

SABRINA NUÑES GONÇALVES

**PREVALÊNCIA DO ZUMBIDO EM INDIVÍDUOS BRASILEIROS COM
DIAGNÓSTICO DE OSTEOGÊNESE IMPERFEITA**

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

Orientadora: Professora Têmis Maria Félix
Coorientadora: Professora Adriane Ribeiro
Teixeira

Porto Alegre

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Nuñez Gonçalves, Sabrina
PREVALÊNCIA DO ZUMBIDO EM INDIVÍDUOS BRASILEIROS
COM DIAGNÓSTICO DE OSTEOGÊNESE IMPERFEITA / Sabrina
Nuñez Gonçalves. -- 2022.
84 f.
Orientadora: Têmis Maria Félix.

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, 2022.

1. Zumbido. 2. Osteogênese Imperfeita. 3. Qualidade
de Vida. 4. Adolescente. 5. Adulto. I. Félix, Têmis
Maria, orient. II. Ribeiro Teixeira, Adriane,
coorient. III. Título.

SABRINA NUÑES GONÇALVES

**PREVALÊNCIA DO ZUMBIDO EM INDIVÍDUOS BRASILEIROS COM
DIAGNÓSTICO DE OSTEOGÊNESE IMPERFEITA**

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

Orientadora: Professora Têmis Maria Félix
Coorientadora: Professora Adriane Ribeiro
Teixeira

Porto Alegre, 22 de agosto de 2022

BANCA EXAMINADORA

Professora Cristina Loureiro Chaves Soldera – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA

Professora Lavínia Schuler Faccini – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

Professora Marcia Machado – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA

Dedico este trabalho aos profissionais da área e aos pacientes com osteogênese imperfeita.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Dra. Têmis Maria Félix, pelo aceite em ser minha orientadora. Pela compreensão, disponibilidade e todas as orientações durante o desenvolvimento deste estudo. Sua competência e dedicação deixaram o processo mais leve.

À minha co-orientadora Profa. Dra. Adriane Ribeiro Teixeira, por me guiar com carinho e confiança desde a graduação. E, por mais uma vez me incentivar e me inspirar a realizar pesquisa. Este trabalho e minha formação foram enriquecidos com a sua presença.

Aos membros da banca examinadora, Profa. Dra. Cristina Loureiro Chaves Soldera, Profa. Dra. Lavínia Schuler Faccini e Profa. Dra. Marcia Machado, pelo aceite em contribuir na realização deste estudo.

Aos participantes da pesquisa, por possibilitarem a realização deste estudo e colaborarem para a minha formação.

Aos meus colegas de pesquisa, especialmente à Adriana Laybauer Silveira, que sempre esteve presente me auxiliando com entusiasmo.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS e ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente por oportunizar uma formação gratuita e de excelência.

Ao Anderson Nicolodi, por acreditar sempre na conclusão deste processo, pelo carinho e por celebrar cada etapa.

Aos amigos queridos, que compreenderam a minha ausência e me apoiaram mesmo à distância.

A todos que de forma direta ou indireta auxiliaram na conclusão desta etapa.

RESUMO

Introdução: A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma condição genética rara, com prevalência estimada de 1:10.000 a 1:20.000 nascimentos. As alterações genéticas envolvidas na OI podem resultar em alterações nos tecidos ricos em colágeno tipo I, acarretando manifestações clínicas diversas como a fragilidade óssea, esclera azulada, malformação dentária, perda auditiva, entre outros. O zumbido é uma manifestação clínica que tem sido percebida nos atendimentos ambulatoriais, entretanto é pouco explorado na literatura. O zumbido é um sintoma que se caracteriza pela percepção de um som sem que haja uma fonte sonora externa. Sua presença pode ser responsável por alteração na qualidade de vida dos indivíduos, devido ao incômodo que provoca, sendo ainda associado a distúrbios de atenção, ansiedade, depressão, insônia, entre outros. **Objetivo:** Verificar a prevalência do zumbido em indivíduos adolescentes e adultos brasileiros com diagnóstico de OI e possível relação entre faixa etária, sexo, tipo de OI, perda auditiva, uso de bisfosfonatos e presença de outras condições crônicas. Avaliar o impacto do zumbido na qualidade de vida dos indivíduos com OI. **Metodologia:** Estudo transversal, observacional e descritivo. Participaram deste estudo indivíduos com idade mínima de 12 anos, de ambos os sexos e com diagnóstico de OI. A pesquisa foi realizada por meio de um questionário eletrônico que abordou questões sociodemográficas e clínicas. Os indivíduos que sinalizaram a presença de zumbido foram direcionados ao questionário Tinnitus Handicap Inventory (THI), instrumento utilizado para verificar o incômodo causado pelo zumbido e sua repercussão na qualidade de vida. **Resultados:** Verificou-se uma prevalência desse sintoma em 55,2% nos indivíduos com OI. Em relação a avaliação das possíveis relações entre faixa etária, sexo, tipo de OI, perda auditiva, uso de bisfosfonatos e presença de outras condições crônicas com o zumbido, observou-se significância para as variáveis faixa etária, sexo, resultado da audiometria e uso de bisfosfonatos, p-valor de 0,018; 0,006; 0,005 e 0,028, respectivamente. No que se refere ao impacto na qualidade de vida através do teste THI, verificou-se que 66,7% da amostra apresenta níveis de incômodo desprezível ou leve com o sintoma. **Conclusão:** A prevalência deste sintoma na amostra estudada de indivíduos com OI foi maior do que observado na população em geral, de acordo com estudos da literatura. No entanto, o impacto do zumbido na qualidade de vida de indivíduos com OI dessa amostra foi menor do que observado na literatura para a população em geral.

Palavras-chave: Zumbido. Osteogênese Imperfeita. Qualidade de Vida. Adolescente. Adulto.

ABSTRACT

Introduction: Osteogenesis Imperfecta (OI) is a rare genetic condition with estimated prevalence between 1:10,000 and 1: 20,000 births. The genetic alterations involved in OI can result from defects of collagen type I rich tissues, which results in several clinical manifestations such as bone fragility, bluish sclera, dental malformation, hearing loss, among others. Tinnitus is another clinical manifestation that has been noticed in ambulatory care, however it is not address properly in the literature. Tinnitus is a symptom characterized by the perception of a sound without an external sound source. Due to the discomfort, its presence may be responsible for changes in the quality of life of individuals and it is also associated with attention disorders, anxiety, depression, insomnia, among others. **Objective:** To evaluate the prevalence of tinnitus in Brazilian adolescents and adults diagnosed with OI and possible association with age, sex, OI type, hearing loss, bisphosphonate use and chronic conditions. To evaluate the impact of tinnitus in the quality of life in OI. **Methods:** Cross-sectional, observational and descriptive study. Individuals at least 12 years old of both sexes diagnosed with OI participated in this study. This research was conducted through an electronic questionnaire that addressed sociodemographic and clinical characteristics. Individuals who pointed out the presence of tinnitus were directed to the Tinnitus Handicap Inventory (THI) questionnaire, an instrument that assesses the annoyance and impact in quality of life caused by tinnitus. **Results:** The prevalence of this symptom was 55.2% in individuals with OI of the studied sample. There was statistical significance of tinnitus and the variables age, sex, audiometry result and use of bisphosphonates, p-value of 0.018, 0.006, 0.005 and 0.028, respectively. The impact on quality of life, evaluated through the THI for the studied sample showed that 66.7% of the sample had negligible or mild levels of discomfort associated with tinnitus. **Conclusion:** The prevalence of tinnitus for the studied sample of individuals with OI was higher than that of the general population, according to studies in the literature. However, the impact on the quality of life of individuals with OI in the studied sample was lower than that described in the literature for the general population.

Key-words: Tinnitus. Osteogenesis Imperfecta. Life quality. Adolescent. Adult.

LISTA DE FIGURAS

REVISÃO DA LITERATURA

Figura 1 – Estrutura do colágeno tipo I	17
Figura 2 – Classificação clínica da OI	18
Figura 3 – Dentinogênese imperfeita	23
Figura 4 – Ilustração de parâmetros craniofaciais normais e do padrão típico de deformação craniofacial observado na OI grave	24
Figura 5 – Esclera azul-acinzentada	26
Figura 6 – Classificação do zumbido em auditivos e para-auditivos	29
Figura 7 – Diagrama esquemático do modelo neurofisiológico	33

ARTIGO

Figure 1 – Figure 1 Impact on life quality accordingly to the results of the THI test	62
--	----

LISTA DE TABELAS

REVISÃO DA LITERATURA

Tabela 1 – Classificação genética por Online Mendelian Inheritance in Man	20
--	----

ARTIGO

Table 1 – Sample characterization	58
Table 2 – Self-assessment and audiometry, if done in the past	59
Table 3 – Prevalence of tinnitus and its main characteristics	59
Table 4 – Relationship between the presence of tinnitus and age group, sex, type of OI, audiometry results, use of bisphosphonates and presence of other chronic conditions	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DI	Dentinogênese imperfeita
DMO	Densitometria
EVA	Escala Análoga Visual
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
LDL	Limiar de Desconforto
OI	Osteogênese imperfeita
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
THI	Tinnitus Handicap Inventory

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 OSTEOGÊNESE IMPERFEITA	16
2.1.1 Classificação da OI.....	17
2.1.2 Epidemiologia da OI.....	20
2.1.3 Diagnóstico da OI.....	21
2.1.4 Tratamento da OI.....	21
2.1.5. Características clínicas da OI não esqueléticas.....	23
2.1.5.1 Alterações dentárias e craniofaciais.....	23
2.1.5.2 Fraqueza muscular.....	24
2.1.5.3 Função pulmonar	25
2.1.5.4 Esclera azulada-acinzentada	26
2.1.5.5 Perda auditiva na OI.....	26
2.2 ZUMBIDO.....	28
2.2.1 Classificação do zumbido	29
2.2.2 Causas do zumbido.....	30
2.2.3 Epidemiologia do zumbido.....	31
2.2.4 Mecanismos do zumbido.....	32
2.2.5 Impacto do zumbido.....	33
2.2.6 Avaliação do indivíduo com zumbido	34
2.2.7 Zumbido na OI	35
3 JUSTIFICATIVA.....	36
4 OBJETIVOS.....	37
4.1 OBJETIVO GERAL	37
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
5 METODOLOGIA	38
5.1 DELINEAMENTO	38
5.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	38
5.2.1 Critérios de inclusão e exclusão.....	38
5.2.2 Protocolo para a coleta de dados	38
5.2.3 Cálculo amostral	39
5.3 ASPECTOS ÉTICOS.....	40

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	40
REFERÊNCIAS.....	41
6 RESULTADOS.....	51
6.1 ARTIGO ORIGINAL	51
7 CONCLUSÕES.....	71
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	72
APÊNDICE A – Questionário de Dados Sociodemográficos e Clínicos	73
APÊNDICE B – Convite para Participar da Pesquisa	76
APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	77
APÊNDICE D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Responsável	79
APÊNDICE E – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido	81
APÊNDICE F – Folder de convite de participação.....	83
ANEXO A – Questionário <i>Tinnitus Handicap Inventory</i> (THI) digitalizado	84

1 INTRODUÇÃO

A osteogênese imperfeita (OI) é uma condição genética rara, com prevalência estimada de 1:10.000 a 1:20.000 (FORIN, 2007; MARINI *et al.*, 2017). Estima-se que no Brasil há 19.073 indivíduos com OI. Destes, somente 788 estão em tratamento, havendo uma maior concentração na região sudeste (OGAWA, 2013). Barbosa-Buck *et al.* (2012) apresentam em seu estudo que a prevalência ao nascimento de OI no país é de 0,74 (0,61-0,89)/10.000.

A OI se caracteriza pela fragilidade da atividade osteoblástica e fibroblástica, devido à baixa massa óssea e deformidade esquelética. As variantes nos genes *COL1A1* e *COL1A2* que são responsáveis pela síntese do colágeno tipo I respondem pela maioria dos casos encontrados de OI, no entanto, cerca de 10-15% dos casos estão associados a outros genes que atuam na via de biossíntese do colágeno ou estão envolvidos na diferenciação de osteoblastos e na mineralização óssea (MAROM *et al.*, 2020).

