- CARDOSO, A. M. *et al.* Mortality among Guarani Indians in Southeastern and Southern Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 27, p. s222–s236, 2011.
- CARDOSO, A. M. *et al.* Prevalence of pneumonia and associated factors among indigenous children in Brazil: results from the First National Survey of Indigenous People's Health and Nutrition. **International Health**, [s. l.], v. 7, n. 6, p. 412–419, 2015.
- CARDOSO, A.; COIMBRA JÚNIOR, C. (Coord.); SANTOS, R. V. dos. **Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição dos Povos Indígenas, 1º, 2010.**, 2010. Disponível em: <http://brasil.campusvirtualsp.org/node/181972>. Acesso em: 10 fev. 2021.
- CARROLL, S. R. *et al.* Indigenous Peoples' Data During COVID-19: From External to Internal. **Frontiers in Sociology**, [s. l.], v. 6, p. 617895, 2021.
- CDC. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. [S. l.], 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/scientific-brief-sars-cov-2.html>. Acesso em: 20 fev. 2021.

CDC. Suicide trends and characteristics among persons in the Guaraní Kaiowá and Nandeva communities--Mato Grosso do Sul, Brazil, 2000-2005. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, [s. l.], v. 56, n. 1, p. 7–9, 2007.

CEPI. **New vaccines for a safer world**. [S. l.], 2023. Disponível em: <https://cepi.net/>. Acesso em: 2 fev. 2023.

CHAMS, N. *et al.* COVID-19: A Multidisciplinary Review. **Frontiers in Public Health**, [s. l.], v. 8, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.00383/full#B34>. Acesso em: 26 fev. 2021.

CHANG, A. B. *et al.* Lung disease in indigenous children. **Paediatric Respiratory Reviews**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 325–332, 2014.

CHARLIER, P.; VARISON, L. Is COVID-19 being used as a weapon against Indigenous Peoples in Brazil?. **Lancet**, London, England, v. 396, n. 10257, p. 1069–1070, 2020.

CHEEK, J. E. *et al.* Epidemic Assistance From the Centers for Disease Control and Prevention Involving American Indians and Alaska Natives, 1946–2005. **American Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 174, n. suppl_11, p. S89–S96, 2011.

CHEN, Y. *et al.* Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. **Ageing Research Reviews**, [s. l.], v. 65, p. 101205, 2021.

CHEN, Y. *et al.* The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 92, n. 7, p. 833–840, 2020.

CHEN, F. *et al.* The role of children in household transmission of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, [s. l.], v. 122, p. 266–275, 2022.

CHIDGZEY, P. J. *et al.* An outbreak of influenza A (H1N1) virus in a remote Aboriginal community post-pandemic: implications for pandemic planning and health service policy. **Australian and New Zealand Journal of Public Health**, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 15–20, 2015.

CHU, D. K. *et al.* Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, [s. l.], v. 395, n. 10242, p. 1973–1987, 2020.

CIFUENTES, M. P. *et al.* Socioeconomic inequalities associated with mortality for COVID-19 in Colombia: a cohort nationwide study. **J Epidemiol Community Health**, [s. l.], 2021. Disponível em: <https://jech.bmj.com/content/early/2021/03/03/jech-2020-216275>. Acesso em: 17 mar. 2021.

CLARKE, K. E. N. *et al.* Seroprevalence of Infection-Induced SARS-CoV-2 Antibodies — United States, September 2021–February 2022. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, [s. l.], v. 71, n. 17, p. 606–608, 2022.

CLASE, C. M. *et al.* Cloth Masks May Prevent Transmission of COVID-19: An Evidence-Based, Risk-Based Approach. **Annals of Internal Medicine**, [s. l.], v. 173, n. 6, p. 489–491, 2020.

COBRE, A. de F. *et al.* Risk factors associated with delay in diagnosis and mortality in patients with COVID-19 in the city of Rio de Janeiro, Brazil. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 25, p. 4131–4140, 2020.

COIMBRA JR., C. E. A.; SANTOS, R. V.; ESCOBAR, A. L. **Epidemiologia e saúde dos povos indígenas no Brasil**. [S. l.]: Editora FIOCRUZ, 2003. *E-book*. Disponível em: <http://books.scielo.org/id/bsmtd>. Acesso em: 28 abr. 2021.

COOMES, E. A.; HAGHBAYAN, H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. **Reviews in Medical Virology**, [s. l.], v. 30, n. 6, p. 1–9, 2020.

CORMIER, M. *et al.* Proximate determinants of tuberculosis in Indigenous peoples worldwide: a systematic review. **The Lancet Global Health**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. e68–e80, 2019.

CORONAVÍRUS BRASIL. **Painel Coronavírus**, 2023. Brasília-DF: Ministério da Saúde. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 9 jul. 2023.

CRODA, M. G. *et al.* Tuberculosis control in a highly endemic indigenous community in Brazil. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 106, n. 4, p. 223–229, 2012.

CUMMINGS, M. J. *et al.* Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. **The Lancet**, [s. l.], v. 395, n. 10239, p. 1763–1770, 2020.

CUNHA, E. A. *et al.* Incidence and transmission patterns of tuberculosis among indigenous populations in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], v. 109, n. 1, p. 108–113, 2014.

CUPERTINO, G. A. *et al.* COVID-19 and Brazilian Indigenous Populations. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 103, n. 2, p. 609–612, 2020.

DA CUNHA, A. A.; CORONA, R. A.; CASTILHO-MARTINS, E. A. COVID-19 and race/color disparity: a brief analysis of the indigenous population in a state in the Brazilian Amazon. **Einstein**, [s. l.], v. 19, p. eCE6734, 2021.

DA SILVA, M. G. *et al.* Epidemiology of COVID-19 Among Indigenous Populations in Brazil. **Journal of Racial and Ethnic Health Disparities**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 960–966, 2022.

DA SILVA, L. L. *et al.* The Articulation of the Indigenous Peoples of Brazil in Facing the Covid-19 Pandemic. **Frontiers in Sociology**, [s. l.], v. 6, p. 611336, 2021.

DAN, J. M. *et al.* Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. **Science (New York, N.Y.)**, [s. l.], v. 371, n. 6529, 2021.

DAVIS, H. E. *et al.* Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. **Nature Reviews Microbiology**, [s. l.], v. 21, n. 3, p. 133–146, 2023.

DE ALMEIDA, E. S. **Distritos Sanitários: Conceção e Organização**. 1 ed., São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 1998. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_cidadania_volume01.pdf. Acesso em: 13 fev. 2023.

DE OLIVEIRA, E. *et al.* Impact of COVID-19 and its variants on indigenous Brazilian children. **Journal of Pediatric Nursing**, [s. l.], v. 64, p. 178–179, 2022.

DE SOUZA SANTOS, D. *et al.* Disproportionate Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID -19) Among Pregnant and Postpartum Black Women in Brazil Through Structural Racism Lens. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], n. c1aa1066, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/c1aa1066>. Acesso em: 17 mar. 2021.

DEHGHANI, K. *et al.* Determinants of tuberculosis trends in six Indigenous populations of the USA, Canada, and Greenland from 1960 to 2014: a population-based study. **The Lancet. Public Health**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. e133–e142, 2018.

DHAMA, K. *et al.* Global emerging Omicron variant of SARS-CoV-2: Impacts, challenges and strategies. **Journal of Infection and Public Health**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 4–14, 2023.

DIAS, I. M. Á. V. *et al.* University indigenous uses social media to report the impact of COVID-19 on their communities. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s. l.], v. 67, p. 774–776, 2021.

DIAS-SCOPEL, R. P.; SCOPEL, D.; DIEHL, E. E. Participação indígena e obstáculos ao enfrentamento da pandemia de Covid-19 no Mato Grosso do Sul. *In: Os impactos sociais da covid-19 no brasil: populações vulnerabilizadas e respostas à pandemia*. [S. l.]: Editora FIOCRUZ, 2021. v. 1, p. 137–148. *E-book*. Disponível em: <https://books.scielo.org/id/r3hc2/pdf/matta-9786557080320-13.pdf>.

DIEHL, E. E.; LANGDON, E. J.; DIAS-SCOPEL, R. P. Contribuição dos agentes indígenas de saúde na atenção diferenciada à saúde dos povos indígenas brasileiros. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 28, p. 819–831, 2012.

DOCHERTY, A. B. *et al.* Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. **The BMJ**, [s. l.], v. 369, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7243036/>. Acesso em: 18 mar. 2021.

DONNELLY, S. C. Long-COVID syndrome and the lung. **QJM: monthly journal of the Association of Physicians**, [s. l.], v. 115, n. 6, p. 347, 2022.

DOS SANTOS COSTA, A. C.; AHMAD, S.; ESSAR, M. Y. Vaccination: Brazil fails Indigenous people again with two-tier scheme. **Nature**, [s. l.], v. 593, n. 7860, p. 510–510, 2021.

DOSSETOR, P. J. *et al.* Pediatric hospital admissions in Indigenous children: a population-based study in remote Australia. **BMC pediatrics**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 195, 2017.

DOUNG-NGERN, P. *et al.* Case-Control Study of Use of Personal Protective Measures and Risk for SARS-CoV 2 Infection, Thailand. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 26, n. 11, p. 2607–2616, 2020.

ECDC. **RR ASSESSMENT. Coronavirus disease 2019 (covid-19) in the EU/EEA and the UK - eleventh update.** [s. l.], 2020. Disponível em:

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-covid-19-eueea-and-uk-eleventh>. Acesso em: 21 abr. 2021.

EXCLER, J.-L. *et al.* Vaccine development for emerging infectious diseases. **Nature Medicine**, [s. l.], v. 27, n. 4, p. 591–600, 2021.

FALSTER, K. *et al.* Inequalities in pediatric avoidable hospitalizations between Aboriginal and non-Aboriginal children in Australia: a population data linkage study. **BMC Pediatrics**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 169, 2016.

FANTIN, R.; BRENES-CAMACHO, G. Defunciones por COVID-19: distribución por edad y universalidad de la cobertura médica en 22 países. **Rev Panam Salud Pública**, [s. l.], v. 45, 2021.

FARIAS, Y. N. *et al.* Iniquidades étnico-raciais nas hospitalizações por causas evitáveis em menores de cinco anos no Brasil, 2009-2014. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 35, 2019. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-311X2019001505003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 10 fev. 2021.

FELLOWS, M. *et al.* Under-Reporting of COVID-19 Cases Among Indigenous Peoples in Brazil: A New Expression of Old Inequalities. **Frontiers in Psychiatry**, [s. l.], v. 12, 2021.

Disponível em:

https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.638359/full?utm_source=F-NTF&utm_medium=EMLX&utm_campaign=PRD_FEOPS_20170000_ARTICLE. Acesso em: 13 abr. 2021.

FERRANTE, L.; FEARNSIDE, P. M. Protect Indigenous peoples from COVID-19. **Science (New York, N.Y.)**, [s. l.], v. 368, n. 6488, p. 251, 2020.

FERREIRA, M. E. V.; MATSUO, T.; SOUZA, R. K. T. de. Aspectos demográficos e mortalidade de populações indígenas do Estado do Mato Grosso do Sul, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 27, p. 2327–2339, 2011.

FERREIRA, L. B.; PORTILLO, J. A. C.; NASCIMENTO, W. F. do. A Criação da Secretaria Especial de Saúde Indígena. **Tempus Actas de Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 7, n. 4, p. ág. 83-95, 2013.

FERRI, E. K.; GOMES, A. M. Doenças sexualmente transmissíveis e aids entre indígenas do Distrito Sanitário Especial Indígena do Mato Grosso do Sul de 2001 a 2005. **Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 8, n. 47, p. 7–12, 2011.

FIOCRUZ. **Monitoracovid-19**. [S. l.], FIOCRUZ-ICTC, 2023. Disponível em: <https://bigdata-covid19.icict.fiocruz.br/>. Acesso em: 18 jul. 2023.

FLAXMAN, S. *et al.* Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. **Nature**, [s. l.], v. 584, n. 7820, p. 257–261, 2020.

FOLEGATTI, P. M. *et al.* Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 396, n. 10249, p. 467–478, 2020.

FORNI, G.; MANTOVANI, A. COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. **Cell Death & Differentiation**, [s. l.], v. 28, n. 2, p. 626–639, 2021.

FOSCACHES, T. **No Mato Grosso do Sul, indígenas tentam bloquear Covid sem ajuda do governo**. [S. l.], 2020. Disponível em: <https://reporterbrasil.org.br/2020/09/no-mato-grosso-do-sul-indigenas-tentam-bloquear-covid-sem-ajuda-do-governo/>. Acesso em: 21 jul. 2023.

