

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

ADRIANA LAYBAUER SILVEIRA UNCHALO

ESTUDO DA AUDIÇÃO EM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

Porto Alegre

2023

ADRIANA LAYBAUER SILVEIRA UNCHALO

ESTUDO DA AUDIÇÃO EM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

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

Orientadora: Profa. Dra. Têmis Maria Félix
Coorientadora: Profa. Dra. Adriane Ribeiro
Teixeira

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Unchalo, Adriana Laybauer Silveira
Estudo da Audição em Osteogênese Imperfeita /
Adriana Laybauer Silveira Unchalo. -- 2023.
107 f.
Orientadora: Têmis Maria Félix.

Coorientadora: Adriane Ribeiro Teixeira.

Tese (Doutorado) -- 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, 2023.

1. Osteogênese Imperfeita. 2. Audição. 3. Perda de Audição. 4. Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico. I. Félix, Têmis Maria, orient. II. Teixeira, Adriane Ribeiro, coorient. III. Título.

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

ADRIANA LAYBAUER SILVEIRA UNCHALO

ESTUDO DA AUDIÇÃO EM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

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

Orientadora: Professora Dra. Têmis Maria Félix

Coorientadora: Professora Dra. Adriane Ribeiro Teixeira

Porto Alegre, 30 de junho de 2023.

BANCA EXAMINADORA:

Professora Dra. Marcia Salgado Machado
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Professora Dra. Cristina Loureiro Chaves Soldera
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Dra. Liliane Todeschini de Souza
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof^a Dr^a. **Têmis Maria Félix** pela paciência durante a jornada, com quase dois anos de interrupção de coleta em virtude da pandemia. Agradeço por manter minha perseverança e estar sempre disposta a contribuir, orientar e incentivar. Sua orientação fez valer a pena todas as renúncias! Muito obrigada!!!!

À coorientadora Prof^a. Dr^a. **Adriane Ribeiro Teixeira** pelo apoio incondicional, pelo incentivo, carinho e amizade de sempre. Obrigada por aceitar estar presente em mais um percurso da minha vida profissional. Teus conselhos sempre me impulsionam!!!!

Ao meu esposo, **Fabiano de Oliveira Unchalo**, que reapareceu em vida durante a jornada deste trabalho e sempre foi um apoiador incansável. Tu fizeste com que as renúncias se tornassem mais leves, pois me fez sentir confiante e topou o desafio de sonhar os meus sonhos. Essa conquista é nossa!!!!

À equipe de pesquisadores em Osteogênese Imperfeita, **Liliane Todeschini de Souza, Annanda Pink Holtz, Sabrina Nunes Gonçalves, Arthur Cherem Netto Fernandes e Andressa Colares da Costa Otávio** que sempre torceram pelos resultados, conquistas e contribuições de cada etapa; cada um dentro de sua área de atuação, com o intuito de sempre aprofundar o conhecimento sobre este tema.

Ao meu pai, **Juarez Matos Silveira**, que de onde estiver, deve estar orgulhoso e festejando mais esta conquista. Te perder durante esta jornada foi um golpe duro, pena não estar aqui para assistir o final de mais este capítulo da minha vida.

À minha mãe, **Maria Elizabeth Laybauer**, pela vida e compreensão pela ausência de tantos momentos!

Ao meu tio, **Luciano Laybauer**, que sempre me incentivou nesta jornada do aprimoramento profissional, e principalmente, mostrou que não há idade para colhermos frutos de uma pós-graduação.

Aos meus tios, **Denise e Oscar Carlson** que sempre foram minha bússola, meu porto seguro; que sempre estiveram presentes para me orientar, acalantar e auxiliar a escolher os caminhos corretos a seguir pela vida. Vocês mantêm meu coração aquecido!

Aos meus padrinhos, **Clarimundo e Ainda Silveira** por me auxiliarem durante minha graduação e sempre apostarem em minha formação.

Aos **Professores** deste Programa de Pós-graduação, tão importantes na construção de mais esta jornada em minha vida.

Aos queridos **Residentes da Genética** que atendem no ambulatório de Osteogênese Imperfeita pelo auxílio no encaminhamento dos pacientes.

Aos **amigos**, pelas alegrias, tristezas e dores compartilhadas. Com a energia de vocês tudo o que tenho produzido na vida melhora.

Aos membros da banca examinadora, **Dr^a. Márcia Salgado Machado, Dr^a. Schüler Faccini, Dr^a. Cristina Loureiro Chaves Soldera, Dr^a. Liliane Todeschini de Souza e Dr^a. Cláudia Schweiger**, pela disponibilidade em participar e pelas primorosas contribuições ao trabalho. Sinto-me honrada de tê-las comigo neste momento tão importante em minha vida.

