

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

ASPECTOS AUDIOLÓGICOS EM
OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ANDRESSA COLARES DA COSTA OTAVIO

Porto Alegre, Brasil, 2018.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

ASPECTOS AUDIOLÓGICOS EM
OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

ANDRESSA COLARES DA COSTA OTAVIO

A apresentação desta dissertação é exigência
do Programa de Pós-Graduação em
Saúde da Criança e do Adolescente, da
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Sady Selaimen da Costa

Co-Orientadora: Adriane Ribeiro Teixeira

Porto Alegre, Brasil, 2018.

CIP - Catalogação na Publicação

Otávio, Andressa Colares da Costa
ASPECTOS AUDIOLÓGICOS EM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA /
Andressa Colares da Costa Otávio. -- 2018.
149 f.
Orientador: Sady Selaimen da Costa.

Coorientadora: Adriane Ribeiro Teixeira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Audição. 2. Perda auditiva. 3. Osteogênese
imperfeita. I. Costa, Sady Selaimen da, orient. II.
Teixeira, Adriane Ribeiro, coorient. III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE**

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

27/ 02/ 2018

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof^a. Dr^a. Márcia Salgado Machado

(Departamento de Fonoaudiologia/UFCSPA
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre)

Prof. Dr. Paulo Roberto Antonacci Carvalho

(Programa de Pós -Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente/PPGSCA
Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Prof^a. Dr^a. Têmis Maria Félix

(Programa de Pós -Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente/PPGSCA
Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

RESUMO

Introdução: A osteogênese imperfeita é uma desordem que compromete a proteína colágeno. Diversas comorbidades podem ocorrer, entre as mais prevalentes, destaca-se a perda auditiva.

Objetivo: Caracterizar os achados audiológicos de uma amostra de pacientes com

osteogênese imperfeita do sul do Brasil. **Métodos:** Estudo observacional analítico transversal

e estudo observacional analítico de seguimento. No estudo transversal, realizou-se avaliação

audiológica em participantes de idades entre quatro e 55 anos. Os limiares de via aérea, via

óssea, *gap* aéreo-ósseo e valores de compliância entre frequências foram comparados. A

amostra foi dividida em três grupos etários: quatro a dez, dez à dezenove e maiores de

dezenove anos. No estudo de seguimento, realizou-se avaliação audiológica em participantes

de idades entre quatro e 53 anos e os resultados foram comparados entre avaliações. Os dados

foram analisados por orelhas. **Resultados:** No estudo transversal, a amostra foi composta por

77 participantes (149 orelhas). Foram observados limiares auditivos normais em 64,4% das

orelhas da amostra total. Quando a análise (orelhas) foi estratificada em grupos etários,

limiares auditivos normais em crianças representou 81,3% da amostra; em adolescentes, 65%;

em adultos, 54,4%. Com relação às alterações auditivas, observou-se predomínio de perda

auditiva do tipo mista em adultos (21,1%) e de perda auditiva condutiva ou presença de

componente condutivo com limiares de via aérea dentro dos padrões de normalidade em

adolescentes (30%). No estudo de seguimento, vinte pacientes (40 orelhas) participaram. O

tempo entre as avaliações variou de 44 a 69 meses, com média de 62,6 meses. Verificou-se

que, em média, houve decréscimo de 1,12 dBNA do limiar de via aérea ao ano para orelha

direita e 1,13 dBNA para orelha esquerda; enquanto que a média do aumento do *gap* aéreo-

ósseo foi de 0,5 dBNA ao ano. **Conclusões:** No estudo transversal, a maior parte da amostra

apresentou limiares auditivos normais. O grupo dos adultos apresentou mais alteração

auditiva do que os grupos mais jovens. No estudo de seguimento, verificou-se que as

alterações auditivas inicialmente podem não ser significativas, porém são progressivas.

Palavras-chave: Audição. Perda auditiva. Osteogênese imperfeita.

ABSTRACT

Introduction: Osteogenesis imperfecta is a disorder that affects the collagen protein. A number of comorbidities may be present, among the most prevalent, there is hearing loss.

Objective: Characterize the audiological findings of a sample of patients with osteogenesis

imperfecta of southern Brazil. **Methods:** Cross-sectional observational study and follow-up

analytical observational study. An audiological evaluation was performed in 77 patients, aged

between four and 55 years. Airway thresholds, bone pathway, air-bone gap, and compliance

values between frequencies in the cross-sectional study were compared and described in the

follow-up study. In the cross-sectional study, the patients were divided into three age groups:

up to ten, ten to nineteen and over nineteen. Data were analyzed by ears. **Results:** In the

cross-sectional study, normal hearing thresholds were observed in 64.4% of the ears of the

total sample; when the analysis (ears) was stratified in age groups, normal auditory thresholds

in children represented 81.3% of the sample; in adolescents, 65%; in adults, 54.4%.

Concerning hearing alterations, there was a predominance of mixed type hearing loss in adults

(21.1%) and conductive hearing loss or presence of a conductive component with airway

thresholds within the normality patterns in adolescents (30%). In the follow-up study, twenty

patients (40 ears) participated. The minimum age was four years and the maximum 53. The

time between evaluations ranged from 44 to 69 months, with a mean of 62.6 months. It was

verified that, on average, there was a decrease of 1.12 dBNA per year for the right ear and

1.13 dBNA for the left ear; while the mean increase in air-bone, gap was 0.5 dBNA per year.

Conclusions: In the cross-sectional study, most of the sample had normal auditory thresholds.

The group of adults presented more auditory alteration than the younger groups. In the follow-

up study, it was verified that the auditory alterations initially may not be significant, but are

progressive.

Keywords: Hearing. Hearing loss. Osteogenesis imperfecta.

LISTA DE FIGURAS

Revisão de Literatura

Figura 1 – Síntese do colágeno.....	14
Figura 2 – Mutações compatíveis com OI.....	16
Figura 3 – OI na forma leve.....	25
Figura 4 – OI na forma moderada.....	31
Figura 5 – OI na forma severa.....	31
Figura 6 – Radiografia de bebê (26 semanas de gestação) OI Tipo II.....	31
Figura 7 – Imagem histológica de orelha de indivíduo com OI.....	42
Figura 8 – Corte histológico apresentado por Santos <i>et al.</i> , 2010.....	47

Artigo 1

Figura 1 – Exclusões dos artigos.....	78
---------------------------------------	----

Artigo 2

Figura 1 – Média dos limiares auditivos para as vias aéreas.....	114
--	-----

LISTA DE TABELAS

Revisão de Literatura

Tabela 1 – Tipos de OI.....	19
Tabela 2 – Nomenclatura recomendada para classificação dos tipos de OI.....	23
Tabela 3 – Morbidades e objetivos de tratamento em três situações típicas em OI.....	33

Artigo 1

Tabela 1 – Principais resultados dos estudos selecionados.....	79
Tabela 2 – Análise da distribuição dos artigos que descreveram os métodos de forma total ou parcial de acordo com a Iniciativa STROBE.....	89
Tabela 3 – Análise da distribuição dos artigos que descreveram itens da discussão de forma total ou parcial de acordo com a Iniciativa STROBE.....	90

Artigo 2

Tabela 1 – Caracterização da amostra.....	109
Tabela 2 – Distribuição absoluta e relativa para tipo de perda e presença de perda auditiva segundo a faixa etária.....	111
Tabela 3 – Média, mediana e desvio padrão para os limiares auditivos segundo os grupos etários.....	112
Tabela 4 – Distribuição absoluta e relativa para tipo perda e presença de perda segundo o tipo de OI.....	114
Tabela 5 – Medidas de tendência central e de variabilidade para a compliância segundo a perda auditiva.....	116

Artigo 3

Tabela 1 – Dados auditivos dos participantes da amostra.....	132
Tabela 2 – Descrição das alterações auditivas observadas entre as duas avaliações.....	135
Tabela 3 – Média dos <i>gaps</i> aéreo-ósseos.....	136
Tabela 4 – Dados das medidas de máxima compliância.....	136

LISTA DE ABREVIATURAS ou SIGLAS

CHOI – perda auditiva característica de OI

daPa – Decapascal

dB – Decibel

dBNA – Decibel nível de audição

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Hz – Hertz

kHz – Kilo Hertz

LAN – Limiars Auditivos Normais

OD – Orelha Direita

OE – Orelha Esquerda

OI – Osteogênese Imperfeita

PAC – Perda Auditiva Condutiva

PAM – Perda Auditiva Mista

PAN – Perda Auditiva Neurosensorial

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1 OSTEOGÊNESE IMPERFEITA.....	12
2.1.1 Definição	12
2.1.2 Patogenia	13
2.1.2.1 Patogenia: estrutura do colágeno e osteogênese imperfeita.....	13
2.1.3 Classificação	17
2.1.3.1 A primeira classificação.....	17
2.1.3.2 A evolução da classificação.....	18
2.1.3.3 Nomenclatura recomendada.....	22
2.1.4 Epidemiologia	31
2.1.5 Tratamento	32
2.1.6 Manifestações Extraesqueletais	36
2.1.6.1 Tipos e incidências.....	36
2.1.6.2 Perda auditiva em OI.....	39
2.1.6.2.1 Etiologia da perda auditiva em OI.....	40
2.1.6.2.2 Patogenia das alterações auditivas condutivas em OI.....	41
2.1.6.2.3 Patogenia das alterações auditivas neurossensoriais em OI.....	44
2.1.6.2.4 Tratamento da audição na OI.....	47
3 JUSTIFICATIVA	48
4 OBJETIVOS	49
4.1 OBJETIVO GERAL.....	49
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	49
5 METODOLOGIA	50
5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	50
5.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	50
5.3 AMOSTRA.....	50
5.4 TIPO DE AMOSTRAGEM.....	51
5.5 CÁLCULO DO TAMANHO DE AMOSTRA.....	51
5.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	52
5.6.1 Critérios de inclusão	52
5.6.2 Critérios de exclusão	52

5.7 LOGÍSTICA DA COLETA DE DADOS.....	52
5.7.1 Avaliação otorrinolaringológica.....	52
5.7.2 Avaliação audiológica.....	53
5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	56
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63
APÊNDICES.....	72
APÊNDICE A – ARTIGO 1.....	72
APÊNDICE B – ARTIGO 2.....	101
APÊNDICE C – ARTIGO 3.....	126
ANEXOS.....	146
ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	146

1 INTRODUÇÃO

A Osteogênese Imperfeita (OI) foi cientificamente descrita pela primeira vez no século XVIII, pelo cirurgião Olaus Jacobus Ekman precisamente em 1788 (EKMAN, 1788; VAN DIJK *et al.*, 2011). Em sua tese de doutorado, Olaus Jacobus Ekman originalmente nomeou a condição como osteomalácia congênita (EKMAN, 1788; CHARLIER; PERCIACCANTE; BIANUCCI, 2017).

A tríade clássica característica da OI, configurada pela fragilidade óssea, pela presença de escleróticas azuis e de perda auditiva foi descrita por Van der Hoeve e Kleyn em 1918 (VAN DER HOEVE; KLEYN, 1918; MELO, 2015). Observa-se, ainda, que a presença de perda auditiva havia sido associada a esta condição patológica de ossos frágeis poucos anos antes, por Adair-Dighton em 1912 (ADAIR-DIGHTON, 1912; MELO, 2015).

Durante muitos anos, a OI esteve presente na literatura científica sob diferentes nomenclaturas. O termo Osteogênese Imperfeita foi apresentado pela primeira vez pelo professor Willem Vrolik em 1849 (VAN DIJK *et al.*, 2011; MELO, 2015). Mais de um século depois, em 1956, a OI foi descrita por Mckusick como sendo a desordem mais comum do tecido conjuntivo (MCKUSICK, 1956).

Trata-se de uma desordem sistêmica, na qual não se observa predomínio por sexo (MARTIN; SHAPIRO, 2007) e todos os tecidos do corpo são afetados. O mecanismo de ocorrência da OI afeta o colágeno do tipo I, que é o colágeno mais abundante do organismo e representa a principal proteína estrutural do osso e de outros tecidos fibrosos (NUSSBAUN; MCINNES; WILLARD, 2008; PILLION; VERNICK; SHAPIRO, 2011; ROHRBACH; GIUNTA, 2012).

O termo colágeno é utilizado para denominar um grupo de 27 proteínas importantes para os organismos multicelulares, uma vez que suas propriedades mecânicas e elásticas

singulares propiciam a integridade estrutural da matriz extracelular e a fixação celular na matriz (SILVA; PENNA, 2012). Esta proteína representa em torno de 70 a 80% do peso seco do tecido conjuntivo denso que forma o sistema músculo-esquelético (WEINSTEIN; BUCKWALTER, 2000).

Esta variabilidade de proteínas confere à OI uma heterogeneidade clínica, que é ainda maior no aspecto molecular. Até o momento, já foram conhecidas mais de 800 mutações diferentes que afetam a síntese ou a estrutura do colágeno do tipo I nos indivíduos com OI. As mutações podem ser organizadas em duas categorias gerais: as que reduzem a quantidade sintetizada e as que alteram a estrutura do procolágeno do tipo I (NUSSBAUN; MCINNES; WILLARD, 2008).

As alterações no colágeno do tipo I acarretam susceptibilidade aumentada à fratura óssea, pela fragilidade óssea, reduções na densidade mineral óssea e laxidão ligamentar. Diversas comorbidades estão presentes, tais como complicações oculares, laxismo articular, doença pulmonar restritiva, baixa estatura, fragilidade e baixa massa óssea (MARTIN; SHAPIRO, 2007; TING; ZACHARIN, 2012; THOMAS; DIMEGLIO, 2016).

Alterações maxilofaciais também podem ser encontradas. Entre os achados maxilofaciais podem estar presente deformidade condilar, mandíbula prognática, luxação frequente do côndilo mandibular, hipoplasia hemimandibular, zigoma depressivo e dentinogênese imperfeita (BERGSTROM, 1977).

Embora os estudos da audição na OI sejam divergentes em relação a alguns achados, definições e classificações, existe consenso de que a perda de audição é uma complicação significativa da OI (BERGSTROM, 1977; RIEDNER *et al.*, 1980; COX; SIMMONS, 1982; SHEA; POSTMA, 1982; SHAPIRO *et al.*, 1982; PEDERSEN, 1984; STEWART; O'REILLY, 1989; PATERSON; MONK; MCALLION, 2001; PILLION; SHAPIRO, 2008; SWINNEN; COUCKE; DE PAEPE, 2011; PILLION; VERNICK; SHAPIRO, 2011).

Para alguns autores, a perda auditiva condutiva é mais frequente em pacientes jovens do que em pacientes mais velhos (GARRETSSEN; CREMERS; HUYGEN, 1997), nos quais a perda neurossensorial é predominante (SHAPIRO *et al.*, 1982). Também há consenso de que a prevalência e a gravidade do comprometimento auditivo na OI aumentam com o tempo (SHAPIRO *et al.*, 1982; PEDERSEN, 1984; STEWART; O'REILLY 1989; GARRETSSEN; CREMERS; HUYGEN, 1997; KUURILA *et al.*, 2000).

O período mais comum de início da perda auditiva parece ser entre a segunda e a quarta décadas de vida. Aos 50 anos, cerca de 50% dos pacientes apresentam comprometimento auditivo; sendo que, nas próximas duas décadas, o aumento da proporção de perda auditiva é lento (PATERSON; MONK; MCALLION, 2001). Em muitos casos, a intervenção cirúrgica se faz necessária (SHEA; POSTMA, 1982).

Na literatura consultada, não foram encontrados estudos sobre a audição da população com OI no Brasil. Enquanto isso, na literatura internacional, existem divergências de dados. Com intuito de levantar dados sobre este tema, esta dissertação de mestrado foi construída. Nas próximas seções, serão aprofundados o estudo sobre OI e sobre audição na OI, para serem apresentados, ao final, dados obtidos por meio de pesquisa clínica em uma amostra da população com OI no sul do Brasil.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Este capítulo apresenta dados obtidos a partir de uma revisão sistemática de literatura sobre o tema da audição na OI, realizada no período de janeiro a maio de 2017. Foram selecionados tópicos considerados relevantes para discussão neste trabalho e organizados em itens gerais.

Inicialmente foram apresentados e discutidos dados sobre a OI: definição, classificação, epidemiologia e tratamento. Na sequência foram abordadas as manifestações extraesqueléticas, os tipos mais comuns, suas incidências – com base nos estudos selecionados para exposição neste trabalho. Como a manifestação extraesquelética de maior interesse neste estudo é a perda auditiva, essa recebeu subtópicos especiais: Perda auditiva em OI, para tratar de dados gerais; Etiologia da perda auditiva em OI, patogenia das alterações auditivas condutivas e patogenia das alterações auditivas neurossensoriais, para abordar dados específicos sobre a patogênese da audição na OI.

2.1 OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

2.1.1 Definição

A OI é definida como um distúrbio genético do mesênquima, que resulta em erro na formação do colágeno tipo I. Observa-se deficiência da atividade osteoblástica e fibroblástica (ALVARENGA; CRUZ, 2006; THOMAS; DIMEGLIO, 2016).

Este grupo de distúrbios hereditários, o qual predispõe o paciente a fraturas ósseas – decorrentes de traumatismos leves – e à deformidade esquelética, apresenta variações clínicas notáveis (NUSSBAUN; MCINNES; WILLARD, 2008; GONÇALVES; MEYER; SATO,

2017). É possível desde uma forma perinatal letal, como também um leve aumento na frequência de fraturas (NUSSBAUN; MCINNES; WILLARD, 2008; SANTOS, *et al.*, 2015).

2.1.2 Patogenia

A maior parte dos casos de OI são em decorrência de mutações autossômicas dominantes de genes do colágeno do tipo I, contudo outros genes também envolvidos com a modificação do colágeno recentemente têm sido observados em formas autossômicas recessivas raras (HARRINGTON; SOCHETT; HOWARD, 2014). Em torno de 90% dos indivíduos acometidos apresentam mutações nos genes *COL1A1* e *COL1A2*, que são os codificadores das cadeias do colágeno tipo I (NUSSBAUN; MCINNES; WILLARD, 2008).

Em parte, a heterogeneidade clínica pode ser explicada pela heterogeneidade de *locus* e de alelos. O fenótipo varia de acordo com a cadeia do procolágeno do tipo I acometida e também de acordo com o tipo e com a localização da mutação no *locus*. Proteínas compostas por subunidades, como ocorre com o colágeno, frequentemente estão sujeitas a mutações, estas alteram a interface da subunidade e, assim, impedem a associação das subunidades (NUSSBAUN; MCINNES; WILLARD, 2008).

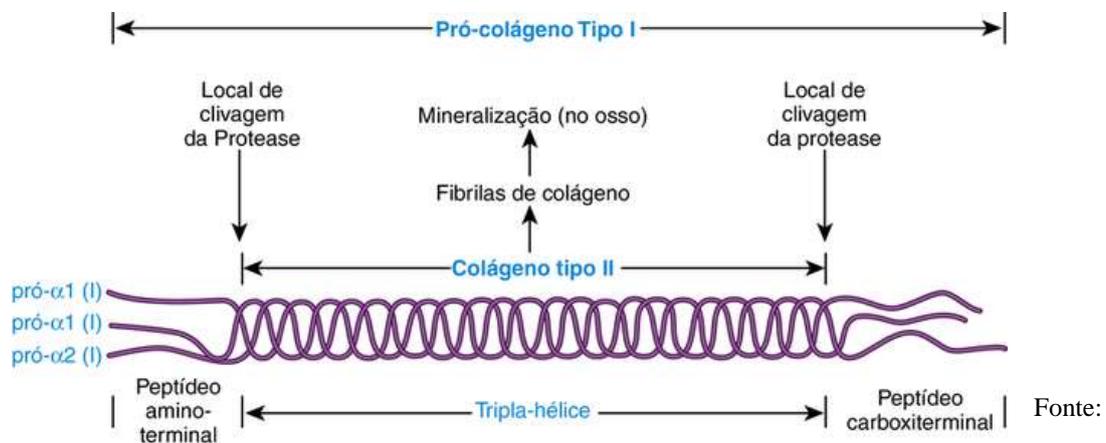
2.1.2.1 Patogenia: estrutura do colágeno e osteogênese imperfeita

Cada cadeia de colágeno é constituída como uma tripla hélice de procolágeno, secretada no espaço extracelular. A molécula de procolágeno tipo I é sintetizada a partir de duas cadeias $\text{pro}\alpha 1(\text{I})$ (codificada no cromossomo 7 pelo gene *COL1A1*) e uma cadeia semelhante, porém distinta, $\text{pro}\alpha 2(\text{I})$ (igualmente codificada no cromossomo 7, porém pelo

gene *COL1A2*) (Figura 1) (NUSSBAUN; MCINNES; WILLARD, 2008; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

Grande parte das mutações nos genes do colágeno tipo I, resultantes em OI, é herdada de forma dominante, mas algumas podem ser recessivas. Esta doença alcança imensa complexidade genética, pois resulta de mutações em uma proteína estrutural composta por múltiplas subunidades diferentes (NUSSBAUN; MCINNES; WILLARD, 2008).

Figura 1 – Síntese do colágeno.



NUSSBAUN; MCINNES; WILLARD, 2008

A tripla hélice do colágeno tipo I é composta por 338 repetições Gli-X-Y organizadas em tandem¹. Frequentemente é a prolina que está na posição X e a hidroxiprolina (ou hidroxilisina) na posição Y. O menor aminoácido, que é a glicina, é o único compacto o suficiente para ocupar a posição axial da hélice; logo, mutações que substituem a glicina por outro aminoácido são altamente desorganizadoras da estrutura helicoidal (NUSSBAUN; MCINNES; WILLARD, 2008; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

Diversos aspectos da maturação do procolágeno recebem especial significado para a fisiopatologia da OI. A montagem das cadeias individuais $\text{pro}\alpha 1$ no trímero inicia da porção C-terminal e a formação da hélice tríplice progride em direção a região N-terminal; portanto,

¹que se repetem uma atrás da outra

²Neurodisplasia resultante do desenvolvimento anormal do eixo neuro-esquelético (SILVA;

uma mutação que altere aminoácidos na posição carboxiterminal é mais desorganizadora, pois interfere cedo na propagação da hélice tríplice. A gravidade da osteogênese imperfeita, então, está relacionada à localização da mutação na proteína colágeno (NUSSBAUN; MCINNES; WILLARD, 2008; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

Quando a organização em hélice tríplice diminui, as seções não montadas das cadeias aminoterminais ao defeito serão excessivamente modificadas, o que reduz a secreção e também pode interferir na formação das fibrilas de colágeno. A consequência, no osso, de cadeias anormais e/ou em número reduzido será mineralização defeituosa das fibrilas de colágeno (figura 2) (NUSSBAUN; MCINNES; WILLARD, 2008).

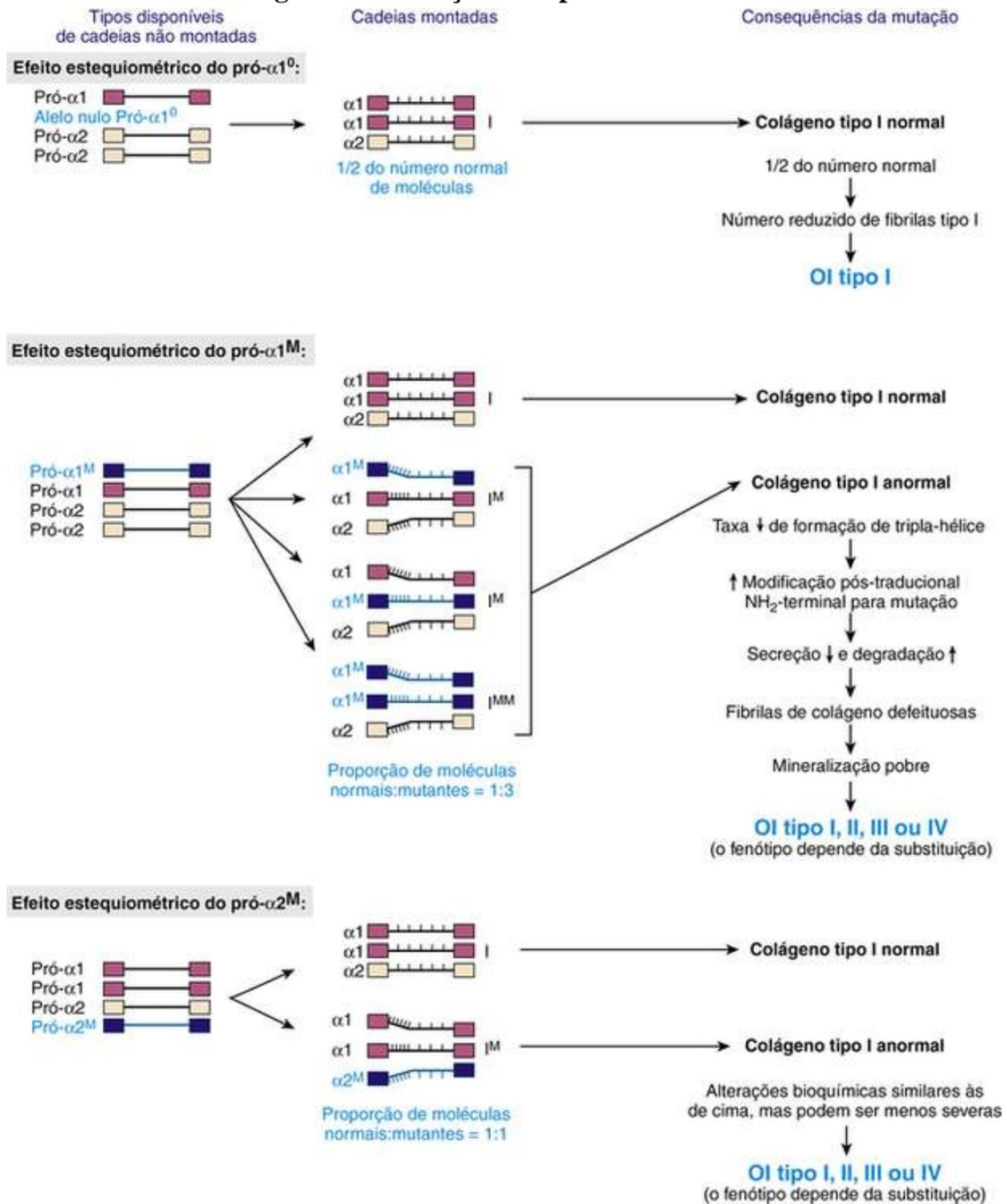
A Figura 2 ilustra três alterações que resultam em mutações compatíveis com OI. Na coluna à esquerda, dispõem-se os tipos de cadeia de procolágeno disponíveis para organização em hélice tríplice. Mesmo que haja dois genes $pro\alpha 1$ e igualmente dois genes $pro\alpha 2$, é produzido o dobro de moléculas colágeno $\alpha 1$ em relação às moléculas colágeno $\alpha 2$ (NUSSBAUN; MCINNES; WILLARD, 2008).

Na primeira parte da figura, na coluna à esquerda, é possível observar que há um alelo nulo (chamado de negativo dominante), ou seja, deveria haver mais um $pro\alpha 1$ e, assim, seria produzido, na coluna central, quatro $pro\alpha 1$ e dois $pro\alpha 2$. É possível observar que há baixa quantidade, mas a qualidade, ou o tandem do colágeno não é modificado. Esse fenótipo brando e a herança dominante da OI tipo I condizem com o fato de que as moléculas produzidas são adequadas, no entanto em quantidade equivalente à metade do esperado (NUSSBAUN; MCINNES; WILLARD, 2008; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

Na segunda parte da figura, na coluna da esquerda, é possível observar que há presença das quatro moléculas de procolágeno, sendo duas $pro\alpha 1$ e duas $pro\alpha 2$. No entanto, em uma das moléculas, está presente uma mutação de tradução, que pode ser tanto na molécula $pro\alpha 1$, quanto na $pro\alpha 2$. Desta forma, a quantidade de proteína de colágeno

produzida, não será reduzida, porém será produzida uma proteína alterada. Observe-se também que, quando a mutação está presente na molécula $\text{pro}\alpha 1$ a quantidade de combinações possíveis é maior, logo haverá mais proteínas produzidas de forma alterada (NUSSBAUN; MCINNES; WILLARD, 2008).

Figura 2 – Mutações compatíveis com OI.



Fonte: NUSSBAUN; MCINNES; WILLARD, 2008

2.1.3 Classificação

A importância da classificação do tipo de OI tem seu fundamento nas opções de terapias recomendadas. As características apresentadas aliadas aos conhecimentos atuais de genética molecular são os pontos-chave para a condução clínica dos tratamentos (VAN DIJK; SILLANCE, 2014).

2.1.3.1 A primeira classificação

Uma longa jornada de estudo da OI percorreu o século XX. Foi em 1979, que Sillence, Senn e Danks realizaram uma revisão dos casos heterogêneos de OI na Austrália e, pela primeira vez, classificam em quatro tipos. Esta primeira classificação de Sillence, Senn e Danks (1979) foi realizada a partir da observação da gravidade da fratura, da deformidade resultante, da cor da esclera e da presença de perda auditiva.

Os autores conseguiram identificar que o maior grupo dos pacientes com OI apresentava herança autossômica dominante para osteoporose, presença de fraturas e escleras azuis. Além disso, neste grupo, uma grande parte dos adultos apresentava perda auditiva ou história familiar de perda auditiva não presbiacúsica. Esse grupo foi nomeado como OI do tipo I de Sillence, Senn e Danks (1979).

O segundo grupo identificado, em sua maioria, apresentava fraturas neonatais e ia a óbito antes ou logo após o nascimento. A herança autossômica recessiva foi presente para alguns. Com relação às características, apresentavam fêmur amplo e amassado e costelas frisadas. Esse grupo foi classificado como OI do tipo II de Sillence, Senn e Danks (1979).

