Perfil demográfico e clínico de pacientes com osteogênese imperfeita hospitalizados devido à doença do coronavírus (COVID)-19: uma série de casos de 13 pacientes do Brasil

Palavras-Chave: Osteogênese imperfeita, SARS-CoV-2, Epidemiologia

Luana Lury Morikawa, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Guarulhos-SP
Luiz Felipe Azevedo Marques, Universidade São Francisco (USF), Bragança Paulista - SP
Adriele Evelyn Ferreira Silva, Universidade São Francisco (USF), Bragança Paulista - SP
Patrícia Teixeira Costa, Universidade São Francisco (USF), Bragança Paulista - SP
Lucas Silva Mello, Universidade São Francisco (USF), Bragança Paulista - SP
Prof.(ª) Dr.(ª) Andrea de Melo Alexandre Fraga (orientadora) Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas (UNICAMP), Campinas-SP
Prof.(ª) Dr.(ª) Fernando Augusto Lima Marson (orientador) Universidade São Francisco (USF), Bragança Paulista - SP

INTRODUÇÃO

A osteogenesis imperfecta (OI) é uma doença sistêmica rara, clínica e geneticamente heterogênea, caracterizada por fragilidade óssea aumentada e alto risco de fraturas ao longo da vida [1], com incidência estimada de 1 em 15.000 a 20.000 nascidos vivos [2]. Apesar dos avanços no entendimento da OI, os dados epidemiológicos brasileiros ainda são escassos [3], especialmente no contexto de doenças infecciosas emergentes, como a COVID-19. Essa ausência de dados dificulta o desenvolvimento de políticas públicas e estratégias clínicas específicas.

A pandemia de COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 afetou populações globalmente, inclusive no Brasil [4]. Sabe-se que a gravidade da COVID-19 aumenta em indivíduos com distúrbios endócrinos, metabólicos e imunológicos [5]. No contexto ósseo, fatores como tempestade de citocinas, deficiência de vitamina D por confinamento e uso de corticosteroides agravam o quadro. Pacientes com OI já apresentam muitos desses fatores de risco, incluindo baixa massa óssea, remodelação óssea alterada e tendência à fragilidade esquelética [1], além de comum desregulação da vitamina D [6],

Até o momento, há escassez de estudos sobre o curso clínico e os desfechos da COVID-19 em pacientes com doenças ósseas raras como a OI. Este estudo visa descrever as características clínicas e epidemiológicas de pacientes brasileiros com OI hospitalizados por COVID-19 entre 2020 e 2024, buscando contribuir para o manejo clínico, políticas públicas e pesquisas futuras em distúrbios esqueléticos raros.

METODOLOGIA

Este é um estudo retrospectivo de análise descritiva, no qual a análise epidemiológica foi realizada com base em dados disponibilizados pela plataforma Open-Data-SUS (SUS) (https://opendatasus.saude.gov.br/ , acessado em 20 de março de 2024), criada pelo Ministério da *Saúde* do Brasil para compilar informações de vigilância sobre síndrome respiratória aguda grave obtidas pelo Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe *)*.

O arquivo foi visualizado utilizando o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)

(IBM SPSS Statistics para Macintosh, versão 28.0). Os dados foram extraídos referentes aos quatro primeiros anos da pandemia de COVID-19, abrangendo o período de março de 2020 a março de 2024, de acordo com as seguintes informações:

(i) Perfil demográfico, incluindo data de notificação, estado de notificação, sexo, raça , local de residência e idade.

(ii) Dados sobre infecção viral, como presença de infecção hospitalar (nosocomial), uso de antivirais para tratamento de sintomas gripais e estado de vacinação contra COVID-19.

(iii) Presença de comorbidades.

(iv) Sinais e sintomas clínicos relacionados ao diagnóstico de síndrome respiratória aguda grave,

(v) Necessidade de admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) e necessidade de suporte de ventilação mecânica.

(vi) Os critérios de desfecho abrangeram alta hospitalar e mortalidade.

Todo o conjunto de dados foi exportado do SPSS para um arquivo .xls, a fim de imputar os dados ausentes usando o software estatístico XLSTAT versão 2024.1 para Excel. As características dos pacientes com mais de 40% de dados ausentes foram excluídas da análise. O algoritmo NIPALS (Nonlinear Iterative Partial Least Squares) foi utilizado para imputar os dados ausentes. Após a imputação, o software estatístico XLSTAT gerou um novo conjunto de dados no formato .xls, que foi utilizado para conduzir as análises estatísticas no software SPSS, incluindo a análise descritiva (número de indivíduos e porcentagem).