O diagnóstico é realizado, geralmente, a partir de dados clínicos após sequências de fraturas, devendo ser associado a história familiar e achados radiológicos (RAUCH & GLORIEUX, 2004). Há cinco tipos clínicos de OI de acordo com a classificação do Grupo de Nosologia da Sociedade Internacional de Displasias Esqueléticas (BONAFE *et al.*, 2015; MORTIER *et al.*, 2019).

Segundo Marom *et al.* (2020), o tratamento da OI é adaptado ao indivíduo e se baseia em sua idade, tipo de OI e gravidade. O manejo clínico tem como objetivo melhorar a resistência óssea, aumentar a mobilidade e a independência funcional, diminuir o risco de fratura, a dor e prevenir complicações em longo prazo. Pelo caráter individual, as abordagens terapêuticas irão variar, sendo em alguns casos necessário apenas o acompanhamento para monitorar possíveis complicações e em outros poderá haver a necessidade de uso de medicamentos (bisfosfonatos e/ou outros), acompanhamento multidisciplinar e intervenções ortopédicas.

A gravidade clínica da OI varia entre os indivíduos, independente dos familiares compartilharem uma mutação comum (BIGGIN & MUNNS, 2014). Assim, as manifestações clínicas são diversas: fragilidade óssea, deficiência no crescimento, esclera azulada, malformação dentária, macrocefalia, alterações cardiopulmonares, perda auditiva, entre outras (RIOS *et al.*, 2005; LIMA & MACHADO *et al.*, 2012; HASSAN, 2019; OTAVIO *et al.*, 2019, 2020). Outra manifestação clínica que tem sido citada, mas não explorada em estudos, é o zumbido (KOCHER & SHAPIRO, 1998; KUURILA *et al.*, 2002, 2003; ELIOTT *et al.*, 2003; LIMA & HASSAN, 2019). Esta manifestação tem sido relatada por pacientes com OI durante os atendimentos ambulatoriais realizados por pesquisadores do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

O zumbido é um sintoma que se caracteriza pela percepção consciente de um som sem que haja uma fonte sonora externa (ESMAILI & RENTON, 2018). Noreña e colaboradores (2021), definem o zumbido como uma sensação auditiva que pode impactar negativamente na qualidade de vida. Costuma ser bastante frequente na prática clínica otorrinolaringológica e fonoaudiológica. Estima-se que no Brasil mais de 28 milhões de indivíduos tenham zumbido, o que o torna um problema de saúde pública (ROSA *et al.*, 2012). Em estudo na população do município de São Paulo observou-se uma prevalência de 22% (OITICICA & BITTAR, 2015).

A etiologia do zumbido é multifatorial, o que o torna de difícil tratamento. As principais causas são as otológicas, cardiovasculares, metabólicas, neurológicas, farmacológicas, odontogênicas ou psiquiátricas e, provavelmente relacionadas a ingestão de drogas, cafeína, nicotina e álcool (MELO *et al.*, 2012; GEOCZE *et al.*, 2013; ARIZOLA & TEIXEIRA, 2014). Em relação a sua percepção, pode ser súbita ou gradativa e ser classificado como agudo, quando é transitório e/ou de curta duração ou crônico quando sua duração é superior a seis meses (ROCHA, 2014).

A presença do zumbido pode ser associada a falhas no raciocínio, memória e na concentração dos indivíduos. Podendo assim, prejudicar as atividades de lazer, o repouso, a comunicação, o ambiente social e doméstico,

repercutindo na esfera psíquica, provocando irritação, ansiedade, depressão e insônia, interferindo diretamente na qualidade de vida. Além disso, em casos extremos é apontado como preceptor de suicídios (SANCHEZ *et al.*, 1997; CARDOSO *et al.*, 2014). No entanto, o incômodo do zumbido varia de indivíduo para indivíduo e o seu impacto na qualidade de vida tem efeito variável e individual (TEIXEIRA *et al.*, 2016).

Para Miranda *et al* (2017) independente da etiologia do zumbido, os processos cognitivos e comportamentais irão contribuir para o desenvolvimento e manutenção do sofrimento relacionado ao som ouvido. A interação dinâmica de alguns centros do sistema nervoso central, incluindo vias auditivas e não auditivas, especialmente o sistema límbico e o sistema nervoso autônomo, resultaria no desencadeamento de associações emocionais negativas e reações de incômodo referidas pelos indivíduos com zumbido (JASTREBOFF, 1990; ROSA *et al.*, 2012).

Indivíduos com OI convivem com diversos aspectos que acarretam prejuízos na sua qualidade de vida. O zumbido é um sintoma que ainda não é estudado nesta população, mas sabe-se que na população geral há evidências científicas de que impacta negativamente o cotidiano de acometidos. Assim, busca-se neste estudo descrever o sintoma e compreender seus impactos em indivíduos com OI.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

A OI é uma condição genética que afeta os tecidos conjuntivos causado por uma anormalidade na síntese ou processamento do colágeno tipo I (SUBRAMANIAN & VISWANATHAN, 2021). É a forma hereditária mais comum de fragilidade óssea (BASEL & STEINER, 2009; VAN DIJK & SILLENCE, 2014; ZARIPOVA & KHUSAINOVA, 2020) e corresponde a 33% das osteocondrodisplasias na América Latina (BARBOSA-BRUCK *et al.*, 2012). Sua gravidade clínica pode variar muito, mesmo dentro das famílias que compartilham uma variante comum, podendo os indivíduos apresentarem desde quadros leves até uma forma perinatal letal (BIGGIN, 2014; SANTOS *et al.*, 2015).

As variantes nos genes *COL1A1* e *COL1A2* correspondem a maioria dos casos de OI. Os outros 10-15% de casos estão relacionados a outros genes, atuantes na biossíntese do colágeno ou na diferenciação de osteoblastos e mineralização óssea (MAROM *et al.*, 2020). O colágeno tipo I é constituído por duas cadeias pró-alfa-1 e uma cadeia pró-alfa-2, que criam uma estrutura rígida de hélice tripla, como apresentado na Figura 1, responsável por formar a principal proteína da membrana extracelular da pele, ossos, tendões, etc. (NUSSBAUM, 2001). As anormalidades apresentadas nas moléculas de colágeno tipo I podem ser de ordem quantitativas e qualitativas. No primeiro caso há uma produção insuficiente de colágeno tipo I, já no segundo caso, há uma produção anormal de colágeno tipo I.

Ainda, pode-se classificar de acordo com padrão de herança em autossômico dominante, autossômico recessivo ou ligado ao cromossomo X. As formas autossômicas dominantes são causadas por defeitos diretos no colágeno tipo I, enquanto as formas autossômicas recessivas ou ligadas ao X são causadas por proteínas não colágenas, que participam de modificações pós-traducionais ou formação de tripla hélice.

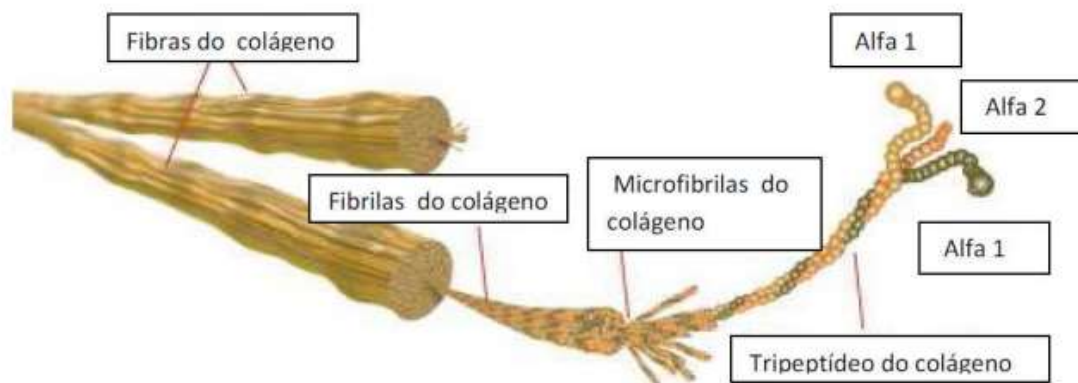


Figura 1 – Estrutura do colágeno tipo I

Fonte: Vanz (2013)

Nos subcapítulos a seguir serão apresentadas as classificações da OI, dados epidemiológicos, como é realizado o seu diagnóstico e tratamento e principais manifestações clínicas.

2.1.1 Classificação da OI

A classificação da OI pode ser realizada através da análise clínica, apresentando-se em formas mais leves, que se manifestam tardiamente com uma discreta diminuição da densidade óssea, ou pode ocorrer em formas graves, que podem levar a morte perinatal ou deformidades esqueléticas importantes. Assim, como apresentado no capítulo introdução, atualmente existem cinco tipos clínicos de OI, pois o Grupo de Nosologia da Sociedade Internacional de Displasias Esqueléticas (BONAFE *et al.*, 2015; MORTIER *et al.*, 2019), redefiniu a classificação clínica antes descrita por Sillence (1979), somando um quinto tipo (OI tipo V), aos 4 grupos descritos originalmente (Figura 2). O tipo I é uma forma leve, definida por nenhuma ou poucas fraturas e deformidades ósseas discretas. O tipo II é o mais grave, pois devido a extrema fragilidade óssea, o óbito ocorre no período neonatal. O tipo III é grave; os indivíduos apresentam múltiplas

fraturas, deformidades ósseas significativas e baixa estatura extrema. O tipo IV é uma forma moderada, com importante variabilidade clínica onde os indivíduos podem evoluir com poucas ou muitas fraturas associadas às deformidades ósseas. O tipo V é definido por apresentar um aspecto moderado da patologia com algumas características clínicas e radiológicas distintas, como calcificação da membrana interóssea entre rádio e ulna e/ou tibia e fíbula, formação de calos hiperplásicos em ossos longos, deslocamento da cabeça do rádio e ausência de dentinogênese imperfeita (BRIZOLA *et al.*, 2017).

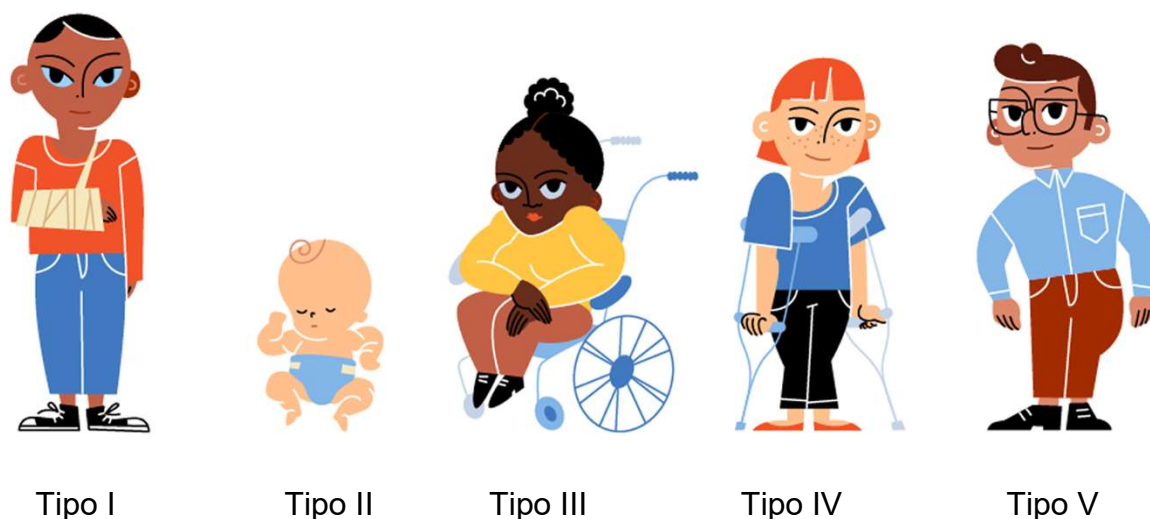


Figura 2 – Classificação clínica da OI

Fonte: Adaptado de Zhytnik *et al.*, 2020

A OI em 85-90% dos casos apresenta-se de forma dominante, sendo causada por variantes patogênicas em *COL1A1* ou *COL1A2*, componentes que codificam o colágeno tipo I. Alelos nulos em *COL1A1* resultam em haploinsuficiência que é tipicamente associada a OI leve (tipo I), enquanto variantes do tipo missense ou mutações de sítio de *splicing* no *COL1A1* ou *COL1A2* tendem a dar origem a OI letal, grave ou moderada (tipos II, III ou IV, respectivamente). Uma forma dominante da doença, responsável por 3-5% dos casos, é causada por uma variante patogênica recorrente na região 5'UTR do

IFITM5, que codifica a proteína transmembrana 5 induzida por interferon (BRIL) e classificada como OI tipo V (BRIZOLA *et al.*, 2015; MAROM *et al.*,2020).