O terceiro grupo identificado cerca de dois terços dos pacientes apresentavam fraturas ao nascimento, deformidade progressiva em membros e na coluna vertebral. A densidade da

esclera azul era menor do que a observada no primeiro grupo, muito próxima da coloração habitual da esclera de pacientes sem OI, também parecia diminuir a intensidade com a idade. Os casos desse tipo de OI eram esporádicos e o padrão de herança genética não pode ser identificado, aparentemente sendo bastante heterogêneo. Esse grupo foi nomeado como OI do tipo III de Silience, Senn e Danks (1979).

O último grupo observado compreendia padrão de herança autossômica dominante para osteoporose, fraturas e deformidade variável em ossos longos; além disso, a coloração da esclera era normal (SILLENCE; SENN; DANKS, 1979). Esse grupo recebeu a nomenclatura de OI do tipo IV de Silience, Senn e Danks (1979).

Mesmo dentro desses quatro tipos observados por Silience, Senn e Danks (1979) houve algumas manifestações diferentes em alguns pacientes, alterando a morbidade da OI – como a dentinogênese imperfeita, por exemplo. A classificação inicial de Silience, Senn e Danks, em 1979, baseou-se nos fenótipos observados.

2.1.3.2 A evolução da classificação

Com informações do genótipo, obtidas com o avançar dos estudos em genética molecular, genes e *locus* gênicos foram identificados e é provável que outros genes e desordens genéticas envolvidas ainda sejam descobertos. Contudo, a correlação entre genótipo e fenótipo na OI é complexa devido à variabilidade na expressividade do transtorno. Atualmente existem dezessete tipos classificáveis dentro do grande grupo OI, de acordo com genes e *locus* catalogados (BRIZOLA; FÉLIX; SHAPIRO, 2016).

Mutações que envolvem a quantidade de colágeno estão envolvidas com os casos mais leves de OI, já as mutações que envolvem a qualidade do colágeno estão ligadas aos tipos mais graves de OI (VENTURI *et al.*, 2006). A tabela a seguir expõe treze tipos de OI, esta foi

traduzida e adaptada ao português do Brasil a partir de duas tabelas observadas no trabalho de Harrington *et al.* (2014).

Tabela 1 – Tipos de OI

Gene	Tipo OI	Mecanismo da Doença	Grau	Fenótipo
Tipos de OI a partir de mutações autossômicas dominantes				
<i>COL1A1</i>	Tipo I	Diminuição da produção de colágeno tipo I (quantitativo)	Leve	Não deformante, a maioria das fraturas é pré-puberal, regurgitação aórtica e perda auditiva.
<i>COL1A1</i>	Tipo II	Produção anormal de colágeno tipo I (qualitativo)	Letal	Múltiplas fraturas de costela e ossos longos, hipoplasia pulmonar, malformações do sistema nervoso central e hemorragias.
<i>COL1A1</i>	Tipo III	Produção anormal de colágeno tipo I (qualitativo)	Severo	Face triangular, baixa estatura, deformidades ósseas longas, pedículos vertebrais alongados, aparência de "pipoca" de metáfise e epífise, diminuição da capacidade deambular.
<i>COL1A1</i>	Tipo IV	Produção anormal	Moderado	Baixa estatura, escoliose,

Tabela 1 – Tipos de OI

Gene	Tipo OI	Mecanismo da Doença	Grau	Fenótipo
		de colágeno tipo I (qualitativo)		ossos longos em arco e laxidade comum.
<i>IFITM5</i>	Tipo V	Mineralização desregulada do colágeno (qualitativo)	Moderado	Calcificação da membrana interóssea do antebraço, deslocação da cabeça radial, formação de calo hiperplásico.

Tipos de OI a partir de mutações autossômicas recessivas

<i>SERPINF1</i>	Tipo VI	Defeito na mineralização	Moderado a severo	Saudável ao nascer, com deformidades progressivamente graves, submineralização e padrão de "escama de peixe" em biópsias da crista ilíaca.
<i>CRTAP</i>	Tipo VII	Defeito na 3- hidroxilase do colágeno	Severo a letal	Desordem na articulação do quadril ou do ombro, fraturas neonatais, metáfise de pipoca, baixa estatura.
<i>LEPRE</i>	Tipo VIII	Defeito na 3- hidroxilase do	Severo a letal	Desordem na articulação do quadril ou do ombro,

Continua

Tabela 1 – Tipos de OI

Gene	Tipo OI	Mecanismo da Doença	Grau	Fenótipo
		colágeno		metáfise de pipoca, baixa estatura.
<i>PP1B</i>	Tipo IX	Defeito na 3-hidroxiase do colágeno	Severo	Baixa estatura
<i>SERP1H1</i>	Tipo X	Defeito na proteína chaperona	Severo	Cálculos renais
<i>FKBP10</i>	Tipo XI	Defeito na proteína chaperona	Moderado a severo	Contraturas
<i>BMP1</i>	Tipo XII	Defeito no processamento do colágeno	Severo	Hiperextensibilidade
<i>SP7</i>	Não classificada	Deterioração da diferenciação osteoblástica	Moderado	Erupção dentária tardia
<i>WNT1</i>	Não classificada	Deterioração da função osteoblástica	Moderado a severo	Malformações no sistema nervoso central

Fonte: Harrington *et al.* (2014)

Conclusão

2.1.3.3 Nomenclatura recomendada

Após tantas décadas de estudos, uma nova nomenclatura para a classificação de OI passou a ser recomendada pelo *International Nomenclature Group for Constitutional Disorders ICHG of the Skeleton (INCDS)* (WARMAN *et al.*, 2011). A nomenclatura acordada em 2009, publicada em 2010, realiza um compilado dessas décadas de estudo. Esta considera um agrupamento das manifestações fenotípicas para nomear a OI. Foram considerados os quatro tipos iniciais descritos por Silience, Senn e Danks (1979) e incluído um quinto tipo de OI (VAN DIJK; SILLENCE, 2014).

Nesta classificação atual, dois grandes grupos gerais de OI foram formados: o grupo A que é composto pelos tipos de OI com manifestações de leve a severa – estas são a OI não deformante com esclera azulada, OI de manifestação variável (um tipo de OI não progressivamente deformante) com esclera normal e OI com calcificação de membranas interósseas. O grupo B aloca os tipos mais graves de OI, sendo composto pelos tipos progressivamente deformante e a OI perinatal letal.

A tabela 2 foi traduzida, adaptada e elaborada a partir de material semelhante no trabalho de Van Dijk e Silience (2014). Nesta é possível observar os diversos genes e *locus* gênicos envolvidos nos cinco tipos recomendados para nomenclatura de OI, bem como a herança autossômica.

Tabela 2 – Nomenclatura recomendada para classificação dos tipos de OI

Nova nomenclatura para OI					
OI	Nome da Síndrome	Tipo	Gene	Lócus	Herança
A					
Não	deformante com esclera	1	<i>COL1A1</i>	17q21.33	AD

Continua

Tabela 2 – Nomenclatura recomendada para classificação dos tipos de OI

Nova nomenclatura para OI				
OI Nome da Síndrome	Tipo	Gene	Lócus	Herança
azulada				
Variável com esclera normal	4	<i>COL1A1</i>	7q22.3	AD
		<i>COL1A2</i>	17q21.33	AD
		<i>COL1A2</i>	7q22.3	AD
		<i>WNT1A</i>	12q13.12	AD
		<i>CRTAP</i>	3p22.3	AR
		<i>PPIB</i>	15q22.31	AR
		<i>SP7</i>	12q13.13	AR
		<i>PLS3</i>	Xq23	XL
Com calcificação de membranas interósseas	5	<i>IFITM5</i>	11p15.5	AD
B				
Progressivamente deformante	3	<i>COL1A1</i>	17q21.33	AD
		<i>COL1A2</i>	7q22.3	AD
		<i>BMP1</i>	8p21.3	AR
		<i>CRTAP</i>	3p22.3	AR
		<i>FKBP10</i>	17q21.2	AR
		<i>LEPRE 1</i>	1p34.2	AR
		<i>PLOD2</i>	3q24	AR
		<i>PPIB</i>	15q22.31	AR
		<i>SERPINF1</i>	17p13.3	AR
		<i>SERPINH1</i>	11q13.5	AR

Tabela 2 – Nomenclatura recomendada para classificação dos tipos de OI

Nova nomenclatura para OI				
OI Nome da Síndrome	Tipo	Gene	Lócus	Herança
		<i>TMEM38B</i>	9q31.1	AR
		<i>WNT1</i>	12q13.12	AR
		<i>CRE3L1</i>	11q11	AR
Perinatal letal	2 ^b	<i>COL1A1</i>	17q21.33	AD
		<i>COL1A2</i>	7q22.3	AD
		<i>CRTAP</i>	3p22.3	AR
		<i>LEPRE1</i>	1p34.2	AR
		<i>PPIB</i>	15q22.31	AR

Fonte: Van Dijk; Silience (2014)

AD: herança autossômica dominante; AR: herança autossômica recessiva; XL: herança ligada ao cromossomo X.

Conclusão

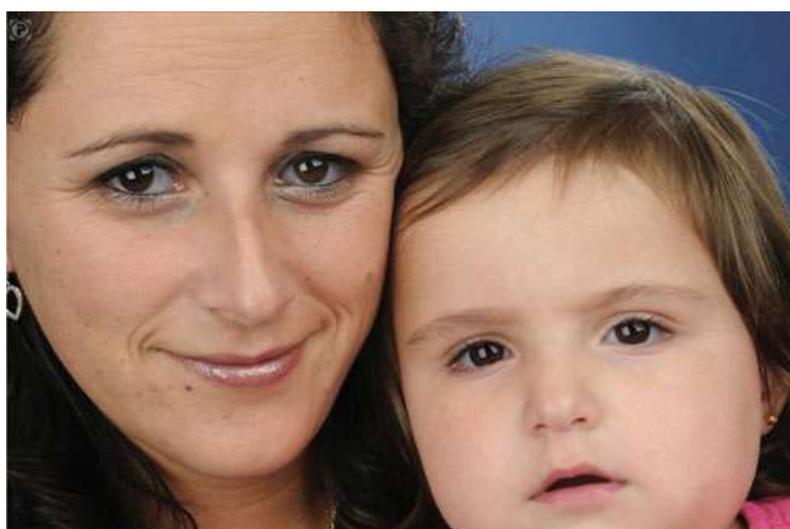
Essa nomenclatura atual (WARMAN *et al.*, 2011), que é representada por numerais arábicos, inova ao incluir outras displasias e síndromes esqueléticas que reduzem a densidade mineral óssea semelhantes à OI, como a Síndrome de Bruck. Nessa classificação, o tipo 1 engloba o tipo I de OI da classificação de Silience, Senn e Danks (1979), que compreende uma variedade de OI com fragilidade e baixa densidade óssea. A maior parte dos indivíduos apresenta mutações que resultam em produção celular de cerca de metade da quantidade normal de procolágeno tipo I (NUSSBAUN; MCINNES; WILLARD, 2008).

Também no tipo 1, as escleras são azuladas, há uma predisposição à perda auditiva condutiva, que inicia na adolescência e no adulto jovem. Deformidades nos ossos longos ou na coluna, como escoliose e outras complicações de coluna são incomuns e quando presentes são de causa idiopática (VAN DIJK; SILLENCE, 2014). A dentinogênese imperfeita pode estar presente, assim como hiper mobilidade, deslocamentos articulares e contusões

(PATERSON; MCALLION; MILLER, 1983; KUURILA *et al.*, 2002; SWINNEN; COUCKE; DE PAEPE, 2011). Observam-se poucas características físicas marcantes, destaque para a esclera azulada (Figura 3).

Dentro desse tipo de OI, podem ser encontrados duas variantes: os indivíduos com dentinogênese imperfeita e os sem esta comorbidade (PATERSON; MCALLION; MILLER, 1983). Além disso, não se trata somente da presença da dentinogênese imperfeita, os pacientes afetados por esta comorbidade têm uma forma mais grave do que aqueles sem a comorbidade. Observa-se maior taxa de fraturas e crescimento menor nos pacientes que apresentam dentinogênese imperfeita (PATERSON; MCALLION; MILLER, 1983).

Figura 3 – OI na forma leve.



Fonte: VAN DIJK; SILLENCE, 2014.

O tipo 2 igualmente mantém a correspondência ao tipo II de Silience, Senn e Danks (1979). Os indivíduos que compõem esta classificação apresentam características esqueléticas e extraesqueléticas extremamente graves. Na gestação de risco, o diagnóstico pré-natal requer a análise do colágeno sintetizado por células em cultura provenientes de uma biópsia das vilosidades coriônicas. Também é possível uma análise direta de mutação previamente identificada na família (NUSSBAUN; MCINNES; WILLARD, 2008).

Nos fetos, por volta das dezoito semanas de gestação, há diversas alterações nos ossos longos, tais como uma aparência amassada, deformidades na curvatura e na angulação; além disso, é evidente a deficiência de ossificação dos ossos cranianos e faciais. O diagnóstico pré-natal pode ser realizado por exame do crânio e do comprimento dos membros já no segundo trimestre de gestação (NUSSBAUN; MCINNES; WILLARD, 2008).

Com o avançar da gestação, há um fraturamento progressivo dos ossos das costelas, o que ocasiona uma aparência frisada destes ossos (VAN DIJK; SILLENCE, 2014). O comprimento e o peso destes bebês são bastante reduzidos (SILLENCE *et al.*, 1984). O fêmur fica em posição abduzida e em rotação externa; além disso, o tórax é pequeno e a excursão respiratória pode ser muito deprimida devido às múltiplas fraturas dos ossos das costelas e também às propriedades biomecânicas dos calos das fraturas.

Diversos aspectos clínicos evidenciam que estes recém-nascidos sofrem com dor constante; podem apresentar transpiração excessiva, palidez, ansiedade ao serem tocados e movem os membros raramente – também devido às fraturas. Cerca de um em cada cinco são natimortos e cerca de 90% vem a óbito até a quarta semana de vida. Alguns bebês manifestam um fenótipo um pouco menos grave, apresentando menos fraturas de costelas; nestes casos, pode haver sobreposição com a OI tipo 3. No entanto, mesmo o fenótipo sendo menos grave, a sobrevida até a idade adulta é muito rara (SILLENCE *et al.*, 1984; VAN DIJK; SILLENCE, 2014).

Sillence *et al.* (1984) analisou 48 casos deste tipo de OI e pode dividi-los em três grupos, os quais apresentaram manifestações clínicas e radiográficas distintas, refletindo, dessa forma, a heterogeneidade genética da OI. Além destas características esqueléticas, algumas manifestações extraesqueléticas podem estar presentes, tais como condições neuropatológicas.

Foram observadas alterações no sistema nervoso central como laminação neuronal anormal, hemorragia difusa, leucomalácia periventricular, calcificações perivasculares, defeitos migratórios e também gliose; este estudo demonstrou como mutações no colágeno podem repercutir no desenvolvimento inadequado do sistema nervoso central (EMERY *et al.*, 1999). A letalidade deste tipo de OI sucede-se como um resultado de tamanha gravidade da OI e não como uma característica clínica para diagnóstico e classificação (VAN DIJK; SILLENCE, 2014).

A maioria dos indivíduos acometidos pela OI do tipo 2 apresenta uma mutação dominante nova; desta forma, a probabilidade de recorrência na família é baixa. Em algumas, no entanto, pode haver recorrência; estes casos geralmente são resultantes de mosaïcismo da linhagem germinativa (NUSSBAUN; MCINNES; WILLARD, 2008).

O tipo 3 passa a conter os tipos III, VI, VIII, IX e X de Harrington *et al.* (2014) (tabela 1) que são os tipos de moderado a severo e progressivamente deformante. A OI classificada como tipo 3 recebe o nome de progressivamente deformante, isso porque, desde o nascimento, o bebê apresenta uma fragilidade óssea, que resulta em múltiplas fraturas, as quais levam à deformidade do esqueleto. Observações radiográficas, já ao nascimento, evidenciam osteopenia generalizada e múltiplas fraturas.

Observa-se também variadas deformidades de inclinação e angulação com frequente remodelagem dos ossos longos, resultando, em alguns indivíduos, em uma aparência de ossos largos. Também podem ser encontradas alterações de densidade e irregularidades metafisiárias, as quais resultam em uma aparência de ‘milho pipoca’ para as metáfises, contudo, tais alterações podem se resolver completamente após a puberdade (SILLENCE *et al.*, 1986).

Os ossos das costelas são finos, osteopênicos e com um achatamento. Além disso, o crânio apresenta ossos wormianos, ou seja, ossos irregulares e isolados fora dos centros de

ossificação usuais, contudo essa característica pode não ser observada até algumas semanas ou meses de idade (SILLENCE *et al.*, 1986). Embora, geralmente, apresentem peso adequado ao nascer, o comprimento pode ser reduzido devido a deformidades nos membros inferiores. O comprimento abaixo do esperado para idade e sexo se mantém por toda a vida; além disso, complicações como a cifoescoliose progressiva são observadas durante a infância (VAN DIJK; SILLENCE, 2014).

Com relação às manifestações extraesqueléticas, a esclera pode apresentar coloração azulada ao nascer, que, com o avançar da idade, ganha uma suavidade nesta coloração (SILLENCE *et al.*, 1986). Também é possível que, nas formas recessivas, haja uma coloração de esclera acinzentada (BYERS; PYOTT, 2012).

A perda auditiva, embora não relatada em crianças, é frequente em adultos (VAN DIJK; SILLENCE, 2014). A dentinogênese imperfeita tem características variáveis (VAN DIJK; SILLENCE, 2014). A sobrevida tem aumentado nos últimos anos devido às opções terapêuticas, as quais permitem que complicações como hipertensão pulmonar e insuficiência cardiorrespiratória venham diminuindo (VAN DIJK; SILLENCE, 2014).

O tipo 4 compreende as formas com morbidade moderada de OI, tipos IV, VII, XI, XII e XIII de Harrington *et al.* (2014) (tabela 1). A OI do tipo 4 apresenta graus de deformidade nos ossos longos e na coluna vertebral, osteoporose e fraturas recorrentes (VAN DIJK; SILLENCE, 2014). Alguns pacientes podem apresentar a síndrome de compressão da fossa posterior em decorrência da impressão basilar² com elevação do piso da fossa craniana posterior (SILVA; SILVA; SOUZA, 1978; VAN DIJK; SILLENCE, 2014). Cerca de 30% dos pacientes têm impressão basilar, contudo aproximadamente 16% têm sintomas (SILLENCE, 1994).

²Neurodisplasia resultante do desenvolvimento anormal do eixo neuro-esquelético (SILVA; SILVA; SOUZA, 1978).

Com relação às manifestações extraesqueléticas, observa-se que as escleras podem se apresentar com a tonalidade azulada ao nascimento. Todavia, durante a infância, essa coloração azulada desaparece (VAN DIJK; SILENCE, 2014). Em relação à perda auditiva, verifica-se que esta não é encontrada com frequência (VAN DIJK; SILENCE, 2014). Além disso, pode haver presença de dentinogênese imperfeita e, nestes casos, há maior risco para impressão basilar (SILENCE, 1994).

Já o tipo 5 compreende o tipo V de Harrington *et al.* (2014) (tabela 1), mas também compreende outros distúrbios ósseos que contenham calcificação de membranas interósseas, nos quais podem ocorrer calos hipertróficos, fragilidade óssea, lesões mandibulares, osteoporose e outras síndromes que afetam o tecido ósseo – semelhantes à OI (THOMAS; DIMEGLIO, 2016).

O tipo 5 de OI apresenta calcificação de característica progressiva das membranas interósseas dos antebraços. Esta calcificação, que pode ser observada desde o nascimento, ocasiona restrições da pronação e da supinação. Além disso, também pode ocorrer deslocamento da tacícula radial. Nestes casos também observa-se que existe uma propensão a desenvolver calos hiperplásicos após fraturas ou cirurgias ortopédicas, pois, nesse tipo de OI, verifica-se que há uma tendência a valores mais elevados de fosfatase alcalina sérica (VAN DIJK; SILENCE, 2014). Na histomorfometria óssea, é possível observar a presença de uma lâmina (GLORIEUX *et al.*, 2000).

Formas que recebem a mesma classificação quanto ao tipo de OI ou até mesmo pessoas diferentes afetadas em uma única família podem apresentar manifestações, gravidades e comorbidades variadas e de graus também diversos. É possível encontrar, em uma mesma família, formas leves e moderadamente graves de OI (HOLCOMB, 1931; VAN DIJK; SILENCE, 2014).

Nas ilustrações, podem ser observados alguns exemplos e casos clínicos de OI. A figura 4 apresenta um fenótipo mais acentuado. A figura 5 pode compreender um caso moderado do tipo 4 e a figura 6 compreende um exemplo de deformidades encontradas no tipo 2.

Figura 4 – OI na forma moderada



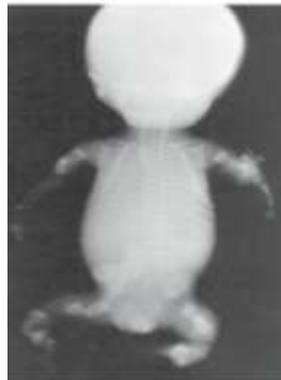
Fonte: VAN DIJK; SILLENCE, 2014

Figura 5 – OI na forma severa



Fonte: VAN DIJK; SILLENCE, 2014

Figura 6 – Radiografia de bebê (26 semanas de gestação) OI Tipo II



Fonte: NUSSBAUN; MCINNES; WILLARD, 2008

2.1.4 Epidemiologia

No Brasil, de acordo com a Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014 (BRASIL, 2014), doenças raras são definidas como aquelas que afetam até 65 pessoas em cada 100.000

indivíduos, ou o equivalente expresso na forma de 1,3 afetados em cada 2.000 indivíduos. Atualmente, existem quinze centros de referência para tratamento e acompanhamento de OI no Brasil, sendo três na região nordeste, oito na região sudeste, um na região centro-oeste e três na região sul.

Não foram encontrados estudos de prevalência ou de incidência de OI no Brasil. A frequência relativa de OI é de 0,74 (0,61-0,89)/10.000 (BUCK, 2011).

De acordo com a *Orphanet*, em 2016, os dados europeus indicam uma prevalência estimada de 7.5 casos de OI por 100.000 (ORPHANET, 2016). Stevenson *et al.* (2012) encontrou em Utah, nos registros de 1999 a 2008, a prevalência de 3 casos por 10.000 nascimentos com registro de alterações de displasias esqueléticas nos nascidos vivos; destas alterações, a OI foi a mais prevalente com 0.79 casos por 10.000 gestações. Com relação aos tipos de OI, do total de casos de OI 47,5% foram do tipo 1; 20% do tipo 2; 15% do tipo 3; 15% do tipo 4 e 2,5% não foram classificados (STEVENSON *et al.*, 2012).

Nos diferentes tipos de OI, para Byers e Steiner (1992), provavelmente sejam acometidos com esta desordem do colágeno cerca de 1 em cada 5.000 ou em cada 10.000 indivíduos independente de origem étnica. Para Monti *et al.* (2010), a ocorrência de OI está estimada em 1 para cada 10.000 ou 20.000 nascimentos. Para Sillence, Senn e Danks (1979) a incidência estava estimada em 3 a 5 casos a cada 100.000 nascimentos para o tipo I de Sillence, Senn e Danks (1979); 1 caso para cada 68.500 nascimentos para o tipo III de Sillence, Senn e Danks (1979) e 1 a 6 casos para cada 100.000 nascimentos para o tipo II de Sillence, Senn e Danks (1979).

Steiner, Adsit e Basel (2013) consideram que, dentre todos os tipos de OI, a prevalência seja algo em torno de 6-7 afetados para cada 100.000 indivíduos, não havendo diferença entre grupos étnicos; as formas mais leves de OI representam mais da metade de todos os casos de OI atingindo cerca de 3 a 4 casos em 100.000 indivíduos; o tipo

progressivamente deformante atinge cerca de 1 a 2 casos em cada 100.000 – ocorrência semelhante ao tipo letal (STEINER ADSIT; BASEL, 2013).

Na França, a prevalência é de 1 caso em 10.000 a 20.000 pessoas, atingindo homens e mulheres, sem predominância étnica ou racial (FORIN, 2007). No entanto, a incidência real pode ser muito maior, já que, em uma parte das pessoas afetadas, o diagnóstico pode nunca ocorrer (MARTIN; SHAPIRO, 2007; PILLION; VERNICK; SHAPIRO, 2011).

2.1.5 Tratamento

Como visto anteriormente, a manifestação da OI é variável, podendo ir de morte perinatal a uma vida comum apenas com uma leve fragilidade e diminuição de massa óssea. É considerando esta variabilidade, a idade do paciente e o tipo de OI que o tratamento é pensado, pois, mesmo nos casos mais leves, a autonomia da habilidade para deambular é muito influenciada pelo número de fraturas e as deformidades resultantes (MONTI *et al.*, 2010).

As crescentes descobertas entre a correlação genótipo – fenótipo da OI possibilitou melhor predição da história natural da doença. Da mesma forma que o conhecimento sobre os genitores (afetado: dominante autossômico; não afetado: mosaicismismo de linhagem germinativa; não afetados, mas heterozigotos: recessivo autossômico) possibilita o cálculo preciso dos riscos de recorrência (NUSSBAUN; MCINNES; WILLARD, 2008).

Existem basicamente três objetivos principais de tratamento na OI: para os casos mais leves, o objetivo é possibilitar uma vida o mais próximo possível de uma pessoa sem comprometimento ósseo; para os casos moderados e severos, o objetivo passa a ser a autonomia do paciente; já nos casos graves, o objetivo é a sobrevivência. A abordagem para uma doença tão heterogênea precisa ser global e multidisciplinar, além disso o trabalho

multidisciplinar também é importante para o diagnóstico, principalmente nos casos em que há sobreposição de OI (MONTI *et al.*, 2010).

A descoberta dos bifosfonatos, uma classe de medicamentos que diminui a reabsorção óssea e pode elevar a densidade óssea em alguns indivíduos afetados, apresenta-se promissora (NUSSBAUN; MCINNES; WILLARD, 2008). A tabela 3, adaptada do trabalho de Antoniazzi *et al.* (2000), resume os principais objetivos e opções do tratamento em OI. O autor e seus colaboradores consideraram os quatro tipos descritos por Sillence, Senn e Danks (1979) para montar seu *guideline*. Neste trabalho, foi adaptada a tabela, utilizando a atual nomenclatura que é de 2009, posterior, portanto, ao trabalho dos autores.

Tabela 3 – Morbidades e objetivos de tratamento em três situações típicas em OI

Morbidade	Objetivo	Tratamento
OI tipo II (letal)–Nomenclatura atual: Tipo 2		
Fraturas pré e perinatal	Reduzir o número de fraturas	Intervenção cirúrgica Gestão adequada Camas e roupas especiais
Insuficiência respiratória	Terapia de suporte Tratar as infecções respiratórias (secundário a ventilação anormal)	Assistência ventilatória Tratamento antibiótico
Falência cardiorrespiratória		Manobras de ressuscitação
Falha em prosperar ³	Ingestão calórica adequada	Dieta enteral
Informação aos pais		Diagnóstico pré-natal em famílias com uma criança afetada

Tabela 3 – Morbidades e objetivos de tratamento em três situações típicas em OI

Morbidade	Objetivo	Tratamento
		Aconselhamento genético
OI tipos III e IV (formas moderada e severa)– Nomenclatura atual: Tipos 3 e 4		
Crianças		
Diminuição da força óssea, frequência de fratura, deformidades ósseas	Aumentar a resistência óssea e diminuir a frequência de fraturas Aumentar a densidade mineral óssea	Programa de reabilitação intensiva Invasão intramedular na maioria dos pacientes Tratamento com biofosfonato
Ausência de autonomia	Possibilitar o máximo de autonomia para cada paciente em particular	Auxílio adequado em casa e possibilitar autonomia externa (cadeira de rodas motorizada, por exemplo)
Cifoescoliose progressiva e capacidade ventilatória reduzida	Reduzir ou parar a progressão da cifoescoliose Melhorar a função respiratória	Roupa especial Intervenção cirúrgica Monitorar a saturação, possibilitar terapia de oxigênio em casa
Baixa estatura	Aumentar a estatura	Uso cauteloso de hormônio de crescimentos ou outros fatores de crescimento
Adultos		
Perda auditiva	Reduzir a perda auditiva ou	Prótese auditiva

Tabela 3 – Morbidades e objetivos de tratamento em três situações típicas em OI

Morbidade	Objetivo	Tratamento
	normalizar a função acústica	Estapedectomia Implante coclear
Osteoporose	Aumentar a densidade mineral óssea	Tratamento com biofosfonato
OI tipo I – Nomenclatura atual: Tipo 1		
Crianças		
Diminuição da força óssea e alta frequência de fraturas	Aumentar a força óssea e diminuir a frequência de fraturas	Reabilitação para o desenvolvimento motor e psicológico correto e também após as fraturas (invasão intramedular em alguns pacientes)
	Aumentar a densidade mineral óssea ou a síntese do colágeno	Tratamento com biofosfonato
	Atingir a “vida normal”	Terapia com hormônio do crescimento ou outros fatores de crescimento Escolha de um trabalho adequado Evitar atividades traumáticas
Baixa estatura	Aumentar a estatura	Terapia com hormônio do crescimento ou outros fatores

Tabela 3 – Morbidades e objetivos de tratamento em três situações típicas em OI

Morbidade	Objetivo	Tratamento
		de crescimento
Adultos		
Perda auditiva	Reduzir a perda auditiva ou normalizar a função acústica	Prótese auditiva Estapedectomia Implante coclear
	Aumentar ou parar a queda da densidade mineral óssea	Tratamento com biofosfonato

Fonte: ANTONIAZZI, F. *et al.* (2000)

³Incapacidade em absorver nutrientes do leite e em adquirir peso.