FRANÇA, E. B. *et al.* Óbitos por COVID-19 no Brasil: quantos e quais estamos identificando?. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s. l.], v. 23, 2020. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1415-790X2020000100203&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 13 mar. 2021.

FREITAS, G. A. de *et al.* Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados em mulheres indígenas do Município de Dourados, Mato Grosso do Sul, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 32, n. 8, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-311X2016000805010&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 10 fev. 2021.

FU, L. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. **The Journal of Infection**, [s. l.], v. 80, n. 6, p. 656–665, 2020.

FUJINO, T. *et al.* Early Release - Novel SARS-CoV-2 Variant Identified in Travelers from Brazil to Japan. **Emerging Infectious Diseases journal - CDC**. [s. l.], v. 27, n.4, 2021. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/4/21-0138_article. Acesso em: 24 fev. 2021.

FUNG, M.; BABIK, J. M. COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 72, n. 2, p. 340–350, 2021.

FURLAN, L.; CAMELLI, B. The regrettable story of the “Covid Kit” and the “Early Treatment of Covid-19” in Brazil. **Lancet Regional Health - Americas**, [s. l.], v. 4, p. 100089, 2021.

GARNELO, L.; PONTES, A. L. de M. (org.). **Saúde indígena: uma introdução ao tema**. Brasília, DF: Unesco, Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura, Representação no Brasil: SECADI-Secretaria de Educação Continuada, Alfabetização, Diversidade e Inclusão, Ministério da Educação, Governo Federal Brasil, 2012. (Coleção Educação para todos, v. volume 38).

- GARRIDO, M. da S. *et al.* Temporal distribution of tuberculosis in the State of Amazonas, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 48 Suppl 1, p. 63–69, 2015.
- GIANICOLO, E. *et al.* Epidemiological Measures in the Context of the COVID-19 Pandemic. **Deutsches Arzteblatt International**, [s. l.], v. 117, n. 19, p. 336–342, 2020.
- GOGGIN, L. S. *et al.* Chronic disease and hospitalisation for pandemic (H1N1) 2009 influenza in Indigenous and non-Indigenous Western Australians. **Communicable Diseases Intelligence Quarterly Report**, [s. l.], v. 35, n. 2, p. 172, 2011.
- GOHA, A. *et al.* Indigenous people and the COVID-19 pandemic: the tip of an iceberg of social and economic inequities. **J Epidemiol Community Health**, [s. l.], v. 75, n. 2, p. 207–208, 2021.
- GOLDSTEIN, J. R.; LEE, R. D. Demographic perspectives on the mortality of COVID-19 and other epidemics. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 117, n. 36, p. 22035–22041, 2020.
- GORBALENYA, A. E. *et al.* The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature Microbiology**, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 536–544, 2020.
- GRAEFF, S. V.-B. *et al.* Epidemiological aspects of HIV infection and AIDS among indigenous populations. **Revista de Saúde Pública**, [s. l.], v. 53, p. 71, 2019.
- GREENACRE, M. Correspondence analysis in medical research. **Statistical Methods in Medical Research**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 97–117, 1992.
- GREENACRE, M. Correspondence analysis of raw data. **Ecology**, [s. l.], v. 91, n. 4, p. 958–963, 2010.
- GREENACRE, M. Correspondence analysis of the Spanish National Health Survey. **Gaceta Sanitaria**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. 160–170, 2002.
- GREENACRE, M.; BLASIUS, J. **Multiple Correspondence Analysis and Related Methods**. [S. l.], 1 ed., Chapman and Hall/CRC Press, 2006. 608 p.
- GREENE, D. N. *et al.* Decreasing median age of COVID-19 cases in the United States—Changing epidemiology or changing surveillance?. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 15, n. 10, p. e0240783, 2020.
- GU, Z. *et al.* Unanswered questions on the airborne transmission of COVID-19. **Environmental Chemistry Letters**, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 725–739, 2023.
- GUERINI, C. **A pandemia de Covid-19 e a necessidade de rememorarmos o protagonismo dos povos indígenas na história do Mato Grosso do Sul**. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.ihu.unisinos.br/categorias/609156-a-pandemia-de-covid-19-e-a->

necessidade-de-rememorar-mos-o-protagonismo-dos-povos-indigenas-na-historia-do-mato-grosso-do-sul. Acesso em: 21 jul. 2023.

GUO, Y.-R. *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. **Military Medical Research**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 11, 2020.

HAJAR, F. N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of COVID-19 in Brazil using digital technology. **medRxiv**, [s. l.], 2020. DOI: 10.1101/2020.09.30.20204917. Disponível em : <https://doi.org/10.1101/2020.09.30.20204917>. Acesso em: 13 jul. 2023.

HALLAL, P. C. *et al.* SARS-CoV-2 antibody prevalence in Brazil: results from two successive nationwide serological household surveys. **The Lancet Global Health**, [s. l.], v. 8, n. 11, p. e1390–e1398, 2020.

HAQUE, S. M. *et al.* A comprehensive review about SARS-CoV-2. **Future Virology**, [s. l.], v. 15, n. 9, p. 625–648, 2020.

HARAPAN, H. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. **Journal of Infection and Public Health**, [s. l.], v. 13, n. 5, p. 667–673, 2020.

HENRIQUEZ-TRUJILLO, A. R. *et al.* COVID-19 outbreaks among isolated Amazonian indigenous people, Ecuador. **Bulletin of the World Health Organization**, [s. l.], v. 99, n. 7, p. 478-478A, 2021.

HENTSCHKE-LOPES, M. *et al.* Sales of “COVID kit” drugs and adverse drug reactions reported by the Brazilian Health Regulatory Agency. **Cadernos De Saude Publica**, [s. l.], v. 38, n. 7, p. e00001022, 2022.

HERNÁNDEZ SARMIENTO, J. M. *et al.* Tuberculosis in indigenous communities of Antioquia, Colombia: epidemiology and beliefs. **Journal of Immigrant and Minority Health**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 10–16, 2013.

HORTON, R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. **The Lancet**, [s. l.], v. 396, n. 10255, p. 874, 2020.

HOWARD-JONES, A. R. *et al.* COVID-19 in children: I. Epidemiology, prevention and indirect impacts. **Journal of Paediatrics and Child Health**, [s. l.], v. 58, n. 1, p. 39–45, 2022.

HU, B. *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 141–154, 2021.

HU, X. *et al.* Factors associated with negative conversion of viral RNA in patients hospitalized with COVID-19. **The Science of the Total Environment**, [s. l.], v. 728, p. 138812, 2020.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020.

HUSSON, F.; LE, S.; PAGÈS, J. **Exploratory Multivariate Analysis by Example Using R**. [S. l.], 1 ed., Chapman and Hall/CRC Press, 2017. 712 p.

HUYSER, K. R. *et al.* COVID-19 Pandemic and Indigenous Representation in Public Health Data. **American Journal of Public Health**, [s. l.], v. 111, n. S3, p. S208–S214, 2021.

HUYSER, K. R.; YANG, T.-C.; YELLOW HORSE, A. J. Indigenous Peoples, concentrated disadvantage, and income inequality in New Mexico: a ZIP code-level investigation of spatially varying associations between socioeconomic disadvantages and confirmed COVID-19 cases. **Journal of Epidemiology and Community Health**, [s. l.], v. 75, n. 11, p. 1044–1049, 2021.

IBARRA-NAVA, I. *et al.* Ethnic disparities in COVID-19 mortality in Mexico: A cross-sectional study based on national data. **PLoS One**, [s. l.], v. 16, n. 3, p. e0239168, 2021.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **CIDADES@ | MATO GROSSO DO SUL | PANORAMA**. [S. l.], 2023. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ms/panorama>. Acesso em: 15 Jul. 2023.

ISER, B. P. M. *et al.* Suspected COVID-19 case definition: a narrative review of the most frequent signs and symptoms among confirmed cases. **Epidemiologia E Serviços De Saude: Revista Do Sistema Unico De Saude Do Brasil**, [s. l.], v. 29, n. 3, p. e2020233, 2020.

ISLAM, N. *et al.* Physical distancing interventions and incidence of coronavirus disease 2019: natural experiment in 149 countries. **BMJ (Clinical research ed.)**, [s. l.], v. 370, p. m2743, 2020.

JARDIM, P. de T. C. *et al.* COVID-19 experience among Brasil's indigenous people. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s. l.], v. 66, n. 7, p. 861–863, 2020.

J

JEFFERSON, T. *et al.* Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], n. 1, 2023. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006207.pub6/full>. Acesso em: 11 jul. 2023.

JIN, Y. *et al.* Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. **Viruses**, [s. l.], v. 12, n. 4, p. 372, 2020.

JR, C.; COIMBRA, E. A. Saúde e povos indígenas no Brasil: reflexões a partir do I Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição Indígena. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 30, p. 855–859, 2014.

KAMALJA, K. K.; KHANGAR, N. V. Multiple Correspondence Analysis and its applications. **Electronic Journal of Applied Statistical Analysis**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 432–462, 2017.

KANG, S.-J.; JUNG, S. I. Age-Related Morbidity and Mortality among Patients with COVID-19. **Infection & Chemotherapy**, [s. l.], v. 52, n. 2, p. 154–164, 2020.

- KANTOR, B. N.; KANTOR, J. Non-pharmaceutical Interventions for Pandemic COVID-19: A Cross-Sectional Investigation of US General Public Beliefs, Attitudes, and Actions. **Frontiers in Medicine**, [s. l.], v. 7, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.00384/full>. Acesso em: 18 abr. 2021.
- KASSAMBARA, A.; MUND, F. **Factoextra: Extract and Visualize the Results of Multivariate Data Analyses**. [s. l.], 2020. Disponível em: <http://www.sthda.com/english/rpkgs/factoextra>. Acesso em: 18 jul. 2023.
- KELLAM, P.; BARCLAY, W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. **Journal of General Virology**, [s. l.], v. 101, n. 8, p. 791–797, 2020.
- KHALIL, O. A. K.; KHALIL, S. da S. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. **Revista de Medicina**, [s. l.], v. 99, n. 5, p. 473–479, 2020.
- KIM, D.-H.; CHOE, Y. J.; JEONG, J.-Y. Understanding and Interpretation of Case Fatality Rate of Coronavirus Disease 2019. **Journal of Korean Medical Science**, [s. l.], v. 35, n. 12, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e137>. Acesso em: 18 maio 2021.
- KLANG, E. *et al.* Severe Obesity as an Independent Risk Factor for COVID-19 Mortality in Hospitalized Patients Younger than 50. **Obesity**, [s. l.], v. 28, n. 9, p. 1595–1599, 2020.
- KLOMPAS, M.; BAKER, M. A.; RHEE, C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. **JAMA**, [s. l.], v. 324, n. 5, p. 441, 2020.
- KLOPFENSTEIN, T. *et al.* New loss of smell and taste: Uncommon symptoms in COVID-19 patients on Nord Franche-Comte cluster, France. **International Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 100, p. 117–122, 2020.
- KLUGE, S. *et al.* Recommendations for treatment of critically ill patients with COVID-19 : Version 3 S1 guideline. **Der Anaesthetist**, [s. l.], v. 70, n. Suppl 1, p. 19–29, 2021.
- KOC, H. C. *et al.* Long COVID and its Management. **International Journal of Biological Sciences**, [s. l.], v. 18, n. 12, p. 4768–4780, 2022.
- KOOL, J. L. *et al.* Influenza surveillance in the Pacific Island countries and territories during the 2009 pandemic: an observational study. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 6, 2013.
- KOTLYAR, A. M. *et al.* Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 224, n. 1, p. 35-53.e3, 2021.
- KRONBICHLER, A. *et al.* Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 98, p. 180–186, 2020.