Com avanços nos estudos nesta área, durante os últimos anos, novas variantes patogênicas em outros genes foram associadas a formas recessivas e ligadas ao X da doença. Estes estudos ampliaram a compreensão sobre o processo de formação e mineralização óssea (MAROM *et al.*,2020). Uma classificação genética foi proposta sintetizando os achados destes estudos pela Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a qual é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 – Classificação genética por Online Mendelian Inheritance in Man

Tipo de OI	Gene	Localização cromossômica	Herança	Via ou mecanismo proposto
I	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	17q21.33 7q21.3	AD	Quantidade reduzida de colágeno tipo I
II	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	17q21.33 7q21.3	AD	Dobramento, secreção e mineralização do colágeno tipo I
III	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	17q21.33 7q21.3	AD	Dobramento, secreção e mineralização do colágeno tipo I
IV	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	17q21.33 7q21.3	AD	Dobramento, secreção e mineralização do colágeno tipo I
V	<i>IFITM5</i>	11p15.5	AD	Mineralização da matriz extracelular
VI	<i>SERPINF1</i>	17p13.3	AR	Mineralização da matriz extracelular
VII	<i>CRTAP</i>	3p22.3	AR	Modificação pós translacional e dobramento do colágeno fibrilar
VIII	<i>P3H1</i>	1p34.2	AR	Modificação pós translacional e dobramento do colágeno fibrilar
IX	<i>PPIB</i>	15q22.31	AR	Modificação pós translacional e dobramento do colágeno fibrilar
X	<i>SERPINH1</i>	11q13.5	AR	Dobramento e tráfego intracelular de colágeno
XI	<i>FKBP10</i>	17q21.2	AR	Dobramento e tráfego intracelular de colágeno
XII	<i>SP7</i>	12q13.13	AR	Diferenciação osteoblástica anormal
XIII	<i>BMP1</i>	8p21.3	AR	Processamento do colágeno
XIV	<i>TMEM38B</i>	9q31.2	AR	Homeostase do Ca ²⁺ no retículo endoplasmático
XV	<i>WNT1</i>	12q13.12	AR	Sinalização anabólica WNT
XVI	<i>CREB3L1</i>	11p11.2	AR	Controle de qualidade de proteínas e resposta ao estresse do ER
XVII	<i>SPARC</i>	5q33.1	AR	Mineralização da matriz extracelular
XVIII	<i>TENT5A</i>	6q14.1	AR	Desconhecido
XIX	<i>MBTPS2</i>	Xp22.12	RLX	Controle de qualidade de proteínas e resposta ao estresse do ER
XX	<i>MESD</i>	15q25.1	AR	Sinalização anabólica WNT
XXI	<i>KDELR2</i>	7q22.1	AR	Produção do procolágeno tipo I

AR: Autossômico recessivo; AD: Autossômico dominante; RLX Recessivo ligado ao X:

Fonte: Adaptado de Marom *et al.* (2020)

2.1.2 Epidemiologia da OI

A prevalência estimada ao nascimento para a OI é de 1:10.000 a 1:20.000 e é similar entre homens e mulheres e entre grupos étnicos (FORIN, 2007; STEINER *et al.*, 2013; MARINI *et al.*, 2017). A estimativa é de que há no Brasil 19.073 indivíduos com OI, com uma maior concentração na região sudeste. No ano de 2013, o número de indivíduos em tratamento no Brasil era de

aproximadamente 788 (OGAWA, 2013). A prevalência de OI ao nascimento no país é de 0,74 (0,61-0,89)/10.000 (Barbosa-Buck, *et al.*, 2012).

A OI do tipo I representa em torno de 50% dos casos de OI (DIJK, *et al.*, 2011). Estudos relatam que a OI tipo I possui incidência entre 2,35 e 4,7 a cada 100.000 indivíduos. Enquanto a incidência de OI tipo II variam entre 1 em 40.000 a 1,4 em 100.000 nascimentos. Por fim, as incidências exatas dos tipos III e IV da OI não são conhecidas, embora sejam menos comuns do que o tipo I (SILLENCE *et al.*, 1979; SILLENCE, 1981; STOLTZ *et al.*, 1989; SUBRAMANIAN & VISWANATHAN, 2021).

2.1.3 Diagnóstico da OI

Como já apresentado, o diagnóstico da OI é geralmente realizado a partir de dados clínicos devido a sequências de fraturas. No entanto, a doença pode ser suspeitada através de ultrassonografia intra-útero. Análise genética, histórico familiar, exame clínico e achados radiológicos também auxiliam no diagnóstico (RAUCH & GLORIEUX, 2004). Dessa forma, é válido ressaltar a predominância clínica do diagnóstico que se baseia nos sinais e aspectos clínicos descritos na literatura, tais quais: baixa estatura, escoliose, deformidade basilar do crânio, esclera azul, perda auditiva, dentes opalescentes ou de rápido desgaste (dentinogênese imperfeita) e frouxidão ligamentar são sugestões para o diagnóstico (SANTILI, *et al.*, 2005).

Outro exame utilizado, é a densitometria óssea (DMO), pois através dela se consegue quantificar objetivamente a diminuição de massa óssea. A DMO também é eficaz para o seguimento dos pacientes que são tratados clinicamente com bisfosfonatos ou outras medicações (TING & ZACHARIN, 2012).

2.1.4 Tratamento da OI

O tratamento é adaptado de acordo com a necessidade do indivíduo, pois devido ao caráter variável de gravidade de OI, os indivíduos requerem diferentes abordagens. Além disso, a idade e o estado funcional são considerados durante o tratamento (PALOMO *et al.*, 2017; MAROM *et al.*, 2020). Quanto a gravidade, sujeitos com OI tipo I, forma leve, podem ser apenas monitorados, enquanto os indivíduos com OI com formas moderadas e graves tipicamente requerem acompanhamento multidisciplinar e uso de medicações (PALOMO *et al.*, 2017).

As terapias ortopédicas e/ou fisioterapias são importantes no cuidado destes pacientes. Os objetivos do tratamento para pacientes com OI são redução do número de fraturas, prevenção de deformidades de membros e escoliose, diminuição da dor crônica e melhora da mobilidade e da capacidade funcional (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Segundo Palomo *et al.* (2017), indivíduos com forma leve exigem restrições sutis, como evitar esportes de contato, e a terapia ortopédica é reservada ao tratamento de fraturas. Já aqueles com forma moderada a grave demandam reabilitação e intervenções ortopédicas não apenas em fraturas agudas, mas também para tratar de mobilidade reduzida, deformidades de ossos longos e escoliose. Ainda, as formas graves podem necessitar de uma reabilitação física devido às deformidades e/ou períodos de mobilização em consequência de múltiplas fraturas e cirurgias de correções (TREJO & RAUCH, 2016).

Apesar de não estar bem estabelecida a dose necessária de ingestão de vitamina D para paciente com OI, sua ingestão é fortemente recomendada, assim como fontes de cálcio ou sua reposição (ZAMBRANO *et al.*, 2014; SARAFF & HÖGLER, 2015; TAUER *et al.*, 2019). O uso de bisfosfonatos é o tratamento medicamentoso mais utilizado nos casos de OI e seu uso tem sido foco de muitos estudos. Estes, demonstram que o tratamento com bisfosfonatos aumenta a DMO em indivíduos com OI (TREJO & RAUCH, 2016; BIGGIN & MUNNS, 2017; SIMM, *et al.*, 2018) e diminui a incidência de fraturas (RIJKS, *et al.*, 2015; PINHEIRO *et al.*, 2020). No entanto é necessário que se desenvolvam estudos direcionados para avaliar o uso dos bisfosfonatos em outros desfechos com indivíduos com OI (TAUER *et al.*, 2019).

2.1.5. Características clínicas da OI não esqueléticas

2.1.5.1 Alterações dentárias e craniofaciais

Anormalidades dentárias como dentinogênese imperfeita (DI), desordem hereditária na formação da dentina que atinge tanto os dentes decíduos, quanto os permanentes é comum em OI (Figura 3). Outras alterações como agenesia dentária, dentes ectópicos e má oclusão dentária também podem ser frequentemente encontradas na OI e são mais prevalentes nos tipos graves da doença (FAN *et al.*, 2018). Essas anormalidades estão associadas a limitações funcionais e impactam na qualidade de vida (NAJIRAD *et al.*, 2018; MARÇAL *et al.*, 2019; MAROM *et al.*, 2020).



Figura 3 – Dentinogênese imperfeita

Fonte: Silva & Azevedo (2011)

O desenvolvimento atípico das estruturas craniofaciais foi documentado em todos os tipos de OI. Taue *et al.*, (2019) em seu estudo com indivíduos com

OI, geralmente de forma grave, verificaram que 75% dos participantes relataram que problemas dentários e craniofaciais impactaram sua qualidade de vida. Um estudo recente usando imagens 3D via tomografia computadorizada de feixe cônico em pacientes com OI moderada a grave revelou hipoplasia da face inferior com retrusão maxilar e prognatismo mandibular. Além disso, os achados do estudo incluíram desvio do septo nasal e alteração do ângulo da base do crânio, estas características podem afetar as vias aéreas, contribuindo para complicações como apneia do sono, e devem ser consideradas no planejamento do tratamento ortodôntico (REZNIKOV *et al.*, 2018).

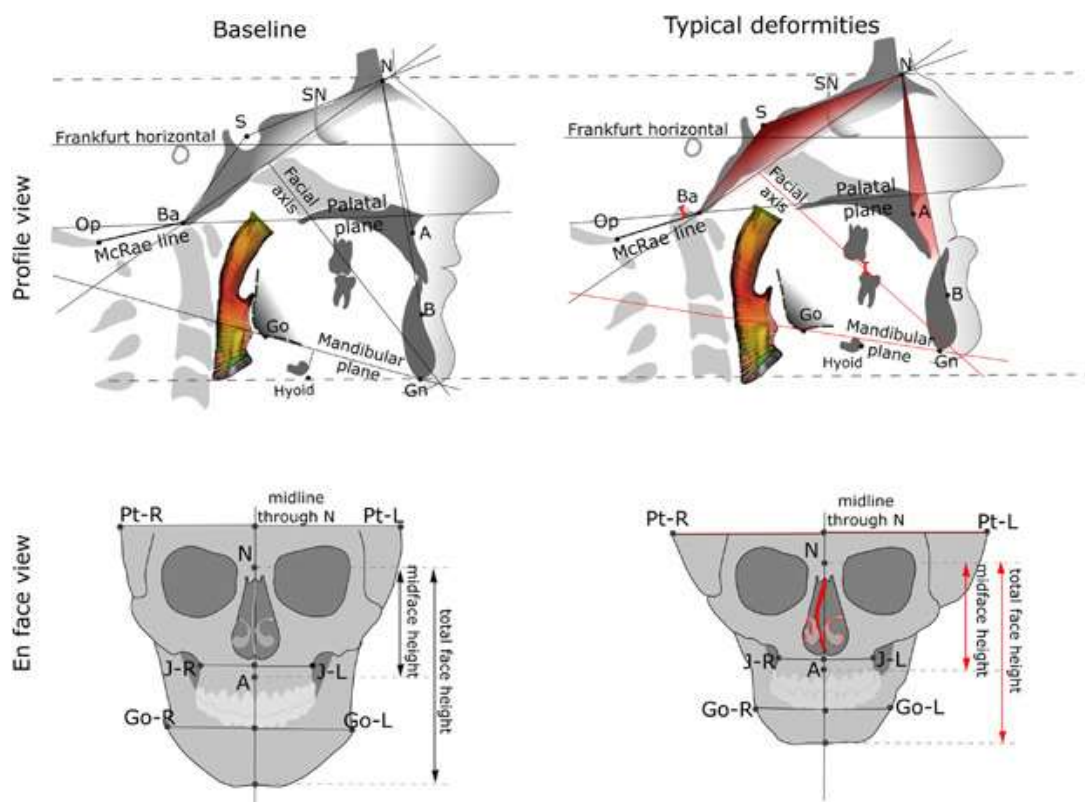


Figura 4 – Ilustração de parâmetros craniofaciais normais e do padrão típico de deformação craniofacial observado na OI grave.