2.1.6 Manifestações Extraesqueléticas

2.1.6.1 Tipos e Incidências

As comorbidades que acometem o indivíduo com OI são variadas em tipo e grau. Além dos ossos, tendões, ligamentos, fâscias, pele, esclera, vasos sanguíneos e dentes podem estar alterados (NADOL; MERCHANT, 1993; SCHUKNECHT, 1993; MADORRÁN *et al.*, 1995; MARION; HINOJOSA, 1995). De acordo com a gravidade da doença, pode haver comprometimento da estatura, acompanhado de comprometimento do tronco (FANO *et al.*, 2010).

No estudo de Fano *et al.* (2010), 69% dos pacientes com OI tipo I apresentaram estatura adequada e apenas um com uma forma severa de OI apresentou estatura adequada para idade. Os autores encontraram sobrepeso em 19% dos pacientes e obesidade em 11%.

Neste mesmo estudo, pacientes do tipo I apresentaram uma mediana de quatro fraturas e pacientes dos tipos III e IV a mediana foi de 22 fraturas. A presença de escoliose

esteve relacionada com a severidade da doença e não com a idade dos pacientes. Ao aplicar uma escala para avaliação funcional da força motora, na OI tipo I, 50% dos pacientes alcançaram a pontuação máxima em todos os itens avaliados. Houve correlação positiva entre força muscular, mobilidade articular e funcionalidade. No que se refere à deambulação, 93% dos pacientes com OI do tipo I andavam com autonomia e independência no domicílio. Já 70% dos pacientes com formas graves não conseguiam deambular (FANO *et al.*, 2010).

Na literatura, são amplamente evidenciadas alterações na coloração da esclera. A coloração azulada da esclera tem intensidade variável e, em alguns pacientes, a intensidade do azul diminui com o tempo (FORIN, 2007). Esta alteração de cor na esclera não afeta a visão, nem mesmo foi encontrada associação entre miopia e OI (FORIN, 2007). Para Forin (2007), por esta alteração da esclera ser encontrada em outras doenças, não deve ser usada como critério para definição de quadro clínico em OI (FORIN, 2007).

Alterações no sistema cardiovascular, como disfunção valvular, dilatação, aneurismas, rupturas de câmaras do coração, aorta ou vasos são pouco frequentes e mais suaves do que em outras doenças que afetam o tecido conjuntivo (WONG *et al.*, 1995). Hematomas e hemorragias nasais são comuns em crianças com OI (FORIN, 2007). Há relatos na literatura de hemorragia perioperatória ou cerebral (FORIN, 2007). Fragilidade capilar e distúrbios plaquetários devem ser explorados antes de procedimentos operatórios (FAVIER; BRONSTEIN; FORIN, 2002).

Em pacientes com OI dos tipos graves, elevações do metabolismo basal, que resultam em intolerância ao calor, transpiração excessiva, temperatura basal elevada e taquicardia têm origem desconhecida (FORIN, 2007). Hipercalcúria, relacionada à remodelação óssea, é frequente, sendo recomendado ultrassom renal na avaliação inicial de crianças com OI (FORIN, 2007).

Manifestações neurológicas também podem estar presentes (FORIN, 2007). A impressão basilar pode resultar em cefaleia e hiperreflexia (FORIN, 2007). O tratamento cirúrgico é bastante difícil, consiste de alcançar uma descompressão e também de artrodese occipitocervical; nesses casos, é necessária monitorização clínica crânio-cervical na adolescência (SAWIN; MENEZES, 1997).

Cerca de 20% a 33% dos casos também podem apresentar hidrocefalia com dilatação ventricular (FORIN, 2007); porém, muitas vezes assintomática. Nesse caso, faz-se desnecessário tratamento (FORIN, 2007). Outra consequência da alteração do colágeno pode ser a frouxidão ligamentar, que pode comprometer a estabilidade e, conseqüentemente, tem um impacto na capacidade funcional de andar (FORIN, 2007).

A dentinogênese imperfeita tem presença variada nos tipos 1 e 4 na dentição decídua. Frequentemente encontrada na OI do tipo 3 e ausente no tipo 5 (FORIN, 2007). Esta alteração dentária se caracteriza por esmalte fraco e rápido desgaste dos dentes (FORIN, 2007). Radiologicamente é possível observar que os canais da polpa dentária são obliterados (MALMGREN; NORGREN, 2002).

Quando a dentinogênese imperfeita está presente, os pacientes têm mais chances de fraturas ao nascimento e maior frequência de fraturas, estatura mais baixa e maiores deformidades esqueléticas (PATERSON; MCALLION; MILLER, 1983). No entanto, hiper mobilidade e deslocções articulares são semelhantes nos pacientes com e sem dentinogênese imperfeita (PATERSON; MCALLION; MILLER, 1983). A base do acompanhamento é a higiene dental (FORIN, 2007).

Outra alteração frequente na OI são os comprometimentos auditivos. Esses, contudo, por se tratarem do objetivo do estudo, serão discutidos em tópico específico.

2.1.6.2 Perda Auditiva em OI

Ao longo das décadas a perda auditiva na OI tem sido discutida na literatura. No entanto, o tema está longe de ser esgotado, uma vez que muitas são as lacunas existentes para a compreensão dessa correlação. A deficiência auditiva pode se apresentar como resultado de alteração condutiva, neurosensorial ou a combinação dos dois fatores, resultando na alteração mista e atingindo elevados percentuais na população com OI (GABURE; CRUZ, 2000; KUURILA *et al.*, 2002; SWINNEN *et al.*, 2011).

Pode haver presença de sintomas vestibulares, como vertigem (KUURILA *et al.*, 2003). Os distúrbios vestibulares podem estar ligados também à impressão basilar (FORIN, 2007). A deficiência auditiva pode ser progressiva, bilateral e tem início, em geral, entre a segunda e a quarta década de vida, também podendo surgir, em alguns casos, antes, em torno dos dez anos de idade. O tipo misto de perda auditiva é presente (CRUZ; COSTA, 2000; KUURILA *et al.*, 2002).

A perda auditiva, documentada em todos os tipos de OI, está melhor estudada no tipo I (CRUZ; COSTA, 2000; KUURILA *et al.*, 2002). A frequência e a severidade das alterações auditivas não estão relacionadas à gravidade da OI (KUURILA *et al.*, 2002).

Uma significativa porcentagem de pacientes com perda auditiva não reconhecem sua presença. Esse julgamento equivocado da capacidade auditiva pressupõe a necessidade de monitoramento auditivo (KUURILA *et al.*, 2002; FORIN, 2007). Nos primeiros vinte anos, embora o audiograma já demonstre alterações, é comum que a alteração auditiva seja subclínica (FORIN, 2007). Kuurila *et al.* (2002) recomendam o intervalo de três anos entre audiometrias de monitoramento.

Uma revisão sistemática de literatura sobre a alteração auditiva na OI foi realizada para este trabalho. Essa foi disponibilizada na forma de artigo (ARTIGO 1).

2.1.6.2.1 Etiologia da perda auditiva em OI

Otospongiose e otosclerose são termos para o estágio inicial e o final, respectivamente, de uma mesma doença. É uma doença inflamatória crônica, a qual está limitada ao osso temporal. Esta promove o desarranjo metabólico da camada endocondral da cápsula ótica e caracteriza-se por uma osteólise inicial (espongiose) seguida de reconstrução com osso displásico denso (esclerose) (GABURE; CRUZ, 2000; GAIOTTI *et al.*, 2013).

A otosclerose pode acometer um indivíduo já afetado por OI. Alguns estudos, no entanto, demonstram, tanto histologicamente quanto bioquimicamente, que a lesão em OI difere da observada na otosclerose (HOLDSWORTH *et al.*, 1973). Outros, contudo, encontram evidências de independência histológica entre as duas patologias, embora, de fato, exista similaridade histopatológica entre a OI e a otospongiose (NAGER, 1993; GABURE; CRUZ, 2000). Na ocorrência da sobreposição das patologias, a otosclerose parece apresentar natureza mais agressiva quando associada à OI, do que quando isolada (CRUZ *et al.*, 2002).

Clinicamente, o comportamento da perda auditiva pode ser superposto ao da otosclerose, levando a supor que a otospongiose seja parte da síndrome da OI. Essas alterações podem ser observadas por meio de tomografia de alta resolução para confirmação diagnóstica do envolvimento do osso temporal, avaliação da extensão e correlação clínica. (NAGER, 1993).

A alteração no osso temporal em decorrência de OI pode proporcionar perda auditiva condutiva, neurosensorial ou mista (ALVARENGA; CRUZ, 2006). Além disso, a apresentação clínica da perda auditiva pode ser indistinguível da observada na otosclerose (MCKENNA; MERCHANT, 2010).

A histopatologia indica alterações na ossificação da cápsula ótica e da cadeia ossicular, associadas à fratura da supraestrutura do estribo e à hemorragia labiríntica

(BERGER *et al.* 1985; CREMERS; GARRETSEN, 1989; GARRETSEN; CREMERS,1991).

Em seções seguintes, serão discutidos o comprometimento condutivo e neurossensorial.

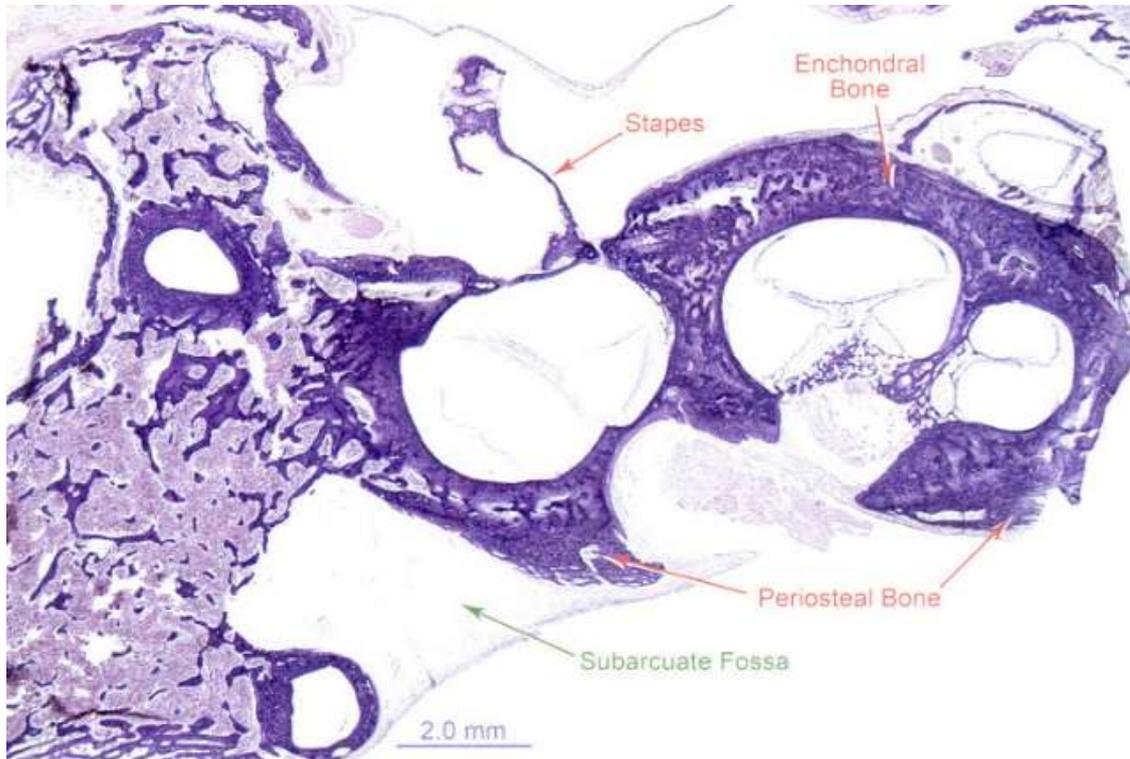
2.1.6.2.2 Patogenia das alterações auditivas condutivas em OI

A perda auditiva condutiva tem sido frequentemente atribuída a uma doença semelhante à otosclerose, a qual ocasiona alterações estruturais na cadeia ossicular. Podem ocorrer microfraturas no martelo, fragilidade do processo longo da bigorna, fratura e reabsorção das cruras do estribo, fixação da platina, focos otoscleróticos difusos no osso temporal, separação entre cruras e base do estribo, reabsorção óssea excessiva da base do estribo com cavidades contendo tecido fibrovascular adjacente à janela oval, ossificação deficitária no anel timpânico, nos ossículos, na cóclea e na cápsula ótica (HALL; ROHRT *et al.*, 1968; BRET LAU; JORGENSEN; JOHANSEN, 1970; HOLDSWORTH *et al.*, 1973; BERGSTROM, 1977; RIEDNER *et al.*, 1980; BERGSTROM, 1981; PEDERSEN; ELBROND, 1983; PEDERSEN, 1984; NADOL; MERCHANT, 1993; SCHUKNECHT, 1993; MADORRÁN *et al.*, 1995; GARRETSEN; CREMERS; HUYGEN, 1997; ALBAHNASAWY; KISHORE; O'REILLY, 2001; IMANI; VIJAYASEKARAN; LANNIGAN, 2003). A separação entre cruras e base do estribo pode ser resultado de fratura ou atrofia e estar relacionada ao osso debilitado a partir de rotação óssea anormal (SANTOS *et al.*, 2012).

McKenna e Merchant (2010) em *Schukcncht's Pathology of the Ear* (MERCHANT; NADOL, 2010) apresentam um corte histológico (Figura 7), no qual descrevem que os achados evidenciam que as camadas periosteal e endocondral encontram-se muito finas, conferindo ao labirinto uma aparência reduzida. Além disso, a fossa subarqueada continha mesênquima e o ouvido média estava pneumatizado. A mastoide apresentou desenvolvimento

retardado e as cruras do estribo estavam anormalmente finas; enquanto que o labirinto membranoso estava adequado (MCKENNA; MERCHANT, 2010).

Figura 7 – Imagem histológica de orelha de indivíduo com OI.



Fonte: MCKENNA; MERCHANT, 2010 - Cortesia de L. Rüedi, Universidade de Zurique.

O comprometimento da janela oval, a limitação da mobilidade da articulação estapediovestibular, a fixação da base do estribo, ou a combinação destes fatores são as principais causas de alteração condutiva (RIEDNER *et al.*, 1980; PEDERSEN; ELBROND, 1983; GABURE; CRUZ, 2000; SWINNEN *et al.*, 2009).

Para Santos *et al.* (2012), em sua série de casos com cortes histológicos, todos os adultos com OI de tipo I apresentaram evidência histológica de otosclerose, assim como os autores encontraram também essa evidência em uma criança de 9 anos com OI de tipo III. Já os bebês com OI de tipo II apresentaram diminuição da ossificação endocondral em comparação aos controles (SANTOS *et al.*, 2012).

Como pode haver sobreposição de OI com otosclerose, torna-se importante salientar que, na otosclerose, todas as regiões da cápsula ótica podem ser acometidas, porém a região da fissula ante fenestram é a mais afetada e constante, ocasionando a forma clínica conhecida como otospongiose fenestral e, nesta, predomina a perda auditiva condutiva (GABURE; CRUZ, 2000). Contudo, a perda auditiva ocorre mais cedo na OI do que na otosclerose (BERGSTROM, 1981).

Hipodensidade fenestral, estreitamento ou obliteração da janela redonda e alterações na fissula ante fenestram, foram diagnosticadas em 78,9% de todas as orelhas OI avaliadas e em 82,8% das orelhas que apresentavam *gap* aéreo-ósseo de pelo menos 15 dB (SWINNEN *et al.*, 2013). O envolvimento retrofenestral foi identificado em imagens de tomografia computadorizada (TC), além de mudanças fenestrais em 80,0% das orelhas com perda auditiva mista ou surdez (SWINNEN *et al.*, 2013).

Achados timpanométricos, entre orelhas que apresentaram disfunção da orelha média na audiometria padrão, sugerem principalmente redução da mobilidade da cadeia ossicular (73,9%), no entanto também são observados indicativos de hiper mobilidade ossicular ou de membrana timpânica. É possível também que os timpanogramas sejam indicativos de anormalidades nos próprios tímpanos (RIEDNER *et al.*, 1980), já que a membrana timpânica pode ser azulada, fina ou flácida (SHAPIRO *et al.*, 1982).

Para alguns autores, crianças com OI apresentam susceptibilidade à otite média (PILLION; SHAPIRO, 2008). A prevalência desta doença, na população geral, alcança até 14,2% (MARCHISIO *et al.*, 1998), enquanto que, na população com OI, estudo aponta percentual superior. Segundo estudo de Imani *et al.*, (2003), 55% dos pacientes avaliados apresentaram otite média e 23% necessitaram de inserção de tubos de ventilação.

Assim, a orelha média, nos pacientes com OI, está sujeita a um comprometimento mecânico complexo e difuso, cuja extensão varia de acordo com o local da lesão anatômica, a

idade do paciente, o tipo de defeito genético, traumas subsequentes, infecções e exposição a drogas ototóxicas. Qualquer ou todos esses fatores podem se combinar para produzir um padrão complexo de perda auditiva em qualquer idade. O comprometimento da orelha tende a progredir com a idade (SHAPIRO *et al.*, 1982).

2.1.6.2.3 Patogenia das alterações auditivas neurosensoriais em OI

O acometimento da orelha interna, nos indivíduos com OI, ainda não está totalmente elucidado (PEDERSEN, 1984; ALVARENGA; CRUZ, 2006; PILLION; SHAPIRO, 2008; PILLION; VERNICK; SHAPIRO, 2011). Contudo alterações em estruturas da cápsula ótica, interferindo na função da cóclea, têm sido relatadas (SHAPIRO *et al.*, 1982; BERGER *et al.*, 1985; ALVARENGA; CRUZ, 2006; PILLION; SHAPIRO, 2008; HEIMERT; LIN; YOUSEM, 2002; SWINNEN; COUCKE; DE PAEPE, 2011; SANTOS *et al.*, 2012; SWINNEN *et al.*, 2013). Entre as alterações descritas estão focos hipodensos nas espiras da cápsula ótica, em associação a calcificações, obliterando ou estreitando a espira coclear basal (SWINNEN *et al.*, 2013), reabsorção - especialmente pericoclear (CRUZ *et al.*, 2002), áreas de desmineralização, principalmente ao nível da janela redonda, podendo estender-se ao redor das espiras cocleares e do meato acústico interno (GABURE; CRUZ, 2000), invasão óssea esclerótica (SHAPIRO *et al.*, 1982; BERGER *et al.*, 1985; SWINNEN; COUCKE; DE PAEPE, 2011) e submineralização (HEIMERT; LIN; YOUSEM, 2002). Estas por sua vez, podem justificar possível desorganização estrutural do labirinto membranoso, especialmente da estria vascular, com eventual compressão de estruturas sensoriais (SCHUKNECHT, 1993).

Para Santos *et al.* (2012), o colágeno tipo I anormal resulta em aumento da renovação óssea na cápsula ótica que pode ocasionar o desenvolvimento da otosclerose coclear. Esta resultaria em perda de audição neurosensorial, na qual pensa-se que a hialinização da estria

vascular induza à perda auditiva neurosensorial (PARAHY; LINTHICUM, 1983; SANTOS *et al.*, 2012).

A tomografia computadorizada de alta resolução é importante aliada na documentação das alterações ósseas da cápsula ótica e definição diagnóstica (GABURE; CRUZ, 2000). Por meio desta, constatou-se envolvimento da cóclea, dos canais semicirculares, do canal auditivo interno distal e da janela oval em um indivíduo com perda auditiva do tipo misto (HEIMERT; LIN; YOUSEM, 2002).

Outros achados mais específicos, alguns em autópsia, mostraram perda de células ciliadas, anormalidades da membrana tectorial, microfraturas, formação óssea anormal na cóclea e estruturas circundantes, hemorragia e invasão de tecido vascular e fibroso reparativo sobre a cóclea, hemorragia no espaço perilinfático, atrofia e calcificação da estria vascular (ALTMAN; KORNFELD, 1967; BERGSTROM, 1981; SHAPIRO *et al.*, 1982; BERGER *et al.*, 1985; SWINNEN *et al.*, 2009; SWINNEN; COUCKE; DE PAEPE, 2011).

Nos pacientes com OI, também pode ser encontrada a otosclerose com envolvimento coclear. A forma exclusivamente coclear, embora seja menos frequente, não pode ser chamada de rara (GABURE; CRUZ, 2000). Nesta situação, o prognóstico a médio e longo prazo pode não ser favorável, devido à maior atividade da doença e ao envolvimento do tecido conjuntivo, fatores que podem determinar o aparecimento de lesão neurosensorial progressiva (CRUZ *et al.*, 2002).

A lesão neurosensorial também pode se apresentar em decorrência da produção de enzimas citotóxicas liberadas no processo de absorção óssea e difundidas nos líquidos do labirinto membranoso. É comum a associação desses mecanismos desencadeando disacusia mista (SCHUKNECHT, 1993; GABURE; CRUZ, 2000).

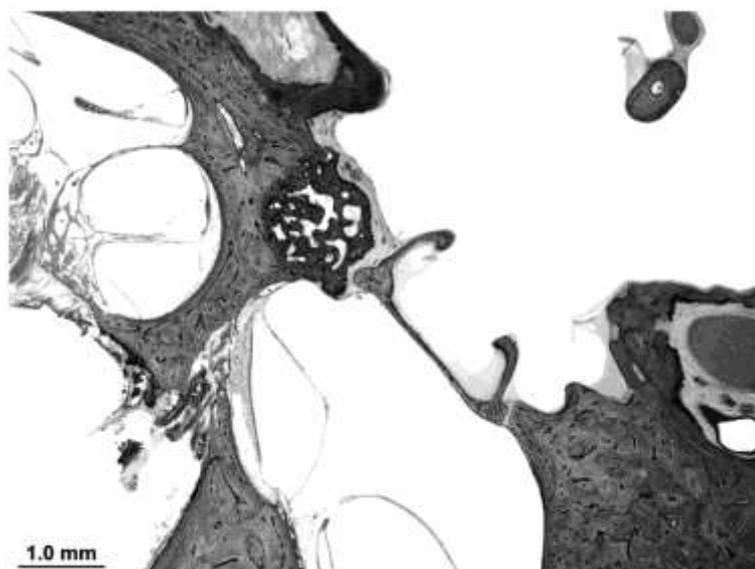
Santos *et al.* (2012) observou também degeneração neural primária. O *COLIA2* é expresso em níveis moderados a altos em células cocleares membranosas (KHETARPAL;

MORTON, 1993), embora sua função permaneça desconhecida. Poderia ser a expressão de colágeno dismórfico dentro da cóclea responsável por esta degeneração neural observada (SANTOS *et al.*, 2012).

Em uma série de casos, os autores Santos *et al.* (2010) apresentam um corte histológico (Figura 8) no qual é possível observar alterações degenerativas no órgão de Corti e em células ganglionares espirais, assim como atrofia da estria vascular e foco otosclerótico. No entanto, não foi observada fixação do estribo e os ossículos apresentam aparência adequada (SANTOS *et al.*, 2012). Os autores descrevem que este paciente apresentou história de 25 anos de perda auditiva neurossensorial progressiva, sendo que o audiograma dois anos anterior ao falecimento, evidencia perda auditiva neurossensorial simétrica com limiares de tom puro entre 70 a 90 dBNA (SANTOS *et al.*, 2012).

A perda de audição neurossensorial é mais comum e precoce em OI do que em otosclerose (KUURILA *et al.*, 2002). Além disso, a presbiacusia, atribuída à atrofia de células ganglionares, pode ter seu processo acelerado no paciente com OI (SHAPIRO *et al.*, 1982). No entanto, também ocorre início precoce de perda auditiva neurossensorial, sem fatores precipitantes (IMANI; VIJAYASEKARAN; LANNIGAN, 2003).

Figura 8 – Corte histológico apresentado por Santos *et al.*, 2010



FONTE: Santos *et al.*, 2010

2.1.6.2.4 Tratamento da audição na OI

A estapedectomia como correção da disacusia condutiva deve ser ponderada, pois a possibilidade de evolução da doença, a fragilidade da cadeia ossicular, o aumento da vascularização e o eventual comprometimento da orelha interna diminuem a eficiência do procedimento (MARION; HINOJOSA, 1995; TSUN; PEN; SHU, 1998; CRUZ; COSTA, 2000; CRUZ *et al.*, 2002). Por estas razões, o prognóstico a médio e longo prazo pode não ser favorável, diferente da otosclerose (CRUZ *et al.*, 2002).

A colocação de prótese do estribo pode ser muito bem estudada pela tomografia. Estas costumam ser metálicas e de material não-metálico diverso, especialmente o teflon (CRUZ; COSTA, 2000). A reabilitação por meio de próteses auditivas deve ser considerada em todos os casos de perda auditiva (GABURE; CRUZ, 2000).

Os alendronatos podem ser interessantes na tentativa de diminuir a atividade osteoclástica e evitar fraturas de repetição. Contudo, não é possível intervir na síntese do colágeno, o que permite as outras alterações da doença (CRUZ *et al.*, 2002).

3 JUSTIFICATIVA

A detecção e o tratamento precoce da perda auditiva são fundamentais a fim de evitar incapacidades adicionais na educação e na adaptação psicossocial. Esses fatores dificultam a socialização e agravam a deficiência física.

A presente dissertação justifica-se frente à inexistência de um estudo da audição de pacientes com OI com dados de um centro de referência do Brasil. Além disso, a literatura internacional nesse tema ainda apresenta controvérsias, especialmente quanto ao tipo e grau da perda auditiva, bem como a faixa etária de início da perda auditiva.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar dados da audição periférica de pacientes com osteogênese imperfeita (OI).

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Revisar a literatura sobre o comprometimento auditivo na OI;

Realizar estudo observacional analítico transversal com os pacientes atendidos no ambulatório de OI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre;

Caracterizar os achados audiológicos periféricos de amostra desta população;

Comparar os achados audiológicos periféricos entre as frequências de via aérea (500 a 8kHz), de via óssea (500 a 4kHz) e de *gaps* aéreo-ósseos (500 a 4kHz);

Comparar os achados audiológicos periféricos entre três grupos etários: crianças, adolescentes e adultos;

Realizar estudo observacional analítico de seguimento.

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O primeiro estudo constitui-se como uma revisão sistemática de literatura. O segundo, como estudo observacional analítico transversal. O terceiro, como um estudo observacional analítico de seguimento.

5.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Após o convite para participar da presente pesquisa, o paciente passou pelo processo de consentimento livre e esclarecido previsto pela resolução 166/12 da CONEP. Caso concordasse em participar da presente pesquisa, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi assinado e, somente após este processo, foi dado início aos procedimentos de avaliação do estudo. Todos os requisitos e orientações da resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 do Ministério da Saúde foram atendidos. O projeto foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CAAE 58621916.0.0000.5327) e aprovado sob o parecer número 1718791.

5.3 AMOSTRA

Compuseram a amostra pacientes com diagnóstico de OI atendidos no Serviço de Genética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Este constitui-se como um centro de referência em tratamento de OI no sul do Brasil, credenciado pela portaria nº 2305 de 19 de dezembro de 2001 do Ministério da Saúde.

5.4 TIPO DE AMOSTRAGEM

Para o estudo observacional analítico transversal, utilizou-se o tipo de amostragem de conveniência. Durante os meses de novembro de 2016 a abril de 2017, após a consulta de rotina com o médico geneticista, os pacientes foram convidados a participar da presente pesquisa.

5.5 CÁLCULO DO TAMANHO DE AMOSTRA

Para o estudo transversal, foi realizado cálculo de tamanho de amostra. Os critérios adotados foram nível de confiança de 95% ($\alpha=0,05$), diferença aceitável de 5 decibels e margem de erro máximo admissível de 10%. Verificou-se que a amostra requerida foi de 62 pacientes (124 orelhas). O cálculo estatístico foi realizado no software STATA 12.0.

Para o estudo longitudinal, foi realizada consulta aos prontuários dos pacientes atendidos pelo serviço de genética e realizado levantamento de todos os pacientes que possuíam avaliação audiológica. Todos aqueles que possuíam avaliação audiológica foram contatados para realizar nova avaliação. A amostra foi constituída por 20 pacientes.

As orelhas direita e esquerda foram comparadas para verificar existência de diferença estatística entre elas. Os dados foram tabelados no *software* SPSS® versão 18 para Windows® e foi utilizado o Test-t *student* para amostras independentes que apontou não haver diferença estatística entre as orelhas ($p=0,9$). Desta forma, optou-se por realizar as análises estatísticas considerando orelhas e, assim, possibilitando a exclusão das orelhas que preenchessem o critério de exclusão “cirurgia”. Neste estudo, então, todos dados foram analisados por orelha.

5.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

5.6.1 Critérios de inclusão

Para o estudo transversal, foram definidos como critérios de inclusão pacientes com diagnóstico de OI, realizado pelo Serviço de Genética do HCPA, com idade mínima de 5 anos e que realizaram todas as avaliações propostas no estudo.

Para o estudo longitudinal, foram definidos como critérios de inclusão pacientes com diagnóstico de OI, realizado pelo Serviço de Genética do HCPA, com idade mínima de 4 anos e que realizaram todas as avaliações propostas no estudo nos dois momentos de avaliação.

5.6.2 Critérios de exclusão

Para o estudo transversal, foram critérios de exclusão orelhas que sofreram cirurgia, pacientes com histórico de otite recorrente referido, pacientes que, após a consulta otorrinolaringológica, foram diagnosticados com infecção de via aérea superior ou de orelha média, orelhas que apresentaram curvas timpanométricas do tipo B e C (Jerger, 1970), que são sugestivas de secreção na orelha média ou de disfunção tubária. Para o estudo longitudinal, foram adotados os mesmos critérios de exclusão do estudo transversal.

5.7 LOGÍSTICA DA COLETA DE DADOS

5.7.1 Avaliação otorrinolaringológica

Após assinatura do TCLE, o primeiro procedimento deste estudo foi a consulta com médico otorrinolaringologista. Nesta, foi realizada otoscopia e avaliação do histórico de saúde e otorrinolaringológico. Quando houve necessidade, foi realizada limpeza otológica.