- KUBOTA, T.; KURODA, N.; SONE, D. Neuropsychiatric aspects of long COVID: A comprehensive review. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, [s. l.], v. 77, n. 2, p. 84–93, 2023.
- LAMONTAGNE, F. *et al.* A living WHO guideline on drugs for covid-19. **BMJ (Clinical research ed.)**, [s. l.], v. 370, p. m3379, 2020.
- LAUER, S. A. *et al.* The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. **Annals of Internal Medicine**, [s. l.], v. 172, n. 9, p. 577–582, 2020.
- LAZZARINI, T. A. *et al.* Suicide in Brazilian indigenous communities: clustering of cases in children and adolescents by household. **Revista de Saúde Pública**, [s. l.], v. 52, 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-89102018000100253&lng=en&nrm=iso&tlng=en. Acesso em: 10 fev. 2021.
- LÊ, S.; JOSSE, J.; HUSSON, F. FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis. **Journal of Statistical Software**, [s. l.], v. 25, p. 1–18, 2008.
- LECHIEN, J. R. *et al.* Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. **Journal of Internal Medicine**, [s. l.], v. 288, n. 3, p. 335–344, 2020.
- LEMOS, E. F. *et al.* Health-service performance of TB treatment for indigenous and non-indigenous populations in Brazil: a cross-sectional study. **BMC Health Services Research**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 237, 2014.
- L'HUILLIER, A. G. *et al.* Culture-Competent SARS-CoV-2 in Nasopharynx of Symptomatic Neonates, Children, and Adolescents. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 26, n. 10, p. 2494–2497, 2020.
- LI, G. *et al.* Coronavirus infections and immune responses. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 92, n. 4, p. 424–432, 2020.
- LI, Y.-D. *et al.* Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. **Journal of Biomedical Science**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 104, 2020.
- LIANG, M. *et al.* Efficacy of face mask in preventing respiratory virus transmission: A systematic review and meta-analysis. **Travel Medicine and Infectious Disease**, [s. l.], v. 36, p. 101751, 2020.
- LIGHTER, J. *et al.* Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184372/>. Acesso em: 24 maio 2020.
- LIMA, E. E. C. de *et al.* Spatial pattern of COVID-19 deaths and infections in small areas of Brazil. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. e0246808, 2021.

LIMA-SETTA, F. *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) during SARS-CoV-2 pandemic in Brazil: a multicenter, prospective cohort study. **Jornal De Pediatria**, [s. l.], v. 97, n. 3, p. 354–361, 2021.

LONG, Q.-X. *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. **Nature Medicine**, [s. l.], v. 26, n. 6, p. 845–848, 2020.

LUNDSTROM, K. Viral Vectors for COVID-19 Vaccine Development. **Viruses**, [s. l.], v. 13, n. 2, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7922679/>. Acesso em: 18 maio 2021.

MACIEL, J. A. C. *et al.* Análise inicial da correlação espacial entre a incidência de COVID-19 e o desenvolvimento humano nos municípios do estado do Ceará no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s. l.], v. 23, 2020. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1415-790X2020000100204&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 17 mar. 2021.

MAGGI, F. *et al.* Early Release - Imported SARS-COV-2 Variant P.1 Detected in Traveler Returning from Brazil to Italy **Emerging Infectious Diseases journal – CDC**, Volume 27, Number 4—April 2021. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/4/21-0183_article. Acesso em: 24 fev. 2021.

MAGRO, C. *et al.* Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. **Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, [s. l.], v. 220, p. 1–13, 2020.

MALACARNE, J. *et al.* Performance of diagnostic tests for pulmonary tuberculosis in indigenous populations in Brazil: the contribution of Rapid Molecular Testing. **Jornal Brasileiro De Pneumologia: Publicacao Oficial Da Sociedade Brasileira De Pneumologia E Tisiologia**, [s. l.], v. 45, n. 2, p. e20180185, 2019.

MALAHE, S. R. K. *et al.* Clinical Characteristics and Outcomes of Immunocompromised Patients With Coronavirus Disease 2019 Caused by the Omicron Variant: A Prospective, Observational Study. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s. l.], v. 76, n. 3, p. e172–e178, 2023.

MALLARD, A. *et al.* An urgent call to collect data related to COVID-19 and Indigenous populations globally. **BMJ Global Health**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. e004655, 2021.

MALTEZOU, H. C. *et al.* Transmission dynamics of SARS-CoV-2 within families with children in Greece: A study of 23 clusters. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], 2020.

MARINHO, M. F. *et al.* Racial disparity in excess mortality in Brazil during COVID-19 times. **The European Journal of Public Health**, [s. l.], v. 32, n. 1, p. 24–26, 2021.

MARQUES, M. *et al.* Magnitude da tuberculose pulmonar na população fronteiriça de Mato Grosso do Sul (Brasil), Paraguai e Bolívia. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 30, n. 12, p. 2631–2642, 2014.

MARSON, F. A. L.; ORTEGA, M. M. COVID-19 in Brazil. **Pulmonology**, [s. l.], v. 26, n. 4, p. 241–244, 2020.

MARTINS-FILHO, P. R. *et al.* COVID-19 fatality rates related to social inequality in Northeast Brazil: a neighbourhood-level analysis. **Journal of Travel Medicine**, [s. l.], v. 27, n. taaa128, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa128>. Acesso em: 17 mar. 2021.

MATTA, G. C. *et al.* **Os impactos sociais da Covid-19 no Brasil: populações vulnerabilizadas e respostas à pandemia [online]**. Rio de Janeiro: Observatório Covid 19; Editora FIOCRUZ, 2021. E-book.DOI:.7476/9786557080320. Disponível em: <http://books.scielo.org/id/r3hc2>. Acesso em: 29 abr. 2021.

MATO GROSSO DO SUL. Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso do Sul. **Plano Estadual de Saúde Mato Grosso do Sul 2020 – 2023**. Campo Grande: SES, 2020. 301 p. Disponível em: https://www.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2020/07/Plano_0015513692_Plano_de_contingencia_DSEI_MS.pdf. Acesso em: 15 abr. 2021.

MCCALLUM, G. B. *et al.* Risk factors for adverse outcomes of Indigenous infants hospitalized with bronchiolitis. **Pediatric Pulmonology**, [s. l.], v. 51, n. 6, p. 613–623, 2016.

MCLEOD, M. *et al.* COVID-19: we must not forget about Indigenous health and equity. **Australian and New Zealand Journal of Public Health**, [s. l.], v. 44, n. 4, p. 253–256, 2020.

MEN, K. *et al.* Estimate the incubation period of coronavirus 2019 (COVID-19). **Computers in Biology and Medicine**, [s. l.], v. 158, p. 106794, 2023.

MENDES, M. F. *et al.* COVID-19 pandemic evolution in the Brazilian Indigenous population. **Journal of Racial and Ethnic Health Disparities**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 921–937, 2022.

MENDES, A. M. *et al.* O desafio da atenção primária na saúde indígena no Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, [s. l.], v. 42, p. e184, 2018.

MENG, X. *et al.* COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. **American Journal of Otolaryngology**, [s. l.], v. 41, n. 5, p. 102581, 2020.

MEYEROWITZ, E. *et al.* Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. **Annals of Internal Medicine**, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/M20-5008>. Acesso em: 20 fev. 2021.

MONDARDO, M. L.; CHAPARRO, R. L. “Nosso direito de existir”: da necropolítica de estado às estratégias dos povos indígenas de enfrentamento à pandemia da COVID-19. **Geografia Ensino & Pesquisa**, [s. l.], v. 26, p. e19–e19, 2022.

MONOD, M. *et al.* Age groups that sustain resurging COVID-19 epidemics in the United States. **Science**, [s. l.], v. 371, n. 6536, 2021. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/371/6536/eabe8372>. Acesso em: 13 abr. 2021.

MONTAG, D. *et al.* Healthcare of Indigenous Amazonian Peoples in response to COVID-19: marginality, discrimination and revaluation of ancestral knowledge in Ucayali, Peru. **BMJ global health**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. e004479, 2021.

MORAWSKA, L.; MILTON, D. K. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s. l.], v. 71, n. 9, p. 2311–2313, 2020.

MORGADO, A. F. Epidemia de suicídio entre os Guaraní-Kaiwá: indagando suas causas e avançando a hipótese do recuo impossível. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 585–598, 1991.

MSF Brasil – Médicos Sem Fronteiras. **Médicos sem Fronteiras trabalha para deter avanço da covid-19 entre indígenas do MS.**, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://www.msf.org.br/noticias/medicos-sem-fronteiras-trabalha-para-deter-avanco-da-covid-19-entre-indigenas-do-ms/>. Acesso em: 21 jul. 2023.

MURAKAMI, N. *et al.* Therapeutic advances in COVID-19. **Nature Reviews Nephrology**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 38–52, 2023.

NASCIMENTO, I. J. B. do *et al.* Clinical characteristics and outcomes among Brazilian patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: an observational retrospective study. **Sao Paulo Medical Journal**, [s. l.], v. 138, n. 6, p. 490–497, 2020.

NOGALES VASCONCELOS, A. M. *et al.* Covid Adult Mortality in Brazil: An Analysis of Multiple Causes of Death. **Frontiers in Public Health**, [s. l.], v. 9, p. 788932, 2022.

NOGRADY, B. What the data say about asymptomatic COVID infections. **Nature**, [s. l.], v. 587, n. 7835, p. 534–535, 2020.

OGATA, T.; TANAKA, H. SARS-CoV-2 Incubation Period during the Omicron BA.5-Dominant Period in Japan. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 29, n. 3, p. 595–598, 2023.

OHCHR (The United Nations Human Rights office). **Countering covid-19 misinformation in indigenous communities in Brazil.** [S. l.], 2021. Disponível em: <https://www.ohchr.org/en/stories/2021/10/countering-covid-19-misinformation-indigenous-communities-brazil>. Acesso em: 11 jul. 2023.

OLIVER, S. E. *et al.* The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 2020. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, [s. l.], v. 69, n. 5152, p. 1653–1656, 2021.

OLIVER, S. E. *et al.* The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 2020. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, [s. l.], v. 69, n. 50, p. 1922–1924, 2020.

ORELLANA, J. D. Y. *et al.* Excesso de mortes durante a pandemia de COVID-19: subnotificação e desigualdades regionais no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 37, n. 1, 2021. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-311X2021000105014&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 13 mar. 2021.

ORTEGA, F.; ORSINI, M. Governing COVID-19 without government in Brazil: Ignorance, neoliberal authoritarianism, and the collapse of public health leadership. **Global Public Health**, [s. l.], v. 15, n. 9, p. 1257–1277, 2020.

PALAMIM, C. V. C.; ORTEGA, M. M.; MARSON, F. A. L. COVID-19 in the Indigenous Population of Brazil. **Journal of Racial and Ethnic Health Disparities**, [s. l.], v. 7, n. 6, p. 1053–1058, 2020.

PANGO. **Pango Network – Helping track the transmission and spread of SARS-CoV-2**. [s. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.pango.network/>. Acesso em: 8 jul. 2023.

PERES, I. T. *et al.* Sociodemographic factors associated with COVID-19 in-hospital mortality in Brazil. **Public Health**, [s. l.], v. 192, p. 15–20, 2021.

PETROV, A. N. *et al.* Lessons on COVID-19 from Indigenous and remote communities of the Arctic. **Nature Medicine**, [s. l.], v. 27, n. 9, p. 1491–1492, 2021.

PÍCOLI, R. P. *et al.* Maternal mortality according to race/skin color in Mato Grosso do Sul, Brazil, from 2010 to 2015. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, [s. l.], v. 17, n. 4, p. 729–737, 2017.

PÍCOLI, R. P. *et al.* Mortalidade infantil e classificação de sua evitabilidade por cor ou raça em Mato Grosso do Sul. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 24, n. 9, p. 3315–3324, 2019.

PÍCOLI, R. P.; CARANDINA, L.; RIBAS, D. L. B. Saúde materno-infantil e nutrição de crianças Kaiowá e Guaraní, Área Indígena de Caarapó, Mato Grosso do Sul, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 223–227, 2006.

PIROTH, L. *et al.* Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. **The Lancet Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 251–259, 2021.

POLACK, F. P. *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 383, n. 27, p. 2603–2615, 2020.

POLIDORO, M. *et al.* Óbitos por Síndrome Respiratória Aguda Grave em Indígenas no Rio Grande do Sul, 2020-2021. **Sociedade & Natureza**, [s. l.], v. 34, p. e64950, 2022.

POLIDORO, M. *et al.* Territories Under Siege: Risks of the Decimation of Indigenous and Quilombolas Peoples in the Context of COVID-19 in South Brazil. **Journal of Racial and Ethnic Health Disparities**, [s. l.], p. 1–11, 2020.

POLLETT, S.; RIVERS, C. Social Media and the New World of Scientific Communication During the COVID-19 Pandemic. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 71, n. 16, p. 2184–2186, 2020.

POOLEY, N. *et al.* Durability of Vaccine-Induced and Natural Immunity Against COVID-19: A Narrative Review. **Infectious Diseases and Therapy**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. 367–387, 2023.

POSFAY-BARBE, K. M. *et al.* COVID-19 in Children and the Dynamics of Infection in Families. **Pediatrics**, [s. l.], v. 146, n. 2, 2020.