Fonte: Reznikov *et al.* (2018)

2.1.5.2 Fraqueza muscular

Anormalidades musculares também podem resultar da mobilidade limitada dos pacientes, historicamente, os pacientes com OI relatam fraqueza muscular, fadiga fácil e diminuição da capacidade de exercício (TAKKENM *et al.*, 2004). A função muscular tem sido investigada, principalmente em OI tipos I e IV, estudos descrevem diminuição do tamanho do músculo na OI tipo I e déficits na força e função muscular em ambas (VEILLEUX *et al.*, 2017; PHILLIPS & JEONG, 2018).

Brizola *et al.* (2014) reportam em seu estudo que a força muscular estava relacionada diretamente com o nível de deambulação e inversamente com a idade de aquisição da marcha e presença de deformidades ósseas em todos os tipos de OI. Para Veilleux *et al.* (2017) a avaliação é tecnicamente desafiadora em pacientes com OI moderada a grave, mas a função muscular anormal se correlacionou com a gravidade do fenótipo esquelético.

2.1.5.3 Função pulmonar

A diminuição da função respiratória é outra manifestação extra-esquelética da OI e é uma das principais causas de mortalidade, embora seja pouco compreendida (FOLKESTAD *et al.*, 2016). Sandhaus (2014), aponta que a função respiratória é restrita devido a anormalidades esqueléticas que afetam a parede torácica, incluindo fraturas de costelas e de vertebrae e baixa estatura, causando restrição do diafragma. Essas anormalidades esqueléticas podem, em última análise, reduzir a ventilação alveolar por causa da compressão pulmonar, tosse ineficaz, baixa depuração de secreções, doenças das vias aéreas, como asma e apneia do sono, e levar a baixa taxa de oxigênio no sangue.

No entanto, outros estudos divergem do exposto, considerando o fato de que pacientes com formas mais leves de OI sem malformações graves da cavidade torácica ainda apresentam maior risco de morte por complicações

respiratórias (McALLION & PATERSON, 1996; WIDMANN *et al.*, 1999; FOLKESTAD *et al.*, 2016; MAROM *et al.*, 2020).

2.1.5.4 Esclera azulada-acinzentada

Em decorrência a alteração do colágeno tipo I em indivíduos com OI a esclera é geralmente fina. A coloração da esclera permite distinguir dois amplos grupos de pacientes. Sujeitos com tipo OI tipo I apresentam esclera distintamente azul, que permanece intensamente azul ao longo da vida, enquanto os pacientes do tipo IV apresentam esclera acinzentada (SILENCE *et al.*, 1979).



Figura 5 – Esclera azul-acinzentada

Fonte: Liu *et al.*, (2007)

2.1.5.5 Perda auditiva na OI

A saúde auditiva de indivíduos com OI tem sido investigada. Há descrito na literatura que alterações auditivas nesta população são frequentes. Otavio *et al.* (2019), evidenciaram, a partir de revisão sistemática, que a perda auditiva na população com OI inicia, geralmente, por volta da segunda década de vida, sendo inicialmente do tipo condutiva, evoluindo para o tipo mista e finalmente neurossensorial.

Garretsen (1997), afirma que a perda auditiva condutiva na OI é mais frequente em indivíduos jovens do que em indivíduos mais velhos nos quais a perda neurossensorial é a predominante. Outros estudos corroboram este achado, afirmando que a prevalência e a magnitude do comprometimento auditivo aumentam com o passar do tempo (SHAPIRO *et al.*, 1982; PEDERSEN, 1984; STEWART & O'REILLY 1989; KUURILA *et al.*, 2000). Carré *et al.* (2019) evidenciaram também que a prevalência aumentou com a idade, mas após os 50 anos o aumento foi leve e raramente se tornou total.

Quanto à presença e à configuração da perda auditiva, geralmente era bilateral (em ambas as orelhas), mas não necessariamente simétrica. Não houve correlações entre o tipo de mutação (*COL1A1* ou *COL1A2*), prevalência, tipo ou gravidade da perda auditiva ou idade de início dos sintomas, mas houve variabilidade intrafamiliar. A prevalência de perda auditiva está relacionada com o tipo de OI: maior no tipo I e menor no tipo IV (Carré *et al.*, 2019).

Acredita-se que as perdas auditivas sejam ocasionadas pelas respostas às mudanças estruturais dos ossículos; microfraturas do martelo, fragilidade do processo longo da bigorna, fratura, reabsorção das cruras do estribo e fixação da platina (NADOL & MERCHANT, 1993; IMANI *et al.*, 2003). Para os adultos, os déficits auditivos são muito semelhantes aos encontrados na otosclerose (MARINI & DANG, 2020).

Para Cruz *et al.* (2002), a otosclerose, doença inflamatória crônica limitada ao osso temporal, ocorre em associação com a OI. Entretanto, há uma independência histológica entre essas duas desordens, que foi claramente demonstrada por Nager (1984). Quando ocorre essa associação, a otosclerose parece ter uma natureza mais agressiva do que quando está isolada. A

diminuição da acuidade auditiva decorrente da otosclerose é do tipo condutiva, inicia-se geralmente entre a segunda ou terceira década de vida, e tem caráter gradual e progressivo. Quanto ao acometimento da orelha interna ainda não há elucidações concretas, porém, alterações da cápsula ótica justificam possível desorganização estrutural do labirinto membranoso, especialmente da estria vascular, ototoxicidade enzimática e, eventualmente, compressão (SCHUKNECK, 1993).

Uma significativa parcela de indivíduos que apresentam perda auditiva não reconhece sua presença. Kuurila *et al.* (2002) alertam para a necessidade de monitoramento auditivo, recomendam o intervalo de três anos entre audiometrias de monitoramento. Outro estudo aborda a necessidade de o monitoramento auditivo incluir além do exame de audiometria, o teste de timpanometria, para que se possa acompanhar estes indivíduos com dados audiológicos mais detalhados. Visto que seus achados alertam que indivíduos sem perda auditiva já apresentam componente condutivo. O exame de audiometria e timpanometria seria um formato de bateria mínima de exames (OTAVIO, *et al.*, 2020).

A perda auditiva é definida na literatura como um dos fatores causadores de zumbido, este sintoma já foi mencionado em estudos de caso (KOCHER & SHAPIRO, 1998; KUURILA *et al.*, 2002, 2003; ELIOTT *et al.*, 2003; LIMA & HASSAN, 2019) e identificado na prática clínica durante os atendimentos ambulatoriais de pacientes com OI no HCPA. Assim, no capítulo a seguir abordaremos de forma mais detalhada o zumbido.

2.2 ZUMBIDO

Como abordado na introdução, o zumbido é um sintoma multifatorial, caracterizado pela percepção de um som sem que haja uma fonte sonora externa. Recentemente, o zumbido foi definido como uma sensação auditiva que pode impactar negativamente na qualidade de vida (NOREÑA *et al.*, 2021). Este

sintoma é bastante frequente na prática clínica fonoaudiológica e otorrinolaringológica. Devido ao seu caráter multifatorial, o zumbido é de difícil tratamento, sendo suas principais causas as alterações otológicas, cardiovasculares, metabólicas, neurológicas, farmacológicas, odontogênicas ou psiquiátricas e, possivelmente, a ingestão de drogas, cafeína, nicotina e álcool (MELO *et al.*, 2012; GEOCZE *et al.*, 2013; ARIZOLA & TEIXEIRA, 2014).

2.2.1 Classificação do zumbido

A primeira classificação do zumbido foi proposta em 1683 por Du Verney. Esta classificação divide os casos em cerebrais e otológicos. Atualmente a classificação mais comumente utilizada é a que separa o zumbido em auditivos ou para-auditivos, sendo os para-auditivos sons realmente existentes gerados por estruturas musculares e vasculares percebidas pela cóclea; e os auditivos aqueles que podem ser gerados por alterações nas vias auditivas centrais, cóclea ou orelhas médias e externas (Figura 6) (FIGUEIREDO & AZEVEDO, 2013).

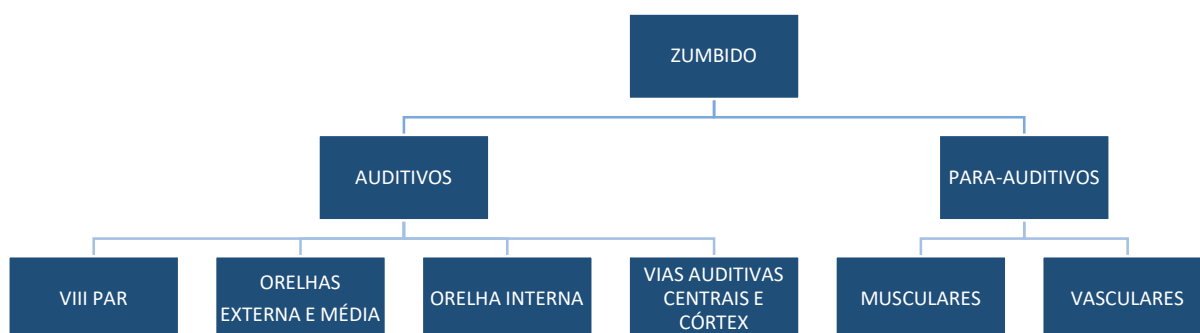


Figura 6 – Classificação do zumbido em auditivos e para-auditivos

Fonte: Adaptado de Figueiredo & Azevedo (2013)

O zumbido pode ser classificado de outras formas, considerando outros aspectos. Pode-se classificar quanto a localização do zumbido: bilateral, quando percebido em ambas as orelhas, unilateral, percebido somente em uma das orelhas e, ainda, na cabeça. A percepção do zumbido pelo indivíduo, pode ser súbita ou gradativa e este ser classificado como agudo, quando transitório e/ou de curta duração ou crônico quando sua duração é superior a seis meses (ROCHA, 2014). Ainda, é possível classificar o sintoma quanto a sua manifestação, em subjetivo ou objetivo. Subjetivo quando é percebido somente pelo indivíduo e objetivo quando é audível por outra pessoa (CHUNG & LEE, 2003; ROSA *et al.*, 2012).

2.2.2 Causas do zumbido

O zumbido pode ter múltiplas causas, por isso, a história e dados clínicos do indivíduo devem ser minuciosamente investigados pelos profissionais. No entanto, pelo caráter multifatorial nem sempre é possível definir a causa. No Quadro 1 serão apresentadas as principais causas de zumbido subjetivo e objetivo.

Quadro 1 – Principais causas de zumbido subjetivo e objetivo

ZUMBIDO SUBJETIVO	ZUMBIDO OBJETIVO
Otológico: perda auditiva, doença de Ménière, neuroma acústico	Vasculares: sopro arterial, zumbido venoso, malformação arteriovenosa, tumores vasculares
Medicamentos ou substâncias ototóxicas	Neurológico: Palatomioclonia, espasmo muscular estapediano idiopático
Neurológico: esclerose múltipla, traumatismo craniano	Trompa de Eustáquio patulous
Metabólico: distúrbio da tireoide, hiperlipidemia, deficiência de vitamina B ₁₂	
Psicogênica: depressão, ansiedade, fibromialgia	

Fonte: Adaptado de Crummer & Hassan, 2004

Medicamentos ou substâncias ototóxicas também são causas comuns de zumbido bilateral. Quase todos os principais grupos de medicamentos incluem um ou mais compostos com propriedades ototóxicas. Estudos apontam grupos de medicamentos que podem causar zumbido como analgésicos (aspirina e anti-inflamatórios não esteroides), antibióticos (aminoglicosídeos, cloranfenicol, eritromicina, tetraciclina e vancomicina), quimioterápicos (bleomicina, cisplatina, mecloretamina, metotrexato e vincristina), diuréticos (bumetanida, ácido etacrínico e furosemida), cloroquina e antidepressivos. Algumas substâncias também são consideradas ototóxicas, como metais pesados (mercúrio, chumbo) e quinina (BRECHTELSBAUER, 1990; SCHLEUNING, 1991; WEBER & KLEIN, 1999; CRUMMER & HASSAN, 2004).