A imputação múltipla foi realizada no banco de dados completo, que incluiu todos os pacientes hospitalizados com COVID-19 no Brasil. Após a imputação, os pacientes com OI foram identificados manualmente por dois pesquisadores independentes (LFAM e FALM). Esses pacientes foram então separados do conjunto de dados completo, e seus dados foram apresentados na forma de uma tabela e uma figura.

RESULTADOS

Um total de 13 pacientes com OI hospitalizados por infecção por SARS-CoV-2 foram identificados em todo o conjunto de dados (N = 2.078.062), com o estado de Minas Gerais relatando o maior número de casos [4 (30,8%)]. Entre os pacientes relatados, 7 (53,8%) eram do sexo masculino; 9 (69,2%) eram adultos e 4 (30,8%) eram crianças. Em relação à etnia, a maioria se autoidentificou como branca (9; 69,2%) e todos os pacientes residiam em áreas urbanas (**Tabela 1** e **Figura 1**).

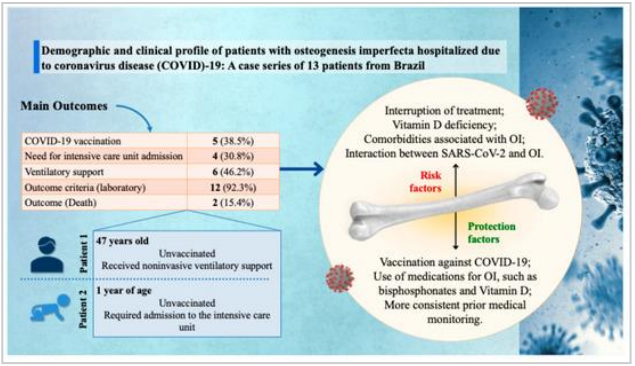

Figura 1. Representação gráfica dos principais achados. Os desfechos clínicos incluem baixa cobertura vacinal (38,5%), necessidade de admissão em unidade de terapia intensiva (30,8%), suporte ventilatório (46,2%), anormalidades laboratoriais (92,3%) e mortalidade (15,4%). Dois casos ilustrativos são destacados: um adulto de 47 anos não vacinado que recebeu suporte ventilatório não invasivo e uma criança de 1 ano não vacinada que necessitou de admissão em unidade de terapia intensiva. À direita, o infográfico resume os principais fatores de risco e proteção que influenciam os desfechos clínicos.

Em relação à gravidade da doença, quatro pacientes (30,8%) necessitaram de internação em UTI e seis (46,2%) de suporte ventilatório não invasivo. Entre os internados em UTI, apenas dois necessitaram de ventilação mecânica invasiva. O desfecho clínico foi óbito em dois casos (15,4%). Ambos os pacientes eram do sexo masculino, brancos e não haviam sido vacinados contra SARS-CoV-2. Um tinha 47 anos, não foi internado em UTI, mas necessitou de ventilação não invasiva. O outro era uma criança de um ano que necessitou de cuidados intensivos (**Tabela 1 e Figura 1**).

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with Osteogenesis Imperfecta hospitalized due to coronavirus disease (COVID)-19 in Brazil.

Characteristics	Patients with osteogenesis imperfecta												
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
Notification date	02/23	07/21	02/21	12/22	01/21	11/21	08/20	09/20	04/21	05/21	03/22	03/22	05/23
Notification state	MG	DF	MS	MG	RS	PE	SC	PE	SP	MG	PR	MG	AL
Sex	M	F	F	F	M	M	M	F	F	F	M	M	M
Age (years)	50	58	31	22	47	60	47	< 1	25	58	1	2	< 1
Race	B	W	W	W	W	MI	W	MI	W	W	W	MI	W
Housing region	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
Nosocomial infection	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Clinical signs and symptoms													
Fever	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Cough	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Sore throat	No	No	No	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No
Dyspnea	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Respiratory discomfort	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes
Peripheral oxygen saturation < 95%	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
Diarrhea	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No
Vomiting	No	No	No	No	Yes	No	No	No	No	No	Yes	Yes	No
Fatigue	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No
Another symptom	No	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Comorbidities													
Heart diseases	No	Yes	No	No	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No
Hematological disorder	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Down syndrome	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Liver disease	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Asthma	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Diabetes mellitus	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Neurological disorder	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Chronic pulmonary diseases	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Yes	No
Immunosuppression	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Kidney disease	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Obesity	No	No	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No
COVID-19 vaccination	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	No	No	No	Yes
Antiviral to treat flu-like symptoms	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Required admission to the intensive care unit	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes
Received ventilatory support	No	NI	No	No	No	NI	NI	No	NI	NI	No	No	NI
Outcome criteria	L	C	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
Outcome	Cure	Cure	Cure	Cure	Cure	Cure	Death	Cure	Cure	Cure	Death	Cure	Cure