PRASAD, N. *et al.* Respiratory syncytial virus hospitalisations among young children: a data linkage study. **Epidemiology & Infection**, [s. l.], v. 147, 2019. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/respiratory-syncytial-virus-hospitalisations-among-young-children-a-data-linkage-study/517AC86E7018009A20D8A5EFB5EBCF94>. Acesso em: 11 fev. 2021.

PROMISLOW, D. E. L. A Geroscience Perspective on COVID-19 Mortality. **The Journals of Gerontology: Series A**, [s. l.], v. 75, n. 9, p. e30–e33, 2020.

R CORE TEAM. **R: A language and environment for statistical computing**. : R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2022. Disponível em: <https://www.R-project.org/>. Acesso em: 23 jul.2023.

RAMAN, B. *et al.* Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. **European Heart Journal**, [s. l.], v. 43, n. 11, p. 1157–1172, 2022.

RANZANI, O. T. *et al.* Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. **The Lancet. Respiratory Medicine**, [s. l.], 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7834889/>. Acesso em: 1 fev. 2021.

RASSI, C. E. *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children: another COVID-19 sequel. **Cardiology in the Young**, [s. l.], p. 1–11, 2023.

RAYMUNDO, C. E. *et al.* Spatial analysis of COVID-19 incidence and the sociodemographic context in Brazil. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 16, n. 3, p. e0247794, 2021.

REDDING, G. J. *et al.* Respiratory exacerbations in indigenous children from two countries with non-cystic fibrosis chronic suppurative lung disease/bronchiectasis. **Chest**, [s. l.], v. 146, n. 3, p. 762–774, 2014.

REILEV, M. *et al.* Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11 122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: a nationwide cohort. **International Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 49, n. 5, p. 1468–1481, 2020.

REQUIA, W. J. *et al.* Risk of the Brazilian health care system over 5572 municipalities to exceed health care capacity due to the 2019 novel coronavirus (COVID-19). **Science of The Total Environment**, [s. l.], v. 730, p. 139144, 2020.

RIBAS *et al.* [Child health and nutrition in a Teréna indigenous community, Mato Grosso do Sul, Brazil]. **Cadernos De Saude Publica**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 323–331, 2001.

RIBAS *et al.* Nutrição e saúde infantil em uma comunidade indígena Teréna, Mato Grosso do Sul, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 17, p. 323–331, 2001.

RIBEIRO, K. B. *et al.* Social inequalities and COVID-19 mortality in the city of São Paulo, Brazil. **International Journal of Epidemiology**, [s. l.], n. dyab022, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ije/dyab022>. Acesso em: 17 mar. 2021.

RIBEIRO, A.; ROSSI, L. Pandemia covid-19 e motivações para procura pelo Sistema Único de Saúde em aldeias indígenas. **Revista Brasileira de Enfermagem**, [s. l.], v. 73, p. e20200312, 2020.

RICHMOND, P. *et al.* Safety and immunogenicity of S-Trimer (SCB-2019), a protein subunit vaccine candidate for COVID-19 in healthy adults: a phase 1, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet**, [s. l.], v. 397, n. 10275, p. 682–694, 2021.

RO, C. Legacy of covid-19 for indigenous health in the Brazilian Amazon. **BMJ**, [s. l.], v. 380, p. o3005, 2023.

RODRIGUES, D. A. Invisibilidade Epidemiológica Caracteriza a Saúde Dos Povos Indígenas No Brasil. **Revista Paulista de Pediatria**, [s. l.], v. 36, n. 2, p. 122–122, 2018.

ROUX, P. B. L.; ROUANET, P. H. **Multiple Correspondence Analysis**. 1.ed., [s. l.], Thousand Oaks, Calif: Sage Publications, Inc, 2009, 168 p.

RUCHE, G. L. *et al.* The 2009 pandemic H1N1 influenza and indigenous populations of the Americas and the Pacific. **Eurosurveillance**, [s. l.], v. 14, n. 42, p. 19366, 2009.

SACCHI, F. P. C. *et al.* Sugar cane manufacturing is associated with tuberculosis in an indigenous population in Brazil. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 107, n. 3, p. 152–157, 2013.

SANTOS, V. S. *et al.* COVID-19 mortality among Indigenous people in Brazil: a nationwide register-based study. **Journal of Public Health (Oxford, England)**, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7665629/>. Acesso em: 6 dez. 2020.

SANTOS, M. O. *et al.* Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. **Jornal de Pediatria**, [s. l.], v. 98, n. 4, p. 338–349, 2021.

SANTOS, R. V.; PONTES, A. L.; COIMBRA JR., C. E. A. A “total social fact”: COVID-19 and indigenous peoples in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 36, p. e00268220, 2020.

SANTOS-PINTO, C. D. B.; MIRANDA, E. S.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. “Kit-covid” and the Popular Pharmacy Program in Brazil. **Cadernos De Saude Publica**, [s. l.], v. 37, n. 2, p. e00348020, 2021.

SARACENI, V. *et al.* Excess mortality from all causes during the COVID-19 pandemic in the city of Rio de Janeiro, Brazil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s. l.], v. 26, p. e230013, 2023.

SHARMA, O. *et al.* A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 11, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.585354/full>. Acesso em: 5 maio 2021.

SHENAI, M. B.; RAHME, R.; NOORCHASHM, H. Equivalency of Protection From Natural Immunity in COVID-19 Recovered Versus Fully Vaccinated Persons: A Systematic Review and Pooled Analysis. **Cureus**, [s. l.], v. 13, n. 10, p. e19102, 2021.

SIEBACH, M. K.; PIEDIMONTE, G.; LEY, S. H. COVID-19 in childhood: Transmission, clinical presentation, complications and risk factors. **Pediatric Pulmonology**, [s. l.], v. 56, n. 6, p. 1342–1356, 2021.

SILVA, S. J. R. da *et al.* Recent insights into SARS-CoV-2 omicron variant. **Reviews in Medical Virology**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. e2373, 2023.

SILVA, O. L. de O. *et al.* Vigilância alimentar e nutricional de crianças indígenas menores de cinco anos em Mato Grosso do Sul, 2002-2011. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 23, n. 3, p. 541–546, 2014.

SILVA, G. A. E. ; JARDIM, B. C.; LOTUFO, P. A.. Mortalidade por COVID-19 padronizada por idade nas capitais das diferentes regiões do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 37, n. 6, p. e00039221, 2021.

SILVA, G. A. e; JARDIM, B. C.; SANTOS, C. V. B. dos. Excesso de mortalidade no Brasil em tempos de COVID-19. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 25, n. 9, p. 3345–3354, 2020.

SIMIONATTO, S. *et al.* COVID-19 in Brazilian indigenous people: a new threat to old problems. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 53, 2020. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0037-86822020000100915&lng=en&nrm=iso&tlng=en. Acesso em: 6 dez. 2020.

SIMONNET, A. *et al.* High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. **Obesity**, [s. l.], v. 28, n. 7, p. 1195–1199, 2020.

SIMPSON, J. *et al.* **The Health Status of Children and Young People in New Zealand (2011)**. [s. l.], 2013. Disponível em: <https://ourarchive.otago.ac.nz/handle/10523/6129>. Acesso em: 11 fev. 2021.

SOARES, G. H. *et al.* Disparities in Excess Mortality Between Indigenous and Non-Indigenous Brazilians in 2020: Measuring the Effects of the COVID-19 Pandemic. **Journal of Racial and Ethnic Health Disparities**, [s. l.], v. 9, n. 6, p. 2227–2236, 2022.

SOARES, R. de C. M.; MATTOS, L. R.; RAPOSO, L. M. Risk Factors for Hospitalization and Mortality due to COVID-19 in Espírito Santo State, Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 103, n. 3, p. 1184–1190, 2020.

SOTO-CABEZAS, M. G. *et al.* COVID-19 among Amazonian indigenous in Peru: mortality, incidence, and clinical characteristics. **Journal of Public Health (Oxford, England)**, [s. l.], v. 44, n. 3, p. e359–e365, 2022.

SOUSA FILHO, J. F. de *et al.* Association of urban inequality and income segregation with COVID-19 mortality in Brazil. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 17, n. 11, p. e0277441, 2022.

SOUSA, M. da C. de; SCATENA, J. H. G.; SANTOS, R. V. O Sistema de Informação da Atenção à Saúde Indígena (SIASI): criação, estrutura e funcionamento. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 853–861, 2007.

SOUZA, P. G. de *et al.* Acute lower respiratory infection in guarani indigenous children, Brazil. **Revista Paulista de Pediatria**, [s. l.], v. 36, n. 2, p. 123–131, 2018.

SOUZA, G. R. M. de *et al.* Profile of cervical cancer screening in Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil: an evaluative study, 2006-2018. **Epidemiologia e Serviços de Saúde: Revista do Sistema Único de Saúde Do Brasil**, [s. l.], v. 31, n. 2, p. e20211179, 2022.

SOUZA, P. G. de; CARDOSO, A. M.; SANT ANNA, C. C. [Prevalence of wheezing and associated factors in Guarani indigenous children hospitalized for acute respiratory infections in Southern and Southeastern Brazil]. **Cadernos De Saude Publica**, [s. l.], v. 30, n. 7, p. 1427–1438, 2014.

SOUZA, C. D. F. de; SOUZA, C. D. F. de. In times of COVID-19, epidemiology is a unifying science. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s. l.], v. 66, p. 27–30, 2020. SRAG 2021 - OPEN DATA. [s. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2021>. Acesso em: 14 abr. 2021.

STALIANO, P. *et al.* Onde e Como se Suicidam os Guarani e Kaiowá em Mato Grosso do Sul: Confinamento, Jejuvy e Tekoha. **Psicologia: Ciência e Profissão**, [s. l.], v. 39, n. SPE, 2019. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1414-98932019000500301&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 10 fev. 2021.

STARKE, K. R. *et al.* The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis. **BMJ Global Health**, [s. l.], v. 6, n. 12, p. e006434, 2021.

STEIN, S. J. *et al.* SARS-CoV-2 Aerosol and Surface Detections in COVID-19 Testing Centers and Implications for Transmission Risk in Public Facing Workers. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 976, 2023.

STRUYF, T. *et al.* Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 2, p. CD013665, 2021.

STUTT, R. O. J. H. *et al.* A modelling framework to assess the likely effectiveness of facemasks in combination with ‘lock-down’ in managing the COVID-19 pandemic. **Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, [s. l.], v. 476, n. 2238, p. 20200376, 2020.

SURYAPRASAD, A. *et al.* Severe acute respiratory infections caused by 2009 pandemic influenza A (H1N1) among American Indians—southwestern United States, May 1–July 21, 2009. **Influenza and Other Respiratory Viruses**, [s. l.], v. 7, n. 6, p. 1361–1369, 2013.

TALIC, S. *et al.* Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, [s. l.], v. 375, p. e068302, 2021.

TALUKDER, A. *et al.* Association Between Symptoms and Severity of Disease in Hospitalised Novel Coronavirus (COVID-19) Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Multidisciplinary Healthcare**, [s. l.], v. 15, p. 1101–1110, 2022.

TAN, J. *et al.* Transmission roles of symptomatic and asymptomatic COVID-19 cases: a modelling study. **Epidemiology and Infection**, [s. l.], v. 150, p. e171, 2022.

TIAN, W. *et al.* Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 92, n. 10, p. 1875–1883, 2020.

TUPINAMBÁ. **Indígenas e covid: o etnocídio oculto nos dados - outras palavras**. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://outraspalavras.net/desigualdades-mundo/indigenas-e-covid-oculto-oculto-nos-dados/>. Acesso em: 9 jul. 2023.

TURNER, S. *et al.* Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation. **Trends in endocrinology and metabolism: TEM**, [s. l.], v. 34, n. 6, p. 321–344, 2023.

UNDURRAGA, E. A.; CHOWELL, G.; MIZUMOTO, K. COVID-19 case fatality risk by age and gender in a high testing setting in Latin America: Chile, March–August 2020. **Infectious Diseases of Poverty**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 11, 2021.

VAN DORP, L. *et al.* Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. **Infection, Genetics and Evolution**, [s. l.], v. 83, p. 104351, 2020.

VAN KESSEL, S. A. M. *et al.* Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review. **Family Practice**, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 159–167, 2022.

VARGA, Z. *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 395, n. 10234, p. 1417–1418, 2020.

VERHAGEN, L. M. *et al.* High prevalence of acute respiratory tract infections among Warao Amerindian children in Venezuela in relation to low immunization coverage and chronic malnutrition. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 255–262, 2012.