2.2.3 Epidemiologia do zumbido

Estima-se que mais de 28 milhões de indivíduos no Brasil apresentem zumbido (ROSA *et al.*, 2012). Entretanto, somente um único estudo avaliando a prevalência de zumbido foi realizado no Brasil, na cidade de São Paulo e verificou prevalência de 22% (OITICICA & BITAR, 2015). Estudos realizados em outros países apresentaram prevalência de zumbido entre 4,6 e 30% (QUARANTA *et al.*, 1996; SINDHUSAKE *et al.*, 2003; JALESSI *et al.*, 2013; KHEDR *et al.*, 2010; PARK & MOON, 2014; BHATT *et al.*, 2018).

O zumbido parece afetar homens e mulheres em proporções iguais, é mais prevalente entre 40 e 70 anos e ocasionalmente afeta crianças (FORTUNE *et al.*, 1999). No entanto, a literatura diverge e há estudos que apresentam diferença entre os sexos (OITICICA & BITTAR, 2015). O zumbido pode surgir em todas as etapas da vida. Para Heller (2003) a prevalência de zumbido aumenta com a idade, e isso não parece ser influenciado pela exposição ao

ruído. O estudo de Chung *et al.* (2009) com trabalhadores expostos ao ruído, corrobora com estes achados.

Na população infantil com audição normal a prevalência de zumbido foi relatada entre 6% e 36% (MILLS *et al.*, 1986; NODAR, 1972; HOLGERS, 1999; BARTNIK *et al.*, 2011). Crianças com perda auditiva apresentam prevalência de zumbido de 55% (NODAR & LEZAK, 1984). Graham e Butler (1984), relatam prevalência 66% em crianças com perda auditiva leve a moderada e 29% para aquelas com perda auditiva severa a profunda. Comparando crianças com perda auditiva condutiva e neurossensorial, verifica-se prevalência de zumbido de 43,9% e 29,5%, respectivamente (MILLS & CHERRY, 1984). A associação entre zumbido e perda auditiva é estudada também na população adulta. Foi descrito na literatura que de 85 a 96% dos pacientes com zumbido apresentam algum grau de perda auditiva, enquanto apenas 8 a 10% apresentam limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade (REED, 1960; SHEA & EMMETT, 1981; ANTONELLI *et al.*, 1987; BARNEA *et al.*, 1990; FOWLER, 1994; SANCHEZ & FERRARI, 2002).

2.2.4 Mecanismos do zumbido

O mecanismo de produção do zumbido segue sendo investigado, pois ainda não foi totalmente compreendido. O sintoma pode estar associado a uma lesão em qualquer ponto ao longo da via auditiva. Alguns exemplos das principais teorias incluem: células ciliadas da cóclea lesionadas que descarregam repetidamente e estimulam as fibras do nervo auditivo em um ciclo contínuo; atividade espontânea em fibras do nervo auditivo individual; hiperatividade dos núcleos auditivos no tronco cerebral; lesão coclear resultando em uma redução na atividade supressora usual do córtex auditivo central na atividade do nervo auditivo periférico (FORTUNE, 1999; RICHARD, 2004).

A interação dinâmica de alguns centros do sistema nervoso central (SNC), incluindo vias auditivas e não auditivas, especialmente o sistema límbico e o sistema nervoso autônomo, resultaria no desencadeamento de associações emocionais negativas e as reações de incômodo referidas pelos indivíduos com zumbido (JASTREBOFF, 1990; ROSA *et al.*, 2012).

Para Jastreboff (1990) o processo que leva o indivíduo a se incomodar com o zumbido possui três fases: geração, detecção e percepção. A geração ocorre especialmente nas vias auditivas periféricas (disfunção coclear ou do nervo auditivo); a detecção ocorre nos centros subcorticiais e a percepção no córtex auditivo. A partir das áreas ativadas no SNC e áreas negativas, a depender do impacto do zumbido no indivíduo, o incômodo do paciente pode aumentar (ONISHI *et al.*, 2017).

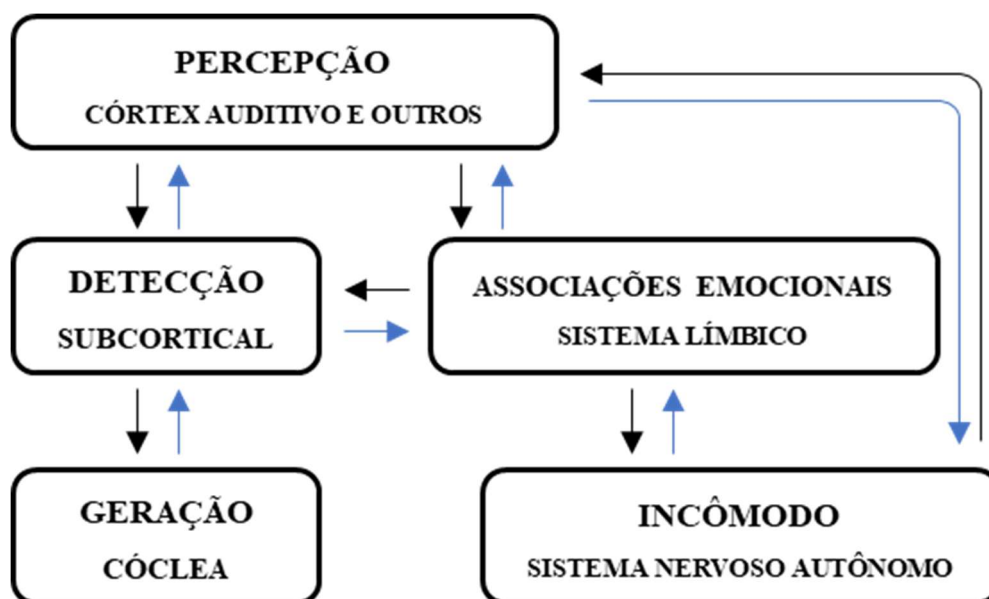


Figura 7 – Diagrama esquemático do modelo neurofisiológico

Fonte: Jastreboff (1990)

2.2.5 Impacto do zumbido

Um dos maiores prejuízos causados pelo zumbido é a piora da qualidade de vida. Estudos descrevem que o sintoma prejudica comportamentos como concentração, emoção, audição e sono (TYLER *et al.*, 2006; MOFFAT *et al.*, 2009). Sua presença pode ser associada a falhas no raciocínio, memória e na concentração dos indivíduos, podendo assim, prejudicar as atividades de lazer, o repouso, a comunicação, o ambiente social e doméstico, repercutindo na esfera psíquica, provocando irritação, ansiedade, depressão e insônia, interferindo diretamente na qualidade de vida. Além disso, em casos extremos é apontado como preceptor de suicídio (SANCHEZ *et al.*, 1997; CARDOSO *et al.*, 2014).

Para Teixeira *et al.* (2016) o incômodo do zumbido varia de indivíduo para indivíduo e o seu impacto na qualidade de vida tem efeito variável e individual. Não há relação exclusiva entre a etiologia do zumbido e seu incômodo, os processos cognitivos e comportamentais possuem papel importante no desenvolvimento e manutenção do sofrimento relacionado ao som ouvido, começando com pensamentos negativos sobre o mesmo (MIRANDA *et al.*, 2017).

2.2.6 Avaliação do indivíduo com zumbido

A avaliação mínima do indivíduo com queixa de zumbido compreende a avaliação otorrinolaringológica e fonoaudiológica. Uma anamnese detalhada com a história pregressa e hábitos de vida do indivíduo é essencial. A avaliação audiológica do zumbido envolve: meatoscopia, audiometria tonal com pesquisa de altas frequências, principalmente nos casos em que a pesquisa até 8KHz esteja dentro dos padrões de normalidade, audiometria vocal, pesquisa de limiar de desconforto (LDL), medidas de imitância acústica, emissões otoacústicas, audiometria eletrofisiológica e acufenometria (MITCHELL *et al.*, 2003; PADILHA, 2006).

O objetivo da avaliação é detectar se há presença de perda auditiva e seu grau, detectar o tipo de perda auditiva e verificar a presença de alterações em vias aferentes ou eferentes. As características do zumbido também são avaliadas, com relação ao *pitch* (frequência) e *loudness* (intensidade) a partir da acufenometria. O incomodo e impacto do zumbido é avaliado a partir de escalas e questionários desenvolvidos com este propósito. A Escala Análoga Visual (EVA) e Tinnitus Handicap Inventory (THI) (NEWMAN *et al.*, 1996) são os instrumentos mais consolidados na prática clínica no país. O THI foi o primeiro questionário para avaliação do zumbido traduzido e validado para o português brasileiro, permitindo avaliar os aspectos físicos, mentais e emocionais através de domínios específicos (SCHMIDT *et al.*, 2006).

2.2.7 Zumbido na OI

A presença de zumbido é citada em estudos de caso em pacientes com OI. No entanto, não são explorados detalhes sobre o sintoma e suas possíveis causas (KOCHER & SHAPIRO, 1998; KUURILA *et al.*, 2002, 2003; ELIOTT *et al.*, 2003; LIMA & HASSAN, 2019). Por tanto, há uma lacuna na literatura de estudos com foco na avaliação e caracterização do zumbido nesta população.

A literatura disponível sobre OI e audição demonstra que a perda auditiva é bastante frequente nesta população. Como discutido anteriormente, o zumbido é multifatorial e sabe-se que a causa mais comum é a perda auditiva (MELO *et al.*, 2012; GEOCZE *et al.*, 2013; ARIZOLA & TEIXEIRA, 2014) Alguns pacientes com OI durante os atendimentos ambulatoriais realizados por pesquisadores do HCPA relataram a presença do zumbido. Assim, este estudo busca através de seus objetivos diminuir a lacuna e aprofundar os estudos sobre saúde auditiva nesta população.

3 JUSTIFICATIVA

O presente estudo justifica-se pelo seu ineditismo, pois não foi encontrado disponível na literatura consultada, segundo pesquisa no *PubMed* e *Lilacs* em março 2022, estudos que apresentem a descrição e/ou prevalência do zumbido na população com diagnóstico de OI. O cotidiano de quem convive com uma doença genética e crônica é bastante complexo, demanda empenho e uma reorganização familiar. Um indivíduo com OI convive com diversos aspectos que impactam significativamente a sua qualidade de vida (MAROM *et al.*, 2020). Assim, torna-se imprescindível estudar este sintoma em indivíduos que convivem com outras manifestações clínicas que acarretam prejuízos na sua qualidade de vida, visto que há evidências científicas de que o zumbido impacta negativamente o cotidiano de acometidos.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste estudo foi verificar a prevalência do zumbido em indivíduos adolescentes e adultos brasileiros com diagnóstico de OI e possível relação entre faixa etária, sexo, tipo de OI, perda auditiva, uso de bisfosfonatos e presença de outras condições crônicas. Avaliar o impacto do zumbido na qualidade de vida dos indivíduos com OI.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as principais características do zumbido nessa população;
- Verificar a associação do zumbido com as variáveis sexo, idade, tipo de OI, uso de bisfosfonato e outras condições crônicas;
- Identificar o impacto do zumbido na qualidade de vida em indivíduos com diagnóstico de OI.

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo transversal, observacional e descritivo.

5.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A amostra do estudo foi composta por adolescentes e adultos brasileiros de ambos os sexos, com diagnóstico de OI, com ou sem relato de zumbido.

5.2.1 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos na amostra indivíduos com idade mínima de 12 anos com diagnóstico de OI e com acesso à *internet*. Foram excluídos da amostra indivíduos que não compreenderam o preenchimento de formulários *online* ou que preencheram de forma incorreta.

5.2.2 Protocolo para a coleta de dados

Um questionário direcionado aos indivíduos com OI foi desenvolvido pelos pesquisadores (ANEXO A) e inserido na plataforma *Google Forms*. O questionário abordou questões sociodemográficas e clínicas como: idade, sexo,

raça/cor, estado, escolaridade, ocupação, centro especializado em que é atendido, tipo de OI, manifestações clínicas presentes e medicamentos em uso. Os participantes que confirmaram a presença do zumbido tiveram ativado o direcionamento para a versão digitalizada do questionário Tinnitus Handicap Inventory (THI) (ANEXO B) elaborado por Newman *et al.* (1996), traduzido e validado para o português brasileiro por Schmidt *et al.* (2006).