Os pacientes que não estavam com alteração na otoscopia e com histórico ausente de otites de repetição foram conduzidos à avaliação audiológica.

5.7.2 Avaliação audiológica

A audiometria foi realizada em sala tratada acusticamente, com audiômetro modelo AC40 marca Interacoustics®, com os fones HDA 300 Sennheiser® para via aérea e vibrador ósseo modelo B71 W Radio ear® para via óssea. Os indivíduos foram instruídos a sinalizar para todos os estímulos sonoros detectados, mesmo os de fraca intensidade. A pesquisa dos limiares iniciou-se em 50dBNA, pela melhor orelha, a partir de informação obtida na anamnese, ou pela orelha direita, quando o paciente não referia diferença na percepção. O teste foi iniciado pela frequência de 1.000Hz, 2.000Hz, 3.000Hz, 4.000Hz, 6.000Hz, 8.000Hz, 500Hz e 250Hz, nesta ordem. Após a pesquisa de todas as frequências, foi realizado o teste-reteste para a frequência de 1.000Hz. A técnica utilizada foi o método descendente e foi utilizado o tom puro modulado – *warble*. A pesquisa dos limiares de via óssea seguiu os mesmos padrões, apenas com a diferença de que a via óssea foi pesquisada nas frequências de 500 a 4.000Hz. O vibrador ósseo foi alocado na mastoide (LOPES *et al.*, 2015).

Para o diagnóstico de perda auditiva foi utilizada, nos participantes até sete anos de idade, a classificação de Northen e Downs (1984), a qual considera perda auditiva a partir de 16 dBNA, na média dos limiares de 500, 1.000 e 2.000Hz. Para os demais participantes, foi utilizada a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2014), considerando a

média dos limiares auditivos em 500, 1.000, 2.000 e 4.000 Hz, que considera perda auditiva a partir da média de 25 dBNA.

Para análise do tipo de perda auditiva foi utilizada a definição de Silman e Silverman (1997). Foram adotados como limiares auditivos normais para via óssea até 15dBNA e, para via aérea, até 25dBNA para adultos e 15dBNA para crianças até sete anos (NORTHEN; DOWNS, 1984; SILMAN; SILVERMAN, 1997). Foi definido como perda auditiva condutiva: via óssea dentro do padrão de normalidade e via aérea fora do padrão de normalidade, com a presença de *gap* aéreo-ósseo ≥ 15 dBNA; perda auditiva mista: via óssea e via aérea fora do padrão de normalidade, com a presença de *gap* aéreo-ósseo ≥ 15 dBNA; perda auditiva neurossensorial: via óssea e via aérea fora do padrão de normalidade, com *gap* aéreo-ósseo ≤ 10 dBNA. Utilizou-se também a terminologia componente condutivo, para quando os limiares de via aérea e óssea estavam dentro dos padrões de normalidade, porém havia uma diferença entre o limiar de via aérea e o de via óssea maior ou igual a 15 dBNA (MACHADO, 2017). Esta situação indica a presença de uma alteração condutiva, mas ainda sem comprometimento de limiares.

A mobilidade do conjunto tímpano-ossicular foi avaliada por meio da timpanometria, a qual mede a variação da imitância acústica por meio da variação de pressão no meato acústico externo (CARVALLO; SANCHES, 2015). As medidas de imitância acústica foram realizadas no equipamento modelo AT235h da marca Interacoustics®. A vedação hermética do meato acústico externo foi realizada por meio de sonda com tom de 226Hz acoplada à oliva de látex introduzida e adaptada ao meato acústico externo. Foi introduzida a pressão de +200daPa que foi reduzida automaticamente pelo equipamento até -300daPa. Para este estudo, o objetivo foi aferir o ponto de máxima compliância do sistema tímpano-ossicular, que é obtido quando a pressão se iguala nos dois lados da membrana timpânica – indicativo da quantidade de energia sonora capaz de transpor a membrana e atingir a orelha média

(CARVALLO; SANCHES, 2015). Foi realizada uma repetição para confirmar a curva timpanométrica.

As curvas timpanométricas foram classificadas de acordo com Jerger (1970) e Jerger *et al.*, (1972). Curvas timpanométricas do tipo A apresentam a máxima compliância até -100daPa e são encontrados quando a função da orelha média está normal. Curvas timpanométricas do tipo B não apresentam pico de máxima compliância em nenhuma pressão de ar, demonstrando uma curva de aparência achatada. Estes timpanogramas indicam alteração na orelha média. Curvas timpanométricas do tipo C demonstram o pico de máxima compliância deslocado para pressões abaixo de -100daPa e frequentemente são encontrados quando há mau funcionamento da tuba auditiva (JERGER, 1970; JERGER *et al.*, 1972; CARVALLO; SANCHES, 2015).

Para a realização da imitanciometria, o paciente recebeu as seguintes instruções: permanecer em silêncio; inibir movimentos de cabeça; evitar deglutir durante o exame. O exame sempre foi iniciado pela orelha direita.

5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para responder aos objetivos do estudo, os dados foram tabulados no SPSS®, versão 20.0 para Windows®. Todos os testes de hipóteses desenvolvidos nesse trabalho consideraram uma significância de 5%, isto é, a hipótese nula foi rejeitada quando p-valor foi menor ou igual a 0,05.

A apresentação dos resultados ocorreu por meio das distribuições absoluta e relativa (n - %), bem como, pelas medidas de tendência central (média e mediana) e de variabilidade (desvio padrão e amplitude) e com o estudo da distribuição de dados pelo teste de *Kolmogorov Smirnov*. Este teste compara escores de uma amostra a uma distribuição normal

modelo a qual apresenta mesma média e variância dos valores da amostra. Quando o teste é não significativo ($p > 0,05$), indica que os dados da amostra não diferem significativamente de uma distribuição normal; quando o teste é significativo ($p < 0,05$), a distribuição da amostra é significativamente diferente de uma distribuição normal (FIELD, 2009).

A comparação das variáveis contínuas entre dois grupos independentes ocorreu pelos teste t-Student e de *Mann Whitney*. O teste t-Student, para grupos independentes, é um teste paramétrico, que toma como base a distribuição normal. Algumas suposições, portanto, devem ser verificadas antes de utilizar o teste, para que possa ser assumido que:

Os dados são de populações com distribuição normal;

Os dados são medidos pelo menos em um nível intervalar;

As variâncias populacionais são iguais, ou seja, existe homogeneidade da variância;

Os escores são independentes, ou seja, eles vêm de pessoas diferentes (FIELD, 2009).

O teste de *Mann Whitney* é um teste não-paramétrico alternativo ao teste t-Student para comparar as médias de duas amostras independentes. A única suposição necessária para a aplicação desse teste é que as duas amostras sejam independentes e aleatórias, e que as variáveis em análise sejam numéricas, contínuas ou ordinais.

A estatística teste é calculada combinando as observações das duas amostras em uma única variável de tamanho $N_1 + N_2$, sendo identificadas as respectivas amostras. Feito isso, essa variável é ordenada (ordem crescente) e é atribuído o posto 1 à primeira observação, 2 à segunda, e assim por diante. No caso de empates, é atribuído o posto médio que essas observações teriam se não fossem empates. Em seguida, calcula-se a soma dos postos das observações de cada amostra (W_1 e W_2). São calculadas as quantidades:

$$U_1 = N_1 N_2 + \frac{N_2(N_2 + 1)}{2} - W_2$$

$$U_2 = N_1 N_2 + \frac{N_1(N_1 + 1)}{2} - W_1$$

A estatística teste é:

$$U = \min(U_1, U_2)$$

E a hipótese a ser testada é:

H0: as distribuições das duas amostras são iguais

Onde rejeitar H0 significa que as duas amostras apresentam distribuições significativamente distintas.

Quando a comparação ocorreu entre três ou mais grupos independentes, foi implementada a Análise de Variância *One Way – Post Hoc Tukey* ou *Bonferoni*. Nas situações onde a variável comparada tenha apresentado uma distribuição assimétrica foi utilizado o teste de *Kruskall Wallis – Post Hoc Dunn*, de Variância *One Way* testa a hipótese de que as médias de todas as condições são iguais.

A Variância *One Way* ou ANOVA *One Way* pode ser utilizada para analisar situações nas quais existam diversas variáveis independentes. Uma ANOVA produz uma estatística F, também chamada razão F, que compara a variância sistemática com a variância não-sistemática nos dados. Na ANOVA os coeficientes de regressão são definidos pelas diferenças entre as médias de grupos (FIELD, 2009).

Os testes *post hoc* consistem em comparações em pares planejadas, que objetivam comparar todas as diferentes combinações dos grupos testados. Estas comparações controlam o erro de conjunto corrigindo o nível de significância de cada teste, para que o erro do Tipo I (α), ao longo de todas as comparações, permaneça ao nível especificado (0,05).

Entre as formas de controlar o erro de conjunto, pode-se utilizar a divisão do valor de α pelo número de comparações, dessa forma, assegura-se, que o erro do Tipo I acumulado fique abaixo do especificado (0,05). Esse é o método conhecido como correção de Bonferroni. Os testes de Bonferroni e de Tukey controlam a taxa de erro do Tipo I muito bem; contudo, o

teste de Bonferroni apresenta um poder maior quando o numero de comparações é pequeno, já o de Tukey tem maior poder quando testa uma grande quantidade de médias (FIELD, 2009).

O teste Kruskal-Wallis um teste não paramétrico que equivale ao teste F da ANOVA, ou seja, o teste de Kruskal-Wallis tem como objetivo detectar se existe diferença significativa entre as médias (parâmetro de localização das distribuições) de k amostras diferentes. Este teste não paramétrico tem a vantagem, perante ao teste F da ANOVA, o fato de não supor normalidade na distribuição da variável de interesse nem homoscedasticidade (igualdade de variância das k diferentes populações) dependendo apenas que a variável seja ordinal.

O teste Kruskal-Wallis é baseado na estatística de postos. Em que utilizamos os números de ordem das observações para obter a estatística do teste. Primeiramente juntam-se as observações de todos os grupos a comparar (k amostras), e ordenam-se todas as observações de forma crescente, o número de ordem de cada observação é seu posto. Quando existem observações iguais (empates), o número de ordem a atribuir a cada uma das observações empatadas é o número de ordem médio dos números de ordem que essas observações teriam se não estivessem empatadas.

Sejam k as amostras em análise, cada um com N_i repetições, Pretende-se verificar se as k amostras têm distribuições idênticas.

O teste de hipóteses é:

H0: As distribuições das k amostras são idênticas;

H1: As distribuições das k amostras diferem na localização.

A estatística de teste é:

$$H = \frac{12}{N \cdot (N + 1)} \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{N_i} - 3 \cdot (N + 1)$$

onde R_i é a soma dos números de ordem das N_i observações do grupo i.

Se existem números de ordem empatados, a estatística de teste deve ser corrigida para:

$$C = 1 - \frac{\sum_{t=1}^m (u_t^a - u)}{N^a - N}$$

Em que u_t é o número de empates em cada grupo e m é o número de grupos de ordem empatados.

A comparação entre as frequências da VA de 250 a 8000; bem como, entre as frequências das VO de 500 a 4000 ocorreram pela análise de Medidas Repetidas (One Way) – *Post Hoc Bonferroni*. Para essa análise, foi verificada a esfericidade através do teste de *Mauchly Field* ($p > 0,05$). Quando esse valor foi menor que 0,05, os valores corrigidos de Greenhouse-Geisser foram obtidos.

A análise de Medidas Repetidas considerou, no estudo, o seguinte modelo para as informações coletadas ao longo do tempo:

$$Y_{ijkl} = \mu + D_j + T_k + e_{ijk}$$

onde, Y_{ijk} é a observação da variável resposta da i -ésima repetição do j -ésimo nível do fator D e k -ésimo momento do tempo,

μ é a média geral,

D é o efeito do grupo,

T é o efeito do tempo,

e é o erro aleatório suposto com distribuição normal, sendo seus valores correlacionados para um mesmo indivíduo

O ajuste do modelo produz resíduos (diferença entre o valor observado e o valor ajustado), e para que possamos aceitar o modelo ajustado, algumas suposições sobre esses resíduos devem ser satisfeitas, tais como normalidade, homocedasticidade e independência. Essas suposições podem ser verificadas por métodos gráficos e, na prática, esses pressupostos não precisam ser todos rigorosamente satisfeitos. Os resultados são empiricamente verdadeiros sempre que as populações são aproximadamente normais (isso é, não muito assimétricas) e têm variâncias próximas (MILONE, 2009). Todos os modelos desenvolvidos

nesse estudo tiveram as suposições sobre os resíduos satisfeitas, conforme apresentado na Seção III.

Para os testes dos efeitos dos fatores temos as seguintes hipóteses e estatística do teste:

H0: Não há efeito do fator

H1: Há efeito do fator

$$F = \frac{MSTr}{MSE} \sim F_{r-1, n-1},$$

onde MSTr é o quadrado médio do tratamento (fator) e r é o número de níveis do fator.

O teste de *Mauchly Field* verifica a hipótese de que as variâncias das diferenças entre as condições são iguais. Quando o teste é significativo ($p < 0,05$), conclui-se que as diferenças entre as variâncias são significativas, dessa forma a condição de esfericidade foi violada. A hipótese de esfericidade, também conhecida como circularidade, de que trata o teste, pode ser comparada à hipótese de homogeneidade da variância da ANOVA entre grupos. A esfericidade se refere à igualdade das variâncias das diferenças entre os níveis. Quando o teste não é significativo ($p > 0,05$), conclui-se que as variâncias das diferenças não são significativas, ou seja, elas são aproximadamente iguais (FIELD, 2009).

Quando os dados violam a condição de esfericidade, uma correção que pode ser utilizada é a correção de *Greenhouse* e *Geiser*, esta pode variar entre $1/(k-1)$ e 1, sendo k o número das condições das medidas repetidas. Quanto mais próximo a correção de *Greenhouse* e *Geiser* estiver de 1, mais homogêneas serão as variâncias das diferenças e, assim, mais próximo também os dados estarão da esfericidade (FIELD, 2009).

As comparações que envolveram variáveis categóricas foram realizadas através do teste Exato de Fisher (simulação de Monte Carlo). Este teste calcula a probabilidade de ocorrer a distribuição observada, ou uma distribuição ainda mais extrema. Quando a

probabilidade for inferior ao valor α estipulado, indica que a distribuição de dados não deve ser casual (CALLEGARI-JACQUES, 2003).

As relações de linearidade foram estimadas pelo coeficiente correlação de *Spearman*: uma estatística não paramétrica, que pode ser utilizada quando os dados violam suposições paramétricas. Os dados são classificados e a equação de Pearson é aplicada (FIELD, 2009).

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAIR-DIGHTON, C. Four generation of blue sclerotics. **Ophthalmoscope**, v. 10, p. 188–9, 1912.

ALBAHNASAWY, L.; KISHORE, A.; O'REILLY, B.F. Results of stapes surgery on patients with osteogenesis imperfecta. **Clin Otolaryngol Allied Sci**, v. 26, n. 6, p. 473–6, 2001.

ALTMAN, F.; KORNFELD, M. Osteogenesis imperfecta and otosclerosis: new investigations. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, v.76, n.1, p.89-104, 1967.

ALVARENGA, H.L.; CRUZ, O.L.M. Osteodistrofias do osso temporal. In: COSTA, S.S.; CRUZ, O.L.M.; OLIVEIRA, J.A.A. (Org.) *Otorrinolaringologia: princípios e prática*. (2. Ed.) Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 476-82.

ANTONIAZZI, F. *et al.* Osteogenesis imperfecta: practical treatment guidelines. **Paediatr Drugs**, v.2, n.6, p. 465–488, 2000.

BALJET, B. Willem Vrolik as a teratologist. **Ned Tijdschr Geneeskd.** v. 128, n. 32, p. 1530-4, 1984.

BALJET, B. Aspects of the history of osteogenesis imperfecta (Vrolik's syndrome). **Ann Anat.** v. 184, n. 1, p. 1-7, 2002.

BERGER, G. *et al.* Histopathology of the temporal bone in osteogenesis imperfecta congenita: a report of 5 cases. **Laryngoscope**, v.95, n.2, p.193–9, 1985.

BERGSTROM, L. Fragile bones and fragile ears. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 159, p. 58–63, 1981.

BERGSTROM, L. Osteogenesis imperfecta, otologic and maxillofacial aspects. **Laryngoscope**, v.87, n.6, p.1-42, 1977.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Portaria nº 199, de 30 de Janeiro de 2014*. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html> Acesso em: 20/05/2017.

BRETLAU, P.; JORGENSEN, B.; JOHANSEN, H. Osteogenesis imperfecta, light and electron microscope studies of the stapes. **Acta Otolaryngol**, v.69, p.172-84, 1970.

BRIZOLA, E.; FÉLIX, T.M.; SHAPIRO, J.R. Pathophysiology and therapeutic options in osteogenesis imperfecta: na update. **Res Rep Endocr Disord**, v. 6, p. 17-30.

BUCK, C.O.B. **Estudo clínico epidemiológico das osteocondrodisplasias de manifestação perinatal na América do Sul**. 2011. Tese (Doutorado) – Programa de Pós Graduação: Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas.

BYERS, P.H.; PYOTT, S.M. Recessively inherited forms of osteogenesis imperfecta. **Annu Ver Genet**, v.46, p.475-97, 2012.

BYERS, P.H.; STEINER, R.D. Osteogenesis imperfecta. **Annu Ver Med**, v.43, p. 269-82, 1992.

CALLEGARI-JACQUES, S.M. Testes não paramétricos. In: CALLEGARI-JACQUES, S.M. (Org.) *Bioestatística Princípios e Aplicações*. Porto Alegre: Artmed, 2003. p. 165-84.

CARVALLO, R.M.M.; SANCHES, S.G.G. Medidas de Imitância Acústica. In: BOÉCHAT, E.M. *et al.* (Org.) *Tratado de Audiologia*. (2 Ed.) Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. p. 83-8.

CHARLIER, P.; PERCIACCANTE, A.; BIANUCCI, R. Oldest medical description of osteogenesis imperfecta (17th Century, France). **Clin Anat**, v. 30, n. 2, p. 128-9, 2017.

COX, J.R.; SIMMONS, C.L. Osteogenesis imperfecta and associated hearing loss in five kindreds. **South Med J**, v.75, n.10, p.1222-6, 1982.

CREMERS, C.W.R.J.; GARRETSEN, A.J.T.M Stapes surgery in osteogenesis imperfect. **Am J Otol**, v.10, p.474-6, 1989.

CRUZ, O.L.M. *et al.* Osteodistrofias do osso temporal: revisão dos conceitos atuais manifestações clínicas e opções terapêuticas. **Bras Otorrinolaringol**, v.68, p.119-26, 2002.

CRUZ, O.L.M.; COSTA, S.S. Malformações da orelha interna – disacusias neurossensoriais genéticas. In: CRUZ, O.L.M.; COSTA, S.S. *Otologia: clínica e cirúrgica*. São Paulo: Revinter, 2000. p. 109-20.

EKMAN, O.J. *Dissertatio medica descriptionem et casus aliquot osteomalaciæ sistens.* Upsaliæ, J. Edman, 1788.

EMERY, S.C. *et al.* Abnormalities in central nervous system development in osteogenesis imperfecta type II. **Pediatr Dev Pathol**, v.2, p.124–30, 1999.

FANO, V. *et al.* Osteogenesis imperfecta. Evaluación clínica, funcional y multidisciplinaria de 65 pacientes. **Anales de Pediatría**, v.72, n.5, p.324-30, 2010.

FAVIER, R.; BRONSTEIN, C.; FORIN, V. Coagulation screening tests in 35 children with osteogenesis imperfecta. In: 8th international conference on osteogenesis imperfecta. Annecy. 1-3, Septembre, 2002.

FIELD, A. *Descobrimo a estatística utilizando SPSS.* (2ª Ed.) Porto Alegre: Artmed, 2009.

FORIN, V. Osteogenesis imperfecta. **Presse Med**, v.36, n.12, p.1787-93, 2007.

GABURE, L.A.; CRUZ, O.L.M. Diagnóstico por imagem do osso temporal. In: CRUZ, O.L.M.; COSTA, S.S. *Otologia: clínica e cirúrgica.* São Paulo: Revinter, 2000. p. 35-96.

GAIOTTI, J.O. *et al.* Diagnóstico tomográfico e aspectos relevantes da otosclerose. **Radiol Bras**, v. 46, n. 5, p. 307-12.

GARRETSEN, T.J.T.M.; CREMERES, C.W.R.J. Stapes surgery in osteogenesis imperfecta: Analysis of postoperative hearing loss. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, v. 100, p.120–30, 1991.

GARRETSEN, A.J.T.M.; CREMERS, C.W.R.J.; HUYGEN, P.L.M. Hearing loss (in nonoperated ears) in relation to age in osteogenesis imperfecta type I. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, v.106, p.575-82, 1997.

GONÇALVES, G.R.; MEYER; L.R.; SATO, M. T. Osteogênese imperfeita: relato de caso. **Rev Med UFPR**, v. 4, n. 2, p. 87-92.

GLORIEUX, F.H. *et al.* Type V osteogenesis imperfecta: A new form of brittle bone disease. **J Bone Miner Res**, v.15, p.1650–8, 2000.

HALL, J.G.; ROHRT, T. The stapes in osteogenesis imperfecta. **Acta Otolaryngol**, v. 65, p.345-8, 1968.

HARRINGTON, J.; SOCHETT, E.; HOWARD, A. Update on the Evaluation and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. **Pediatric Clinics of North America**, v. 61, n. 6, p. 1243-57, 2014.

HEIMERT, T.L.; LIN, D.D.M.; YOUSEM, D.M. Case 48: osteogenesis imperfecta of the temporal bone. **Radiology**, v. 224, no. 1, p. 166–70, 2002.

HOLCOMB, D.Y. A fragile boned family. **J Hered**, v. 22, p. 105, 1931.

HOLDSWORTH, C.E. *et al.* Comparative biochemical study of otosclerosis and osteogenesis imperfecta. **Arch Otolaryngol**, v. 98, p. 336-9, 1973.

IMANI, P.; VIJAYASEKARAN, S.; LANNIGAN, F. Is it necessary to screen for hearing loss in the paediatric population with osteogenesis imperfecta? **Clin Otolaryngol Allied Sci**, v.28, n.3, p. 199-202, 2003.

JERGER, J. Clinical experience with impedance audiometry. **Arch otolaryng**, v. 92, p. 311-24, 1970.

JERGER, J.; JERGER, S.; MAULDIN, L. Studies in impedance audiometry I. Normal and Sensorineural Ears. **Arch Otolaryng**, v. 96, p. 513-23, 1972.

KHETARPAL, U.; MORTON, C.C. *COL1A2* and *COL2A1* expression in temporal bone of lethal osteogenesis imperfecta. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 119, p. 1305–14, 1993.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; ASTER, J. Robbins & Cotran, patologia: bases patológicas das doenças. 9ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. Cap. 5

KUMAR, V.; ABBAS, A.; ASTER, J. Robbins & Cotran, patologia: bases patológicas das doenças. 9ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. Cap. 26

KUURILA, K. *et al.* Hearing loss in Finnish adults with osteogenesis imperfecta: A nationwide survey. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, v. 111, p. 939–46, 2002.

KUURILA K. *et al.* Vestibular dysfunction in adult patients with osteogenesis imperfecta. **Am J Med Genet**, v. 120A, p.350–8, 2003.

KUURILA, K. *et al.* Hearing loss in children with osteogenesis imperfect. **European Journal of Pediatrics**, v. 159, n. 7, p.515–9, 2000.

LOPES, A.C; MUNHOZ, G.S; BOZZA, A. Audiometria Tonal Liminar e de Altas Frequências. In: BOÉCHAT, E.M. *et al.* (Org.) *Tratado de Audiologia*. (2 Ed.) Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. p. 57-66.

MACHADO, M.S. Otite média crônica: impacto no processamento auditivo e aspectos neuropsicológicos de adolescentes. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2017. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/169712>>. Acesso em: 02 janeiro 2018.

MADORRÁN, J.M.H. *et al.* Alteraciones óseas de la capsula ótica. **Anales ORL Iber Amer**, v. 22, n.1, p.31-40, 1995.

MALMGREN, B.; NORGREN, S. Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfeita. **Acta Odontol Scand**, v.60, n.2, p.65-71, 2002.

MARCHISIO, P. *et al.* Epidemiology and treatment of otitis media with effusion in children in the first year of primary school. **Acta Otolaryngol**, v. 118, n.4, p.557-62, 1998.

MARION, M.S.; HINOJOSA, R. Osteogenesis imperfecta. **Am J Otolaryngol**, v. 14, n. 2, p.137–8, 1995.

MARTIN, E.; SHAPIRO, J. Osteogenesis Imperfecta: epidemiology and pathophysiology. **Curr Osteoporos Rep**, v. 5, n. 3, p.91-7, 2007.

MCKENNA, M.J.; MERCHANT, S.N. Disorders of bone. In: MERCHANT, S.N.; NADOL, J. B. Jr. (Ed.). *Schuknecht's Pathology of the Ear*. Stamford: People's Medical Publishing House, 2010. p. 715-74.

MCKUSICK, V.A. Heritable disorders of connective tissue. V. Osteogenesis imperfecta. **J Chronic Dis**. v. 3, n. 2, p. 180-202, 1956.

MELO, P.C. Osteogénese Imperfeita – “Ossos de Cristal” Revisão Bibliográfica. Dissertação (mestrado) – Universidade da Beira Interior. 2015. Disponível em: www.fcsaude.ubi.pt/thesis2/anexo.php?id=4204f968363409ec Acesso em: 02 fevereiro 2018.

MILONE, G. *Estatística geral e aplicada*. São Paulo: Cengage Learning, 2009.

MONTI, E. *et al.* Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. **Ther Clin Risk Manag**, v.6, p.367–81, 2010.

NADOL, J.B.; MERCHANT, S.N. Systemic disease manifestation in the middle ear and temporal bone. In: CUMMINGS, C.W. *et al.* (Org.) *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. (2 Ed.) Missouri, USA, 1993. p. 2916-22.

NAGER GT. Fibrous dysplasia. In: NAGER, G.T. (Ed.). *Pathology of the temporal Bone*. USA: Williams & Wilkins – Baltimore. 1993. p. 1082-148.

NORTHEN, J.L.; DOWS, M.P. *Hearing in Children*. (3 Ed.) Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1984.

NUSSBAUM, R.L.; MCINNES R.R.; WILLARD, H.F. Bases moleculares, bioquímicas e celulares das doenças genéticas. In: NUSSBAUM, R.L.; MCINNES R.R.; WILLARD, H.F. (Org.) *Thompson & Thompson – Genética Médica*. (7 Ed.) Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A. 2008. p.265-314.

OMS. Organização Mundial da Saúde, 2014. Disponível em: http://www.who.int/deafness/hearing_impairment_grades/en/. Acesso: 06 maio 2017.

ORPHANET. *Prevalência das doenças raras: dados bibliográficos por ordem decrescente de prevalência ou número de casos publicados*. 2016. Disponível em: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/PT/Prevalencia_das_doencas_raras_por_ordem_alfabetica.pdf Acesso em: 20 maio 2017.

PARAHY, C.; LINTHICUM, F.H. Jr. Otosclerosis: relationship of spiral ligament hyalinization to sensorineural hearing loss. **Laryngoscope**, v. 93, n. 6, p. 717-20, 1983.

PATERSON, C.R.; MCALLION, S.; MILLER, R. Heterogeneity of osteogenesis imperfecta type I. **Journal of Medical Genetics**, v. 20, p. 203-5, 1983.

PATERSON, C.R.; MONK, E.A.; MCALLION, S.J. How common is hearing impairment in osteogenesis imperfecta? **J Laryngol Otol**, v.115, n.4, p.280-2, 2001.

PEDERSEN, U. Hearing loss in patients with osteogenesis imperfecta. A clinical and audiological study of 201 patients. **Scand Audiol**, v.13, p.67-74, 1984.

PEDERSEN, U.; ELBRØND, O. Stapedectomy in osteogenesis imperfecta. **Otorhinolaryngol Relat Spec**, v. 45, n.6, p.330-7, 1983,

PILLION, J.P.; SHAPIRO, J. Audiological findings in osteogenesis imperfect. **Journal of the American Academy of Audiology**, v. 19, n. 8, p. 595–601, 2008.

PILLION, J.P.; VERNICK, D.; SHAPIRO, J. Hearing loss in osteogenesis imperfecta: Characteristics and treatment considerations. **Genetics Res Int**, Article ID 983942, 6 pages, doi:10.4061/2011/983942. 2011.

RIEDNER, E.D.; LEVIN, L.S.; HOLLIDAY, M.J. Hearing patterns in dominant osteogenesis imperfecta. **Arch Otolaryngol**, v. 106, p.737-40, 1980.

ROHRBACH, M.; GIUNTA, C. Recessive osteogenesis imperfecta: Clinical, radiological and molecular findings. **Am J Med Genet Part C**, v. 160C, n.3, p.175–89, 2012.

SANTOS, C.M. et al. Diagnóstico pré-natal da osteogênese imperfeita tipo 2: relato de caso. *Scientia Medica*. vol. 25, n. 1, p. 72-7.

SANTOS, F. *et al.* Otopathology in Osteogenesis Imperfecta. **Otol Neurotol**, v. 33, n. 9, p. 1562–66, 2012.

SAWIN, P.D.; MENEZES, A.H. Basilar invagination in osteogenesis imperfecta and related osteochondro dysplasias: medical and surgical management. **J Neurosurg**, v. 86, n. 6, p. 950-60, 1997.

SCHUKNECHT, H.F. Anatomy. In: SCHUKNECHT, H.F. (Ed.) *Pathology of the Ear*. (2 Ed.) Philadelphia: Lea & Febiger. 1993. p.31–74.

SHAPIRO, J.R. *et al.* Hearing and middle ear function in osteogenesis imperfecta. **JAMA**, v. 247, p. 2120–6, 1982.