- VERHAGEN, L. M. *et al.* Respiratory infections in Eñepa Amerindians are related to malnutrition and Streptococcus pneumoniae carriage. **The Journal of Infection**, [s. l.], v. 67, n. 4, p. 273–281, 2013.
- VIVANTI, A. J. *et al.* Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. **Nature Communications**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 3572, 2020.
- VOLOCH, C. M. *et al.* Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2 lineage from Rio de Janeiro, Brazil. **medRxiv**, [s. l.], p. 2020.12.23.20248598, 2020.
- VOYSEY, M. *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. **The Lancet**, [s. l.], v. 397, n. 10269, p. 99–111, 2021.
- WAGHMARE, A.; HIJANO, D. R. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 in Children. **Clinics in Chest Medicine**, [s. l.], v. 44, n. 2, p. 359–371, 2023.
- WAITOKI, W.; MCLACHLAN, A. Indigenous Māori responses to COVID-19: He waka eke noa?. **International Journal of Psychology: Journal International De Psychologie**, [s. l.], v. 57, n. 5, p. 567–576, 2022.
- WANG, D. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, [s. l.], v. 323, n. 11, p. 1061–1069, 2020.
- WANG, W. *et al.* Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. **JAMA**, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997>. Acesso em: 21 fev. 2021.
- WANG, Y. *et al.* Reduction of secondary transmission of SARS-CoV-2 in households by face mask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing, China. **BMJ global health**, [s. l.], v. 5, n. 5, 2020.
- WENGER, J. D. *et al.* 2009 Pandemic Influenza A H1N1 in Alaska: Temporal and Geographic Characteristics of Spread and Increased Risk of Hospitalization among Alaska Native and Asian/Pacific Islander People. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 52, n. suppl_1, p. S189–S197, 2011.
- WHITTAKER, E. *et al.* Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. **JAMA**, [s. l.], v. 324, n. 3, p. 259–269, 2020.
- WHO. **WHO global influenza preparedness plan: the role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics**. [S. l.], World Health Organization. 2005. Disponível em: http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_5.pdf. Acesso em: 14 jul. 2022.
- WHO. **Covid19 vaccine tracker**, [S. l.], World Health Organization, 2021. Disponível em: <https://covid19.trackvaccines.org/agency/who/>. Acesso em: 11 jul. 2023.

WHO. **Announces simple, easy-to-say labels for sars-cov-2 variants of interest and concern.** [s. l.], 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/31-05-2021-who-announces-simple-easy-to-say-labels-for-sars-cov-2-variants-of-interest-and-concern>. Acesso em: 8 jul. 2023.

WHO. **Coronavirus disease (covid-19) dashboard.** World Health Organization, 2020. Disponível em: <https://covid19.who.int>. Acesso em: 4 mai. 2023.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION WRITING GROUP) *et al.* Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 81–87, 2006.

WIERSINGA, W. J. *et al.* Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA**, [s. l.], v. 324, n. 8, p. 782–793, 2020.

WINGERT, A. *et al.* Risk factors for severity of COVID-19: a rapid review to inform vaccine prioritisation in Canada. **BMJ Open**, [s. l.], v. 11, n. 5, p. e044684, 2021.

WU, F. *et al.* Evaluating the Association of Clinical Characteristics With Neutralizing Antibody Levels in Patients Who Have Recovered From Mild COVID-19 in Shanghai, China. **JAMA Internal Medicine**, [s. l.], v. 180, n. 10, p. 1356, 2020.

WU, H.-Y. *et al.* Recommendations and guidelines for the diagnosis and management of Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated bacterial and fungal infections in Taiwan. **Journal of Microbiology, Immunology, and Infection**, [s. l.], v. 56, n. 2, p. 207–235, 2023.

WU, Z. *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. **The Lancet. Infectious Diseases**, [s. l.], v.2, p. 134-139, 2021.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA**, [s. l.], v. 323, n. 13, p. 1239–1242, 2020.

YELLOW HORSE, A. J.; HUYSER, K. R. Indigenous data sovereignty and COVID-19 data issues for American Indian and Alaska Native Tribes and populations. **Journal of Population Research (Canberra, A.c.t.)**, [s. l.], v. 39, n. 4, p. 527–531, 2022.

YONG, S. J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. **Infectious Diseases (London, England)**, [s. l.], v. 53, n. 10, p. 737–754, 2021.

YONKER, L. M. *et al.* Pediatric Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses. **The Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 227, p. 45-52.e5, 2020.

YU, L. *et al.* Obesity and COVID-19: Mechanistic insights from adipose tissue. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 107, n. 7, p. 1799–1811, 2022.

ZHANG, M.-X. *et al.* Safety of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine among healthcare workers in China. **Expert Review of Vaccines**, [s. l.], 2021.

ZHANG, Y. *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. **The Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 181–192, 2021.

ZHAO, J. *et al.* Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s. l.], v. 71, n. 16, p. 2027–2034, 2020.


ZHOU, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, [s. l.], v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, 2020.

ZHOU, Y. *et al.* Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, [s. l.], v. 37, n. 2, p. e3377, 2021.

ZHU, Z. *et al.* From SARS and MERS to COVID-19: a brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses. **Respiratory Research**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 224, 2020.

ZUCKER F., PEDRO, KUIKURO. **Covid-19, fake news and misinformation among indigenous peoples of the upper Xingu**. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://rainforestjournalismfund.org/projects/covid-19-fake-news-and-misinformation-among-indigenous-peoples-upper-xingu>. Acesso em: 11 jul. 2023.

ANEXO A - FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE SRAG

| | | Nº | | | | | |
|---|--|--|------------|---|----------------------|--|--|
|  MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE | | | | SIVEP-Gripe - SISTEMA DE INFORMAÇÃO DA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA GRIPE FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE HOSPITALIZADO - 07/10/2021 | | | |
| CASO DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG-HOSPITALIZADO): Indivíduo com *SG que apresente: dispnéia/desconforto respiratório OU pressão persistente no tórax OU saturação de O ₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada dos lábios ou rosto. (*SG: indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por pelo menos dois (2) dos seguintes sinais e sintomas: febre (mesmo que referida), calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou gustativos). Para efeito de notificação no SIVEP-Gripe, devem ser considerados os casos de SRAG hospitalizados ou os óbitos por SRAG independente de hospitalização. | | | | | | | |
| 1 | Data do preenchimento da ficha de notificação: | | | 2 | Data de 1ºs sintomas | | |
| 3 | UF: ___ | 4 | Município: | Código (IBGE): ___ | | | |
| 5 | Unidade de Saúde: | | | Código (CNES): ___ | | | |
| 6 | | Tem CPF? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não | | 7 | | | |
| 8 | | Estrangeiro <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não | | CPF: ___ | | | |
| 9 | | | | | | | |
| 9 Cartão Nacional de Saúde (CNS): ___ | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | |
| 10 Nome: _____ | | | | | | | |
| 11 | | | | | | | |
| 11 Sexo: <input type="checkbox"/> 1-Masc. 2-Fem. 9-Ign | | | | | | | |
| 12 | | | | | | | |
| 12 Data de nascimento: _____ | | | | | | | |
| 13 | | | | | | | |
| 13 (Ou) Idade: ___ | | | | | | | |
| 14 | | | | | | | |
| 14 Gestante: <input type="checkbox"/> | | | | | | | |
| 15 | | | | | | | |
| 15 Raça/Cor: <input type="checkbox"/> 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado | | | | | | | |
| 16 | | | | | | | |
| 16 Se indígena, qual etnia? _____ | | | | | | | |
| 17 | | | | | | | |
| 17 É membro de povo ou comunidade tradicional? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não | | | | | | | |
| 18 | | | | | | | |
| 18 Se sim, qual? _____ | | | | | | | |
| 19 | | | | | | | |
| 19 Escolaridade: <input type="checkbox"/> 0-Sem escolaridade/Analfabeto 1-Fundamental 1º ciclo (1ª a 5ª série) 2-Fundamental 2º ciclo (6ª a 9ª série) 3-Médio (1º ao 3º ano) 4-Superior 5-Não se aplica 9-Ignorado | | | | | | | |
| 20 | | | | | | | |
| 20 Ocupação: _____ | | | | | | | |
| 21 | | | | | | | |
| 21 Nome da mãe: _____ | | | | | | | |
| 22 | | | | | | | |
| 22 CEP: ___ | | | | | | | |
| 23 | | | | | | | |
| 23 UF: ___ | | | | | | | |
| 24 | | | | | | | |
| 24 Município: _____ | | | | | | | |
| 25 | | | | | | | |
| 25 Bairro: _____ | | | | | | | |
| 26 | | | | | | | |
| 26 Logradouro (Rua, Avenida, etc.): _____ | | | | | | | |
| 27 | | | | | | | |
| 27 Nº: _____ | | | | | | | |
| 28 | | | | | | | |
| 28 Complemento (apto, casa, etc.): _____ | | | | | | | |
| 29 | | | | | | | |
| 29 (DDD) Telefone: _____ | | | | | | | |
| 30 | | | | | | | |
| 30 Zona: <input type="checkbox"/> 1-Urbana 2-Rural 3-Periurbana 9-Ignorado | | | | | | | |
| 31 | | | | | | | |
| 31 País: (se residente fora do Brasil) _____ | | | | | | | |
| 32 | | | | | | | |
| 32 Trata-se de caso nosocomial (infecção adquirida no hospital)? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-ignorado | | | | | | | |
| 33 | | | | | | | |
| 33 Paciente trabalha ou tem contato direto com aves, suínos, ou outro animal? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-ignorado | | | | | | | |
| 34 | | | | | | | |
| 34 Sinais e Sintomas: 1-Sim 2-Não 9-ignorado <input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Tosse <input type="checkbox"/> Dor de Garganta <input type="checkbox"/> Dispneia <input type="checkbox"/> Desconforto Respiratório <input type="checkbox"/> Saturação O ₂ <95% <input type="checkbox"/> Diarreia <input type="checkbox"/> Vômito <input type="checkbox"/> Dor abdominal <input type="checkbox"/> Fadiga <input type="checkbox"/> Perda do olfato <input type="checkbox"/> Perda do paladar <input type="checkbox"/> Outros _____ | | | | | | | |
| 35 | | | | | | | |
| 35 Possui fatores de risco/comorbidades? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual(is)? (Marcar X) | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Puérpera (até 45 dias do parto) <input type="checkbox"/> Doença Cardiovascular Crônica <input type="checkbox"/> Doença Hematológica Crônica <input type="checkbox"/> Síndrome de Down <input type="checkbox"/> Doença Hepática Crônica <input type="checkbox"/> Asma <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> Doença Neurológica Crônica <input type="checkbox"/> Outra Pneumopatia Crônica <input type="checkbox"/> Imunodeficiência/Imunodepressão <input type="checkbox"/> Doença Renal Crônica <input type="checkbox"/> Obesidade, IMC _____ <input type="checkbox"/> Outros _____ | | | | | | | |
| 36 | | | | | | | |
| 36 Recebeu vacina COVID-19? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado | | | | | | | |
| 37 | | | | | | | |
| 37 Se recebeu vacina COVID-19, informar: Data da 1ª dose: _____ Data da 2ª dose: _____ | | | | | | | |
| 38 | | | | | | | |
| 38 Fabricante vacina COVID-19: _____ | | | | | | | |
| 39 | | | | | | | |
| 39 Lote da vacina COVID-19: Lote 1ª Dose _____ Lote 2ª Dose _____ | | | | | | | |
| 40 | | | | | | | |
| 40 Recebeu vacina contra Gripe na última campanha? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado | | | | | | | |
| 41 | | | | | | | |
| 41 Data da vacinação: _____ | | | | | | | |
| Se < 6 meses: a mãe recebeu a vacina? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, data: ___/___/____ | | | | | | | |
| a mãe amamenta a criança? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado | | | | | | | |
| Se >= 6 meses e <= 8 anos: | | | | | | | |
| Data da dose única 1/1: ___/___/____ (dose única para crianças vacinadas em campanhas de anos anteriores) | | | | | | | |
| Data da 1ª dose: ___/___/____ (1ª dose para crianças vacinadas pela primeira vez) | | | | | | | |
| Data da 2ª dose: ___/___/____ (2ª dose para crianças vacinadas pela primeira vez) | | | | | | | |