O THI é um questionário amplamente utilizado na prática clínica para verificar o incômodo causado pelo zumbido e sua repercussão na qualidade de vida. O THI é composto por 25 questões com três opções de resposta para cada uma das questões, pontuadas da seguinte maneira: para as respostas sim (4 pontos), às vezes (2 pontos) e não (nenhum ponto). O escore varia de 0 a 100 e quanto maior o escore, maior é a repercussão do sintoma na qualidade de vida do indivíduo, sendo desprezível (0-16), leve (18-36), moderado (38-56), severo (58-76) ou catastrófico (78-100) (Newman *et al.*, 1996).

A divulgação da pesquisa foi por meio do contato das pesquisadoras com os centros especializados em atendimento de pessoas com OI e instituições e organizações voltadas a população com OI via *e-mail* ou grupos e páginas na *internet*. Todos os contatos de divulgação foram acompanhados pelo Convite para Participar da Pesquisa (ANEXO C) que convida e apresenta brevemente a pesquisa e direciona o leitor para o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para adultos (ANEXO D) ou responsáveis (ANEXO E) e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (ANEXO F) através de um *link*, nos casos de divulgação em páginas na *internet* foi utilizado um *folder* (ANEXO G). Após assinalado o TCLE pelos adultos e responsáveis e o TALE pelos menores de idade, ocorreu o direcionamento para o questionário da pesquisa.

5.2.3 Cálculo amostral

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado no programa WinPEPI (Programs for Epidemiologists for Windows) versão 11.65 e baseado nos estudos de Ogawa (2013) e Rosa *et al.* (2012). Considerando um nível de confiança de 95%, uma prevalência de zumbido estimada em 15%, uma margem de erro estimada em 5% e uma população estimada em tratamento para a doença em 788 pacientes, obteve-se um total mínimo de 158 pacientes.

5.3 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo obedeceu ao que determina o Conselho Nacional da Saúde na Resolução 466/12, que versa sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e aprovado sob protocolo 40839720500005327.

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise dos resultados as variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão e as categóricas por frequências absolutas e relativas. A associação entre as variáveis categóricas foi avaliada pelo teste qui-quadrado de Pearson. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$) e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 28.0.

REFERÊNCIAS

ANTONELLI, A. R.; BELLOTO, R.; GRANDORI, F. Audiologic diagnosis of central versus eighth nerve and cochlear auditory impairment. **Audiology: official organ of the International Society of Audiology**, v. 26, n. 4, p. 209–226, 1987. <https://doi.org/10.3109/00206098709081550>

ARIZOLA, H. G. A.; TEIXEIRA, A. R. Impacto do zumbido em idosos praticantes e não praticantes de exercício físico. **ConScientiae Saúde**, v. 14, n. 1, p. 80–88, 2015.

BARBOSA-BUCK, C. O; ORIOLI, I. M.; DUTRA, M. G.; LOPEZ-CAMELO, J.; CASTILLA, E. E.; CAVALCANTI, D. P. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 158A, n. 5, p. 1038–1045, 2012. doi: 10.1002/ajmg.a.35246.

BARNEA, G; ATTIAS, J; GOLD, S.; SHAHAR, A. Tinnitus with normal hearing sensitivity: extended high-frequency audiometry and auditory-nerve brain-stem-evoked responses. **Audiology**, v. 29, p. 36–45, 1990.

BARTNIK, G.; STĘPIEŃ, A.; RAJ-KOZIAK, D.; FABIJAŃSKA, A.; NIEDZIAŁEK, I.; SKARŻYŃSKI, H. Troublesome tinnitus in children: epidemiology, audiological profile, and preliminary results of treatment. **International journal of pediatrics**, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/945356>.

BASEL, D.; STEINER, R.D. Osteogenesis imperfecta: recent findings shed new light on this once well-understood condition. **Genetics in Medicine**, v. 11, p. 375-385, 2009. doi:10.1097/GIM.0b013e3181a1ff7b

BHATT, J. M.; LIN, H. W.; BHATTACHARYYA, N. Prevalence, severity, exposures, and treatment patterns of tinnitus in the United States. **JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 142, n. 10, p. 959, 1 out. 2016.

BIGGIN, A.; ZHENG, L.; BRIODY, J. N., COOREY, C. P.; MUNNS, C. F. The long-term effects of switching from active intravenous bisphosphonate treatment to low-dose maintenance therapy in children with osteogenesis imperfecta. **Hormone research in pediatrics**, v. 83, n. 3, p. 183-189, 2015. doi: 10.1159/000369582.

BIGGIN, A.; MUNNS, C. F. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. **Current Osteoporosis Reports**, v. 12, n. 3, p. 279–288, 2014.

BONAFE, L. *et al.* Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 167, n. 12, p. 2869–2892, 2015.

BRECHTELSBAUER, D. A. Adult hearing loss. **Primary Care**, v. 17, p. 249-265, 1990.

BRIZOLA, E.; MATTOS, E.P.; FERRARI, J.; FREIRE, P.O.; GERMER, R.; LLERANA, J.C.; FÉLIX, T.M. Clinical and molecular characterization of osteogenesis imperfecta type V. **Molecular Syndromology**, v.6, n. 4. p.164-172, 2015. doi: 10.1159/000439506.

BRIZOLA, E.; ZAMBRANO, M. B.; PINHEIRO, B. S.; VANZ, A. P.; FÉLIX, T. M. Características clínicas e padrão de fraturas no momento do diagnóstico de osteogênese imperfeita em crianças. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 35, n. 2, p. 171–177, 2017.

BRIZOLA, E.; STAUB, A. L.; FÉLIX, T. M. Muscle strength, joint range of motion, and gait in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. **Pediatric physical therapy: the official publication of the Section on Pediatrics of the American Physical Therapy Association**, v. 26, n. 2, p. 245–252, 2014. <https://doi.org/10.1097/PEP.0000000000000042>

CARDOSO, N. A.; HOSHINO, A. C. H.; PEREZ, M. A.; BASTOS, W. R.; CARVALHO, D. P.; CÂMARA, V. M. Zumbido em uma população ribeirinha exposta ao metilmercúrio. **Audiology - Communication Research**, v. 19, n. 1, p. 40–44, 2014.

CARRÉ, F.; ACHARD, S.; ROUILLON, I.; PARODI, M.; LOUNDON, N. . Hearing impairment and osteogenesis imperfecta: literature review. **European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases**, v. 136, n. 5, p. 379–383, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2019.05.004>.

CHUNG, D. Y.; GANNON, R. P.; MASON, K. Factors affecting the prevalence of tinnitus. **Audiology: official organ of the International Society of Audiology**, v. 23, n. 5, p. 441–452, 2009. doi: <https://doi.org/10.3109/00206098409070084>.

CHUNG, J. H.; LEE, S. H. The pathophysiologic mechanism of tinnitus. **Hanyang Medical Reviews**, v. 36, n. 2, p. 81, 2016.

ELIOTT, D.; REZAI, K.A.; DASS, A. B.; LEWIS, J. Management of retinal detachment in osteogenesis imperfecta. **Archives of Ophthalmology**, v. 121, n. 7, p. 1062, 2003. doi:10.1001/archoph.121.7.1062.

CRUMMER, R. W.; HASSAN, G. A. Diagnostic approach to tinnitus. **American family physician**, v. 69, n. 1, 120–126, 2004.

ESMAILI, A. A.; RENTON, J. A review of tinnitus. **Australian Journal of General Practice**, v. 47, n. 4, p. 205–208, 2018.

FAN, F.; LI, N.; HUANG, S.; MA, J. A multidisciplinary approach to the functional and esthetic rehabilitation of dentinogenesis imperfecta type II: A clinical report. **The Journal of prosthetic dentistry**, v. 122, n.2, p. 95–103, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2018.10.028>

FIGUEIREDO, R. R.; AZEVEDO, A. A. Introdução, epidemiologia e classificações. In: FIGUEIREDO, R. R.; AZEVEDO, A. A. **Zumbido**, p. 1-15, Rio de Janeiro: Revinter, 2013.

FOLJESTAD, L. *et al.* Mortality and causes of death in patients with osteogenesis imperfecta: a register-based nationwide cohort study. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 31, p. 2159–2166, 2016. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2895>

FORIN, V. Ostéogénèse imparfaite. **La Presse Médicale**, v. 36, n. 12, p. 1787–1793, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2007.01.043>.

FORTUNE, D. S.; HAYNES, D. S.; HALL, J. W. Tinnitus. Current evaluation and management. **The Medical clinics of North America**, v. 83, n. 1, p. 153–162, 1999. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(05\)70094-8](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(05)70094-8).

FOWLER, E.P. Head noises in normal and in disordered ears: significance, measurement, differentiation and treatment. **Archives of Otolaryngology-head & Neck Surgery**, v. 39, p. 498-503, 1994.

GARRETSEN, A. J.; CREMERS, C. W.; HUYGÉN, P. L. Hearing loss (in nonoperated ears) in relation to age in osteogenesis imperfecta type I. **The Annals of otology, rhinology, and laryngology**, v. 106, n. 7, p. 575–582, 2013. <https://doi.org/10.1177/000348949710600709>

GEOCZE, L. *et al.* Systematic review on the evidences of an association between tinnitus and depression. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 79, n. 1, p. 106–111, jan. 2013

GRAHAM, J.; BUTLER, J. Tinnitus in children, **Journal of Laryngology and Otology**, v. 97, n. 9, p. 236–241, 1984.

HELLER, A. J. Classification and epidemiology of tinnitus. **Otolaryngologic clinics of North America**, v. 36, n. 2, p. 239–248. [https://doi.org/10.1016/s0030-6665\(02\)00160-3](https://doi.org/10.1016/s0030-6665(02)00160-3).

HOLGERS, K. M. Tinnitus in 7-year-old children. In **Proceedings of the 6th International Tinnitus Seminar**, p. 218–219, London, UK, 1999.

IMANI, P.; VIJAYASEKARAN, S.; LANNIGAN, F. Is it necessary to screen for hearing loss in the paediatric population with osteogenesis imperfecta? **Clinical Otolaryngology & Allied Sciences**, v. 28, n. 3, p. 199–202, 2003. [doi:10.1046/j.1365-2273.2003.00685.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2273.2003.00685.x).

JALESSI, M. *et al.* Tinnitus: an epidemiologic study in Iranian population. **Acta medica Iranica**, v. 51, n. 12, p. 886–891, 2013.

JASTREBOFF, P. J. Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. **Neuroscience Research**, v. 8, n. 4, p. 221–254, 1990.

KHEDR, E. M.; AHMED, M. A.; SHAWKY, O. A.; MOHAMED, E. S.; ATTAR, G. S. E.; MOHAMMAD, K. A. Epidemiological study of chronic tinnitus in assiut, Egypt. **Neuroepidemiology**, v. 35, n. 1, p. 45–52, 2010.

KOCHER, M. S.; SHAPIRO, F. Osteogenesis Imperfecta. **JAAOS - Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v. 6, n. 4, 1998.

KUURILA, K.; KAITILA, I.; JOHANSSON, R.; GRÉNMAN, R. Hearing loss in Finnish adults with osteogenesis imperfecta: A Nationwide Survey. **Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology**, v. 111, n. 10, p. 939–946, out. 2002.

KUURILA, K.; GRÉNMAN, R.; JOHANSSON, R.; KAITILA, I. Hearing loss in children with osteogenesis imperfecta. **European Journal of Pediatrics**, v. 159, n. 7, p. 515–519, 2000. <http://dx.doi.org/10.1007/s004310051322> PMID:10923226.

KUURILA, K. *et al.* Vestibular dysfunction in adult patients with osteogenesis imperfecta: Vestibular Dysfunction in OI. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 120A, n. 3, p. 350–358, 30 jul. 2003.

LIMA, L. C.; HASSAN, S. E. Relato de caso: Otosclerose em pacientes com osteogênese imperfeita. **Revista Corpus Hippocraticum**, v. 1, n. 1, 2019.

MACHADO, C. V.; PASTOR, I. M. O.; TELLES, P. D. S.; ROCHA, M. C. B. S. Osteogênese imperfeita associada à dentinogênese imperfeita: relato de caso. **Revista Faculdade de Odontologia da UPF**, v. 17, n. 3, p. 336–341, 2012.