P: Patients; MG: Minas Gerais; FD: Federal District; MS: Mato Grosso do Sul; RS: Rio Grande do Sul; PE: Pernambuco SC: Santa Catarina; SP: São Paulo; AL: Alagoas; PR: Paraná; AL: Alagoas; M: Male; F: Female; B: Black; W: White; MI: Mixed individuals; U: Urban; NI: No Invasive; L: Laboratory; C: Clinic.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas de pacientes com osteogênese imperfeita hospitalizados devido ao COVID-19 no Brasil.

DISCUSSÃO

Neste estudo, identificamos 13 pacientes hospitalizados com OI e infecção confirmada por SARS-CoV-2, predominantemente adultos, do sexo masculino e brancos, todos residentes em áreas urbanas. O estado de Minas Gerais foi responsável pelo maior número de casos. As manifestações clínicas mais frequentes incluíram febre, tosse, dessaturação de oxigênio, dispneia e dificuldade respiratória. Nenhum dos pacientes recebeu tratamento antiviral. Comorbidades foram relatadas em uma minoria dos casos, incluindo doenças cardíacas, doenças pulmonares crônicas e obesidade. Apenas 38,5% haviam sido vacinados contra SARS-CoV-2. Em relação à gravidade da doença, 30,8% necessitaram de internação em UTI, 46,2% necessitaram de suporte ventilatório não invasivo e dois pacientes morreram — ambos não vacinados, do sexo masculino e brancos, incluindo uma criança de um ano e um adulto de 47 anos.

Sabe-se que a infecção por SARS-CoV-2 leva a uma ativação exacerbada do sistema imunológico, resultando em produção excessiva de citocinas inflamatórias e recrutamento intenso de células imunes. Esse processo desencadeia danos a múltiplos órgãos - incluindo tecido ósseo [7]. Nesse contexto, o principal comprometimento ósseo observado é a redução da densidade mineral óssea. Um estudo conduzido por Tahtabase et al. (2021), que avaliou a densidade mineral óssea de 209 pacientes infectados com SARS-CoV-2, demonstrou que as taxas de mortalidade, admissão em UTI e necessidade de ventilação mecânica foram significativamente maiores entre os indivíduos com menor densidade mineral óssea [8].

No início da pandemia, uma das primeiras medidas profiláticas adotadas para conter a disseminação do SARS-CoV-2 foi o isolamento social, o que levou a população a permanecer confinada em suas casas. Consequentemente, houve uma redução significativa na exposição solar, causando uma queda nos níveis de vitamina D. Níveis insuficientes de vitamina D têm sido associados a piores desfechos clínicos em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 [9]. Outro

fator que pode piorar o prognóstico ósseo de pacientes com COVID-19 é o uso de corticoides. Dada a rápida disseminação do vírus e a urgência terapêutica, os medicamentos disponíveis foram utilizados com base em evidências emergentes. Nesse contexto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) aprovou o uso de corticoides como estratégia para suprimir a resposta inflamatória exacerbada em pacientes infectados. No entanto, o uso prolongado de glicocorticoides, especialmente em pacientes hospitalizados, tem efeitos adversos bem reconhecidos no metabolismo ósseo. Esses medicamentos promovem perda de massa óssea e aumentam o risco de fraturas, constituindo um fator adicional de vulnerabilidade em indivíduos com comprometimento osteometabólico preexistente [10].