| | | | | | | |
|----------------------|--|---|---|--|---|--|
| Dados de Atendimento | 42 | Usou antiviral para gripe? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado | 43 | Qual antiviral? <input type="checkbox"/> 1-Osetamivir 2-Zanamivir 3-Outro, especifique: _____ | 44 | Data início do tratamento: _____ |
| | 45 | Houve internação? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado | 46 | Data da internação por SRAG: _____ | 47 | UF de internação: _____ |
| | 48 | Município de internação: _____ | Código (IBGE): _____ | | | |
| | 49 | Unidade de Saúde de internação: _____ | Código (CNES): _____ | | | |
| | 50 | Internado em UTI? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado | 51 | Data da entrada na UTI: _____ | 52 | Data da saída da UTI: _____ |
| | 53 | Uso de suporte ventilatório: <input type="checkbox"/> 1-Sim, invasivo 2-Sim, não invasivo 3-Não 9-Ignorado | 54 | Raio X de Tórax: <input type="checkbox"/> 1-Normal 2-Infiltrado intersticial 3-Consolidação 4-Misto 5-Outro: _____ 6-Não realizado 9-Ignorado | 55 | Data do Raio X: _____ |
| | 56 | Aspecto Tomografia <input type="checkbox"/> 1-Típico covid-19 2-Indeterminado covid-19 3-Atípico covid-19 4-Negativo para Pneumonia 5-Outro 6-Não realizado 9-Ignorado | 57 | Data da tomografia: _____ | | |
| | 58 | Coletou amostra <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado | 59 | Data da coleta: _____ | 60 | Tipo de amostra: <input type="checkbox"/> 1-Secreção de Naso-orofaringe 2-Lavado Bronco-alveolar 3-Tecido <i>post-mortem</i> 4-Outra, qual? _____ 5-LCR 9-Ignorado |
| Dados Laboratoriais | 61 | Nº Requisição do GAL: _____ | 62 | Tipo do teste para pesquisa de antígenos virais: <input type="checkbox"/> 1-Imunofluorescência (IF) 2-Teste rápido antigênico | | |
| | 63 | Data do resultado da pesquisa de antígenos: _____ | 64 | Resultado da Teste antigênico: <input type="checkbox"/> 1-positivo 2-Negativo 3- Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado | | |
| | 65 | Laboratório que realizou o Teste antigênico: _____ | Código (CNES): _____ | | | |
| | 66 | Agente Etiológico - Teste antigênico: Positivo para Influenza? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual influenza? <input type="checkbox"/> 1-Influenza A 2-Influenza B Positivo para outros vírus? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se outros vírus respiratórios qual(is)? (marcar X) <input type="checkbox"/> SARS-CoV-2 <input type="checkbox"/> Vírus Sincial Respiratório <input type="checkbox"/> Parainfluenza 1 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 2 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 3 <input type="checkbox"/> Adenovírus <input type="checkbox"/> Outro vírus respiratório, especifique: _____ | | | | |
| | 67 | Resultado da RT- PCR/outro método por Biologia Molecular: <input type="checkbox"/> 1-Detectável 2-Não Detectável 3-Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado | 68 | Data do resultado RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: _____ | | |
| | 69 | Agente Etiológico - RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: Positivo para Influenza? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual influenza? <input type="checkbox"/> 1- Influenza A 2- Influenza B Influenza A, qual subtipo? <input type="checkbox"/> 1-Influenza A(H1N1)pdm09 2-Influenza A/H3N2 3-Influenza A não subtipado 4-Influenza A não subtipável 5-Inconclusivo 6-Outro, especifique: _____ Influenza B, qual linhagem? <input type="checkbox"/> 1-Victoria 2-Yamagata 3-Não realizado 4-Inconclusivo 5-Outro, especifique: _____ Positivo para outros vírus? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se outros vírus respiratórios, qual(is)? (marcar X) <input type="checkbox"/> SARS-CoV-2 <input type="checkbox"/> Vírus Sincial Respiratório <input type="checkbox"/> Parainfluenza 1 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 2 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 3 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 4 <input type="checkbox"/> Adenovírus <input type="checkbox"/> Metapneumovírus <input type="checkbox"/> Bocavírus <input type="checkbox"/> Rinovírus <input type="checkbox"/> Outro vírus respiratório, especifique: _____ | | | | |
| | 70 | Laboratório que realizou RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: _____ | Código (CNES): _____ | | | |
| | 71 | Tipo de amostra sorológica para SARS-Cov-2: <input type="checkbox"/> 1- Sangue/plasma/soro 2-Outra, qual? _____ 9-Ignorado | 72 | Data da coleta: _____ | | |
| | 73 | Tipo de Sorologia para SARS-Cov-2: <input type="checkbox"/> 1-Teste rápido 2-Elisa 3- Quimiluminescência 4- Outro, qual? _____ Resultado do Teste Sorológico para SARS-CoV-2: <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgA 1-Positivo 2-Negativo 3- Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguarda resultado 9 Ignorado | 74 | Data do resultado: _____ | | |
| | Conclusão | 75 | Classificação final do caso: <input type="checkbox"/> 1-SRAG por influenza 2-SRAG por outro vírus respiratório 3-SRAG por outro agente etiológico, qual _____ 4-SRAG não especificado 5-SRAG por covid-19 | 76 | Critério de Encerramento: <input type="checkbox"/> 1- Laboratorial 2- Clínico Epidemiológico 3- Clínico 4- Clínico-Imagem | |
| 77 | | Evolução do Caso: <input type="checkbox"/> 1- Cura 2-Óbito 3-Óbito por outras Causas 9-Ignorado | 78 | Data da alta ou óbito: _____ | 79 | Data do Encerramento: _____ |
| 80 | Número D.O: _____ - _____ | | | | | |
| 81 | OBSERVAÇÕES: | | | | | |
| 82 | Profissional de Saúde Responsável: _____ | | | 83 | Registro Conselho/Matrícula: _____ | |

ANEXO B - ARTIGO 1 PUBLICADO

The first year of the COVID-19 pandemic in an indigenous population in Brazil: an epidemiological study

Mariana Garcia Croda¹, Marcelo dos Santos Barbosa², Silvana Beutinger Marchloro³, Débora Dupas Gonçalves do Nascimento⁴, Enlirtes Caetano Prates Melo⁵, Oswaldo Gonçalves Cruz⁶, Alex José Leite Torres⁷, Laís Albuquerque de Oliveira⁸, Fabiana Ganem⁹, Simone Simionatto¹⁰

¹Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Escola de Medicina, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

²Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde, Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil

³Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde, Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular, Salvador, Bahia, Brazil

⁴Fundação Oswaldo Cruz, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

⁵Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

⁶Fundação Oswaldo Cruz, Programa de Ciências da Computação, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

⁷Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde, Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular, Salvador, Bahia, Brazil

⁸Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde, Laboratório de Pesquisas em Ciências da Saúde, Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil

⁹Universitat Autònoma de Barcelona, Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva i de Salut Pública, Belaterra, Barcelona, Spain

¹⁰Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Laboratório de Pesquisas em Ciências da Saúde, Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil

Correspondence to: Simone Simionatto
Universidade Federal da Grande Dourados,
Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais,
Laboratório de Pesquisas em Ciências da Saúde,
Rodovia Dourados - Itahum, km 12, Cidade
Universitária, CEP 79804970, Dourados, MS,
Brazil

Tel: +55 67 3410 2339
Fax: +55 67 3410 2256

E-mail: simonesimionatto@ufgd.edu.br

Received: 1 June 2022

Accepted: 22 September 2022

ABSTRACT

This cross-sectional observational study that describes the epidemiological data of the first year of the COVID-19 pandemic in the Mato Grosso do Sul State, aimed to demonstrate the differences between indigenous and non-indigenous populations, characterize confirmed cases of COVID-19 according to risk factors related to ethnicity, comorbidities and their evolution and to verify the challenges in facing the disease in Brazil. SIVEP-Gripe and E-SUS-VE, a nationwide surveillance database in Brazil, from March 2020 to March 2021 in Mato Grosso do Sul state, were used to compare survivors and non-survivors from indigenous and non-indigenous populations and the epidemiological incidence curves of these populations. A total of 176,478, including 5,299 indigenous people, were confirmed. Among the indigenous population, 52.5% (confidence interval [CI] 51.2-53.9) were women, 38% (CI 36.7-39.4) were 20-39 years old, 56.7% were diagnosed by rapid antibody tests, 12.3% (CI 95%: 11.5-13.2) had at least one comorbidity, and 5.3% (CI 95%: 4.7-5.9) were hospitalized. In the non-indigenous patients, 56.8% were confirmed using RT-PCR, 4.4% (CI 95%: 4.3-4.5) had at least one comorbidity, and 8.0% (CI 95%: 7.9-8.2) were hospitalized. The majority of non-survivors were ≥60 years old (65.1% indigenous vs. 74.1% non-indigenous). The mortality in indigenous people was more than three times higher (11% vs. 2.9%). Indigenous people had a lower proportion of RT-PCR diagnoses; deaths were more frequent in younger patients and were less likely to be admitted to hospital. Mass vaccination may have controlled the incidence and mortality associated with COVID-19 in this population during the period of increased viral circulation.

KEYWORDS: Health of indigenous peoples. Epidemiology. Coronavirus infections. COVID-19.

INTRODUCTION

Indigenous populations in Brazil experience a disproportionate burden of disease due to geographical and socioeconomic factors and poorer social determinants of health than non-indigenous people¹. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has raised great concerns about the increased risk of mortality in indigenous people. The spread of the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) in indigenous communities has exposed a failing health system, involving challenges with access to health services, social distancing, effective communication, and social support²⁻⁴. Data on the conduct and effects of pandemics on indigenous people are scarce. Thus, assessing the impact of this disease on this population is urgently needed.



The Mato Grosso do Sul State, located in the south of the Central-West region of Brazil, is home to the second largest indigenous population in the country. Bordering Paraguay and Bolivia, with a population of approximately 2.8 million inhabitants and great ethnic diversity, the state presents major challenges for health surveillance. Indigenous villages are located close to urban areas, where social and commercial relations with non-indigenous people can expedite the spread of COVID-19 in indigenous territories. Therefore, it is expected that the epidemiology of the disease in indigenous and non-indigenous people will follow similar patterns owing to their geographical proximity and unrestricted contact⁴.

Brazil has one of the worst responses to the COVID-19 pandemic worldwide⁵⁻⁷. Non-pharmaceutical interventions, such as testing all suspected cases, physical distancing measures, income support for households affected by COVID-19, and associated interventions (especially for more vulnerable populations as indigenous), have not been widely adopted⁸⁻¹⁰. In the period up to March 2021, the cumulative incidence rate of COVID-19 in Brazil was 6,117.2 cases per 100,000 inhabitants, and the cumulative mortality rate was 155.9 deaths per 100,000 inhabitants. In the same period, the incidence rate in the indigenous population was 515.9 per 100,000 inhabitants, and the mortality rate was 11.1 per 100,000 inhabitants.

Owing to a shortage of vaccines, the immunization plan proposed by the Ministry of Health of Brazil consists of four phases based on priority groups, with indigenous people living in villages included in phase one (indigenous people living in cities were not included). At this phase, two doses of the CoronaVac vaccine (Sinovac Life Sciences, Beijing, China) have been offered to all indigenous adults over 18 years of age since January 2021.

This cross-sectional observational study that describes the epidemiological data of the first year of the COVID-19 pandemic in the Mato Grosso do Sul State, aimed to demonstrate the differences between indigenous and non-indigenous populations, characterize confirmed cases of COVID-19 according to risk factors related to ethnicity, comorbidities and their evolution and to verify the challenges in facing the disease in Brazil

MATERIALS AND METHODS

Study setting and population

We performed a cross-sectional observational study of COVID-19 in indigenous and non-indigenous patients from Mato Grosso do Sul State in the Central-West Region of Brazil, with a population of approximately 2.8 million

people. It has the second largest indigenous population in Brazil, consisting of 80,841 people. The main ethnicities of this population include Guarani-Kaiowa, Terena, and Guarani-Nhandeva, representing 96% of the indigenous population of the state¹¹.

We did a retrospective analysis between March 1, 2020, and March 31, 2021, of all COVID-19 cases registered in the Influenza Epidemiological Surveillance Information System, SIVEP-Gripe (Sistema de Informacao de Vigilancia Epidemiologica da Gripe), and E-SUS Epidemiological Surveillance (E-SUS Vigilancia Epidemiologica - E-SUS-VE), a nationwide surveillance databases used to monitor COVID-19 infections in Brazil. We accessed the data through the Health Department of the Mato Grosso do Sul State, which checks notifications daily, excludes incomplete and duplicate data, and provides anonymized organized data.

All cases who had their ethnicity recorded in the dataset were included in this study. Cases confirmed by laboratory or clinical criteria, as defined by the Ministry of Health, were selected¹². This study was approved by the National Research Ethics Commission and the National Research Ethics Commission of the affiliated institution (Nº 4.311.712). Patients with laboratory confirmation for SARS-CoV-2 screening (reverse transcriptase-polymerase chain reaction [RT-PCR] or antigen screening) or immunological testing through antibody screening (before the vaccination period) were considered confirmed cases.