MARÇAL, F. F. *et al.* Dental alterations on panoramic radiographs of patients with osteogenesis imperfecta in relation to clinical diagnosis, severity, and bisphosphonate regimen aspects: a STROBE-compliant case-control study. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 128, n. 6, p. 621–630, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.07.001>.

MARINI, J. C. *et al.* Osteogenesis imperfecta. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, n. 1, p. 17052, 21 dez. 2017.

MARINI, J. C.; DANG DO, A. N. Osteogenesis Imperfecta. In FEINGOLD, K. R. *et al.*, **Endotext. MDText.com**, 2020.

MAROM, R.; RABENHORST, B. M.; MORELLO, R. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies. **European Journal of Endocrinology**, v. 183, n. 4, p. R95-106, out. 2020.

McALLION, S.J.; PATERSON, C.R. Causes of death in osteogenesis imperfecta. **Journal of Clinical Pathology**, v. 49, p. 627-630, 1996.

MELO, J.; MENESES, C.; MARCHIORI, L. Prevalence of tinnitus in elderly individuals with and without history of occupational noise exposure. **International Archives of Otorhinolaryngology**, v. 16, n. 02, p. 222–225, abr. 2012.

MILLS, R. P.; ALBERT, D. M.; BRAIN, C. E. Tinnitus in childhood. **Clinical Otolaryngology and Allied Sciences**, v. 11, n. 6, p. 431–434, 1986.

MILLS, R. P.; CHERRY, J. R. Subjective tinnitus in children with otological disorders. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 7, n. 1, p. 21–27, 1984.

MIRANDA, A. C.; MARTINS, M. L.; FREITAS, T. M. M. W. C. A relação do zumbido com os transtornos psiquiátricos. In: ROSA, M. R. D.; MARTINS, M. L.; FERREIRA, T. N. M. **Multidisciplinaridade a favor do zumbido**. Pará de Minas, MG: VirtualBooks Editora, 2017.

MITCHELL, C.R.; VERNON, J.A.; CREEDON, T. A. Measuring tinnitus parameters: loudness, pitch and maskability. **Journal of the American Academy of Audiology**, v. 4, p. 139-151, 2003.

MOFFAT, G.; ADJOUT, K.; GALLEGOS, S.; THAI-VAN, H.; COLLET, L.; NOREÑA, A. J. Effects of hearing aid fitting on the perceptual characteristics of tinnitus. **Hearing research**, v. 254, n. 1-2, p. 82–91, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2009.04.016>.

MORTIER, G. R. *et al.* Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. **American journal of medical genetics**, v. 179, n. 12, p. 2393–2419, 2019. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61366>

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

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

NAJIRAD, M. *et al.* Oral health-related quality of life in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: cross-sectional study. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 13, n. 1, 187, 2018. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0935-y>

NODAR, R. H. Tinnitus aurium in school age children. **Journal of Auditory Research**, v. 12, p. 133–135, 1972.

NODAR, R. H. LEZAK, M. H. W. Paediatric tinnitus: a thesis revised, **Journal of Laryngology and Otology**, sup. 9, p. 234–235, 1984.

NOREÑA, A. J. *et al.* Chapter 21 - A contribution to the debate on tinnitus definition. In: LANGGUTH, B. *et al.* **Progress in Brain Research**, v. 262, p. 469-485, 2021. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2021.01.029>

NUSSBAUM, R. L.; McINNES R. R.; WILLARD, H. F. Book review: fertility and sterility. Editors: THOMPSON & THOMPSON, *Genetics in Medicine*, Sixth Edition. V. 77, n. 5, 2002.

OGAWA, K. **Associação brasileira de osteogenesis imperfecta. ABOI.** Disponível em: http://www.senado.leg.br/comissoes/CE/AP/AP20130424_KatiaOgawa.pdf. Acesso em: 14 out. 2020.

OITICICA, J.; BITTAR, R. S. M. Tinnitus prevalence in the city of São Paulo. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 81, n. 2, p. 167–176, 2015.

ONISHI, E. T. *et al.* Tinnitus and sound intolerance: evidence and experience of a Brazilian group. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, v. 84, n. 2, p. 135–149, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.12.002>

OTAVIO, A. C. DA C. *et al.* Alteração auditiva em osteogênese imperfeita: revisão sistemática de literatura. *Audiology - Communication Research*, v. 24, p. 2048, 2019.

OTAVIO, A. C. DA C. *et al.* Osteogenesis imperfecta and hearing loss: an analysis of patients attended at a benchmark treatment center in southern Brazil. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 277, n. 4, p. 1005–1012, abr. 2020.

PADILHA, C. B. **Zumbido: abordagem teórica.** Monografia (Especialização em fonoaudiologia) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, p. 43. 2006.

PALOMO, T.; VILAÇA, T.; LAZZARETTI-CASTRO, M. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, v. 24, n. 6, p. 381–388, 2017. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000367>

PARK, R. J.; MOON, J. D. Prevalence and risk factors of tinnitus: the Korean national health and nutrition examination survey 2010-2011, a cross-sectional study. **Clinical Otolaryngology**, v. 39, n. 2, p. 89–94, 2014.

PEDERSEN, U. Hearing loss in patients with osteogenesis imperfecta: a clinical and audiological study of 201 Patients, **Scandinavian Audiology**, v. 13, n. 2, p. 67-74, 1984. DOI: 10.3109/01050398409043042

PHILLIPS, C. L.; JEONG, Y. Osteogenesis imperfecta: muscle-bone interactions when bi-directionally compromised. **Current osteoporosis reports**, v. 16, n. 4, p. 478–489, 2018. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0456-6>.

QUARANTA, A.; ASSENNATO, G.; SALLUSTIO, V. Epidemiology of hearing problems among adults in Italy. **Scandinavian audiology. Supplementum**, v. 42, p. 9–13, 1996.

RAUCH, F.; GLORIEUX, F. H. Osteogenesis imperfecta. **The Lancet**, v. 363, n. 9418, p. 1377–1385, 2004.

REED, G. F. An audiometric study of two hundred cases of subjective tinnitus. **A.M.A. archives of otolaryngology**, v. 71, p. 84–94, 1960. <https://doi.org/10.1001/archotol.1960.03770010088009>.

REZNIKOV, N.; DAGDEVIREN, D.; TAMIMI, F.; GLORIEUX, F.; RAUCH, F.; RETROUVEY, J. M. Cone-beam computed tomography of osteogenesis imperfecta types III and IV: three-dimensional evaluation of craniofacial features and upper airways. **JBMR plus**, v. 3, n. 6, 2018. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10124>

RIOS, D.; VIEIRA, A. L. F.; MACHADO, M. A. A. M. Osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta: Associated disorders. **Quintessence Int**, v. 36, n. 9, p. 695–701, 2005.

ROCHA, A. V. **Gerador de som associado ao aconselhamento no tratamento do zumbido: avaliação da eficácia**. Dissertação de mestrado—Bauru, SP: Universidade de São Paulo, 2014.

ROSA, M. R. D. DA *et al.* Zumbido e ansiedade: uma revisão da literatura. **Revista CEFAC**, v. 14, n. 4, p. 742–754, 2012.

SANCHEZ, T. G. *et al.* Zumbido: Características e epidemiologia. Experiência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. **Arquivos Médicos do ABC**, v. 63, n. 3, p. 229–235, 1997.

SANCHEZ, T.; FERRARI, G.M.S. O controle do zumbido por meio de prótese auditiva: sugestões para otimização do uso. **Pró-Fono Revista de Atualização Científica**, v. 14, p. 111-118, 2002.

SANTILLI, C.; AKKARI, M.; WAISBERG, G.; JÚNIOR, J. O. C. B.; FERREIRA, W. M. Avaliação clínica, radiográfica e laboratorial de pacientes com

osteogênese imperfeita. **Revista Associação Médica Brasileira**, v. 51, n. 4, 2005. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302005000400018>.

SANTOS, T. V.; JÚNIOR, J. C. L.; RIBEIRO, C. T. M. A CIF-CJ para crianças e adolescentes com osteogênese imperfeita: a perspectiva de especialistas. **Acta Fisiátrica**, v. 22, n. 4, 2015. <https://doi.org/10.5935/0104-7795.20150037>.

SARAFF, V.; HÖGLER, W. Endocrinology and adolescence: osteoporosis in children: diagnosis and management. **European journal of endocrinology**, v. 173, n. 6, p. R185–R197, 2015. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0865>

SCHMIDT, L. P.; TEIXEIRA, V. N.; DALL'IGNEA, C.; DALLAGNOL, D.; SMITH, M. M. Adaptação para língua portuguesa do questionário Tinnitus Handicap Inventory: validade e reprodutibilidade. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 72, n. 6, <https://doi.org/10.1590/S0034-72992006000600012>.

SCHAPIRO, J. E. *et al.* Prenatal diagnosis of lethal perinatal osteogenesis imperfecta (OI Type II). **The Journal of Pediatrics**, v. 100, n. 1, p. 127-133, 1982. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(82\)80252-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(82)80252-7).

SILLENCE, D. O.; SENN, A.; DANKS, D. M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. **Journal of medical genetics**, v. 16, n. 2, p. 101–116. <https://doi.org/10.1136/jmg.16.2.101>.

SCHLEUNING, A. J. Management of the patient with tinnitus. **The Medical clinics of North America**, v. 75, n. 6, p. 1225–1237, 1991. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(16\)30383-2](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(16)30383-2).

SHEA, J. J.; EMMETT, J. R. The medical treatment of tinnitus. **The Journal of laryngology and otology**, sup. 4, p. 130–138, 1981.

SILLENCE D. O. Osteogenesis imperfecta: an expanding panorama of variants. **Clinical orthopaedics and related research**, v. 159, p. 11–25, 1981.

SINDHUSAKE, D.; MITCHELL, P.; NEWALL, P.; GOLDING, M.; ROCHTCHINA, E.; RUBIN, G. Prevalence and characteristics of tinnitus in older adults: the Blue Mountains Hearing Study. **International journal of audiology**, v. 42, n. 5, p. 289–294, 2003. <https://doi.org/10.3109/14992020309078348>.

STEWART, E.J.; O'Reilly, B.F. A Clinical and audiological investigation of osteogenesis imperfecta. **Clinical Otolaryngology & Allied Sciences**, v. 14, p. 509-514, 1989. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2273.1989.tb00414.x>.

STOLTZ, M. R.; DIETRICH, S. L.; MARSHALL, G. J. Osteogenesis imperfecta. Perspectives. **Clinical orthopaedics and related research**, v. 242, p. 120–136, 1989.

SUBRAMANIAN, S; VISWANATHAN, V. K. Osteogenesis imperfecta. **StatPearls [Internet]**, Treasure Island (FL), 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536957/>

TAKKEN, T.; TERLINGEN, H. C.; HELDERS, P. J.; PRUIJS, H.; VAN DER ENT, C. K.; ENGELBERT, R. H. Cardiopulmonary fitness and muscle strength in patients with osteogenesis imperfecta type I. **The Journal of pediatrics**, v. 145, n. 6, p. 813–818, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.08.003>.

TAUER, J. T.; ROBINSON, M. E.; RAUCH, F. Osteogenesis imperfecta: new perspectives from clinical and translational research. **JBMR plus**, v. 3, n. 8, 2016. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10174>.

TEIXEIRA, A. R. *et al.* Influência de fatores e hábitos pessoais na percepção do zumbido. **Revista CEFAC**, v. 18, n. 6, p. 1310–1315, 2016.

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, n. 3, p. 229-33, 2012.

TREJO, P.; RAUCH, F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents—new developments in diagnosis and treatment. **Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA**, v. 27, n. 12, p. 3427–3437, 2016. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3723-3>.

TYLER, R. S. Neurophysiological models, psychological models and treatments for tinnitus. In: TYLER, R. S. **Tinnitus Treatment: Clinical Protocols**. New York: Thieme Medical Publishers, p. 1-22, 2006.

VAN DIJK, F. S.; SILLENCE, D. O. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. **American journal of medical genetics**, v. 164A, n. 6, p. 1470–1481. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36545>.

VANZ, A. P. **Avaliação da qualidade de vida em cuidadores e pacientes com osteogênese imperfeita acompanhados no Centro de Referência em Osteogênese Imperfeita do Rio Grande do Sul**. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, p. 88. 2013.