A literatura internacional apresenta apenas um estudo que investigou os desfechos clínicos de pacientes com OI infectados pelo SARS-CoV-2 [11]. Trata-se de um estudo retrospectivo realizado na Arábia Saudita entre 2020 e 2021, que incluiu 146 pacientes com diagnóstico confirmado de OI. Dentre eles, 12 (8,2%) foram diagnosticados com COVID-19. A maioria dos pacientes infectados (9; 75,0%) tinha menos de 18 anos e metade era do sexo masculino. Sete (58,3%) pacientes apresentavam densidade mineral óssea normal e nenhum necessitou de hospitalização. Em relação à apresentação clínica, 11 (91,7%) apresentavam sintomas leves — como febre, cefaleia, mialgia, artralgia e tosse — e grande parcela fazia uso de bifosfonatos (6; 50,0%) e suplementação de vitamina D (10; 83,3%). Da mesma forma, o presente estudo identificou que pacientes brasileiros com OI hospitalizados por COVID-19 apresentaram predominantemente febre e tosse, e a maioria teve prognóstico favorável, recebendo alta hospitalar. Entretanto, diferentemente do estudo de Alshukairi et al. [11], foram observados dois óbitos entre os pacientes analisados no Brasil, sugerindo possíveis diferenças em fatores clínicos, epidemiológicos ou no acesso ao tratamento entre as populações estudadas.

Um parâmetro relevante na análise dos desfechos clínicos de pacientes com OI hospitalizados por COVID-19 é o uso prévio de medicamentos específicos para o tratamento da OI. Embora o presente estudo não tenha tido acesso a informações referentes aos medicamentos utilizados, é amplamente reconhecido que os bifosfonatos e a vitamina D representam atualmente as terapias mais promissoras. Nesse sentido, é plausível supor que uma parcela significativa dos pacientes com OI faça uso regular desses medicamentos. Essa hipótese é corroborada pelo estudo de Alshukairi et al. [11], no qual 92 dos 146 pacientes com OI (63,0%) faziam uso de bifosfonatos, e 10 dos 12 pacientes diagnosticados com COVID-19 (83,3%) faziam uso de suplementação de vitamina D. Portanto, considera-se relevante investigar em estudos futuros se essas terapias podem atuar como fatores de proteção contra a progressão grave da infecção por SARS-CoV-2 [12].

Apesar do prognóstico favorável observado na maioria dos pacientes analisados neste estudo, é inegável que indivíduos com doenças raras foram particularmente impactados durante a pandemia de COVID-19 [13]. Pessoas vivendo com doenças raras já enfrentam inúmeros desafios em tempos normais relacionados ao diagnóstico, à compreensão de sua condição e ao acesso a tratamentos adequados. Com a emergência sanitária causada pelo SARS-CoV-2, esse cenário tornou-se ainda mais crítico devido a vários fatores, incluindo: (i) interrupção de consultas médicas regulares e acompanhamento; (ii) dificuldades em continuar e aderir aos tratamentos prescritos; (iii) aumento do estresse psicológico, com níveis elevados de ansiedade e sofrimento emocional; e (iv) o risco adicional representado pela infecção por SARS-CoV-2 e suas possíveis interações com a condição subjacente do paciente [14].

Em nossa coorte, ambas as mortes ocorreram em pacientes não vacinados, enquanto todos os vacinados sobreviveram, sugerindo um possível efeito protetor da imunização contra SARS-CoV-2. Apesar do tamanho reduzido da amostra impedir inferências estatísticas, o achado é consistente com evidências globais sobre a eficácia vacinal na redução da gravidade e mortalidade da COVID-19. No início da pandemia, barreiras logísticas, disponibilidade de vacinas, protocolos de priorização e hesitação vacinal dificultaram a cobertura no Brasil, afetando especialmente indivíduos com doenças raras como OI [15].

Embora o uso de dados secundários de acesso aberto imponha limitações metodológicas inerentes, ele também oferece uma oportunidade única para explorar populações sub-representadas — como indivíduos com OI — em escala nacional. Até onde sabemos, este é o maior, mais recente e único estudo disponível na literatura científica até o momento que avalia pacientes hospitalizados com OI e COVID-19 no Brasil, agregando valiosos insights epidemiológicos.

CONCLUSÕES

Compreender o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com OI hospitalizados por SARS-CoV-2 é fundamental para desenvolver estratégias de saúde pública específicas para esse grupo. Apesar da pequena e heterogênea amostra, os achados oferecem insights iniciais sobre manifestações e desfechos da COVID-19 em doenças ósseas raras. A ocorrência de mortes apenas entre os não vacinados sugere a importância da imunização, embora o tamanho amostral impeça conclusões causais. A escassez de dados em países como o Brasil evidencia uma lacuna na literatura. Este estudo reforça a necessidade de pesquisas futuras sobre fatores prognósticos como vacinação, comorbidades e tratamentos como vitamina D e bifosfonatos. Embora a maioria dos pacientes tenha evoluído bem, as mortes observadas destacam a importância de vigilância contínua e cuidados individualizados.