Data collection and study variables

COVID-19 incidence by municipality was calculated as the ratio between the absolute number of cases and the resident population in the municipality multiplied by 100,000. Data on the resident population by municipality correspond to the estimates by the Federal Accounts Court (TCU) for 2020, based on census data from the Brazilian Institute of Geography and Statistics in 2010¹³. The indigenous population estimated by municipality was based on the Special Secretary of Indigenous Health population data¹¹.

Demographic data (ethnicity, sex, age, and city of residence), laboratory test results (RT-PCR and rapid tests), comorbidities, patient hospitalization, and clinical outcomes were evaluated. Data from indigenous and non-indigenous populations were evaluated separately.

Statistical analysis

Descriptive analysis included frequency analysis (%) and 95% confidence intervals for categorical variables, and

the chi-square test was used to compare differences between groups where appropriate. The R Statistic (version 4.0, Windows, Microsoft, USA) was used for all the calculation. Spatial distribution was analyzed and processed in the GIS environment (QGIS version 3.8 Open Source, Geospatial Foundation Project), with meshes and vector points that considered municipalities with confirmed cases and incidence higher than 5,000 cases per 100,000 inhabitants in the indigenous population. The epidemic curve of COVID-19 cases was obtained based on the absolute daily variation of the new cases, 7-day moving average, and cumulative cases during the period. The digital mesh of the 79 municipalities was obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics¹⁴.

RESULTS

During the study period, 671,616 records were registered in the SIVEP-Gripe and e-SUS-VE datasets. Of these, 198,109 were COVID-19-confirmed cases and 176,478 had their ethnicity recorded, including 5,299 indigenous people (Figure 1).

The global incidence per 100,000 inhabitants was similar between the indigenous and non-indigenous populations (6617 and 6543, respectively) (Figure 2A). However, in the north central regions of the state, the incidence in some cities was up to seven times higher among indigenous people, such as Anastacio (18,290 vs. 4,884), Aquidauana (17,085 vs. 5,731), Dois Irmao do Buriti (23,261 vs. 3,322), and Sidrolandia (25,897 vs. 5,832) (Figure 2).

Profile of COVID-19 cases

In the indigenous population, 52.5% (CI 95%:51.2-53.9) of COVID-19-confirmed cases were women, and 38% (CI 95%:36.7-39.4) were aged between 20 and 39 years, with an average age of 32 years. Regarding diagnostic tests, 56.7% of indigenous individuals were confirmed by rapid antibody tests, whereas in non-indigenous individuals, 56.8% were confirmed by RT-PCR. Among indigenous people, 12.3% (CI 95%:11.5-13.2) had at least one comorbidity, whereas 4.4% (CI 95%:4.3-4.5) of non-indigenous people had at least one comorbidity. In the

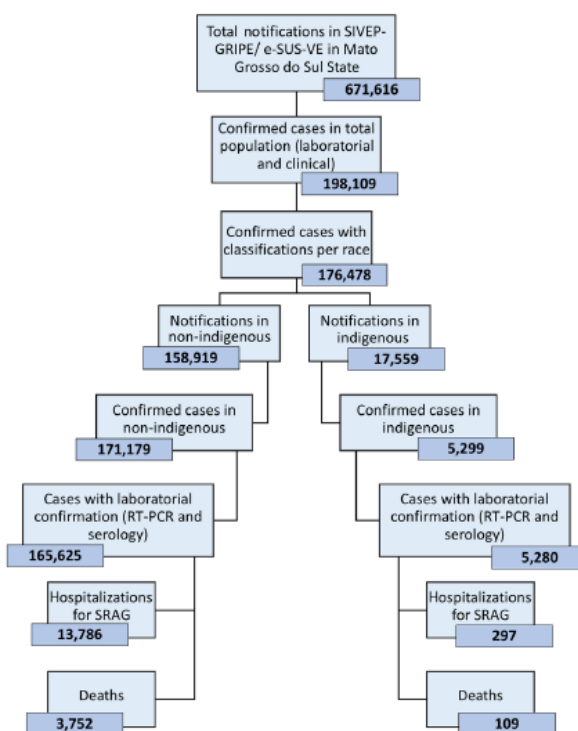


Figure 1 - Flowchart of SIVEP-GRIPE/ e-SUS-VE data used in this study. SIVEP Gripe = Sistema de Informacao de Vigilancia Epidemiologica da Gripe; e-SUS-VE = E-SUS Vigilancia Epidemiologica.

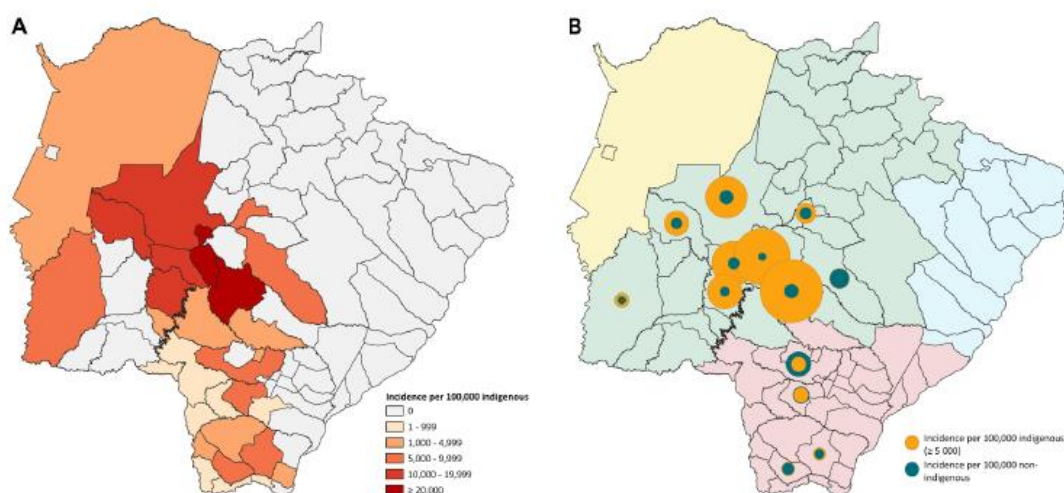
Croda *et al.*

Figure 2 - Distribution of COVID-19 cases: A) Proportional spatial distribution of incidence due to COVID-19 in the indigenous and non-indigenous populations; B) Distribution of the incidence of COVID-19-confirmed cases in the indigenous population by municipality.

indigenous population, 5.3% (CI 95%:4.7-5.9) of the cases were hospitalized, while it was 8.0% (CI 95%:7.9-8.2) in the non-indigenous population. The case fatality rates were

2% (CI 95%:1.7-2.5) and 2.2% (CI 95%:2.1-2.3) in the indigenous and non-indigenous populations, respectively (Table 1).

Table 1 - Demographics, baseline characteristics, and clinical outcomes of the indigenous and non-indigenous patients with COVID-19 March 2020 to March 2021 in Mato Grosso do Sul State.

| | Indigenous (N=5.299) | % | CI | Non-Indigenous (N=171.179) | % | CI |
|-----------------------------|-------------------------|-----------|-------------|-------------------------------|-----------|-------------|
| Sex | | | | | | |
| Male | 2.515 | 47.5 | 46.1 – 48.8 | 79.587 | 46.5 | 46.3 – 46.3 |
| Female | 2.784 | 52.5 | 51.2 – 53.9 | 91.592 | 53.5 | 53.3 – 53.7 |
| Age | | | | | | |
| 0–19 | 1.328 | 25.1 | 23.1 – 26.3 | 17.198 | 10.0 | 9.9 – 10.2 |
| 20–39 | 2.015 | 38.0 | 36.7 – 39.4 | 74.052 | 43.3 | 43.0 – 43.5 |
| 40–59 | 1.312 | 24.8 | 23.6 – 25.9 | 56.676 | 33.1 | 32.9 – 33.3 |
| ≥60 | 644 | 12.2 | 11.3 – 13.1 | 23.253 | 13.6 | 13.4 – 13.7 |
| Laboratorial testing | | | | | | |
| IgM/IgG rapid tests | 3.003 | 56.7 | 55.3 – 58.0 | 68.399 | 40.0 | 39.7 – 40.2 |
| RT-PCR | 2.272 | 42.9 | 41.5 – 44.2 | 97.226 | 56.8 | 56.6 – 57.1 |
| Not informed | 24 | 0.5 | 0.3 – 0.7 | 5.534 | 3.2 | 3.2 - 3.3 |
| Comorbidities | | | | | | |
| Only one | 653 | 12.3 | 11.5 – 13.2 | 7.502 | 4.4 | 4.3 – 4.5 |
| Two | 132 | 2.5 | 2.1 – 3.0 | 1.855 | 1.1 | 1.0 – 1.2 |
| More than two | 65 | 1.2 | 1.0 – 1.6 | 1.098 | 0.64 | 0.60 – 0.68 |
| Not informed | 4.447 | 84 | 83.0 – 85.0 | 160.676 | 93.9 | 93.7 – 94.0 |
| Hospital admission | | | | | | |
| 281 | 5.3 | 4.7 – 5.9 | 13.786 | 8.0 | 7.9 – 8.2 | |
| Died | 109 | 2.0 | 1.7– 2.5 | 3.752 | 2.2 | 2.1 -2.3 |

RT-PCR = reverse-transcriptase polymerase chain reaction.

Profile of non-survivors for COVID-19

Regarding indigenous non-survivors, 56.9% of the deaths occurred among men, 65.1% were ≥ 60 years old, and 14.7% had at least one comorbidity. Furthermore, indigenous people had a higher prevalence of diabetes mellitus (31.8% vs. 24.6%) and chronic kidney disease (6.8% vs. 3.5%). In the non-indigenous population, 54.1% were men, 74.1% were aged ≥ 60 years, and 30% had at least one comorbidity (Table 2). The most prevalent comorbidities were cardiovascular diseases (29.4%), diabetes mellitus (24.1%), and obesity (8%). Non-indigenous people had a higher prevalence of cardiovascular disease (24.6% vs. 18.5%) and obesity (8% vs. 6.5%). The number of deaths in a non-hospital setting was more than three times higher among indigenous people (11% vs. 2.9%) (Table 2), with the most prevalent comorbidities being cardiovascular disease (29.4%), diabetes mellitus (24.1%), and obesity (8%). Indigenous individuals had a higher proportion of diabetes mellitus (31.8% vs. 24.6%) and chronic kidney disease (6.8% vs. 3.5%). Cardiovascular disease (24.6% vs. 18.5%) and obesity (8% vs. 6.5%) were more prevalent among non-indigenous populations.

Cumulative cases

The curves for indigenous and non-indigenous populations exhibited heterogeneous behavior. The highest

incidence in indigenous people occurred from July to September 2020, with no further increase in incidence during that period. The acceleration (highest period) of the curve in non-indigenous people was from November 2020 to March 2021, and was not accompanied by any increase in the incidence, making it relatively stable (Figure 3).

DISCUSSION

The COVID-19 pandemic has highlighted social vulnerability and inadequate healthcare services in Brazilian indigenous communities, with high incidence and mortality rates in these populations, and we evaluated these vulnerabilities within the second largest indigenous population in Brazil. Our data demonstrated the evolution of the COVID-19 pandemic in its first year among ethnically distinct populations in Mato Grosso do Sul State, Brazil, which is home to the second largest indigenous population in the country. Although the global incidence of the disease per 100,000 inhabitants was similar, we found significant regional variations in the incidence and epidemiological curves between the indigenous and non-indigenous populations.