À querida **Ceres Andreia Vieira de Oliveira**, pela dedicação na análise dos dados estatísticos desde o início do estudo. Tens vários quartis de gratidão!!!

Aos **pacientes** que sempre demonstraram interesse em saber os objetivos de cada procedimento e tiveram paciência e disponibilidade em realizar toda a bateria de exames. A alegria de vocês manteve aquecida minha devoção ao estudo e a certeza de estar no caminho certo, fazendo o que mais amo!

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas,
mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra
alma humana.”

Carl Jung

RESUMO

Introdução: A Osteogênese imperfeita (OI) é uma doença hereditária rara caracterizada pela diminuição da densidade óssea devido a defeitos na biossíntese de colágeno tipo 1. A maioria dos casos de OI é causada por alterações nos genes *COL1A1* e *COL1A2*. A perda auditiva é uma manifestação extra-óssea comum, entretanto, sua prevalência, gravidade e correlação com o genótipo ainda é incerta.

Objetivos: Analisar a integridade do sistema auditivo periférico e central em pacientes com OI, estabelecendo a prevalência das alterações tanto na avaliação periférica quanto central e, correlacionando a frequência da perda auditiva conforme o tipo de alteração genética.

Métodos: Trata-se de um estudo transversal, descritivo, observacional, comparativo. Foram incluídos indivíduos com diagnóstico de OI e idade igual ou superior a 5 anos. Foram excluídos aqueles com cirurgia otológica prévia e/ou alterações de orelha média. Todos participantes realizaram a imitanciometria, audiometria tonal liminar por via aérea e óssea (ATL) e o potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE).

Resultados: No primeiro estudo a amostra foi composta por 143 participantes com mediana de idade de 18 anos. Foram avaliadas 286 orelhas e 51,7% delas apresentaram alteração auditiva. O comprometimento mais evidente foi a presença de componente condutivo (42,6%) seguido da perda auditiva mista (33,8%). Houve associação significativa com faixa etária ($p < 0,001$), sendo a maior prevalência de perda auditiva a partir dos 30 anos. No segundo estudo foram incluídos para análise 76 participantes com presença das ondas I, III e V em ambas orelhas no PEATE e mediana de idade de 15 anos. A perda auditiva foi confirmada por meio da ATL em 21 participantes (27,6%). No PEATE, 55,6% apresentaram alguma alteração. Na avaliação global, obteve-se associação significativa com a normalidade para as crianças e alteração para os adultos ($p = 0,006$). No terceiro estudo, a amostra foi composta por 94 pacientes com mediana de idade de 16 anos. 59 (62,8%) não tinham perda auditiva, 6 (6,4%) tinham perda unilateral e 29 (30,9%) perda bilateral. A perda auditiva foi associada à população adulta enquanto a normalidade na população das crianças ($p = 0,011$). Não foi observada associação significativa entre os genes *COL1A1* e *COL1A2* com o tipo de perda auditiva na orelha direita ($p = 0,290$) nem na orelha esquerda ($p = 0,477$). Na orelha direita houve associação estatisticamente significativa com a perda mista no defeito quantitativo e a presença de componente condutivo e perda condutiva no defeito qualitativo ($p < 0,001$). Na orelha esquerda houve associação estatisticamente significativa com a perda mista no defeito quantitativo e a perda condutiva no defeito qualitativo ($p = 0,004$).

Conclusão: Os resultados demonstram em todos estudos uma maior frequência de perda auditiva com o avanço da idade. Os indivíduos que não apresentavam perda auditiva manifestaram alteração nas respostas do PEATE, o que sugere que mesmo quando há normalidade na parte periférica a parte central já pode apresentar alteração. O defeito quantitativo apresentou uma maior correspondência com a perda auditiva mista e o qualitativo com a presença de componente condutivo e perda condutiva. Porém, faz-se necessário mais estudos sobre o tema para compreensão da perda auditiva nesta população.

Palavras-chave: Osteogênese Imperfeita. Audição. Perda Auditiva. Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Encefálico.