BIBLIOGRAFIA

1. Rossi, V.; Lee, B.; Marom, R. Osteogenesis Imperfecta: Advancements in Genetics and Treatment. ***Curr. Opin. Pediatr.*** 2019, *31*, 708–715
2. Subramanian, S.; Anastasopoulou, C.; Viswanathan, V.K. Osteogenesis Imperfecta. **In *StatPearls*; StatPearls Publishing:** Treasure Island, FL, USA, 2025.
3. Holtz, A.P.; Souza, L.T.; Ribeiro, E.M.; Acosta, A.X.; Lago, R.M.R.S.; Simoni, G.; Llerena, J.C.; Félix, T.M. Genetic Analysis of Osteogenesis Imperfecta in a Large Brazilian Cohort. ***Bone*** 2023, *169*, 116683.
4. Martins, J.P.; Siqueira, B.A.; Sansone, N.M.S.; Marson, F.A.L. COVID-19 in Brazil: A Three-Year Update. ***Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*** 2023, *107*, 116074.
5. Puig-Domingo, M.; Marazuela, M.; Yildiz, B.O.; Giustina, A. COVID-19 and Endocrine and Metabolic Diseases. An Updated Statement from the European Society of Endocrinology. ***Endocrine*** 2021, *72*, 301–316.
6. Gnoli, M.; Brizola, E.; Tremosini, M.; Di Cecco, A.; Sangiorgi, L. Vitamin D and Bone Fragility in Individuals with Osteogenesis Imperfecta: A Scoping Review. ***Int. J. Mol. Sci***. 2023, *24*, 9416.
7. Harris, A.; Creecy, A.; Awosanya, O.D.; McCune, T.; Ozanne, M.V.; Toepp, A.J.; Kacena, M.A.; Qiao, X. SARS-CoV-2 and Its Multifaceted Impact on Bone Health: Mechanisms and Clinical Evidence. ***Curr. Osteoporos. Rep.* 2024,** *22*, 135–145.
8. Tahtabasi, M.; Kilicaslan, N.; Akin, Y.; Karaman, E.; Gezer, M.; Icen, Y.K.; Sahiner, F. The Prognostic Value of Vertebral Bone Density on Chest CT in Hospitalized COVID-19 Patients. ***J. Clin. Densitom.*** 2021, *24*, 506–515.
9. Chen, Y.; Kong, G. Changes in Vitamin D Status among Adults from the COVID-19 Pandemic to Post-Pandemic Normality. ***Front. Nutr.*** 2024, *11*, 1407890
10. Bandeira, F.; Bilezikian, J.P. Bone Diseases and the COVID-19 Pandemic. ***Arch. Endocrinol. Metab***. 2022, *66*, 589–590.
11. Alshukairi, A.N.; Doar, H.; Al-Sagheir, A.; Bahasan, M.A.; Sultan, A.A.; Al Hroub, M.K.; Itani, D.; Khalid, I.; Saeedi, M.F.; Bakhamis, S.; et al. Outcome of COVID19 in Patients with Osteogenesis Imperfecta: A Retrospective Multicenter Study in Saudi Arabia. ***Front. Endocrinol.*** 2022, *12*, 800376.
12. Shah, K.; Varna, V.P.; Sharma, U.; Mavalankar, D. Does Vitamin D Supplementation Reduce COVID-19 Severity?: A Systematic Review. ***QJM*** 2022, *115*, 665–672.
13. Nguengang Wakap, S.; Lambert, D.M.; Olry, A.; Rodwell, C.; Gueydan, C.; Lanneau, V.; Murphy, D.; Le Cam, Y.; Rath, A. Estimating Cumulative Point Prevalence of Rare Diseases: Analysis of the Orphanet Database. ***Eur. J. Hum. Genet.*** 2020, *28*, 165–173.
14. Zybarth, D.; Brandt, M.; Mundlos, C.; Inhestern, L. Impact of the COVID-19 Pandemic on Health Care and Daily Life of Patients with Rare Diseases from the Perspective of Patient Organizations—A Qualitative Interview Study. ***Orphanet J. Rare Dis***. 2023, *18*, 154.
15. Boschiero, M.N.; Palamim, C.V.C.; Marson, F.A.L. The Hindrances to Perform the COVID-19 Vaccination in Brazil. ***Hum. Vaccin. Immunother***. 2021, *17*, 3989–40.