Our data showed a heterogeneous distribution of incidence and mortality among indigenous people in the state. We hypothesized that the healthcare characteristics differ for each region. Furthermore, there may be differences in the characteristics of indigenous populations in the northern and southern regions. Indigenous people have more

Table 2 - Characteristics of the COVID-19-confirmed 2019 cases reported in the SIVEP-Gripe database who died by March 2020 to March 2021 in Mato Grosso do Sul State.

| | Indigenous (N=109) | % | CI | Non-Indigenous (N=3,752) | % | CI |
|---------------------------|-----------------------|------|--------------|-----------------------------|------|---------------|
| Sex | | | | | | |
| Male | 62 | 56.9 | 47.5 – 65.8 | 2,030 | 54.1 | 52.51 – 55.69 |
| Female | 47 | 43.1 | 34.2 – 52.6 | 1,722 | 45.9 | 44.31 – 47.49 |
| Age | | | | | | |
| 0-19 | 0 | 0 | | 5 | 0.2 | 0.10 – 0.31 |
| 20-39 | 9 | 8.3 | 4.4 – 14.9 | 140 | 3.7 | 3.17 – 4.39 |
| 40-59 | 29 | 26.6 | 19.2 – 35.6 | 826 | 22.0 | 20.72 – 23.37 |
| ≥ 60 | 71 | 65.1 | 55.8 – 73.4 | 2,781 | 74.1 | 72.69 – 75.50 |
| Comorbidities | | | | | | |
| Only one | 16 | 14.7 | 9.2 – 22.5 | 1,127 | 30.0 | 28.6 – 31.5 |
| Two | 1 | 0.9 | 0.2 – 5.0 | 350 | 9.3 | 8.4 – 10.3 |
| More than two | 1 | 0.9 | 0.2 – 5.0 | 211 | 5.7 | 4.9 – 6.4 |
| Not informed | 91 | 83.5 | 75.4 – 89.3 | 2,064 | 55.0 | 53.4 – 56.6 |
| Hospital admission | | | | | | |
| Yes | 96 | 88.1 | 80.7 – 92.90 | 3,621 | 96.5 | 95.87 – 97.05 |
| No | 12 | 11.0 | 6.4 – 18.3 | 107 | 2.9 | 2.37 – 3.43 |
| Not informed | 1 | 0.9 | 0.16 – 5.0 | 19 | 0.6 | 0.32 – 0.79 |

SIVEP Gripe = Sistema de Informacao de Vigilancia Epidemiologica da Gripe.

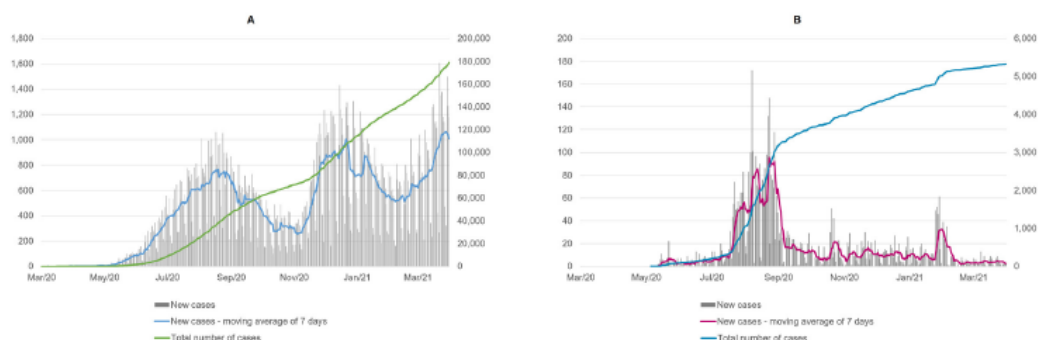
Croda *et al.*

Figure 3 - Total number of daily recordings of confirmed new COVID-19 cases for one-year, cumulative cases, and moving average of 7 days in the non-indigenous (A), and indigenous (B) population from the Mato Grosso do Sul State.

individuals under 15 years old and fewer elderly individuals than the overall population¹¹. This may partially explain why a greater number of younger indigenous patients tested positive.

The pandemic may disproportionately affect people from minority ethnic communities including indigenous populations¹⁵⁻¹⁷. Indigenous people had more missing data regarding comorbidities and hospitalizations. Therefore, improving the quality and completeness of the data across health and administrative datasets is essential for building a complete picture of ethnic disparities.

In our study, the indigenous cases had a lower proportion of diagnostic tests by RT-PCR, and the non-survivors were less likely to be admitted to a hospital compared to the non-indigenous population. We also identified three times more deaths in a non-hospital setting among indigenous people (11% vs. 2.9%). These disparities may also be reflected in other determinants, such as access to healthcare. Socioeconomic determinants are directly related to access to COVID-19 tests, which may explain the difference in testing between indigenous and non-indigenous people^{18,19}.

The Brazilian COVID-19 epidemic highlights the non-equitable access to COVID-19 diagnostics as a factor that potentially contributes to the sustained spread of the virus. The lack of investment in RT-PCR, geographical barriers, and ease of access using point-of-care tests can justify the use of rapid antibody tests, even though the gold standard for diagnosing COVID-19 is RT-PCR¹⁸. Although antibody-based tests are appropriate for surveillance studies, they cannot be used to identify acute cases (transmitters)²⁰.

Some studies have shown that COVID-19-associated hospitalization rates have been higher among men than among women^{21,22}, with the former having higher mortality rates^{23,24}. Similar to our findings, although the number of women diagnosed with COVID-19 was higher, more men

died from the disease in both populations studied. The case fatality rate of COVID-19 was 2.05 and 2.19 per 100,000 people for the indigenous and non-indigenous populations, respectively. Previous data have shown the worst disease lethality in indigenous people^{3,25,26}, though this may have changed due to the decrease in the number of cases and deaths after vaccination. In addition, our assessment covered indigenous peoples from remote and urban areas, failing to differentiate indicators related to spatial localization.

Brazilian states, including Mato Grosso do Sul, saw a further significant increase in cases of COVID-19 as of December 2020, which was termed the “second wave.” The new Brazilian SARS-CoV-2 variant, “Gamma,” has quickly become predominant in the country and was thought to be a large factor behind a massive second wave that has brought the country’s death toll to the second highest in the world²⁷. It was hypothesized that the SARS-CoV-2 variants circulating in the second wave might have higher inherent transmissibility than the pre-existing variants^{28,29}.

Surprisingly, in our analyses, the indigenous population did not experience a significant increase in the number of cases and deaths when the non-indigenous population experienced the worst point of the pandemic. We hypothesized that mass vaccination of indigenous adults protected the population in time to face the second wave, given that no new non-pharmacological measures were implemented during that period.

In terms of vaccination rate, 70% of indigenous people received the first dose, and almost 53% had received the second dose (4 weeks between doses), as of March 2021. A recent study has shown that the CoronaVac vaccine is effective against the gamma variant³⁰. Our study reinforces that the number of new infections can be controlled in a population with a vaccine coverage rate, even in a scenario of high circulation of a new variant of concern, gamma.

CONCLUSION

Despite the limitations intrinsic to the descriptive studies of secondary data, which may not reflect the reality in its entirety, we believe that this work fulfilled its purpose of generating hypotheses that should be confirmed with other methodological designs. In addition, the data included all patients who declared themselves to be indigenous, and not just those who resided in indigenous territories.

Regarding clinical data, comorbidities in cases of SARS-CoV-2 do not specify the type or degree of disease, as in cases of cardiovascular disease or kidney disease. In addition, we highlighted the disparities between ethnic minorities in their access to healthcare and the heterogeneous distribution between different municipalities. The indigenous population had a lower average age and fewer comorbidities, but a similar mortality rate as the non-indigenous population. The possible protective effect of the vaccine maintained a stable incidence rate during the worst moments of the pandemic in the state.

The control of the disease in a region with ethnic diversity and different access to healthcare services, with areas bordering two countries with different coping strategies, as well as the lack of coordination of the federal government for COVID-19 control, demonstrates the challenges that Brazilian states face. Our findings can be extrapolated to other regions and help to improve institutional health policies.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare no conflict of interests.

FUNDING

This work was funded by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq grant Nº 401727/2020-3), Secretaria do Estado de Saúde do Mato Grosso do Sul and Universidade Federal da Grande Dourados. LAO and SS received a research grant from CNPq. Sponsors didn't take part in data collection, analysis and interpretation nor in manuscript writing.

REFERENCES

- Santos AP, Mazzeti CM, Franco MC, Santos NL, Conde WL, Leite MS, et al. Estado nutricional e condições ambientais e de saúde de crianças Pataxó, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2018;34:e00165817.
- Santos RV, Pontes AL, Coimbra Jr CE. A "total social fact": COVID-19 and indigenous peoples in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2020;36:e00268220.
- Cupertino GA, Cupertino MC, Gomes AP, Braga LM, Siqueira-Batista R. COVID-19 and Brazilian indigenous populations. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103:609-12.
- Simionatto S, Barbosa M, Marchioro SB. COVID-19 in Brazilian indigenous people: a new threat to old problems. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:e20200476.
- Ferigato S, Fernandez M, Amorim M, Ambrogi I, Fernandes LM, Pacheco R. The Brazilian government's mistakes in responding to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;396:1636.
- Santos VS, Souza Araújo AA, Oliveira JR, Quintans-Júnior LJ, Martins-Filho PR. COVID-19 mortality among indigenous people in Brazil: a nationwide register-based study. *J Public Health (Oxf.)*. 2021;43:e250-1
- Ventura D, Aith F, Reis R. The catastrophic Brazilian response to covid-19 may amount to a crime against humanity. *Thebmjopinion*. Weblog. [cited 2022 Sep 22]. Available from: <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/04/05/the-catastrophic-brazilian-response-to-covid-19-may-amount-to-a-crime-against-humanity/>
- Boschiero MN, Palamim CV, Ortega MM, Mauch RM, Marson FA. One year of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Brazil: a political and social overview. *Ann Glob Health*. 2021;87:44.
- Candido DS, Claro IM, De Jesus JG, Souza WM, Moreira FR, Dellicour S, et al. Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil. *Science*. 2020;369:1255-60.
- Ortega F, Orsini M. Governing COVID-19 without government in Brazil: ignorance, neoliberal authoritarianism, and the collapse of public health leadership. *Glob Public Health*. 2020;15:1257-77.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Especial de Saúde Indígena. Distrito Sanitário Especial Indígena do Mato Grosso do Sul. Plano de contingência COVID-19/DSEI-MS. Campo Grande: Ministério da Saúde; 2020. [cited 2022 Sep 22]. Available from: <http://ds.saudeindigena.icict.fiocruz.br/handle/bvs/1820>
- Brasil. Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019: COVID-19. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. [cited 2022 Sep 22]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/guias-e-manuais/2021/guia-de-vigilancia-epidemiologica-covid-19-3.pdf/view>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Brasil: Mato Grosso do Sul: panorama. [cited 2022 Sep 22]. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ms/panorama>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Mapas. [cited 2022 Sep 22]. Available from: <https://portaldemaps.ibge.gov.br/portal.php#homepage>
- Baqui P, Bica I, Marra V, Ercole A, van Der Schaar M. Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19

- in Brazil: a cross-sectional observational study. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e1018-26.
16. Mathur R, Rentsch CT, Morton CE, Hulme WJ, Schultze A, MacKenna B, et al. Ethnic differences in SARS-CoV-2 infection and COVID-19-related hospitalisation, intensive care unit admission, and death in 17 million adults in England: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet*. 2021;397:1711-24.
 17. Polidoro M, Mendonça FA, Meneghel SN, Alves-Brito A, Gonçalves M, Bairos F, et al. Territories under siege: risks of the decimation of indigenous and Quilombolas peoples in the context of COVID-19 in South Brazil. *J Racial Ethn Health Disparities*. 2021;8:1119-29.
 18. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;324:782-93.
 19. Cobre AF, Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Domingos EL, Tonin FS, et al. Risk factors associated with delay in diagnosis and mortality in patients with COVID-19 in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Cien Saude Colet*. 2020;25 Suppl 2:4131-40.
 20. Kameda K, Barbeitas MM, Caetano R, Löwy I, Oliveira AC, Corrêa MC, et al. Testing COVID-19 in Brazil: fragmented efforts and challenges to expand diagnostic capacity at the Brazilian Unified National Health System. *Cad Saude Publica*. 2021;37:e00277420.
 21. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966.
 22. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:458-64.
 23. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: a retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1372-9.
 24. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.
 25. Fellows M, Paye V, Alencar A, Nicácio M, Castro I, Coelho ME, et al. Under-reporting of COVID-19 cases among indigenous peoples in Brazil: a new expression of old inequalities. *Front Psychiatry*. 2021;12:638359.
 26. Jardim TD, Dias IM, Grande AJ, O'Keeffe M, Dazzan P, Harding S. COVID-19 experience among Brazil's indigenous people. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66:861-3.
 27. World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) dashboard. [cited 2022 Sep 22]. Available from: <https://covid19.who.int>
 28. Sabino EC, Buss LF, Carvalho MP, Prete Jr. CA, Crispim MA, Fraiji NA, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet*. 2021;397:452-5.
 29. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DS, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 2021;372:815-21.
 30. Hitchings MD, Ranzani OT, Torres MS, Oliveira SB, Almiron M, Said R, et al. Effectiveness of CoronaVac among healthcare workers in the setting of high SARS-CoV-2 Gamma variant transmission in Manaus, Brazil: a test-negative case-control study. *Lancet Reg Health Am*. 2021;1:100025.