SHEA, J.J.; POSTMA, D.S. Findings and long-term surgical results in the hearing loss of osteogenesis imperfecta. **Arch Otolaryngol**, v. 108, n. 8, p. 467-70, 1982.

SILLENCE, D.O.; SENN, A.; DANKS, D.M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. **J Med Genet**, v. 16, p.101–16, 1979.

SILLENCE, D.O. Craniocervical abnormalities in osteogenesis imperfecta: Genetic and molecular correlation. **Pediatr Radiol**, v. 24, p.427–30, 1994.

SILLENCE, D.O. *et al.* Osteogenesis imperfecta type II delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity. **Am J Med Genet**, v. 17, p. 407–23, 1984.

SILLENCE, D.O. *et al.* Osteogenesis imperfecta type III. Delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity. **Am J Med Genet**, v. 23, p. 821–32, 1986.

SILMAN, S.; SILVERMAN, C.A. Basic audiologic testing. In: SILMAN, S.; SILVERMAN, C.A. (Ed) *Auditory diagnosis: principles and applications*. San Diego, CA: Singular Publishing Group; 1997: 44-52.

SILVA, J.A.G.; SILVA, E.B.; SOUZA, M.B.R. Ocorrência familiar de impressão basilar. **Arq neuro-psiquiatria**, v. 36, n. 2, p. 227-9, 1978.

SILVA, T.F.; PENNA, A.L.B. Colágeno: Características químicas e propriedades funcionais. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 71, n. 3, p. 530-9, 2012.

STEINER, R.D.; ADSIT, J.; BASEL, D. *COL1A1/2* - Related Osteogenesis Imperfecta. **Gene reviews [Online]**. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1295/>> Acesso em: 22 junho 2017.

STEVENSON, D.A. *et al.* Analysis of skeletal dysplasias in the Utah population. **Am J Med Genet A**, v. 158, n.5, p. 1046-54, 2012.

STEWART, E.J.; O'REILLY, B.F. A clinical and audiological investigation of osteogenesis imperfecta. **Clinical Otolaryngology and Allied Sciences**, v. 14, n. 6, p. 509–514, 1989.

SWINNEN, F.K.R. *et al.* Audiometric, surgical, and genetic findings in 15 ears of patients with osteogenesis imperfect. **Laryngoscope**, v. 119, n. 6, p. 1171–9, 2009.

SWINNEN, F.K.; COUCKE, P.J.; DE PAEPE, A.M. Osteogenesis imperfecta: the audiological phenotype lacks correlation with the genotype. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, DOI: 10.1186/1750-1172-6-88. 2011

SWINNEN, F.K.R. *et al.* Association Between Bone Mineral Density and Hearing Loss in Osteogenesis Imperfecta. **Laryngoscope**, v. 122, n. 2, p. 401-8, 2013.

THOMAS, I.H.; DIMEGLIO, L.A. Advances in the Classification and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. **Curr Osteoporos Rep**, v. 14, n.1, p.1-9, 2016.

TING, T.H.; ZACHARIN, M.R. Hearing in bisphosphonate-treated children with osteogenesis imperfecta: our experience in thirty six young patients. **Clin Otolaryngol**, v.37, n. 3, p. 229-33, 2012.

TSUN, S.H.; PEN, T.Y.; SHU, Y.L. Cochlear implantation in a patient with osteogenesis imperfecta and otospongiosis. **Am J Otolaryngol**, v. 19, n. 3, p. 209-12, 1998.

VAN DIJK, F.S. *et al.* Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples. **Mol Syndromol**, v.2, n.1, p. 1-20, 2011.

VAN DIJK, F.S.; SILENCE, D.O. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. **Am J Med Genet A**, v. 164, n. 6, p. 1470-81, 2014.

VENTURI, G. *et al.* Osteogenesis imperfecta: clinical, biochemical and molecular findings. **Clin Genet**, v. 70, n. 2, p. 131-9, 2006.

WARMAN, M.L. *et al.* Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. **Am J Med Genet Part A**, v. 155, p. 943–68, 2011.

WEINSTEIN, S.L.; BUCKWALTER, A.J. Tecidos músculo-esqueléticos e sistema músculo-esquelético. In: BUCKWALTER, J.A.; WEINSTEIN, S.L. (Ed.) *Ortopedia de Turek: princípios e sua aplicação*. São Paulo: Manole. 2000. p.13-68.

WONG, R.S. *et al.* Osteogenesis Imperfecta and Cardiovascular Diseases. **Ann Thorac Surg**, v. 60, p. 1439-43, 1995.

APÊNDICE A – ARTIGO 1

Será encaminhado à revista “ACR”

ALTERAÇÃO AUDITIVA EM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA:

REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA.

Andressa Colares da Costa Otavio¹, Adriane Ribeiro Teixeira², Márcia Salgado Machado³,
Sady Selaimen da Costa⁴.

1 Fonoaudióloga, Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Fonoaudióloga da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

2 Fonoaudióloga, Professora Associada do Departamento de Saúde e Comunicação Humana da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Membro do Corpo Clínico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Doutora em Gerontologia Biomédica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Brasil.

3 Fonoaudióloga, Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Professora Assistente do Departamento de Fonoaudiologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

4 Médico Otorrinolaringologista, Professor Titular do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Doutor em Medicina (Clínica Cirúrgica) pela Universidade de São Paulo, Brasil. Membro do Corpo Clínico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Autor para Correspondência:

Andressa Colares da Costa Otavio – andressa.colares@ufrgs.br

Faculdade de Odontologia - UFRGS

Rua Ramiro Barcellos, 2492

Porto Alegre –RS, Brasil

CEP 90035-004

ALTERAÇÃO AUDITIVA EM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA:

REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA.

Resumo

Objetivo: Analisar as publicações científicas sobre audição em indivíduos com osteogênese imperfeita. **Delineamento:** Revisão sistemática de literatura. **Métodos:** Foram selecionados os descritores “*Hearing*” OR “*Hearing Loss*” AND “*Osteogenesis Imperfecta*”. Duas revisoras independentes consultaram as bases de dados *Cochrane Library*, *Pubmed*, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*, *Scopus* e *Embase*. Utilizaram-se os Descritores em Ciências da Saúde, elaborado pela BIREME, para uso em indexação de materiais científicos. Posteriormente, os estudos selecionados foram analisados pela Iniciativa STROBE e pelo Sistema GRADE. **Resultados:** Dos 652 estudos analisados, foram selecionados dezesseis. A perda auditiva do tipo condutiva é o tipo mais comum na população com OI e seu início ocorre por volta da segunda década de vida. A definição, bem como a classificação para aferição de perda auditiva, nas publicações com a população com osteogênese imperfeita, apresentam discordância entre os estudos. **Conclusões:** As alterações audiológicas encontradas em pacientes com OI são dos tipos condutivo, neurossensorial e misto. Alterações condutivas são mais comuns em pacientes mais jovens e alterações neurossensoriais em pacientes mais velhos.

Palavras-chave: Audição; Perda Auditiva; Ossículos da Orelha; Osteogênese Imperfeita.

Abstract

Objective: Analyze scientific publications on the subject of hearing in patients with osteogenesis imperfecta. **Outline:** Systematic review of literature. **Methods:** The following descriptors were selected “Hearing” OR “Hearing Loss” AND “Osteogenesis Imperfecta”. Two independent reviewers consulted the databases Cochrane Library, Pubmed, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature, Scopus and Embase. Descriptors in Health Sciences, prepared by BIREME, were used for indexing scientific materials. Subsequently, the selected studies were analyzed by Initiative STROBE and by System GRADE. **Results:** Of the 652 studies analyzed, sixteen were selected. Conductive hearing loss is the most common type in the OI population and its onset occurs around the second decade of life. The definition, as well as the classification, for the measurement of hearing loss in the publications with the population with osteogenesis imperfecta, present a disparity among the studies. **Conclusions:** The audiological alterations found in OI patients are conductive, sensorineural and mixed. Conductive changes are more common in younger patients and sensorineural changes in older patients.

Keywords: Hearing; Hearing Loss; Ear Ossicles; Osteogenesis Imperfecta.

Introdução

A osteogênese imperfeita (OI) é uma alteração que pode afetar quali ou quantitativamente a produção das fibras de colágeno (BIGGIN; MUNNS, 2014). Trata-se de uma desordem que acarreta diversas e diferentes alterações em células que tenham em sua formação fibras de colágeno, resultando, desta forma, em alterações nos tecidos, primordialmente naqueles ricos em colágeno do tipo I (VANS, 2016).

Entre as morbidades resultantes mais descritas na literatura, destaca-se a fragilidade e ou a deformidade óssea, a dentinogênese imperfeita e a perda auditiva (SWINNEN; COUCKE; DE PAEPE, 2011; TING; ZACHARIN, 2012; PATEL *et al.*, 2015).

Diversos estudos apontam prevalência variada da perda auditiva na população com OI; além disso, existe uma variabilidade intrafamiliar nas características auditivas. Pillion e Shapiro (2008) encontraram alteração auditiva em 62% dos pacientes estudados, havendo predomínio de perda sensorineural ou mista (41%). Para Swinnen *et al.* (2013), 93,9% dos pacientes avaliados apresentaram perda auditiva, havendo predomínio de perda mista e sensorineural sobre condutiva. Stewart e O'Reilly (1989) também encontraram predomínio de perda auditiva do tipo misto.

Nem o gene mutado, o colágeno do tipo I quanti ou qualitativamente prejudicado ou a localização da mutação em relação à tripla hélice parecem desempenhar papel na expressão da perda auditiva (HARTIKKA *et al.*, 2004; SWINNEM *et al.*, 2011). Desta forma, o objetivo desta revisão sistemática de literatura foi analisar os resultados de estudos audiológicos na OI.

Materiais e Métodos

Trata-se de revisão sistemática de literatura, norteada pelas seguintes perguntas: quais as alterações audiológicas identificadas em pacientes com OI? Estas alterações diferem entre

as diferentes faixas etárias? Estas alterações diferem das alterações encontradas na população geral?

A busca e a análise dos artigos foi realizada por duas pesquisadoras. Estas analisaram de modo independente os resultados encontrados nas bases de dados: *Cochrane Library*, *Pubmed*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scopus* e *Embase*.

Para definição dos descritores, realizou-se consulta ao vocabulário estruturado e trilingue “Descritores em Ciências da Saúde” (DeCS), elaborado pela BIREME, para uso em indexação de materiais científicos. Foram selecionados os descritores “*Hearing*” OR “*Hearing Loss*” AND “*Osteogenesis Imperfecta*”.

A busca de materiais científicos foi realizada no período de fevereiro à março de 2017, observando título e resumo dos trabalhos encontrados nas bases de dados consultadas. Materiais que geraram dúvida foram lidos na íntegra.

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: o delineamento do estudo constituir-se como coorte (ou resultado de um estudo de coorte), seguimento, transversal e caso controle; ser publicado no idioma inglês. Foram critérios de exclusão artigos editoriais, relatos e séries de casos, pesquisas publicadas como resumos de eventos e estudos conduzidos em animais.

A análise dos resultados constitui-se de duas fases: na primeira, os estudos selecionados foram lidos e tabuladas as informações mais importantes; na segunda, os estudos foram analisados de acordo com a Iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) (MALTA *et al.*, 2010), metodologia constituída por 22 itens para *check-list* de informações que deveriam estar presentes no artigo. Essa Iniciativa, elaborada por pesquisadores da área de epidemiologia, estatística, metodologia e editores de

revistas científicas, tem o objetivo de disseminar os princípios norteadores da descrição de estudos.

A iniciativa STROBE (MALTA *et al.*, 2010) possibilita uma análise crítica guiada da produção e disseminação do conhecimento obtido. Os itens analisados são informações que deveriam estar presentes no título, resumo, introdução, metodologia, resultados e discussão dos estudos observacionais. O objetivo desta iniciativa é contribuir para que o relato do estudo esteja adequado, a fim de possibilitar uma leitura crítica. A iniciativa não tem o intuito de avaliar a qualidade da condução do estudo (MALTA *et al.*, 2010).

A análise da metodologia dos estudos foi realizada pelo sistema GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*). Esse sistema foi desenvolvido para classificar a qualidade da evidência e a força das recomendações para a generalização (ATKINS *et al.*, 2004).

A classificação por este sistema permite julgamentos mais consistentes e escolhas melhores sobre os cuidados de saúde, já que a qualidade de evidência indica a medida em que é possível estar confiante de que uma estimativa de efeito é correta (ATKINS *et al.*, 2004). O sistema GRADE considera o delineamento do estudo, a execução, a consistência dos resultados, evidência indireta, limitações, falta de dados e alta probabilidade de viés (ATKINS *et al.*, 2004). Seguem os níveis de evidência de acordo com o sistema GRADE (ATKINS *et al.*, 2004; GUYATT *et al.*, 2012).

Alta (A): Provas consistentes de ensaios clínicos randomizados, sem limitações importantes ou com evidências excepcionalmente fortes de estudos observacionais. É muito improvável que pesquisas adicionais possam mudar a confiança nos efeitos estimados;

Moderada (B): Evidência de ensaios clínicos randomizados com limitações importantes (resultados inconsistentes, falhas metodológicas, imprecisão, resultados indiretos ou imprecisos), ou evidências muito fortes de estudos observacionais. Pesquisas adicionais

provavelmente tenham impacto na confiança da estimativa do efeito e podem mudar essa estimativa;

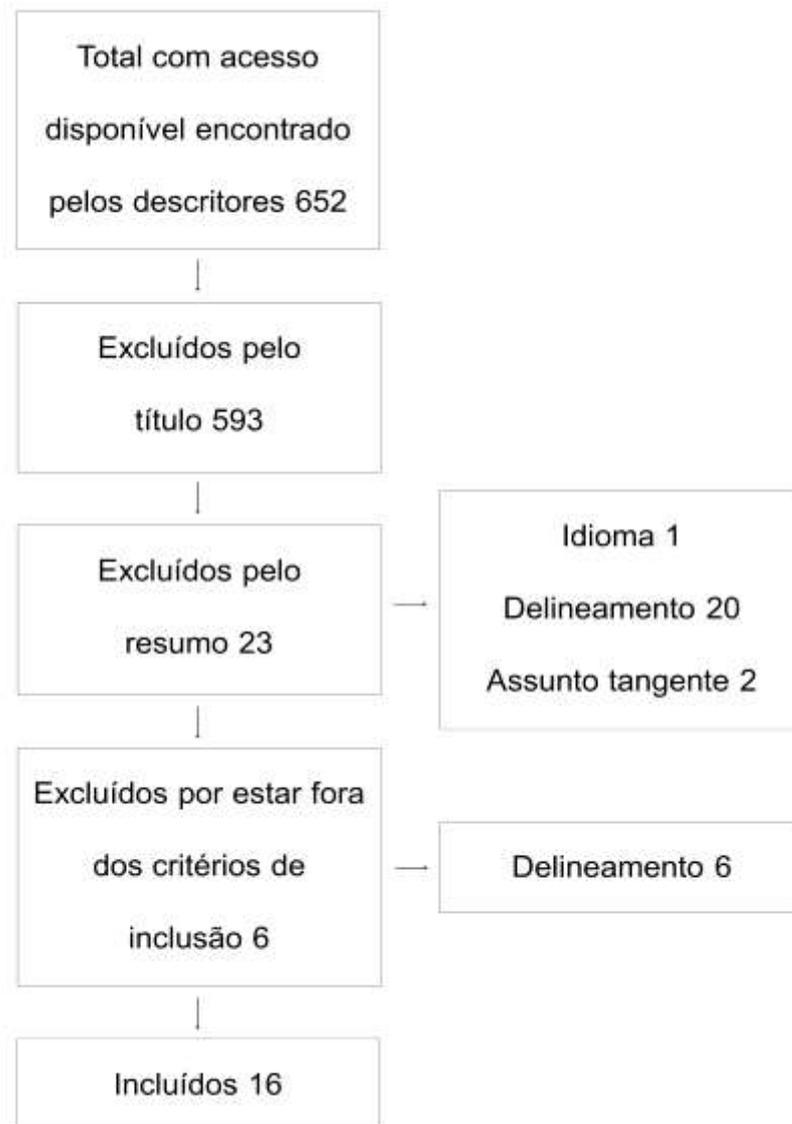
Baixa (C): Evidência de pelo menos um resultado importante de estudos observacionais, série de casos ou ensaio clínico randomizados com falhas graves ou evidência indireta. É muito provável que pesquisas adicionais tenham impacto importante na confiança da estimativa de efeito e que mudem a estimativa;

Muito baixa (C): É incerta qualquer estimativa de efeito.

Resultados

As revisoras independentes encontraram um total de 652 artigos para análise, que estavam disponíveis no momento das seleções. Os artigos foram selecionados inicialmente por título, resultando em um total de 59 trabalhos para posterior leitura de resumo. Após a leitura dos resumos, então, totalizaram 36 artigos para leitura na íntegra, resultando em 16 estudos selecionados. A Figura 1 ilustra as exclusões.

Figura 1 – Exclusões dos artigos



Fonte: o autor.

Na primeira análise, uma tabela com as principais informações dos estudos foi elaborada. Ao formular a tabela, apenas o nome do primeiro autor foi inserido, para fins de melhor visualização desta. As referências completas encontram-se ao final. Os estudos selecionados para esta revisão de acordo com os critérios estabelecidos para inclusão encontram-se descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – Principais resultados dos estudos selecionados

Estudo	Amostra	Delineamento	Definição de Perda Auditiva	Principais resultados
Bergstrom, 1977	n: 32 pacientes pediátricos, média de idade 5 anos	Transversal	Ausente Apresenta audiogramas	PAC:14% PAN:9% PAM: 4.5%
Carruth <i>et al.</i>, 1978	n=22 GCa n=10 GCo: n=12	Caso-controle	Ausente	No grupo estudo, 6 pessoas apresentavam perda auditiva condutiva, entre 20dB e 50dB, 1 destes era resultado de otite média.

Riedner et al., 1980	n= 70, 13 famílias, 5 a 48 anos	Transversal	Perda auditiva: >25dBNA entre 250 e 8kHz PAC: <i>gap</i> de 5dBNA (500-4kHz)	A perda auditiva em OI inicia na segunda ou terceira década. Em geral, pacientes mais jovens têm PAC e os mais velhos PAM ou PAN.
Shea; Postma, 1982	n=43 (62 orelhas) idade: 2 - 50 anos	Seguimento	Ausente	84% PAC bilateral.
Shapiro et al., 1982	n=55 pacientes OI, 92 familiares e	Caso-controle	LAN: queda inferior a 15dBNA em frequências consecutivas PAC: $GAP \geq 15dBNA$ em	1. não só a PAN típica ocorre mais do que a PAC ou PAM, um padrão PAN atípico e característico ocorre com frequência significativa em pacientes com OI e seus parentes;

	43 controles		uma ou mais frequências PAN: sem presença de <i>gap</i> , queda maior de 15dBNA PAM: presença de <i>gap</i> e queda maior de 15dBNA CHOI: PAN em altas frequências (6 e 8)	2. a função do ouvido médio também é anormal em OI, provavelmente devido ao envolvimento ligamentar e ossicular. O ouvido médio também pode ser anormal em muitos parentes de primeiro grau sem história de fratura; 3. Essas anormalidades são influenciadas pela idade.
Cox; Simons, 1982	n= 30, 5 famílias, idades entre 4 e 67 anos, 57% entre 4 e	Transversal	Perda auditiva: tom puro >20dBNA entre 250 e 1kHz e/ou >25dBNA entre 2 e 6kHz	11 participantes com perda, média de 26 anos (9 a 67 anos) Dos 11 com perda: 6 PAC leve, 2 PAM moderada e 2 leve, 1 PAC moderada em altas frequências.

	20 anos			
Pedersen, 1984	n= 201, menos de 10 a mais de 70 anos	Transversal	PAN:VA \geq 15dBNA e <i>gap</i> <15dBNA PAC:VO >15dBNA e <i>gap</i> \geq 15dBNA PAM: VO \geq 15dBNA e <i>gap</i> \geq 15dBNA	LAN 50% PAM 27% PAC 12% PAN 8% Anacusia 3%
			Para as frequências de 250 a 4kHz	
Stewart; O'Reilly, 1989	n= 56, idade: 10 a 60 anos	Transversal	PAN: VA \geq 30dBNA em, pelo menos, duas frequências	PAM: 16% PAC: 14%

			entre 250-8kHz	PAN: 12%
			PAC: $gap \geq 15\text{dBNA}$ em, pelo menos, duas frequências entre 250-4kHz	LAN: 4%
				*Resultados para 46 orelhas com timpanograma.
			PAM: $VO \geq 30\text{dBNA}$ e $gap \geq$ 15dBNA em, pelo menos, duas frequências entre 250- 8kHz	

Pedersen <i>et al.</i>, 1995	213 pacientes	Transversal	Ausente	50% LAN
				27% PAM
				12% PAC

				8% PAN	
				3% Anacusia	
Garretsen et al., 1997	142	Caso-controle	PAC: <i>GAP</i> média em 500, 1 e 2 ou 4 e 8 ≥ 15 dBNA e VO < 15dBNA PAN: VA ≥ 15 dBNA, com <i>gap</i> inferior a 15dBNA PAM: <i>GAP</i> ≥ 15 dBNA e VO ≥ 15 dBNA CHOI: Shapiro et al.	PAM:<30anos:37% LAN:<30anos:34% ≥ 30 anos:6% PAN:<30anos:18% ≥ 30 anos:19% CHOI:<30anos:7% ≥ 30 anos:5% PAC:<30 anos: 2% ≥ 30 anos:0% Incapacitante:<30anos:2% ≥ 30 anos:2%	≥ 30 anos:68%
Kuurila et al., 2000	45 crianças,	Transversal	LAN: VA ≤ 20 dBNA	LAN: 93,3%	

	média idade:10 anos, máximo idade 16 anos		PAC: $gap \geq 15dBNA$ e VO<15dBNA PAN: VO $\geq 15dBNA$ e $gap < 15dBNA$ PAM: $gap > 15dBNA$ e VO \geq 15dBNA Para média 500-2kHz	Os três casos de perda foram 2 PAC e 1 PAN desde nascimento, esta provavelmente de etiologia não relacionada à OI.
Imani et al., 2003	n=22, média de idade: 9.64 anos	Coorte	Não descreve. Apresenta os resultados das audiometrias alteradas.	Incidência de perda: 77,3% As perdas foram componente condutivo que se resolveu e 5 crianças com perda permanente, 3 PAN e 2 PAC.

Paterson et al., 2001	n: 1394 0-70anos	Transversal	Ausente	Foi mais comum o início da perda entre a segunda e quarta década de vida. Aos 50 anos, aproximadamente 50% apresentavam perda. Nos próximos 20 anos, houve pouco aumento. A perda auditiva foi significativamente menor na OI tipo IV do que na tipo I.
Pillion; Shapiro, 2008	n=41 Grupos: >20anos (n=21) <20anos (n=20)	Transversal	PAN: VA>20dBNA 250 a 8kHz e gap <10dBNA de 250 a 4kHz CHOI: gap<10dBNA de 250 a 4kHz e limiares elevados em 6 a 8kHz PAC: VA>20dBNA e	Perda em 62% das orelhas; prevalência >20 anos: 88%; <: 38% PAN ou PAM: 41% PAC: 21% Nas crianças (média de idade 9,87 DP: 4,33) predomina a PAC e nos adultos (média idade:

	Idade		<i>gap</i> >10dBNA de 250 a 4kHz	44,05 DP: 12,44) a PAM
	média:26,54		PAM: VA>20dBNA e	
	(2 a 68 anos)		VO>15dBNA com	
			<i>gap</i> >10dBNA de 250 a 4kHz	
Swinnen <i>et al.</i>, 2011	n:184, idade	Coorte	LAN: VA<15dBNA em 500,	Perda em 52,7%
	média: 30,5 (3		1 e 2	44% bilateral
	a 89 anos)		PAC: VO<15dBNA e	8,7% unilateral
			<i>gap</i> ≥15dBNA na média de	
			500, 1 e 2	
			PAN: VA≥15dBNA e	
			<i>gap</i> <15dBNA na média de	
			500, 1 e 2 ou VA>30dBNA	

na media de 4, 6 e 8

PAM: VO \geq 15dBNA e

gap \geq 15dBNA na media de

500, 1 e 2

Swinnen *et al.*, 2013

n=56

Transversal

LAN: VA<15dBNA

39% LAN

PAC: VO<15dBNA e

21% PAM

gap>15dBNA

11% PAN

PAM: VO>15dBNA e

4% PAN alta frequência

gap>15dBNA

3% PAC

PAN: VA>15dBNA e

gap<15dBNA

Surdez: VA>20dBNA

PAC: perda auditiva condutiva; PAN: perda auditiva neurossensorial; PAM: perda auditiva mista; LAN: limiares auditivos normais; CHOI: perda auditiva característica de OI; GCa: grupo caso; Gco: grupo controle.

Após a leitura dos estudos, obtém-se o panorama de que a perda auditiva do tipo condutiva é o tipo de perda mais comum na população com OI, seguida de distribuição igual entre perda auditiva do tipo mista e limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade. Além disso, quatro trabalhos concordam que a perda auditiva do tipo condutiva é mais comum em indivíduos mais jovens (BERGSTROM, 1977; CARRUTH *et al.*, 1978; COX; SIMONS, 1982; SHEA; POSTMA, 1982).

Dois estudos também apontam que a perda auditiva na OI inicia por volta da segunda década de vida (RIEDNER *et al.*, 1980; PATERSON; MONK; MCALLION, 2001). Em dois trabalhos também há conclusão de que existe perda auditiva, porém não há conclusão clara sobre qual o tipo de perda auditiva encontrado (PATERSON; MONK; MCALLION, 2001; SWINNEN; COUCKE; DE PAEPE, 2011).

Nas tabelas 2 e 3, estão apresentadas as análises dos artigos de acordo com a iniciativa STROBE (MALTA *et al.*, 2010). Na sequência, é descrita a análise dos estudos de acordo com o sistema GRADE.

Tabela 2 – Análise da distribuição dos artigos que descreveram os métodos de forma total ou parcial de acordo com a Iniciativa STROBE

Variáveis	Total n(%)	Parcial n(%)
Desenho do estudo	6 (37.5)	10 (62.5)
Contexto	6 (37.5)	10 (62.5)
Participantes	5 (31.25)	11 (68.75)

Tabela 2 – Análise da distribuição dos artigos que descreveram os métodos de forma total ou parcial de acordo com a Iniciativa STROBE

Variáveis	Total	Parcial
	n(%)	n(%)
Variáveis	4 (25)	12 (75)
Fonte de dados/Mensuração	8 (50)	8 (50)
Viés	4 (25)	12 (75)
Tamanho do estudo	5 (31.25)	11 (68.75)
Variáveis quantitativas	4 (25)	12 (75)
Métodos estatísticos	2 (12.5)	14 (87.5)

Tabela 3 – Análise da distribuição dos artigos que descreveram itens da discussão de forma total ou parcial de acordo com a Iniciativa STROBE.

Variáveis	Total	Parcial
	n(%)	n(%)
Limitações	3 (18.75)	13 (81.25)

Tabela 3 – Análise da distribuição dos artigos que descreveram itens da discussão de forma total ou parcial de acordo com a Iniciativa STROBE.

Variáveis	Total	Parcial
	n(%)	n(%)
Interpretação	4 (25)	12 (75)
Generalização	1 (6.25)	15 (93.75)

Na análise da metodologia dos estudos, de acordo com o Sistema GRADE, todos os estudos receberam nível de evidência C (BERGSTROM, 1977, CARRUTH *et al.*, 1978, RIEDNER *et al.*, 1980, SHEA; POSTMA, 1982, SHAPIRO *et al.*, 1982, COX; SIMONS, 1982, PEDERSEN, 1984, STEWART; O'REILLY, 1989, PEDERSEN *et al.*, 1995, GARRETSEN; CREMERS; HUYGEN, 1997, KUURILA *et al.*, 2000, PATERSON; MONK; MCALLION, 2001, IMANI; VIJAYASEKARAN; LANNIGAN, 2003, PILLION; SHAPIRO, 2008, SWINNEN; COUCKE; DE PAEPE, 2011, SWINNEN *et al.*, 2013).

Discussão

Os estudos mostraram que existe alteração auditiva nos pacientes com OI. A perda auditiva do tipo condutiva é o tipo de perda mais comum na população com OI, sendo mais comum em indivíduos mais jovens (BERGSTROM 1977; CARRUTH *et al.*, 1978; RIEDNER *et al.*, 1980; SHEA; POSTMA, 1982; COX; SIMONS, 1982; PILLION; SHAPIRO, 2008).

Devido à inibição da remodelação óssea, microfraturas e microlesões são susceptíveis a se acumular nos ossos temporais (SWINNEN; COUCKE; DE PAEPE, 2011). Também pode ocorrer ossificação deficiente no anel timpânico, nos ossículos, na cóclea e na cápsula ótica (BERGSTROM, 1977).

Perda auditiva do tipo mista e limiars auditivos dentro dos padrões de normalidade se apresentam em percentuais semelhantes. A perda auditiva na OI inicia por volta da segunda década de vida (RIEDNER *et al.*, 1980; PATERSON; MONK; MCALLION, 2001).

A definição, bem como a classificação do tipo e do grau de perda auditiva, quando descritos, são variados entre os estudos. Destaca-se que em muitos destes tais critérios não foram definidos (BERGSTROM, 1977; RIEDNER *et al.*, 1980; COX; SIMMONS, 1982; SHEA; POSTMA, 1982; SHAPIRO *et al.*, 1982; PEDERSEN, 1984; STEWART; O'REILLY, 1989; PATERSON; MONK; MCALLION, 2001; PILLION; SHAPIRO, 2008; SWINNEN; COUCKE; DE PAEPE, 2011). Desse modo, é possível concluir que não há uma uniformidade entre as formas de avaliação da audição em pacientes com OI o que dificulta uma análise mais aprofundada dos achados.