VEILLEUX, L. N.; TREJO, P.; RAUCH, F. Muscle abnormalities in osteogenesis imperfecta. **Journal of musculoskeletal & neuronal interactions**, v. 17, n. 2, p. 1–7, 2017.

WEBER, P. C.; KLEIN, A. J. Hearing loss. **The Medical clinics of North America**, v. 83, n. 1, p. 125–137, 1999. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(05\)70092-4](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(05)70092-4).

WIDMANN, R. F.; BITAU, F. D.; LAPLAZA, F. J.; BURKE, S. W.; DIMAIO, M. F.; SCHNEIDER, R. Spinal deformity, pulmonary compromise, and quality of life in osteogenesis imperfecta. **Spine**, v. 24, n. 16, p. 1673–1678. <https://doi.org/10.1097/00007632-199908150-00008>.

ZAMBRANO, M. B.; BRIZOLA, E. S.; REFOSCO, L.; GIUGLIANI, R.; FÉLIX, T. M. Anthropometry, nutritional status, and dietary intake in pediatric patients with osteogenesis imperfecta. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 33, n. 1, p. 18–25, 2014. <https://doi.org/10.1080/07315724.2013.827065>.

ZARIPOVA, A. R.; KHUSAINOVA, R. I. Modern classification and molecular-genetic aspects of osteogenesis imperfecta. **Vavilovskii zhurnal genetiki i selektsii**, v. 24, n. 2, p. 219–227, 2020. <https://doi.org/10.18699/VJ20.614>.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando-se os resultados expostos neste estudo, podemos observar que o zumbido é mais uma característica clínica que pode estar presente em indivíduos com OI. A prevalência deste sintoma é maior do que na população em geral.

Por outro lado, verificou-se que o zumbido tem menor impacto na qualidade de vida dos indivíduos com OI comparados com a população em geral. Este dado pode estar ligado aos diversos aspectos clínicos com os quais o indivíduo com OI convive. No entanto, um menor impacto não significa que devemos negligenciar este sintoma na avaliação clínica. Recomenda-se incluir a investigação do sintoma na avaliação auditiva e avaliação do zumbido dos indivíduos que referirem tal sintoma.

Sugere-se estudo que investiguem de forma detalhada a possível relação de zumbido com o uso de bisfosfonatos e estudo de avaliação clínica do zumbido nessa população, que compreenda avaliação auditiva, para compreender mais as características e sua etiologia nesta população.

APÊNDICE A – Questionário de Dados Sociodemográficos e Clínicos

1- **Data de nascimento:** dd/mm/aaaa 2- **Sexo** () Feminino () Masculino

3- **Estado onde mora:** (opções) 4- **Cidade onde mora:**

5- **Estado onde nasceu:** (opções) 6- **Cidade onde nasceu:**

7- **Você se declara:** () Negro () Branco () Pardo () Amarelo () Indígena

8- **Qual a sua escolaridade:**

() Ensino Fundamental incompleto () Ensino Fundamental completo () Ensino médio incompleto () Ensino médio completo () Ensino superior incompleto () Ensino superior completo

9- **Qual a sua ocupação:** () Ocupação _____ () Não trabalho/Não se aplica

10- **Qual a renda familiar:** () Até meio salário mínimo () Entre meio e um salário mínimo () Entre um e dois salários mínimos () Entre dois e três salários mínimos () Entre três e cinco salários mínimos () Mais que cinco salários mínimos

11- **Tem o diagnóstico médico de OI:** () Sim () Não

12- **Em qual local você é atendido:** () Local: _____ () Não realizo acompanhamento

13- **Seu tipo de OI é:** () Tipo I () Tipo III () Tipo IV () Tipo V () Não sei informar

14- Algum dos seus familiares também possui diagnóstico de OI:

Sim Não

15- Quais alterações clínicas a seguir você possui:

Esclera azulada Perda auditiva escoliose dor crônica Nenhuma
Outra _____

16- Quais medicamentos você utiliza:

Alendronato Pamidronato Zolendronato Outro bisfosfonato Não
utilizo medicamentos

17- Qual das seguintes condições clínicas você apresenta:

Hipertensão

Diabetes

Outras _____

Não apresentou

18- Descreva os medicamentos em uso para as condições da questão anterior: _____ Não se aplica/Não utiliza

19- Você acha que escuta bem? Sim Não

20- Você já fez avaliação auditiva (audiometria)? Sim Não

21- Se já fez audiometria, qual foi o resultado? Audição normal Perda
auditiva nas duas orelhas Perda auditiva somente na orelha esquerda
Perda auditiva somente na orelha direita Não sei Não se aplica/não realizei
avaliação auditiva

22- Você tem zumbido? () Sim () Não

23- Você percebe seu zumbido () constantemente () raramente

21- Há quanto tempo você tem zumbido:

() menos de seis meses () menos de um ano () entre um e cinco anos ()
mais de cinco anos

24- Você percebe seu zumbido em: () Ambas as orelhas () Somente orelha
direita () Somente orelha esquerda () Na cabeça

25- Qual o tipo do seu zumbido/com o que parece? () chiado () apito ()
Outro_____

APÊNDICE B – Convite para Participar da Pesquisa

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que tem por objetivo verificar a prevalência do zumbido em pessoas com osteogênese imperfeita (OI).

Se você tem diagnóstico médico de OI e interesse em participar da pesquisa clique aqui [link para o questionário] e você será direcionado(a) para o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, documento que contém mais informações sobre a pesquisa. A participação na pesquisa será por meio de resposta a um questionário sobre dados sociodemográficos (sexo, idade, estado em que reside e outros) e clínicos (tipo de OI, manifestações clínicas que apresenta, se tem ou não zumbido).

Se após a leitura do Termo de Consentimento você decidir participar da pesquisa, responda à pergunta: Você concorda em participar da pesquisa? Ao responder Sim você será direcionado para o questionário. O tempo médio de resposta é de 15 minutos.

Agradecemos o seu tempo e atenção.

Equipe de pesquisa.

APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nº do projeto GPPG ou CAAE_____

Título do Projeto: Prevalência do zumbido em indivíduos brasileiros com osteogênese imperfeita

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é verificar a presença do zumbido em pessoas com osteogênese imperfeita (OI). Esta pesquisa está sendo realizada pelos serviços de Genética e de Fonoaudiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar o convite, sua participação na pesquisa envolverá responder um questionário eletrônico sobre dados do seu dia-a-dia e clínicos, com duração de em média 15 minutos.

O estudo é considerado de risco mínimo de quebra de confidencialidade por se tratar de um questionário eletrônico. O desconforto existente no estudo se refere ao tempo dispensado para a participação na pesquisa, previsto em 15 minutos.

Este estudo não trará benefício direto para você, entretanto, sua participação na pesquisa contribuirá na investigação de aspectos referentes a sintomas relacionados a OI e sua prevalência nesta população.

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 em relação a esta pesquisa ou a este Termo, antes de decidir participar você poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Têmis Maria Félix, pelo telefone (51) 33598011 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, *e-mail* cep@hcpa.edu.br ou no 2º andar do HCPA, sala 2229, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Você concorda em participar da pesquisa?

() Sim, concordo em participar da pesquisa.

APÊNDICE D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Responsável

Nº do projeto GPPG ou CAAE _____

Título do Projeto: Prevalência do zumbido em indivíduos brasileiros com osteogênese imperfeita

A criança ou adolescente pelo qual você é responsável está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é verificar a presença do zumbido em pessoas com osteogênese imperfeita (OI). Esta pesquisa está sendo realizada pelos serviços de Genética e de Fonoaudiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você autorizar, a participação na pesquisa envolverá responder um questionário eletrônico sobre dados do seu dia-a-dia e clínicos, com duração de em média 15 minutos.

O estudo é considerado de risco mínimo de quebra de confidencialidade por se tratar de um questionário eletrônico. O desconforto existente no estudo se refere ao tempo dispensado para a participação na pesquisa, previsto em 15 minutos.

Este estudo não trará benefício direto para a pessoa que você é responsável, entretanto, sua participação na pesquisa contribuirá na investigação de aspectos referentes a sintomas relacionados a OI e sua prevalência nesta população.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar, ou ainda, desistir da participação e retirar sua autorização, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que a pessoa a qual você é responsável recebe ou possa vir a receber na instituição.

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

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da participação na pesquisa, o participante 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 nome da pessoa a qual você é responsável não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas em relação a esta pesquisa ou a este Termo, antes de decidir participar você poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Têmis Maria Félix, pelo telefone (51) 33598011 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, *e-mail* cep@hcpa.edu.br ou no 2º andar do HCPA, sala 2229, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Você autoriza a participação na pesquisa?

() Sim, autorizo o indivíduo pelo qual sou responsável em participar da pesquisa.

APÊNDICE E – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido

Nº do projeto GPPG ou CAAE_____

Título do Projeto: Prevalência do zumbido em indivíduos brasileiros com osteogênese imperfeita

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é verificar a presença do zumbido em pessoas com osteogênese imperfeita (OI). Esta pesquisa está sendo realizada pelos serviços de Genética e de Fonoaudiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar o convite e seu responsável permitir sua participação na pesquisa, ela envolverá responder um questionário eletrônico sobre dados do seu dia-a-dia e clínicos, com duração de em média 15 minutos.

O estudo é considerado de risco mínimo de quebra de confidencialidade por se tratar de um questionário eletrônico. O desconforto existente no estudo se refere ao tempo dispensado para a participação na pesquisa, previsto em 15 minutos.

Este estudo não trará benefício direto para você, entretanto, sua participação na pesquisa contribuirá na investigação de aspectos referentes a sintomas relacionados a OI e sua prevalência nesta população.

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 assentimento, 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 em relação a esta pesquisa ou a este Termo, antes de decidir participar seu responsável poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Têmis Maria Félix, pelo telefone (51) 33598011 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, *e-mail* cep@hcpa.edu.br ou no 2º andar do HCPA, sala 2229, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Você concorda em participar da pesquisa?

() Sim, aceito participar da pesquisa.

APÊNDICE F – Folder de convite de participação

Osteogênese Imperfeita e Zumbido



Se você tem Osteogênese Imperfeita e 12 anos ou mais **PARTICIPE DA PESQUISA.**

Responda ao questionário no link abaixo:

ACESSE O
LINK OU LEIA
O QR CODE

[HTTPS://FORMS.GLE/OR8ZJHYTNUWRHJHI6](https://forms.gle/OR8ZJHYTNUWRHJHI6)



NOS AJUDE A AUMENTAR O
CONHECIMENTO SOBRE OI.

APOIE A CIÊNCIA!



ANEXO A – Questionário *Tinnitus Handicap Inventory* (THI) digitalizado

	SIM	AS VEZES	NÃO
01. Você tem dificuldade de concentração por causa do zumbido?			
02. A intensidade de seu zumbido faz com que seja difícil escutar os outros?			
03. O zumbido deixa você irritado(a)?			
04. O zumbido deixa você confuso(a)?			
05. O zumbido deixa você desesperado(a)?			
06. O zumbido incomoda muito você?			
07. Você tem dificuldade de dormir a noite por causa do zumbido?			
08. Você sente que não pode livrar-se do zumbido?			
09. O zumbido atrapalha sua vida social?			
10. Você se sente frustrado(a) por causa do zumbido?			
11. Por causa do zumbido você pensa que tem uma doença grave?			
12. Você tem dificuldade de aproveitar a vida por causa do zumbido?			
13. O zumbido interfere em seu trabalho ou suas responsabilidades?			
14. Por causa do zumbido você se sente frequentemente irritado(a)?			
15. O zumbido lhe atrapalha ler?			
16. O zumbido deixa você indisposto(a)?			
17. O zumbido traz problemas p/ seu relacionamento com familiares/amigos?			
18. Você tem dificuldade de tirar a atenção do zumbido e focar em outras coisas?			
19. Você sente que não tem controle sobre o seu zumbido?			
20. Você se sente cansado(a) por causa do zumbido?			
21. Você se sente deprimido(a) por causa do zumbido?			
22. O zumbido deixa você ansioso(a)?			
23. Você sente que não pode mais aguentar o seu zumbido?			
24. O zumbido piora quando você fica estressado(a)?			
25. O zumbido deixa você inseguro?			