Não há, na literatura consultada, descrição de um protocolo específico de avaliação auditiva para aplicar na aferição auditiva da população com OI. Entre os fatores que podem colaborar para a diversidade de protocolos utilizados estão os objetivos do estudo, a experiência clínica e de pesquisa do avaliador, e a realidade no qual este está inserido. No entanto, a ausência de um protocolo padrão origina resultados muito variados, pois, ao modificar-se a classificação, modifica-se também o resultado final.

O início da perda auditiva na terceira década de vida se aproxima dos parâmetros para a população em geral (PORTMANN; PORTMANN, 1993; KIM; CHUNG, 2013). O que parece divergir nos indivíduos com OI é que a intervenção cirúrgica se faz necessária em muitos casos (SHEA; POSTMA, 1982). Estudos de caso-controle ou que comparem os

achados de audição da amostra de pacientes com OI com os dados da população local são escassos (CARRUTH *et al.*, 1978; SHAPIRO *et al.*, 1982; GARRETSEN; CREMERS; HUYGEN, 1997).

Alterações do tipo misto também foram encontradas (STEWART; O'REILLY, 1989; GARRETSEN; CREMERS; HUYGEN, 1997; SWINNEN *et al.*, 2013). Comumente, a hipoacusia surge como uma perda auditiva do tipo condutiva entre a segunda e a quarta década de vida e posteriormente evolui para uma perda auditiva do tipo mista (SWINNEN *et al.*, 2013). Parece estar associada a uma fixação da platina devido a um processo de remodelação óssea anormal no osso temporal e, com o passar do tempo, o processo avança, o osso pericoclear e outras estruturas ósseas temporais também podem ser afetados (SWINNEN *et al.*, 2013).

Em alguns pacientes operados foi encontrada a fixação da base do estribo e também uma combinação de fixação da base do estribo com descontinuidade ossicular (PEDERSEN; ELBROND, 1983). Para os autores, estas são as principais causas da alteração auditiva na OI (PEDERSEN; ELBROND, 1983). A perda nas altas frequências sugere que o envolvimento da espira basal da cóclea ocorre frequentemente em pacientes com OI (SHAPIRO *et al.*, 1982).

Pedersen (1984) e Pedersen *et al.* (1995) encontraram 50% da amostra com alteração auditiva. Este percentual é elevado, pois um em cada dois pacientes possuem alteração e essa prevalência é muito maior do que para a população em geral. Em 2012, a Organização Mundial da Saúde divulgou que 5,3% da população mundial sofre com perda auditiva incapacitante (acima de 40dBNA para adultos e 30dBNA para crianças na melhor orelha) (OMS, 2012). Este dado, contudo, pode ter sido influenciado pelas características da amostra estudada e pelo protocolo de coleta (definição de perda auditiva adotada) e de análise de dados adotado.

A análise pela iniciativa STROBE (MALTA *et al.*, 2010) mostrou que, em geral, a descrição dos métodos foi realizada de forma parcial. A maior parte dos estudos trouxe a descrição do delineamento de forma incompleta. Vale destacar que o delineamento detalhado minuciosamente é imprescindível para compreensão do trabalho e para que outros pesquisadores possam replicar o estudo. Classificar o delineamento, embora possa ser um exercício difícil, é aconselhável (HULLEY *et al.*, 2015).

O item tamanho do estudo refere-se aos critérios e dados para determinação do tamanho amostral. Nenhum dos estudos apresentou a descrição do cálculo amostral. Esta etapa é mister para que seja possível inferências para o restante da população com OI. Avaliar uma amostra aleatória da população, muitas vezes é difícil, mas, desta forma, a capacidade de generalização do estudo é aumentada (HULLEY *et al.*, 2015).

Além disso, outros pontos como critérios de inclusão e de exclusão e tipo de amostragem não estavam descritos de forma completa (CARRUTH *et al.*, 1978, SHAPIRO *et al.*, 1982, RIEDNER *et al.*, 1980, PEDERSEN, 1984, GARRETSEN; CREMERS; HUYGEN, 1997, KUURILA *et al.*, 2000, PATERSON; MONK; MCALLION, 2001, PILLION; SHAPIRO, 2008, SWINNEN; COUCKE; DE PAEPE, 2011). Estas informações são inerentes para a completa compreensão do estudo, bem como para a reprodutibilidade deste e estavam descritas de forma completa por Bergstrom (1977), Cox e Simons (1982), Stewart e O'Reilly (1989), Shea e Postma (1982), Imani, Vijayasekaran e Lannigan (2003) e Swinnen *et al.* (2013).

Os métodos estatísticos e os procedimentos de obtenção das variáveis também foram pontos descritos parcialmente nos trabalhos (RIEDNER *et al.*, 1980, STEWART; O'REILLY, 1989, PATERSON; MONK; MCALLION, 2001, PILLION; SHAPIRO, 2008). Os métodos e procedimentos foram descritos de forma completa por Shapiro *et al.* (1982), Garretsen, Cremers e Huygen (1997), Swinnen, Coucke e De Paepe (2011), Swinnen *et al.* (2013).

Especificamente se tratando de audiologia é necessário que as formas de aferição sejam descritas, para que possa ser realizada uma análise crítica dos achados e principalmente para que possa ser reproduzido e fidedignamente comparado o estudo. A avaliação de estudos prévios sobre audição em OI é difícil devido as definições variáveis para perda auditiva (KUURILA *et al.*, 2000).

De acordo com a análise dos estudos pelo sistema GRADE, concluiu-se que todos os estudo têm nível de evidência C, uma vez que todos apresentam alguma falha metodológica. Alguns não descrevem a definição de perda auditiva (BERGSTROM, 1977, CARRUTH *et al.*, 1978, SHEA; POSTMA, 1982, PEDERSEN *et al.*, 1995, PATERSON; MONK; MCALLION, 2001, IMANI; VIJAYASEKARAN; LANNIGAN, 2003) e nenhum descreve a possibilidade de generalização, como foi verificado pelo cálculo amostral, a partir daquela amostra (BERGSTROM, 1977, CARRUTH *et al.*, 1978, RIEDNER *et al.*, 1980, SHEA; POSTMA, 1982, SHAPIRO *et al.*, 1982, COX; SIMONS, 1982, PEDERSEN, 1984, STEWART; O'REILLY, 1989, PEDERSEN *et al.*, 1995, GARRETSEN; CREMERS; HUYGEN, 1997, KUURILA *et al.*, 2000, PATERSON; MONK; MCALLION, 2001, IMANI; VIJAYASEKARAN; LANNIGAN, 2003, PILLION; SHAPIRO, 2008, SWINNEN; COUCKE; DE PAEPE, 2011, SWINNEN *et al.*, 2013).

Conclusões

Foram encontradas alterações audiológicas em pacientes com OI de tipo condutivo, neurossensorial e misto, sendo mais comuns alterações condutivas em pacientes mais jovens e neurossensoriais em pacientes mais velhos. As alterações auditivas na OI diferem da população em geral, uma vez que são mais prevalente e o curso destas, muitas vezes, culmina em tratamento cirúrgico.

Contudo, o estudo da audição da população com OI não está esgotado. Ainda residem dúvidas sobre o desenvolvimento e evolução da perda auditiva nesta população. Sugere-se a elaboração de um protocolo para avaliação e diagnóstico de distúrbios auditivos no paciente com OI e novos estudos no tema.

Referências

ATKINS, D. *et al.* Grading quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, v.328, n.7454, 2004.

BERGSTROM, L. Osteogenesis imperfecta: otologic and maxilla facial aspects. **Laryngoscope**, (9 Pt 2 Suppl 6), p.1-42, 1977.

BIGGIN, A.; MUNNS, C.F. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. **Curr Osteoporos Rep**, v.12, n. 3, p.279-88, 2014.

CARRUTH, J.A.; LUTMAN, M.E.; STEPHENS, S.D. Anaudiological investigation of osteogenesis imperfecta. **J Laryngol Otol**, v.92, n.10, p.853-60, 1978.

COX, J.R.; SIMMONS, C.L. Osteogenesis imperfecta and associated hearing loss in five kindreds. **South Med J**, v.75, n.10, p.1222-6, 1982.

GARRETSEN, A.J.; CREMERS, C.W.; HUYGÉN, P.L. Hearing loss (in nonoperated ears) in relation to age in osteogenesis imperfecta type I. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, v.106, (7 Pt 1), p.575-82, 1997.

GUYATT, G.H. *et al.* Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest**. v.141, p.53-70, 2012.

HARTIKKA, H. *et al.* Lack of correlation between the type of *COL1A1* or *COL1A2* mutation and hearing loss in osteogenesis imperfect patients. **Hum Mutat**, v.24, p.147-54, 2004.

HOYER-KUHN, H.; NETZER, C.; SEMLER, O. Osteogenesis imperfecta: pathophysiology and treatment. **Wien Med Wochenschr**, v.165, n.13-14, p.278-84, 2015.

HULLEY, S.B. *et al.* *Delineando a pesquisa clínica*. 4. ed. Porto Alegre: ArtMed; 2015.

IMANI, P.; VIJAYASEKARAN, S.; LANNIGAN, F. Is it necessary to screen for hearing loss in the paediatric population with osteogenesis imperfecta? **ClinOtolaryngol Allied Sci**, v.28, n.3, p.199-202, 2003.

KIM, T.S.; CHUNG, J.W. Evaluation of age-related hearing loss. **Korean J Audiol**, v.17, n.2, p.50-3, 2013.

KUURILA, K.; GRÉNMAN, R.; JOHANSSON, R.; KAITILA, I. Hearing loss in children with osteogenesis imperfecta. **European Journal of Pediatrics**, v.159, n.7, p.515–9, 2000.

MALTA, M.; CARDOSO, L.O.; BASTOS, F.I.; MAGNANINI, M.M.F.; SILVA, C.M.F.P. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. **Rev Saúde Pública**, v.44, n.3, p.559-65, 2010.

OMS 2012 – WHO global estimates on prevalence of hearing loss. Disponível em http://www.who.int/pbd/deafness/WHO_GE_HL.pdf Acesso em 27/08/2017

PATEL, R.,M. *et al.* A cross-sectional multicenter study of osteogenesis imperfecta in North America - results from the linked clinical research centers. **Clin Genet**, v.87, n.2, p.133-40, 2015.

PATERSON, C.R.; MONK, E.A.; MCALLION, S.J. How common is hearing impairment in osteogenesis imperfecta? **J Laryngol Otol**, v. 115, n.4, p.280-2, 2001.

PEDERSEN, U. Hearing loss in patients with osteogenesis imperfecta. A clinical and audiological study of 201 patients. **Scand Audiol**, v.13, n.2, p.67-74, 1984.

PEDERSEN, U.; MELSEN, F.; ELBROND, O.; CHARLES, P. Histopathology of the stapes in osteogenesis imperfecta. **J Laryngol Otol**, v.99, p.451–8, 1995.

PILLION, J.P.; SHAPIRO, J. Audiological findings in osteogenesis imperfecta. **J Am Acad Audiol**, v.;19, n.8, p.595-601, 2008.

PORTMANN, M.; PORTMANN, C. *Tratado de Audiometria Clínica*. 6ª ed. São Paulo: Roca; 1993.

RIEDNER, E.D.; LEVEN, L.S.; HOLLIDAY, M.J. Hearing patterns in dominant osteogenesis imperfecta. **Arch Otolaryngol**, v.106, n.12, p.737–40, 1980.

SHAPIRO, J.R.; PIKUS, A.; WEISS, G.; ROWE, D.W. Hearing and Middle Ear Function in Osteogenesis Imperfecta. **JAMA**, v.247, n.15, p.2120-6, 1982.

SHEA, J.J.; POSTMA, D.S. Findings and long-term surgical results in the hearing loss of osteogenesis imperfecta. **Arch Otolaryngol**, v. 108, n.8, p.467-70, 1982.

STEWART, E.J.; O'REILLY, B.F. A clinical and audiological investigation of osteogenesis imperfecta. **Clin Otolaryngol**, v.14, p.509-14, 1989.

SWINNEN, F.K.; COUCKE, P.J.; DE PAEPE, A.M. Osteogenesis imperfecta: the audiological phenotype lacks correlation with the genotype. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v.6, n.88, 2011.

SWINNEN, F.K.R.; DE LEENHEER, E.M.R.; CREMERS, C.W.R.J.; DHOOGHE, I.J.M. Association Between Bone Mineral Density and Hearing Loss in Osteogenesis Imperfecta. **Laryngoscope**, v.122, n.2, p.401-8, 2013.

TING, T.H.; ZACHARIN, M.R. Hearing in bisphosphonate-treated children with osteogenesis imperfecta: our experience in thirty six young patients. **Clin Otolaryngol**, v.37, n.3, p.229-33, 2012.

VANS, A.P. *Avaliação da qualidade de vida em cuidadores e pacientes com osteogênese imperfeita*. 2016. Tese (Doutorado Saúde da Criança e do Adolescente) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

APÊNDICE B – ARTIGO 2

Este artigo será submetido à revista *Otology & Neurotology*

**OSTEOGÊNESE IMPERFEITA E PERDA AUDITIVA: ANÁLISE EM PACIENTES
ATENDIDOS EM CENTRO DE REFERÊNCIA NO SUL DO BRASIL**

Andressa Colares da Costa Otavio¹, Adriane Ribeiro Teixeira², Temis Maria Félix³, Letícia Petersen Schimidt Rosito⁴; Sady Selaimen da Costa⁵.

1 Fonoaudióloga, Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Fonoaudióloga da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

2 Fonoaudióloga, Professora Associada do Departamento de Saúde e Comunicação Humana da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Membro do Corpo Clínico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Doutora em Gerontologia Biomédica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Brasil.

3 Médica Geneticista, Professora do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.

4 Médica Otorrinolaringologista, Professora Adjunta no Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Doutora em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.

5 Médico Otorrinolaringologista, Professor Titular do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Doutor em Medicina

(Clínica Cirúrgica) pela Universidade de São Paulo, Brasil. Membro do Corpo Clínico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Autor para Correspondência:

Andressa Colares da Costa Otavio – andressa.colares@ufrgs.br

Faculdade de Odontologia - UFRGS

Rua Ramiro Barcellos, 2492

Porto Alegre –RS, Brasil

CEP 90035-004

OSTEOGÊNESE IMPERFEITA E PERDA AUDITIVA: ANÁLISE EM PACIENTES ATENDIDOS EM CENTRO DE REFERÊNCIA NO SUL DO BRASIL

Resumo: a osteogênese imperfeita é uma desordem no colágeno do tipo I, que repercute em alterações teciduais. Há presença de diversas comorbidades, sendo a perda auditiva uma das mais frequentes. **Objetivo:** caracterizar os achados audiológicos de uma amostra de pacientes com OI do sul do Brasil. **Delineamento:** estudo quantitativo observacional analítico transversal. **Métodos:** foi realizada avaliação audiológica em 77 pacientes, com idades entre cinco e 55 anos, com idade média de $21,9 \pm 14,3$ anos. Foram comparados os limiares de via aérea e óssea, *gap* aéreo-ósseo e valores de compliância entre frequências. Os pacientes foram divididos em três grupos etários: 5 a 10, 10 a 19 e > 19 anos. Os dados foram analisados por orelhas. **Resultados:** foram observados limiares auditivos normais em 96 (64,4%) da amostra total (orelhas); quando a análise foi estratificada em grupos etários, limiares auditivos normais foram observados em 81,3%, 65% e 54,4%, respectivamente no grupo das crianças, adolescentes e adultos. Com relação às alterações auditivas, observou-se predomínio de perda auditiva do tipo mista em adultos (21,1%) e de perda auditiva condutiva ou presença de componente condutivo com limiares de via aérea dentro dos padrões de normalidade em adolescentes (30%); enquanto que o grupo das crianças, apresentou 81,3% de limiares auditivos normais. As orelhas com perda auditiva apresentaram média de compliância superior às orelhas sem perda auditiva ($p=0,002$). **Conclusões:** em todas as faixas etárias a maior parte da amostra apresentou limiares auditivos normais. As alterações auditivas foram mais presentes no grupo dos adultos do que no dos adolescentes e também maiores neste quando comparado ao grupo das crianças.

Palavras-chave: Audição; Perda Auditiva; Osteogênese Imperfeita; Osteogênese.

Abstract

Summary: Osteogenesis imperfecta is a disorder in type I collagen, which has repercussions on tissue changes. There are several comorbidities, hearing loss being one of the most frequent. **Objective:** characterize the audiological findings of a sample of patients with OI in southern Brazil. **Outline:** cross-sectional observational quantitative study. **Methods:** an audiological evaluation was performed in 77 patients, aged between 5 and 55 years, with a mean age of 21.9 ± 14.3 years. The airway thresholds, bone pathway, air-bone gap and compliance values between frequencies were compared. The patients were divided into three age groups: up to ten, ten to nineteen and over nineteen. Data were analyzed by ears. **Results:** normal hearing thresholds were observed in 96 (64.4%) ears of the total sample; when the analysis (ears) was stratified in age groups, normal hearing thresholds were observed in 81.3%, 65% and 54.4%, respectively in the group of children, adolescents and adults. Concerning hearing alterations, there was a predominance of mixed type hearing loss in adults (21.1%) and conductive hearing loss or presence of a conductive component with airway thresholds within the normality patterns in adolescents (30%). The ears with hearing loss showed a superior complicity mean to the ears without hearing loss ($p = 0.002$). **Conclusions:** in all age groups the majority of the sample had normal auditory thresholds. The auditory alterations were more present in the group of adults than in the group of adolescents and also larger in this when compared to the group of children.

Keywords: Hearing; Hearing Loss; Osteogenesis Imperfecta; Osteogenesis.

Introdução

A Osteogênese Imperfeita (OI) é a desordem mais comum do tecido conjuntivo (MARTIN; SHAPIRO, 2007; PATEL *et al.*, 2015). No Brasil, a Associação Brasileira de OI estima a incidência de OI em 1:20.000 nascidos vivos (ABOI, 2009); enquanto que a frequência relativa, encontrada na literatura, é de 0,74 (0,61-0,89)/10.000 (BUCK, 2011). No entanto, a prevalência real pode ser muito maior, já que uma parte das pessoas afetadas apresenta um tipo leve de OI e, nesse caso, o diagnóstico pode nunca acontecer (PILLION; VERNICK; SHAPIRO, 2011; MARTIN; SHAPIRO, 2007).

O mecanismo de ocorrência da OI afeta o colágeno do tipo I, que é o colágeno mais abundante do organismo (PILLION; VERNICK; SHAPIRO, 2011). Este representa em torno de 70 a 80% do peso seco do tecido conjuntivo denso que forma o sistema músculo-esquelético (WEINSTEIN; BUCKWALTER, 2000).

Todos os tecidos do corpo são afetados, embora complicações mais evidentes sejam observadas nos tecidos nos quais a presença da proteína colágeno é mais abundante. Sendo assim, diversas comorbidades estão presentes (BERGSTROM, 1977; MARTIN; SHAPIRO, 2007; TING; ZACHARIN, 2012), sendo a perda de audição uma destas comorbidades (PILLION; VERNICK; SHAPIRO, 2011), podendo apresentar caráter progressivo (KUURILA *et al.*, 2000). Podem estar presentes alterações auditivas do tipo condutiva, neurosensorial e mista (BERGSTROM, 1977; STEWART; O'REILLY, 1989; PEDERSEN, 1984; PEDERSEN *et al.*, 1995; GARRETSEN; CREMERS; HUYGEN, 1997). Alguns autores apontam predomínio de perda auditiva neurosensorial com um padrão atípico e característico, que inicia nas altas frequências e posteriormente compromete as frequências mais graves (SHAPIRO *et al.*, 1982). Outros, no entanto, afirmam que a perda auditiva

condutiva é a mais frequente nos pacientes com OI, especialmente em indivíduos mais jovens (RIEDNER *et al.*, 1980; PILLION; SHAPIRO, 2008).

A perda auditiva na OI iniciaria por volta da segunda década de vida (RIEDNER *et al.*, 1980; PATERSON; MONK; MCALLION, 2001), sendo que, aos 50 anos, aproximadamente 50% dos pacientes apresentam alteração auditiva (PATERSON; MONK; MCALLION, 2001). Além disso, diferentes estudos concordam que há aumento do comprometimento auditivo com a idade na OI (SHAPIRO *et al.*, 1982; KUURILA *et al.*, 2000; PATERSON; MONK; MCALLION, 2001).

A avaliação e a comparação com outros estudos sobre audição em OI encontra algumas dificuldades devido às definições variáveis para perda auditiva (KUURILA *et al.*, 2000). A classificação dos tipos de perda difere entre autores. Stewart e O'Reilly (1989) e Swinnen *et al.* (2012) exigem um *gap* aéreo-ósseo de 15dBNA para considerar alteração condutiva; Riedner *et al.* (1980) define como perda auditiva condutiva um intervalo aéreo-ósseo de 5dBNA em duas ou mais frequências entre 500 e 4.000Hz. Ademais, em muitos estudos, não é definido como foi classificada a perda auditiva ou como os tipos de perda foram categorizados (CARRUTH *et al.*, 1978; GARRETSEN; CREMERS, 1990). Assim, são importantes os estudos sobre a audição na população acometida pela OI, pensando-se não somente no diagnóstico, mas também no tratamento a ser adotado em cada caso.

O objetivo deste estudo foi analisar a audição de uma amostra de pacientes com OI atendidos em centro de referência no sul do Brasil.

Materiais e Métodos

O projeto foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (CAAE 58621916.0.0000.5327) e aprovado sob o parecer número 1718791. Trata-se de estudo quantitativo observacional analítico transversal.

Participantes

Todos os participantes desta pesquisa têm diagnóstico de OI e são periodicamente avaliados e acompanhados em centro de referência em OI no sul do Brasil. A amostra foi de conveniência, composta por aqueles que, após convidados, passaram pelo processo de consentimento, aceitaram participar da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram critérios de inclusão: diagnóstico de OI feito por equipe médica, pacientes acima de cinco anos de idade, sem histórico de otite recorrente referido. Foram critérios de exclusão: orelhas que sofreram cirurgia e pacientes que, após a consulta otorrinolaringológica ou a timpanometria, foi constatada alteração em orelha média.

Para o cálculo amostral, foi adotado nível de confiança de 95% ($\alpha=0,05$), diferença aceitável de 5 decibels e margem de erro máximo admissível de 10%: a amostra requerida foi de 62 pacientes (124 orelhas). O cálculo estatístico foi realizado no software STATA 12.0.

As orelhas direita e esquerda foram comparadas para verificar se houve diferença estatística entre elas. Os dados foram tabelados no *software* SPSS® versão 18 para Windows® e foi utilizado o Test-t *student* para amostras independentes que apontou não haver diferença estatística entre as orelhas ($p=0,9$). Desta forma, optou-se por realizar as análises estatísticas considerando orelhas e, assim, possibilitando a exclusão das orelhas que haviam realizado cirurgia e, portanto, preenchiam o critério de exclusão “cirurgia”. Neste estudo, então, todos os dados foram analisados por orelha.

Consulta Otorrinolaringológica

Todos os participantes passaram por consulta otorrinolaringológica, com avaliação do histórico de saúde otorrinolaringológica, exame físico otorrinolaringológico com inspeção

orofaríngea, rinoscopia e otoscopia. Alguns pacientes passaram pelo processo de retirada de cerúmen obstrutivo.

Audiometria de Frequências Convencional

A audiometria foi realizada em sala tratada acusticamente com audiômetro modelo AC40 marca Interacoustics®, com os fones modelo HDA 300 marca Sennheiser® para via aérea e vibrador ósseo modelo B71 W marca Radio ear® para via óssea. Os indivíduos foram instruídos a sinalizar para todos os estímulos sonoros detectados, mesmo que em fraca intensidade. A pesquisa dos limiares iniciou-se em 50dBNA, pela melhor orelha, a partir de informação obtida na anamnese, ou pela orelha direita, quando o paciente não referia diferença na percepção. O teste iniciou pela frequência de 1.000Hz, seguido pela pesquisa nas frequências de 2.000 a 8.000Hz, finalizando com a pesquisa em 500Hz e 250Hz. Após a pesquisa de todas as frequências, foi realizado o teste-reteste para a frequência de 1.000Hz. A técnica utilizada foi o método descendente e foi utilizado o tom puro modulado – *warble*. A pesquisa dos limiares de via óssea seguiu os mesmos padrões, apenas com a diferença de que a via óssea foi pesquisada nas frequências de 500 a 4.000Hz. O vibrador ósseo foi alocado na mastoide (LOPES *et al.*, 2015).

Para definição de presença de perda auditiva nos participantes até sete anos de idade foi utilizada a classificação de Northen e Downs (1984), a qual considera perda auditiva a partir de 16 decibels, na média dos limiares de 500, 1.000 e 2.000Hz. Para os participantes a partir desta idade, foi utilizada a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2014), considerando a média dos limiares auditivos em 500, 1.000, 2.000 e 4.000 Hz, que considera perda auditiva a partir de e inclusive 26 decibels. Salienta-se foi tomado o cuidado de verificar se inserida a frequência de 4.000Hz para definição de perda auditiva em crianças

esta alteraria algum resultado. Verificou-se que nenhum dos resultados seria alterado. Desta forma, optou-se por utilizar a classificação de Northen e Downs (1984) amplamente difundida na literatura.

Para análise do tipo de perda auditiva foi utilizada a definição de Silman e Silverman (1997). Foram adotados como limiares auditivos normais para via óssea até 15dBNA e, para via aérea, até 25dBNA para adultos e 15dBNA para crianças até sete anos (NORTHEN; DOWNS, 1984; SILMAN; SILVERMAN, 1997). Foi definido como perda auditiva condutiva: via óssea dentro do padrão de normalidade e via aérea fora do padrão de normalidade, com a presença de *gap* aéreo-ósseo $\geq 15\text{dBNA}$; perda auditiva mista: via óssea e via aérea fora do padrão de normalidade, com a presença de *gap* aéreo-ósseo $\geq 15\text{dBNA}$; perda auditiva neurossensorial: via óssea e via aérea fora do padrão de normalidade, com *gap* aéreo-ósseo $\leq 10\text{dBNA}$.

Ao contabilizar as orelhas com presença de *gap* aéreo-ósseo, optou-se por utilizar a terminologia componente condutivo, para quando os limiares de via aérea e óssea estavam dentro dos padrões de normalidade, porém havia uma diferença entre o limiar de via aérea e o de via óssea maior ou igual a 15dBNA. Situação essa que indica a presença de uma alteração condutiva, mas sem comprometimento de limiares de via aérea (MACHADO *et al.*, 2017).

Timpanometria

A mobilidade do sistema tímpano-ossicular foi avaliada pela timpanometria, que verifica a variação da imitância acústica por meio da modificação de pressão no meato acústico externo (CARVALLO; SANCHES, 2015). As medidas de imitância acústica foram realizadas no equipamento modelo AT235h da marca Interacoustics®. A vedação hermética do meato acústico externo foi realizada por meio de sonda com tom de 226Hz acoplada à

oliva de látex introduzida e adaptada ao meato acústico externo. Foi introduzida a pressão de +200daPa, esta foi reduzida automaticamente pelo equipamento até -300daPa. Para este estudo, o objetivo foi obter o ponto de máxima compliância do sistema tímpano-ossicular, que é alcançado quando a pressão se iguala nos dois lados da membrana timpânica, refletindo a quantidade de energia sonora que consegue transpor a membrana e atingir a orelha média (CARVALLO; SANCHES, 2015). Foi realizada uma repetição, para confirmar a curva timpanométrica.

As curvas timpanométricas foram classificadas de acordo com Jerger (1970) e Jerger *et al.*, (1972): curvas timpanométricas do tipo A apresentam a máxima compliância até -100daPa; curvas timpanométricas do tipo B não apresentam pico de máxima compliância em nenhuma pressão de ar, demonstrando uma curva de aparência achatada; curvas timpanométricas do tipo C demonstram o pico de máxima compliância deslocado para pressões abaixo de -100daPa (JERGER, 1970; JERGER *et al.*, 1972).

Para a realização da imitanciometria, o paciente recebeu as seguintes instruções: permanecer em silêncio; inibir movimentos de cabeça; evitar deglutir. O exame sempre foi iniciado pela orelha direita.

Análise Estatística

Os dados foram tabulados no SPSS®, versão 20.0 para Windows®. Considerou-se significância de 5%, isto é, rejeitou-se a hipótese nula quando $p\text{-valor} \leq 0,05$. Os resultados foram apresentados por distribuição absoluta e relativa (n-%), medidas de tendência central e de variabilidade e estudo da distribuição pelo teste de *Kolmogorov Smirnov*. Variáveis categóricas comparou-se pelo teste Exato de Fisher (simulação de Monte Carlo). Relações de linearidade foram estimadas pelo coeficiente correlação de *Spearman*. Variáveis contínuas

entre grupos independentes comparou-se pelos testes *t-Student* e *Mann Whitney* (dois grupos) e Análise de Variância *One Way – Post Hoc Tukey* ou *Bonferoni* (três ou mais grupos). Nas situações de distribuição assimétrica, utilizou-se o teste de *Kruskall Wallis – Post Hoc Dunn*. A comparação entre frequências ocorreu pela análise de Medidas Repetidas (*One Way*) – *Post Hoc Bonferoni* e verificou-se a esfericidade pelo teste de *Mauchly* ($p > 0,05$); quando $< 0,05$, obteve-se valores corrigidos de *Greenhouse-Geisser*.

Resultados

A amostra foi composta por 77 pacientes, sendo incluídas 76 orelhas direita e 73 orelhas esquerda, totalizando 149 orelhas analisadas. A idade mínima foi cinco e a máxima 55 anos. Em uma análise geral, os audiogramas foram classificados por tipo de alteração auditiva encontrada e pelas medidas de tendência central e de variabilidade para a média dos limiares de via aérea de 500 a 4.000Hz (Tabela 1).

Tabela 1 – Caracterização da amostra

Variáveis	n=77 (participantes)/n=149 (orelhas)
Idade (anos) – DP	21,9 (14,3)
Grupos etários – n(%)	
Crianças (≤ 10)	15 (19,5)
Adolescentes (10 – 19)	32 (41,6)
Adulto (≥ 20)	30 (38,9)
Grupos etários (idade – anos) – DP	
Crianças	7,7 (1,5)
Adolescentes	14,6 (2,6)
Adultos	36,8 (11,5)

Tabela 1 – Caracterização da amostra

Variáveis	n=77 (participantes)/n=149 (orelhas)
Sexo – n(%)	
Masculino	32 (41,6)
Feminino	45 (58,4)
Tipo de OI – n(%)	
I	57 (74)
III	5 (6,5)
IV	13 (16,9)
NI	2 (2,6)
Esclera – n(%)	
Normal	29 (37,7)
Azulada	46 (59,7)
Acinzentada	2 (2,6)
Audição (orelhas)	
Limiars auditivos normais	96 (64,4)
Perda auditiva condutiva/presença de componente condutivo	30 (20,1)
Perda auditiva neurosensorial	9 (6)
Perda auditiva mista	14 (9,4)
Média 500 a 4.000Hz para via aérea	
Média ± desvio padrão (Mínimo – máximo)	14,01±14,52 (-10,0 – 73,75)
Mediana (1° – 3° Quartil)	11,25 (6,25 – 15,00)

DP: desvio padrão; NI: não informado; Hz: Hertz.

Na comparação do grupo etário com o tipo de perda auditiva, foi verificada associação significativa ($p < 0,001$) de forma que, o grupo das crianças mostrou-se associado a limiares auditivos normais; o grupo dos adolescentes, ao tipo de perda condutiva ou presença de componente condutivo; enquanto que o grupo dos adultos demonstrou associação aos tipos de perda neurossensorial e mista (Tabela 2). Quando comparada presença de perda auditiva, considerando a média dos limiares auditivos de via aérea, com os grupos etários, verificou-se que o grupo das crianças mostrou-se relacionado a não possuir perda, enquanto que, no grupo dos adultos, a associação ocorreu com a presença de perda (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição absoluta e relativa para tipo de perda e presença de perda auditiva segundo a faixa etária

	Grupos etários						p
	Crianças (n=32)		Adolescentes (n=60)		Adultos (n=57)		
	N	%	N	%	n	%	
Audição							<0,001
Limiares auditivos normais	26	81,3	39	65,0	31	54,4	
Perda auditiva condutiva/presença de componente condutivo	6	18,8	18	30,0	6	10,5	
Perda auditiva neurossensorial			1	1,7	8	14,0	
Perda auditiva mista			2	3,3	12	21,1	
Perda auditiva pela média dos limiares auditivos							0,021
Não	32	100,0	54	90,0	46	80,7	
Sim			6	10,0	11	19,3	

£: Teste Exato de Fisher por simulação de Monte Carlo

Os limiares auditivos, em cada frequência, foram comparados ao grupo etário, de acordo com os resultados da tabela 3. Para as informações da via aérea foram detectadas diferenças significativas ($p < 0,001$). Em todas as frequências, tanto em via aérea, como em via óssea, a média dos limiares auditivos no grupo dos adultos mostrou-se significativamente mais elevada quando comparada aos demais grupos etários. Quando a média dos *gaps* aéreo-ósseos foi comparada aos grupos etários, os resultados apontaram ausência de diferenças estatisticamente significativas, indicando que, em todas as frequências os *gaps* aéreo-ósseos independem da faixa de idade.

Tabela 3 – Média, mediana e desvio padrão para os limiares auditivos segundo os grupos etários

Frequências	Grupos etários									P
	Adolescentes									
	Crianças (n=32)			(n=60)			Adultos (n=57)			
	Média	DP	Q ₂	Média	DP	Q ₂	Média	DP	Q ₂	
Via aérea										
va_250	8,6b	8,0	10,0	13,8b	10,3	10,0	21,1a	18,2	15,0	<0,001 \bar{z}
va_500	9,2b	6,9	10,0	13,3b	10,2	10,0	23,0a	19,5	15,0	<0,001 \bar{z}
va_1000	7,0b	6,9	5,0	10,8b	10,5	10,0	21,1a	18,7	15,0	<0,001 \bar{z}
va_2000	4,8b	6,8	5,0	9,2b	10,4	5,0	18,9a	18,2	15,0	<0,001 \bar{z}
va_3000	4,1b	6,4	5,0	9,6b	10,3	5,0	21,9a	22,3	15,0	<0,001 \bar{z}
va_4000	4,2b	7,0	5,0	11,1b	11,9	10,0	22,5a	21,8	15,0	<0,001 \bar{z}
va_6000	5,0b	8,6	5,0	12,4b	13,7	10,0	23,7a	24,4	15,0	<0,001 \bar{z}
va_8000	4,2b	7,3	5,0	11,3b	15,7	10,0	22,7a	25,8	15,0	<0,001 \bar{z}

Tabela 3 – Média, mediana e desvio padrão para os limiares auditivos segundo os grupos etários

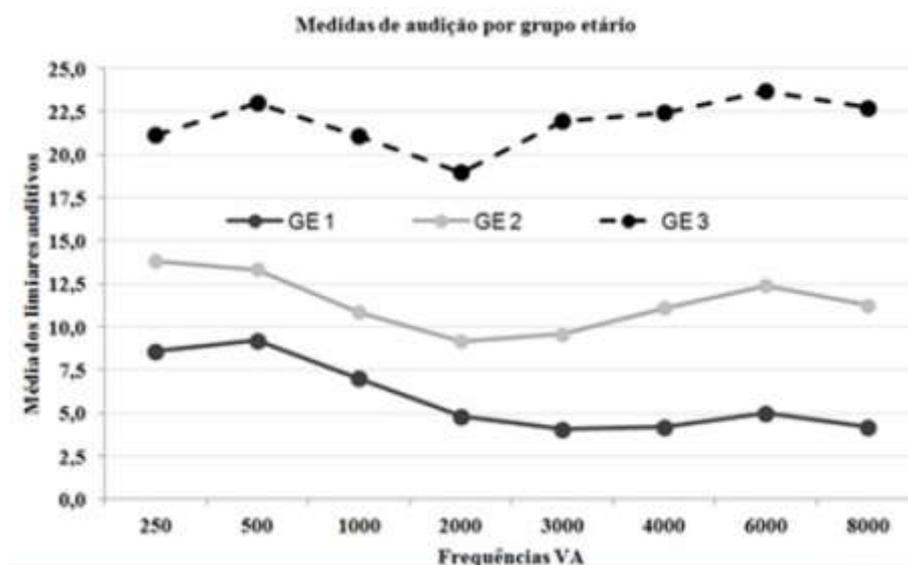
Frequências	Grupos etários									P
	Crianças (n=32)			Adolescentes (n=60)			Adultos (n=57)			
	Média	DP	Q ₂	Média	DP	Q ₂	Média	DP	Q ₂	
Via óssea										
vo_500	2,7b	7,3	5,0	2,2b	6,3	2,5	13,6a	12,7	10,0	<0,001 ζ
vo_1000	0,6b	8,1	0,0	0,9b	4,7	0,0	12,4a	13,2	10,0	<0,001 ζ
vo_2000	1,9b	5,8	0,0	1,8b	5,0	0,0	13,9a	16,8	10,0	<0,001 ζ
vo_3000	1,6b	7,0	0,0	3,7b	7,3	2,5	15,6a	17,7	10,0	<0,001 ζ
vo_4000	1,9b	7,5	2,5	4,3b	8,8	5,0	14,9a	15,6	15,0	<0,001 ζ
GAP^A										
gap_500	20,0	8,7	15,0	27,8	8,8	27,5	26,4	11,7	27,5	0,479 ζ
gap_1000	16,7	2,9	15,0	26,5	9,4	25,0	26,0	9,4	25,0	0,240ζ
gap_2000	---	---	---	22,5	9,6	17,5	16,0	2,2	15,0	0,172¥
gap_3000	---	---	---	21,4	8,5	20,0	20,0	5,6	20,0	0,692¥
gap_4000	---	---	---	21,4	5,5	20,0	24,5	5,5	25,0	0,208¥

ζ: Análise de Variância (One Way) com correção de Welch – Post Hoc Tukey onde médias seguidas de letras iguais não diferem a uma significância de 5%;

¥Teste t-Student para grupos independentes;

A: *Gaps* ausentes – GAP500 [116 – 77,9%]; GAP1000 [123 – 82,6%]; GAP2000 [136 – 91,3%]; GAP3000 [133 – 89,3%]; GAP4000 [128 – 85,9%].

va: via aérea; vo: via óssea; DP: desvio padrão; Q₂: quartil 2.

Figura 1 – Média dos limiares auditivos para as vias aéreas

GE 1: grupo etário crianças; GE 2: grupo etário adolescentes; GE 3: grupo etário adultos; VA: via aérea.

Comparando-se o tipo de OI com o tipo de perda auditiva, houve associação significativa ($p=0,006$), de forma que, com OI do tipo I a associação ocorreu com limiares auditivos normais; com a OI do tipo III a associação ocorreu com o tipo de perda condutiva/presença de componente condutivo; enquanto que, com OI do tipo IV a relação ocorreu com o tipo de perda neurossensorial. Na comparação entre o tipo de OI e perda auditiva pela média, não foi detectada relação de dependência nesta amostra (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição absoluta e relativa para tipo perda e presença de perda segundo o tipo de OI

	Tipo OI						p
	I (n=109)		III (n=10)		IV (n=26)		
	n	%	n	%	N	%	
Audição							0,006
Limiars auditivos normais	73	67,0	3	30,0	17	65,4	
Perda auditiva condutiva/presença de	19	17,4	6	60,0	5	19,2	

Tabela 4 – Distribuição absoluta e relativa para tipo perda e presença de perda segundo o tipo de OI

	Tipo OI						p
	I (n=109)		III (n=10)		IV (n=26)		
	n	%	n	%	N	%	
componente condutivo							
Perda auditiva neurossensorial	4	3,7			4	15,4	
Perda auditiva mista	13	11,9	1	10,0			
Possui perda auditiva pela média dos							0,080
limiões							
Não	93	85,3	9	90,0	26	100,0	
Sim	16	14,7	1	10,0			

£: Teste Exato de Fisher por simulação de Monte Carlo

Na comparação entre as compliâncias e os grupos etários não foi detectada diferença significativa ($p=0,153$), embora tenha se observado estimativas mais elevadas no grupo dos adultos quando comparado aos grupos das crianças e dos adolescentes. Comparando-se a compliância em relação ao tipo de perda auditiva, observou-se que perda auditiva do tipo mista concentrou valores de compliância mais elevados quando comparados aos demais tipos de perda auditiva, bem como, aos casos com limiões auditivos normais ($p<0,001$). Quando a compliância foi comparada à presença e ausência de perda auditiva, a diferença significativa ($p=0,002$) indicou que, os casos com presença de perda auditiva apresentaram média de compliância superior aos casos sem perda auditiva (Tabela 5).

Tabela 5 – Medidas de tendência central e de variabilidade para a compliância segundo a perda auditiva

	Compliância			
	Média	Desvio padrão	Mediana	P
Audição				<0,001 ξ
Limiões auditivos normais	0,668b	0,427	0,610	
Perda auditiva condutiva/presença de componente condutivo	0,788b	0,358	0,750	
Perda auditiva neurossensorial	0,527b	0,324	0,430	
Perda auditiva mista	1,556a	1,920	1,010	
Possui perda auditiva pela média dos limiões				0,002 ξ
Não	0,695b	0,412	0,640	
Sim	1,309a	1,829	0,590	

£: Teste de Mann Whitney

ξ : Análise de Variância (One Way) com correção de Welch – Post Hoc Tukey onde médias seguidas de letras iguais não diferem a uma significância de 5%

Discussão

Observou-se, neste estudo, para amostra total, 64,4% de ausência de alteração auditiva. Outros estudos relatam prevalência de limiões auditivos normais em valores semelhantes ou menores aos obtidos no estudo (PEDERSEN, 1984; PILLION; SHAPIRO, 2008; SWINNEN *et al.*, 2013). Na amostra total, a perda auditiva condutiva ou presença de componente condutivo foi a mais prevalente dentre as alterações. Estes dados corroboram com

alguns estudos (BERGSTROM, 1977; COX; SIMONS, 1982), enquanto discordam de outros (PEDERSEN, 1984; PILLION; SHAPIRO, 2008; SWINNEN *et al.*, 2013).

Em uma análise mais aprofundada, a amostra foi estratificada em grupos etários. Nesta análise, o grupo das crianças mostrou-se associado a limiares auditivos normais; o grupo dos adolescentes, ao tipo de perda condutiva ou presença de componente condutivo e o grupo dos adultos aos tipos de perda neurossensorial e mista. Corroborando estes achados, outros estudos consideram que grande parte dos pacientes com OI inicialmente desenvolve perda auditiva do tipo condutiva, entre a segunda e a quarta década de vida e, posteriormente, o avanço do comprometimento auditivo se torna misto e/ou neurossensorial (RIEDNER *et al.*, 1980; SHAPIRO *et al.*, 1982; PEDERSEN, 1984; STEWART; O'REILLY, 1989; GARRETSEN; CREMERS; HUYGEN, 1997; KUURILA *et al.*, 2002; SWINNEN; COUCKE; DE PAEPE, 2011). Não obstante, outros autores aludem que este caráter não é universalmente aceito (PILLION; SHAPIRO, 2008).

Para alguns autores, a fixação da base do estribo devido a um processo de remodelação óssea anormal pode progredir com o tempo e, tanto o osso pericoclear, como outras estruturas culminam afetadas. Quando as estruturas da cápsula ótica retrofenestral se envolvem, pode haver interferência na função normal da cóclea (SWINNEM *et al.*, 2013). Por outro lado, para outros, a etiologia da perda auditiva neurossensorial em OI não está definitivamente determinada (PILLION; SHAPIRO, 2008).

Neste estudo, 18,8% das crianças (participantes de cinco a dez anos) apresentaram alteração condutiva. Nosso percentual é ligeiramente inferior a outros autores que, analisando faixa etária semelhante (participantes de quatro a nove anos), encontraram percentual de 22% das crianças com perda auditiva condutiva (KUURILA *et al.*, 2000). A idade de início, a progressão e o local da lesão parecem difíceis de prever com base em genótipos ou características auditivas em parentes afetados (SWINNEN; COUCKE; DE PAEPE, 2011).

Dessa forma, é aconselhável monitoramento auditivo desde a infância, mesmo em pacientes assintomáticos para questões auditivas, a fim de que os prejuízos sociais sejam minimizados (KUURILA *et al.*, 2000).

Quando comparada presença de perda auditiva, considerando a média dos limiares auditivos, com os grupos etários, a associação significativa ($p=0,021$) apontou que o grupo das crianças mostrou-se relacionado a não possuir perda, enquanto que, com o grupo dos adultos, a associação ocorreu com a presença de perda. Apoiando estes achados, outros estudos apontam que a maioria dos pacientes com osteogênese imperfeita que desenvolve a perda auditiva apresenta os primeiros sintomas nas primeiras quatro décadas de vida (RIEDNER *et al.*, 1980; BERGSTROM, 1981; PEDERSEN, 1984; GARRETSEN; CREMERS; HUYGEN, 1997; PATERSON *et al.*, 2011); no entanto, o início desta pode ocorrer ainda na primeira década (KUURILA *et al.*, 2000).

Os limiares auditivos, analisados por frequências, foram comparados aos grupos etários e, de acordo com os resultados da tabela 4, para todas as frequências de via aérea e óssea foram detectadas diferenças estatisticamente significativas ($p<0,001$). A média dos limiares auditivos no grupo dos adultos mostrou-se significativamente mais elevada do que nos demais grupos etários. Quando esta mesma análise foi realizada com a média dos *gaps* aéreo-ósseos, os resultados apontaram que, em todas as frequências, os *gaps* aéreo-ósseos independem da faixa de idade. De acordo com a figura 1, é possível observar que, a partir da adolescência, a frequência de 6.000Hz encontra-se com limiares piores em relação às demais. A perda auditiva em via aérea em pacientes com OI na região de 6000 e 8000 Hz foi descrita por Shapiro *et al.*, (1982). Tal configuração denominada CHOI, foi relatada como um início da perda auditiva neurossensorial, com envolvimento posterior para as frequências mais graves (SHAPIRO *et al.*, 1982). Outros estudos, no entanto, discordam deste comportamento auditivo na OI (PEDERSEN, 1984; PILLION; SHAPIRO, 2008).

Neste estudo, encontrou-se associação de limiares auditivos normais com OI do tipo I e de perda auditiva neurossensorial com OI do tipo IV. Estes dados divergem da literatura, que aponta que a perda de audição é mais comum na OI do tipo I e raramente relatada no tipo IV (SILLENCE, 1981).

Na comparação entre as compliâncias e os grupos etários, não foi detectada diferença estatisticamente significativa ($p=0,153$), embora tenha se observado estimativas mais elevadas no grupo dos adultos quando comparado aos grupos das crianças e dos adolescentes. Não foram encontrados estudos, na literatura consultada, para realizar comparações. As medidas de imitanciometria acústica constituem um método de avaliação objetivo e de grande confiabilidade, recomenda-se que seja indispensável que esta faça parte do monitoramento audiológico do paciente com OI, para que, junto com a audiometria, haja um efetivo cuidado com a audição desta população.

A presença de perda auditiva foi associada a médias de compliância mais elevadas ($p=0,002$). Estes dados divergem de outros estudos, os quais indicam que anormalidades timpanométricas não foram associadas a um grau significativo com a presença de perda auditiva de todos os tipos (PILLION; SHAPIRO, 2008).

A perda auditiva do tipo mista concentrou valores de compliância mais elevados do que os demais tipos de perda auditiva, bem como, do que nos limiares auditivos normais ($p<0,001$). Estudo semelhante encontrou que timpanograma dentro dos padrões de normalidade é o mais comum – exceto para perda auditiva neurossensorial. Quando fora do padrão de normalidade, a alteração mais comum é a compliância aumentada (STEWART; O'REILLY, 1989). Outro estudo descreve que apenas 26% dos pacientes com OI com menos de 30 anos apresenta timpanograma dentro dos padrões de normalidade, acima desta idade, o percentual reduz para 6% (SHAPIRO *et al.*, 1982).

A progressão do comprometimento auditivo na OI pode ocorrer tanto nas orelhas não operadas quanto nas operadas (GARRETSEN; CREMERS; HUYGEN, 1997). É possível que as alterações auditivas na OI sofram também influência da presbiacusia, que pode iniciar na segunda década de vida (ARVIN *et al.*, 2013). No entanto, cabe ressaltar que, para alguns autores, na OI a perda auditiva neurossensorial não apenas é mais comum, como também inicia antes do que em outras doenças de orelha (KUURILA *et al.*, 2002).

Diversos autores consideram que, entre as principais causas de perda auditiva condutiva na OI, esteja a imobilidade de estruturas do sistema ossicular (RIEDNER *et al.*, 1980; PEDERSEN; ELBROND, 1983; GABURE; CRUZ, 2000; SWINNEN *et al.*, 2009; SWINNEN; COUCKE; DE PAEPE, 2011; SWINNEN *et al.*, 2013). Outros estudos, no entanto, consideram a descontinuidade ossicular como uma das principais causas (PEDERSEN, 1984; GARRETSEN; CREMERS; HUYGEN, 1997; SWINNEN; COUCKE; DE PAEPE, 2011). Desta forma, torna-se evidente que não apenas a audiometria deve fazer parte do monitoramento auditivo do paciente com OI, como também a timpanometria, ambos devem ter seus resultados cruzados e catalogados para o adequado acompanhamento e devidos tratamentos auditivos do paciente com OI.

Conclusões

Este estudo constatou que:

- A maior parte da amostra, inclusive quando dividida em grupos etários, apresentou limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade;
- Mesmo dentro dos padrões de normalidade, os limiares auditivos tanto aéreos como ósseos do grupo dos adultos foi pior do que do grupo dos adolescentes, o qual também foi pior do que o grupo das crianças;

- Observou-se maior percentual de alteração condutiva em adolescentes e de envolvimento neurossensorial em adultos;

Sendo assim, os resultados apontam que faz-se necessário o monitoramento auditivo na OI e que devem fazer parte da bateria mínima de testes a audiometria tonal limiar e as medidas de imitanciometria acústica.

Financiamento

Para realização dos exames e consultas, esta pesquisa contou com o auxílio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) da Instituição, vinculado ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação da Instituição.

Referências

ABOI – Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita. www.aboi.org.br. Acesso em 04.08.2017

ARVIN, B.; PREPAGERAN, N.; RAMAN, R. High Frequency Presbycusis–Is There an Earlier Onset?. **Indian J Otolaryngol Head Neck Surg**, v.65, n.3, p. 480–4, 2013.

BERGER, G.; HAWKE, M.; JOHNSON, A.; PROOPS, D. Histopathology of the temporal bone in osteogenesis imperfecta congenita: a report of ve cases. **Laryngoscope**, v. 95, p.193–8, 1986.

BERGSTROM, L. Fragile bones and fragile ears. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v.159, p. 58–63, 1981.

BERGSTROM, L. Osteogenesis imperfecta: otologic and maxilla facial aspects. **Laryngoscope**, v.87, (9 Pt 2 Suppl 6), p.1-42, 1977.

BRONSON, E. On fragility assosium and its associations with blue sclerotic and otosclerosis. **Edinb Med J**, v. 18, p. 240-74, 1917.

BUCK, C.O.B. *Estudo clínico epidemiológico das osteocondrodisplasias de manifestação perinatal na América do Sul*. 2011. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.

CARRUTH, J.A.; LUTMAN, M.E.; STEPHENS, S.D. Na audiological investigation of osteogenesis imperfecta. **J Laryngol Otol**, v.92, n.10, p.853-60, 1978.

CARVALLO, R.M.M.; SANCHES, S.G.G. Medidas de Imitância Acústica. In: BOÉCHAT, E.M. *et al.* (Org.) *Tratado de Audiologia*. 2 Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. p. 83-8.

CRUZ, O.L.M.; PESSOTO, J.; PEZATO, R.; ALVARENGA, E.L. Osteodistrofias do osso temporal: revisão dos conceitos atuais manifestações clínicas e opções terapêuticas. **Bras Otorrinolaringol**, v.68, p. 119-26, 2002.

GABURE, L.A.; CRUZ, O.L.M. Diagnóstico por imagem do osso temporal. In: Cruz O.L.M.; COSTA, S.S. *Otologia: clinica e cirúrgica*. São Paulo: Revinter, 2000.

GARRETSEN, A.J.; CREMERS, C.W.; HUYGEN, P.L. Hearing loss (in non-operated ears) in relation to age in osteogenesis imperfecta type I. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, v.106, p.575-82, 1997.

GARRETSEN, A.J.T.M.; CREMERS, C.W.R.J. Ear surgery in osteogenesis imperfect. Clinical findings and short-term and long term results. **Arch otolaryngol head NeckSurg**, v.116, p.317-23, 1990.

HOLDSWORTH, C.E. *et al.* Comparative biochemical study of otosclerosis and osteogenesis imperfecta. **Arch Otolaryngol**, v.98, n.5, p.336-9, 1973.

JERGER, J. Clinical experience with impedance audiometry. **Arch Otolaryngol**, v.92, n.4, p.311-24, 1970.

JERGER, J.; BURNEY, P.; MAULDIN, L. *et al.* Predicting Hearing Loss from the Acoustic Reflex. **Journal of Speech and Hearing Disorders**, v.34, p. 11-22, 1974.

JERGER, J.; JERGER, S.; MAULDIN, L. Studies in impedance audiometry I. Normal and Sensorineural Ears. **Arch Otolaryng**, v.96, p. 513-23, 1972.

KUURILA, K.; GRENMAN, R.; JOHANSSON, R.; KAITILA, I. Hearing loss in children with osteogenesis imperfecta. **Eur J Pediatr**, v.159, n.7, p.515-9, 2000.

KUURILA, K.; KAITILA, I.; JOHANSSON, R.; GRÉNMAN, R. Hearing loss in finnish adults with osteogenesis imperfecta: a nationwide survey. **Annals of Otolology, Rhinology and Laryngology**, v.111, n.10, p.939-46, 2002.

LOPES, A.C.; MUNHOZ, G.S.; BOZZA, A. Audiometria Tonal Liminar e de Altas Frequências. In: Boéchat, E.M. *et al.* (Org.) *Tratado de Audiologia*. 2 Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. p. 57-66.

MACHADO, M.S. *Otite média crônica: impacto no processamento auditivo e aspectos neuropsicológicos de adolescentes*. 2017. Tese (Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

MARTIN, E.; SHAPIRO, J.R. Osteogenesis imperfecta: epidemiology and pathophysiology. **Curr Osteoporos Rep**, v.5, n.3, p.91-7, 2007.

NORTHEN, J.L.; DOWS, M.P. *Hearing in Children*. 3ª.ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1984.

OMS. Organização Mundial da Saúde, 2014. Disponível em: <http://www.who.int/deafness/hearing_impairment_grades/en/>. Acesso: 06 maio 2017.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Young People's Health – a Challenge for Society. Report of a WHO Study Group on Young People and Health for All. Technical Report Series 731. Geneva: WHO, 1986.

PATEL, R.M. *et al.* A cross-sectional multicenter study of osteogenesis imperfecta in North America – results from the linked clinical research centers. **Clin Genet**, v.87, p.133–40, 2015.

PATERSON, C.R.; MONK, E.A.; MCALLION, S.J. How common is hearing impairment in osteogenesis imperfecta? **J Laryngol Otol**, v.115, n.4, p.280-2, 2001.

PATERSON, C.R.; MONK, E.A.; MCALLION, S.J. How common is hearing impairment in osteogenesis imperfecta? **J Laryngol Otol**, v.115, n.4, p.280-2, 2001.

PEDERSEN, U. Hearing loss in patients with osteogenesis imperfecta. **Scand Audiol**, v.13, p. 67–74, 1984.

PEDERSEN, U.; ELBRØND, O. Stapedectomy in osteogenesis imperfecta. **ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec**, v.45, n.6, p.330-7, 1983.

PEDERSEN, U.; MELSEN, F.; ELBROND, O.; CHARLES, P. Histopathology of the stapes in osteogenesis imperfecta. **J Laryngol Otol**, v.99, p.451–8, 1985.

PEDERSEN, U.; MELSEN, F.; ELBROND, O.; CHARLES, P. Histopathology of the stapes in osteogenesis imperfecta. **J Laryngol Otol**, v.99, p.451–8, 1995.

PILLION, J.P.; SHAPIRO, J. Audiological findings in osteogenesis imperfecta. **J Am Acad Audiol**, v. 19, n.8, p.595-601, 2008.

PILLION, J.P.; VERNICK, D.; SHAPIRO, J. Hearing loss in osteogenesis imperfecta: Characteristics and treatment considerations. **Genetics Res Int**, 983942. doi:10.4061/2011/983942 2011.

RAVICZ, M.E.; ROSOWSKI, J.J.; MERCHANT, S.N. Mechanisms of hearing loss resulting from middle-ear fluid. **Hearing Research**, v.195, p.103-30, 2004.

RIEDNER, E.D.; LEVEN, L.S.; HOLLIDAY, M.J. Hearing patterns in dominant osteogenesis imperfecta. **Archives of Otolaryngology**, v.106, n.12, p.737–40, 1980.

SANTOS, F.; MCCALL, A.A.; CHIEN, W.; MERCHANT, S.N. Otopathology in Osteogenesis Imperfecta. **Otol Neurotol**, v.33, n.9, p.1562–66, 2012.

SHAPIRO, J.R.; PIKUS, A.; WEISS, G.; ROWE, D.W. Hearing and middle ear function in osteogenesis imperfecta. **JAMA**, v.247, n.15, p.2120-6, 1982.

SILLENCE, D. Osteogenesis imperfecta: an expanding panorama of variants. **Clin Orthop Relat Res**, v.159, p.11-25, 1981.

SILLENCE, D.O.; SENN, A.; DANKS, D.M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. **J Med Genet**, v.16, p.101–16, 1979.

SILMAN, S.; SILVERMAN, C.A. Basic audiologic testing. In: SILMAN, S.; SILVERMAN, C.A. (Ed.). *Auditory diagnosis: principles and applications*. San Diego, CA: Singular Publishing Group, 1997. p. 44-52.

STEWART, E.J.; O'REILLY, B.F. A clinical and audiological investigation of osteogenesis imperfecta. **Clin Otolaryngol**, v.14, p.509–14, 1989.

SWINNEN, F.K. *et al.* Association between bone mineral density and hearing loss in osteogenesis imperfecta. **Laryngoscope**, v.122, n.2, p.401-8, 2012.

SWINNEN, F.K. *et al.* Osteogenesis imperfecta: the audiological phenotype lacks correlation with the genotype. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v.6, n.88, doi:10.1186/1750-1172-6-88, 2011.

SWINNEN, F.K.R.; DE LEENHEER, E.M.R.; COUCKE, P.J.; CREMERS, C.W.R.J.; DHOOGHE, I.J.M. Audiometric, surgical, and genetic findings in 15 ears of patients with osteogenesis imperfect. **Laryngoscope**, v.119, n.6, p.1171–9, 2009.

SWINNEN, F.K.R.; DE LEENHEER, E.M.R.; CREMERS, C.W.R.J.; DHOOGHE, I.J.M. Association Between Bone Mineral Density and Hearing Loss in Osteogenesis Imperfecta. **Laryngoscope**, v.122, n.2, p.401-8, 2013.

TING, T.H.; ZACHARIN, M.R. Hearing in bisphosphonate - treated children with osteogenesis imperfecta: our experience in thirty six young patients. **Clin Otolaryngol**, v.37, n.3, p.229-33, 2012.

WEINSTEIN, S.L.; BUCKWALTER, A.J. Tecidos músculo-esqueléticos e sistema músculo-esquelético. In: BUCKWALTER, J.A.; WEINSTEIN, S.L. (Ed.) *Ortopedia de Turek: princípios e sua aplicação*. São Paulo: Manole; 2000. p.13-68.

APÊNDICE C – ARTIGO 3

A ser enviado ao Brazilian Journal Otorhinolaryngol.

AUDIÇÃO EM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: SEGUIMENTO DE 20 PACIENTES

Andressa Colares da Costa Otavio¹, Adriane Ribeiro Teixeira², Temis Maria Félix³, Leticia Petersen Schimidt Rosito⁴; Sady Selaimen da Costa⁵.

1 Fonoaudióloga, Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Fonoaudióloga da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

2 Fonoaudióloga, Professora Associada do Departamento de Saúde e Comunicação Humana da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Membro do Corpo Clínico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Doutora em Gerontologia Biomédica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Brasil.

3 Médica Geneticista, Professora do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.

4 Médica Otorrinolaringologista, Professora Adjunta no Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Doutora em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.

5 Médico Otorrinolaringologista, Professor Titular do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Doutor em Medicina (Clínica Cirúrgica) pela Universidade de São Paulo, Brasil. Membro do Corpo Clínico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Autor para Correspondência:

Andressa Colares da Costa Otavio – andressa.colares@ufrgs.br

Faculdade de Odontologia - UFRGS

Rua Ramiro Barcellos, 2492

Porto Alegre –RS, Brasil

CEP 90035-004

AUDIÇÃO EM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: SEGUIMENTO DE 20 PACIENTES

Resumo

Introdução: A Osteogênese Imperfeita é a desordem mais comum do tecido conjuntivo. Existe presença de alteração auditiva em osteogênese imperfeita. **Objetivo:** Apresentar a evolução do comprometimento auditivo de vinte pacientes com osteogênese imperfeita. **Métodos:** Estudo analítico com seguimento, descritivo e observacional. Foram comparados dados audiológicos de vinte pacientes com osteogênese imperfeita. **Resultados:** O tempo entre as coletas variou de 44 a 69 meses, com média de 62,6 meses. Na média de 500, 1k, 2k e 4kHz a piora auditiva foi de 5,31 dB para orelha direita e 5,38 dB para orelha esquerda em vias aéreas, isso representa uma perda, na média, de 1,12 dB para orelha direita e 1,13 dB para orelha esquerda ao ano. A média do aumento do *gap* aéreo-ósseo foi de 0,5 dB ao ano. Curva timpanométrica do tipo A foi o mais encontrado, mesmo na presença de alteração auditiva. **Conclusões:** As características audiológicas dos indivíduos com osteogênese imperfeita acompanhados durante este seguimento indicaram que, inicialmente as alterações auditivas podem não ser significativas, porém são progressivas e comprometem também a condução aérea.

Palavras-chave: Audição; Perda Auditiva; Osteogênese Imperfeita; Seguimento.

Abstract

Introduction: Osteogenesis imperfecta is the most common connective tissue disorder. There is presence of auditory alteration in imperfect osteogenesis. **Objective:** Define audiological characteristics of patients with osteogenesis imperfecta. **Methods:** Analytical study with follow-up, descriptive and observational. Audiological data of twenty patients with Osteogenesis imperfecta were compared. **Results:** The time between collections varied from 44 to 69 months, with a mean of 62.6 months. On the average of 500, 1k, 2k and 4kHz the hearing impairment was 5.31 dB for the right ear and 5.38 dB for the left ear in the airways, this represents an average loss of 1.12 dB for the right ear and 1.13 dB for left ear per year. The mean increase in air-bone gap was 1.05 dB per year. A tympanometric curve was the most found, even in the presence of auditory alteration. **Conclusions:** The audiological characteristics of the individuals with osteogenesis imperfecta followed during this follow-up indicated that initially the auditory alterations may not be significant, but are progressive and also compromise air conduction.

Keywords: Hearing; Hearing Loss; Osteogenesis Imperfecta; Follow-Up Studies.

Introdução

A Osteogênese Imperfeita (OI) é a displasia esquelética mais comum. Predispõe a fraturas recorrentes e deformidades ósseas. Apesar de avanços significativos na compreensão da base genética da OI, há poucos estudos sobre o percurso natural da doença em larga escala (PATEL *et al.*, 2015). Diversas são as comorbidades presentes na OI, entre as mais frequentes está a perda auditiva que pode se apresentar em percentuais variados, entre 15 a 63% até o final da segunda década de vida (TING; ZACHARIN, 2012)

As alterações auditivas podem ser condutivas, neurossensoriais ou mistas e geralmente progridem com o avanço da idade (SHAPIRO *et al.*, 1982; KUURILA *et al.*, 2002). Embora estudos concordem com a progressão da perda auditiva na OI, não foram encontrados, na literatura consultada, estudos que acompanhassem a evolução do comprometimento auditivo. Foram encontrados estudos com seguimento audiológico para comparação e acompanhamento pré e pós-operatório (SHEA; POSTMA, 1982; GARRETSEN; CREMERS, 1990; PEDERSEN, 1995; SWINNEN *et al.*, 2009) e também com tratamento de bifosfonatos (TING; ZACHARIN, 2012). Desta forma, o objetivo deste estudo foi apresentar a evolução do comprometimento auditivo de vinte pacientes com osteogênese imperfeita de um centro de referência no sul do Brasil.

Materiais e Métodos

O projeto foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (CAAE 58621916.0.0000.5327) e aprovado sob o parecer número 1718791. Trata-se de estudo analítico, com seguimento, descritivo e observacional. A primeira coleta, neste estudo, foi denominada como Coleta 0 e a segunda como Coleta 1. O tempo entre a Coleta 0 e a Coleta 1 variou de 44 a 69 meses, com média de 62,6 meses.

Participantes

Todos os participantes desta pesquisa foram convidados a partir do ambulatório de Osteogênese Imperfeita em um centro de referência em tratamento de OI no sul do Brasil. A amostra foi de conveniência, composta por aqueles que, após convidados, aceitaram participar da pesquisa.

Foram definidos como critérios de inclusão pacientes com diagnóstico de OI e sem histórico de otite recorrente referido. Como critérios de exclusão foram definidos orelhas que sofreram cirurgia, pacientes que após a consulta otorrinolaringológica foi constatada presença de infecção de via aérea superior ou de orelha média e curvas timpanométricas do tipo B e C, segundo classificação de Jerger (1970) e Jerger *et al.* (1972).

Audiometria de Frequências Convencional

A audiometria foi realizada em sala tratada acusticamente com audiômetro AC40 Interacoustics®, com os fones HDA 300 Sennheiser® para via aérea e vibrador ósseo modelo B71 W Radio ear® para via óssea. Como presença de perda auditiva foi utilizada, nos participantes até sete anos de idade, a classificação de Northen e Downs (1984), a qual considera perda auditiva a partir de 16 dBNA, na média dos limiares de 500, 1.000 e 2.000Hz. Para os participantes a partir desta idade, foi utilizada a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2014), considerando a média dos limiares auditivos em 500, 1.000, 2.000 e 4.000 Hz, que considera perda auditiva a partir de e inclusive 26 dBNA.

Para análise do tipo de perda auditiva foi utilizada a definição de Silman e Silverman (1997). Foram adotados como limiares auditivos normais para via óssea até 15dBNA e, para via aérea, até 25dBNA para adultos e 15dBNA para crianças até sete anos (NORTHEN; DOWNS, 1984; SILMAN; SILVERMAN, 1997). Foi definido como perda auditiva

condutiva: via óssea dentro do padrão de normalidade e via aérea fora do padrão de normalidade, com a presença de *gap* aéreo-ósseo $\geq 15\text{dBNA}$; perda auditiva mista: via óssea e via aérea fora do padrão de normalidade, com a presença de *gap* aéreo-ósseo $\geq 15\text{dBNA}$; perda auditiva neurossensorial: via óssea e via aérea fora do padrão de normalidade, com *gap* aéreo-ósseo $\leq 10\text{dBNA}$.

Timpanometria

Para verificar a mobilidade do sistema tímpano-ossicular, realizou-se a timpanometria, que obtém a variação da imitância acústica por meio da modificação de pressão no meato acústico externo (CARVALLO; SANCHES, 2015). As medidas de imitância acústica foram realizadas no equipamento modelo AT235h da marca Interacoustics®. A vedação hermética do meato acústico externo foi realizada por meio de sonda com tom de 226Hz acoplada à oliva de látex introduzida e adaptada ao meato acústico externo. Foi introduzida a pressão de +200daPa, esta foi reduzida automaticamente pelo equipamento até -300daPa. Para este estudo, obteve-se o ponto de máxima compliância do conjunto tímpano-ossicular, ou seja, a quantidade de energia sonora que é capaz de transpor a membrana e atingir a orelha média. Observa-se este pico quando a pressão se iguala nos dois lados da membrana timpânica (CARVALLO; SANCHES, 2015). Foi realizada uma repetição, para confirmar a curva timpanométrica.

As curvas timpanométricas foram classificadas de acordo com Jerger (1970) e Jerger *et al.*, (1972): curvas timpanométricas do tipo A apresentam o ponto de máxima compliância até -100daPa; curvas timpanométricas do tipo B não apresentam pico de máxima compliância em nenhuma pressão de ar, demonstrando uma curva de aparência achatada; curvas timpanométricas do tipo C demonstram o ponto de máxima compliância deslocado para pressões abaixo de -100daPa (JERGER, 1970; JERGER *et al.*, 1972).

Para a realização da imitanciometria, o paciente recebeu as seguintes instruções: permanecer em silêncio, inibir movimentos de cabeça e evitar deglutir durante o exame. O exame sempre foi iniciado pela orelha direita.

Análise Estatística

Os dados foram tabulados no SPSS®, versão 18.0 para Windows®, agrupados e analisados de acordo com os objetivos do estudo. A análise estatística realizada foi descritiva, devido ao número de participantes do estudo.

Resultados

Participaram deste estudo 20 pacientes (40 orelhas). Na coleta 0, a média de idade foi 18,9 anos DP: 12,49, mínimo 4 e máximo 47 anos; na coleta 1, a média de idade foi 24,20 anos DP:12,61, mínimo 10 e máximo 53 anos. Classificando segundo a OMS, na coleta 0, havia 6 crianças, 8 adolescentes e 6 adultos; na coleta 1, havia 1 criança, 8 adolescentes e 11 adultos. Com relação ao sexo, 45% eram mulheres e 55% homens. Com relação ao tipo de OI, a distribuição se apresentou com tipo I de Sillence, Senn e Danks (1979) 80,0%, tipo III 5% e tipo IV 15%; com relação à esclera, 60% apresentou esclera normal e 40% azulada. A Tabela 1 expõe os dados gerais auditivos.

Tabela 1 – Dados auditivos dos participantes da amostra

Participante	OD Média	OD Média	OE Média	OE Média	Achado	Achado	Tempo entre avaliações (anos)
	500–4000Hz	500-4000Hz	500–4000Hz	500–4000Hz	Audiológico	Audiológico	
	Avaliação 0	Avaliação 1	Avaliação 0	Avaliação 1	Avaliação 0	Avaliação 1	
1	-1,25	6,25	5	-1,25	LAN	<i>GAP</i>	5
2	6,25	6,25	5	8,75	LAN	LAN	5
3	8,75	8,75	6,25	8,75	LAN	LAN	5
4	5	12,5	3,75	8,75	LAN	LAN	5
5	15	15	21,25	38,75	<i>GAP</i>	PAM	5
6	12,5	11,25	12,5	15	<i>GAP</i>	AUMENTO <i>GAP</i>	5
7	5	15	5	10	LAN	<i>GAP</i>	5
8	8,75	12,5	15	13,75	<i>GAP</i>	AUMENTO <i>GAP</i>	5
9	1,25	8,75	0	11,25	LAN	LAN	5
10	12,5	20	13,75	17,5	LAN	LAN	5
11	15	21,25	8,75	23,75	<i>GAP</i>	PAC	5
12	10	15	7,5	16,25	<i>GAP</i>	PAC	5

Tabela 1 – Dados auditivos dos participantes da amostra

Participante	OD Média 500–4000Hz Avaliação 0	OD Média 500-4000Hz Avaliação 1	OE Média 500–4000Hz Avaliação 0	OE Média 500–4000Hz Avaliação 1	Achado Audiológico Avaliação 0	Achado Audiológico Avaliação 1	Tempo entre avaliações (anos)
13	11,25	3,75	11,25	6,25	LAN	LAN	5
14	6,25	11,25	8,75	11,25	LAN	LAN	5
15	3,75	6,25	3,75	6,25	LAN	LAN	5
16	21,25	57,5	18,75	32,5	PAM	PIORA PAM	5
17	10	16,25	3,75	8,75	LAN	GAP	5
18	11,25	12,5	20	28,75	GAP	PAC	3
19	8,75	18,75	8,75	18,75	GAP	PAC	3
20	3,75	2,5	0	2,5	LAN	LAN	4

LAN: Limiares Auditivos Normais; GAP: presença de *gap* aéreo-ósseo ≥ 15 dB, com Limiares Auditivos de Via Aérea Normais; PAM: Perda Auditiva Mista.

Considerando a média da via aérea (500, 1k, 2k e 4kHz), observou-se que a piora auditiva foi, em média, 5,31dB para orelha direita e 5,38 dB para orelha esquerda; como o tempo entre coletas foi de 4,75 anos, esses valores representam uma perda, em média, de 1,12 dB para orelha direita e 1,13 dB para orelha esquerda ao ano. O agravo máximo para orelha direita foi de 36,25dB e para orelha esquerda de 17,5dB, em pacientes diferentes.

Com relação à orelha direita, 70% pioraram sendo o mínimo de decréscimo auditivo de 1,25dB e o máximo de 36,25dB, na média de via aérea dos limiares de 500 a 4.000Hz; à orelha esquerda, 85% pioraram, sendo o mínimo de decréscimo auditivo 2,5dB e o máximo de 17,5dB, na média de via aérea dos limiares de 500 a 4.000Hz. Os casos em que não houve decréscimo de limiar auditivo foram aleatórios entre os pacientes, apenas em um caso, pelo menos, uma das orelhas não piorou os limiares.

A Tabela 2 expressa os casos em que houve alteração auditiva. A Tabela 3 expõe a média dos *gaps* aéreo-ósseos. A Tabela 4 apresenta os dados das compliâncias.

Tabela 2 – Descrição das alterações auditivas observadas entre as duas avaliações

Participante	Idade na Coleta 0	Alteração auditiva	Idade na Coleta 1	Alteração Auditiva
1	7	LAN	13	Presença de <i>gap</i> aéreo-ósseo
5	32	Presença de <i>gap</i> aéreo-ósseo	37	PAM
6	8	Presença de <i>gap</i> aéreo-ósseo	13	Leve aumento dos <i>gaps</i> aéreo-ósseos
7	13	LAN	19	Presença de <i>gap</i> aéreo-ósseo
8	4	Presença de <i>gap</i> aéreo-ósseo	10	Aumento dos <i>gaps</i> aéreo-ósseos
11	47	Presença de <i>gap</i> aéreo-ósseo	53	PAC
12	38	Presença de <i>gap</i> aéreo-ósseo	44	PAC
16	20	PAM	26	PAM com piora de limiares
17	10	LAN	16	Presença de <i>gap</i> aéreo-ósseo
18	14	Presença de <i>gap</i> aéreo-ósseo	18	PAC
19	11	Presença de <i>gap</i> aéreo-ósseo	14	PAC

Tabela 3 – Média dos *gaps* aéreo-ósseos

Frequência (Hz)	Média Coleta 0 (dB)	Média Coleta 1(dB)
500	18,3	27,5
1000	17,3	24,1
2000	17,5	18,3
3000	20,0	17,9
4000	20,0	18,1

Tabela 4 – Dados das medidas de máxima compliância

Participante	Compliância (ml)	Compliância (ml)	Compliância (ml)	Compliância (ml)
	OD Avaliação 0	OD Avaliação 1	OE Avaliação 0	OE Avaliação 1
1	0,76	1,12	0,79	1,28
2	0,61	0,81	0,39	0,69
3	1,03	1,09	0,63	0,94
4	0,82	0,64	0,44	0,85
5	0,31	0,69	0,41	0,59
6	1,43	1,53	1,51	1,54
7	0,47	---	0,41	---
8	0,1	0,63	0,2	0,36
9	0,31	0,3	0,37	0,3
10	1,01	0,89	0,8	0,98
11	0,52	1,02	0,31	0,19
12	0,57	0,3	0,27	0,25
13	0,32	0,4	0,47	0,64
14	0,39	0,48	0,55	0,48

Tabela 4 – Dados das medidas de máxima compliância

Participante	Compliância (ml)		Compliância (ml)	
	OD Avaliação 0	OD Avaliação 1	OE Avaliação 0	OE Avaliação 1
15	2,23	2,97	1,64	1,8
16	4,54	6,79	2,32	3,3
17	0,29	0,34	0,28	0,28
18	0,31	0,44	1,44	0,59
19	---	0,99	---	0,91
20	0,59	0,38	0,57	0,4

Discussão

Neste estudo, considerando a comparação entre a primeira e a segunda avaliação, 55% dos indivíduos apresentaram alteração auditiva durante o seguimento. Pedersen (1984), em estudo com 201 pacientes, encontra percentual semelhante de alteração auditiva na OI. Neste estudo em todos os casos em que houve alteração auditiva, estas caracterizaram-se por afetar o mecanismo de condução óssea. Em outros estudos, tais alterações caracterizaram-se como as mais presentes na OI (BERGSTROM, 1977; CARRUTH *et al.*, 1978; COX; SIMONS, 1982). Reforçando estes achados, o comprometimento auditivo de condução óssea mais frequentemente descrito na OI é a fixação da base do estribo, que também pode ser mais espessa ou quebradiça. Além disso, os ossículos podem ser fraturados ou atróficos, em particular a crura do estribo; estudo demonstrou alta coexistência de crura atrófica ou fraturada e anquilose óssea da base do estribo (SWINNEN *et al.*, 2012).

Há descrição na literatura de que a PAC em OI é encontrada apenas em indivíduos jovens e também de que a audição dentro dos padrões de normalidade é frequente em idade mais jovem (GARRETSEN; CREMERS; HUYGEN, 1997). De encontro aos dados da literatura, observou-se dois casos de PAC em adultos de meia idade – 53 e 44 anos. Além disso, nos participante mais jovens (4 a 19 anos), já pode ser observada alteração auditiva caracterizada como a presença de *gaps* aéreo-ósseos, embora os limiares de condução aérea ainda estivessem dentro dos padrões de normalidade. Salienta-se, ainda, que em 4 casos (20%) a presença de *gap* aéreo-ósseo antevio à PAC e em 2 casos (10%) houve aumento destes (Tabela 3).

Observou-se que a perda auditiva, surgiu a partir da segunda década de vida. Dado reforçado por outros estudos, que observaram o surgimento da perda auditiva, em geral, entre a segunda e a quarta década de vida (RIEDNER *et al.*, 1980; PATERSON; MONK; MCALLION, 2001). Estudos apontam que, nos indivíduos abaixo de vinte anos, a perda auditiva não constitui-se como significativa (TING; ZACHARIN, 2012), corroborando nossos achados – uma vez que a presença de *gap* aéreo-ósseo, ou mesmo a PAC leve não compromete demasiadamente a audição, embora seja uma alteração auditiva na condução sonora.

Em alguns estudos, a perda auditiva mista é o tipo mais comum de perda auditiva e a frequência aumenta significativamente com a idade (PEDERSEN, 1984; STEWART; O'REILLY, 1989; PEDERSEN *et al.*, 1995; GARRETSEN; CREMERS; HUYGEN, 1997; SWINNEN *et al.*, 2013). Já a PAN é encontrada em proporções constantes, independentemente da idade (GARRETSEN *et al.*, 1997). Neste estudo, não observou-se casos de PAN, apenas PAM, que, em um dos participantes, apresentou-se já aos vinte anos de idade.

Neste estudo, encontrou-se que a média do aumento do *gap* aéreo-ósseo foi de 0,5dB ao ano (Tabela 4), enquanto outros autores observaram que o aumento do *gap* aéreo-ósseo foi de cerca de 0,4 dB ao ano (GARRETSEN; CREMERS; HUYGEN, 1997). Para estes, o comprometimento da condução óssea aumenta com a idade em grau semelhante para todas as frequências (GARRETSEN *et al.*, 1997).

Já o componente neurossensorial piora 0,6 dB ao ano para a média de 500,1 e 2 kHz (GARRETSEN *et al.*, 1997). Em nosso estudo, encontrou-se piora ligeiramente superior. Analisando a média de 500, 1k e 2kHz, observou-se piora de 1,25 dB ao ano. Para 4 kHz, a piora encontrada foi de 0,7dB ao ano, corroborando nossos achados que foram de 0,76dB para a frequência de via aérea em 4kHz.

Observou-se neste estudo que o aumento do limiar de via aérea é maior do que o de via óssea. Ao encontro destes achados, estudos apontam que há um aumento considerável do décimo para o quadragésimo quinto ano de vida, com piora considerável do componente neurossensorial e limitada do componente condutivo e esta piora auditiva é maior do que a explicada pela presbiacusia (GARRETSEN; CREMERS; HUYGEN, 1997).

Neste estudo, encontramos, tanto na Coleta 0, quanto na 1, percentuais de 60% (13/21) na Coleta 0 e 45% (11/21) na Coleta 1 com LAN. Outros autores observaram percentuais ligeiramente superiores: 81% (29/36) da coorte com resultados de teste de audição completamente normais (TING; ZACHARIN, 2012).

Para estes autores, dos sete que apresentaram resultados anormais, seis foram detectados abaixo dos 10 anos de idade, cinco apresentaram perda auditiva condutora, uma apresentou perda auditiva neurossensorial e uma não foi possível classificar por falta de estudos de condução (TING; ZACHARIN, 2012). Em nosso estudo, apenas dois casos demonstraram presença de alteração auditiva, na forma de *gap* aéreo-ósseo, antes dos dez

anos. Foi mais comum o aparecimento da presença de *gap* aéreo-ósseo e também de PAC a partir dos 10 anos de idade.

Com relação aos dados timpanométricos, destaca-se a importância da interpretação destes junto à audiometria. A tabela 4 expõe os dados das máximas compliâncias. Observa-se que dez participantes apresentavam algum tipo de alteração auditiva (presença de *gap* aéreo-ósseo, PAC ou PAM), destes quatro não apresentavam curvas timpanométricas do tipo A.

Neste estudo de seguimento audiológico, observamos que, não apenas permanecem as alterações auditivas como progridem de presença de *gap* aéreo-ósseo para PAC.

Conclusões

Nesta amostra, observou-se que as alterações auditivas na OI são predominantes a partir da segunda década de vida. Apresentam-se, inicialmente, como a presença de componente condutivo, que, posteriormente, evolui para perda auditiva condutiva.

Financiamento

Para realização dos exames e consultas, esta pesquisa contou com o auxílio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) da Instituição, vinculado ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação da Instituição.

Referências

BERGSTROM, L. Osteogenesis imperfecta, otologic and maxillofacial aspects. **Laryngoscope**, v. 87, n. 6, p. 1-42, 1977.

CARRUTH, J.A.; LUTMAN, M.E.; STEPHENS, S.D. Anaudiological investigation of osteogenesis imperfecta. **J Laryngol Otol**, v. 92, n. 10, p. 853-60, 1978.

CARVALLO, R.M.M.; SANCHES, S.G.G. Medidas de Imitância Acústica. In: BOÉCHAT, E.M. *et al.* (Org.) *Tratado de Audiologia*. 2 Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. p. 83-8.

COX, J.R.; SIMMONS, C.L. Osteogenesis imperfecta and associated hearing loss in five kindreds. **South Med J**, v. 75, n. 10, p. 1222-6, 1982.

GARRETSEN, A.J.T.M.; CREMERS, C.W.R.J.; HUYGEN, P.L.M. Hearing loss (in nonoperated ears) in relation to age in osteogenesis imperfecta type I. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, v. 106, p. 575-82, 1997.

GARRETSEN, T.J.; CREMERS, C.W. Ear Surgery in Osteogenesis Imperfecta: Clinical Findings and Short-term and Long-term Results. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 116, p. 317-23, 1990.

JERGER, J. Clinical experience with impedance audiometry. **Arch otolaryng**, v. 92, p.311-24, 1970.

JERGER, J.; JERGER, S.; MAULDIN, L. Studies in impedance audiometry I. Normal and Sensorineural Ears. **Arch Otolaryng**, v. 96, p. 513-23, 1972.

KUURILA, K.; KAITILA, I.; JOHANSSON, R.; GRENMAN, R. Hearing loss in Finnish adults with osteogenesis imperfecta: a nationwide survey. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, v. 111, p. 939-46, 2002.

NORTHEN, J.L.; DOWS, M.P. *Hearing in Children*. 3^a.ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1984.

OMS. Organização Mundial da Saúde, 2014. Disponível em: <http://www.who.int/deafness/hearing_impairment_grades/en/>. Acesso: 06 maio 2017.

PATEL, R.M. *et al.* A cross-sectional multicenter study of osteogenesis imperfecta in North America – results from the linked clinical research centers. **Clin Genet**, v. 87, p. 133-40, 2015.

PATERSON, C.R.; MONK, E.A.; MCALLION, S.J. How common is hearing impairment in osteogenesis imperfecta? **J Laryngol Otol**, v. 115, n. 4, p. 280-2, 2001.

PEDERSEN, U. Hearing Loss and Stapedectomy in Patients with Osteogenesis Imperfecta, **Connective Tissue Research**, v. 31, n. 4, p. 49-53, 1995.

PEDERSEN, U. Hearing loss in patients with osteogenesis imperfecta. A clinical and audiological study of 201 patients. **Scand Audiol**, v. 13, p. 67-74, 1984.

RIEDNER, E.D.; LEVIN, L.S.; HOLLIDAY, M.J. Hearing patterns in dominant osteogenesis imperfecta. **Arch Otolaryngol**, v. 106, p. 737-40, 1980.

SHAPIRO, J.R.; PIKUS, A.; WEISS, G.; ROWE, D.W. Hearing and middle ear function in osteogenesis imperfecta. **JAMA**, v. 247, p. 2120-6, 1982.

SHEA, J.J.; POSTMA, D.S. Findings and Long-term Surgical Results in the Hearing Loss of Osteogenesis Imperfecta. **Arch Otolaryngol**, v. 108, p. 467-70, 1982.

SILLENCE, D.O.; SENN, A.; DANKS, D.M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. **J Med Genet**, v. 16, p. 101–16, 1979.

SILMAN, S.; SILVERMAN, C.A. Basic audiologic testing. In: SILMAN, S.; SILVERMAN, C.A. (Ed.) *Auditory diagnosis: principles and applications*. San Diego, CA: Singular Publishing Group; 1997. p. 44-52.

STEWART, E.J.; O'REILLY, B.F. A clinical and audiological investigation of osteogenesis imperfecta. **Clinical Otolaryngology and Allied Sciences**, v. 14, n. 6, p. 509–14, 1989.

SWINNEN, F.K.R. *et al.* Association Between Bone Mineral Density and Hearing Loss in Osteogenesis Imperfecta. **Laryngoscope**, v. 122, n. 2, p. 401-8, 2013.

SWINNEN, F.K.R.; DE LEENHEER, E.M.R.; COUCKE, P.J. Audiometric, Surgical, and Genetic Findings in 15 Ears of Patients With Osteogenesis Imperfecta. **Laryngoscope**, v. 119, p. 1171–9, 2009.

TING, T.H.; ZACHARIN, M.R. Hearing in bisphosphonate-treated children with osteogenesis imperfecta: Our experience in thirty six young patients. **Clinical Otolaryngology** v. 37, p. 223–44, 2012.

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Nº do projeto GPPG ou CAAE 58621916.0.0000.5327

Título do Projeto: Caracterização audiológica e vestibular de pacientes com osteogênese imperfeita.

Você ou o menor pelo qual é responsável está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é obter a caracterização audiológica e vestibular (do equilíbrio) de pacientes com osteogênese imperfeita. Você ou o menor pelo qual é responsável foi convidado a participar desta pesquisa, pois possui diagnóstico de osteogênese imperfeita. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos serão realizados no serviço de Fonoaudiologia do HCPA, zona 19, e os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: o participante ou responsável deverá responder um questionário com perguntas sobre o desenvolvimento (audição, linguagem, desempenho na escola e doenças). Além disso, o participante será avaliado, individualmente, por meio de uma avaliação composta por exames auditivos, chamados audiometria, na qual o participante fica dentro de uma cabina acústica e irá avisar quando ouvir alguns sons; e outros dois exames, para os quais é inserido um aparelho parecido com um fone no ouvido e são emitidos alguns sons. Todos os exames audiológicos duram cerca de uma hora. O exame para avaliar o equilíbrio corporal, é realizado com a permanência do participante por cerca de 10 a 15 minutos de pé sobre uma plataforma. Também será consultado o prontuário do paciente na Instituição para verificar algumas informações sobre a osteogênese.

Não são conhecidos riscos pela participação nesta pesquisa. Porém, alguns desconfortos podem ocorrer, como: a permanência dentro de uma cabina acústica e a colocação dos fones nos ouvidos. Também poderá haver algum constrangimento ao responder perguntas pessoais. Todos os procedimentos da pesquisa devem durar aproximadamente uma hora e vinte minutos.

A participação na pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes, porém, serão obtidas informações a respeito da audição e do equilíbrio corporal, bem como da integridade do sistema auditivo. Caso seja verificado algum problema nas avaliações, esta informação será repassada ao seu médico assistente, caso você concorde, para que o mesmo possa realizar os encaminhamentos necessários.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dr. Sady Selaimen, pelo telefone (51) 3359-8314, de segundas a sextas-feiras das 9h às 17h, com o pesquisador Fonoaudióloga Andressa Colares, pelo telefone (51) 3308 5507, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do responsável (se aplicável)

Assinatura do responsável (se aplicável)

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____