ABSTRACT

Introduction: Osteogenesis imperfecta (OI) is a rare hereditary disease characterized by decreased bone density due to defects in type 1 collagen biosynthesis. Most cases of OI are caused by alterations in the *COL1A1* and *COL1A2* genes. Hearing loss is a common extra-osseous manifestation, however, its prevalence, severity and correlation with the genotype are still uncertain. **Objectives:** To analyze the integrity of the peripheral and central auditory system in patients with OI, establishing the prevalence of changes in both peripheral and central assessments and correlating the frequency of hearing loss according to the type of genetic alteration. **Methods:** This is a cross-sectional, descriptive, observational, comparative study. Individuals diagnosed with OI and aged 5 years or older were included. Those with previous otological surgery and/or middle ear changes were excluded. All participants underwent immittance testing, air and bone conduction pure tone audiometry (ATL) and brainstem auditory evoked potential (BAEP). **Results:** In the first study, the sample consisted of 143 participants with a median age of 18 years. 286 ears were evaluated and 51.7% of them showed hearing changes. The most evident impairment was the presence of a conductive component (42.6%) followed by mixed hearing loss (33.8%). There was a significant association with age group ($p < 0.001$), with the highest prevalence of hearing loss starting at age 30. In the second study, 76 participants were included for analysis with the presence of waves I, III and V in both ears in the BAEP and a median age of 15 years. Hearing loss was confirmed using ATL in 21 participants (27.6%). In the BAEP, 55.6% showed some change. In the global assessment, a significant association was found with normality for children and changes for adults ($p = 0.006$). In the third study, the sample consisted of 94 patients with a median age of 16 years. 59 (62.8%) had no hearing loss, 6 (6.4%) had unilateral hearing loss and 29 (30.9%) had bilateral hearing loss. Hearing loss was associated with the adult population while normality was associated with the children's population ($p = 0.011$). No significant association was observed between the *COL1A1* and *COL1A2* genes with the type of hearing loss in the right ear ($p = 0.290$) or in the left ear ($p = 0.477$). In the right ear there was a statistically significant association with mixed loss in the quantitative defect and the presence of a conductive component and conductive loss in the qualitative defect ($p < 0.001$). In the left ear there was a statistically significant association with mixed loss in the quantitative defect and conductive loss in the qualitative defect ($p = 0.004$). **Conclusion:** The results demonstrate in all studies a greater frequency of hearing loss with advancing age. Individuals who did not have hearing loss showed changes in ABR responses, which suggests that even when there is normality in the peripheral part, the central part may already show changes. The quantitative defect showed a greater correspondence with mixed hearing loss and the qualitative defect with the presence of a conductive component and conductive loss. However, more studies on the topic are needed to understand hearing loss in this population.

Keywords: Osteogenesis Imperfecta. Hearing. Hearing Loss. Evoked Potentials Auditory Brain Stem.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Síntese do colágeno tipo 1.....	19
Figura 2 - Comparação didática entre os tipos de defeito.....	19
Figura 3 - Representação dos tipos clínicos de OI.....	21
Figura 4 - Audiômetro AC-40 dentro da cabina acústica.....	23
Figura 5 - Transdutores utilizados.....	24
Figura 6 – Audiograma.....	25
Figura 7 - Imitanciômetro Titan.....	25
Figura 8 - Esquema da sonda do equipamento posicionada no MAE.....	26
Figura 9 - Sonda posicionada no MAE.....	26
Figura 10 - Curva timpanométrica.....	27
Figura 11 - Ondas obtidas no PEATE.....	29
Figura 12 - Ilustração dos sítios geradores das ondas do PEATE.....	29
Figura 13 - Latências absolutas e interpícos.....	30
Figura 14 - Equipamento utilizado para o PEATE (Eclipse EP25).....	31
Figura 15 - Fone de inserção e <i>ear_{tip}</i> utilizado para colocação do fone no MAE do paciente.....	31
Figura 16 - Sistema internacional 10-20.....	32
Figura 17 - Fluxograma da coleta.....	40
Figura 18 - Classificação de curvas timpanométricas.....	43
Quadro 1 - Símbolos utilizados no audiograma.....	24
Quadro 2 - Parâmetros utilizados no protocolo do PEATE.....	39
Artigo 2	
Quadro 1 - Valores normativos considerados no PEATE.....	71

LISTA DE TABELAS

Revisão da Literatura

Tabela 1 – Classificação do tipo de perda auditiva.....	41
Tabela 2 – Classificação de grau de perda auditiva	41
Tabela 3 – Descrição dos tipos de curvas timpanométricas.....	43
Tabela 4 – Faixa de normalidade considerada para latência.....	44

Artigo 1

Tabela 1 - Caracterização da amostra.....	57
Tabela 2 - Resultado audiométrico encontrado.....	57
Tabela 3 - Associações com alterações auditivas presentes por orelhas, considerando o resultado por faixa etária e tipo de OI.....	58
Tabela 4 - Associação entre o tipo de OI e resultados da ATL em cada faixa etária.....	59
Tabela 5 - Análise de Regressão de Poisson para avaliar a probabilidade de perda auditiva.....	60

Artigo 2

Tabela 1 - Caracterização da amostra.....	72
Tabela 2 - Associação do resultado no PEATE em orelhas com e sem alteração auditiva.....	74
Tabela 3 – Associação das alterações nos resultados do PEATE conforme o tipo de OI.....	75
Tabela 4 – Associação das alterações encontradas no PEATE com faixa etária.....	76
Tabela 5 - Associação dos resultados encontrados no PEATE com a média de limiares auditivos aéreos e ósseos através do coeficiente de correlação de Spearman.....	77

Artigo 3

Tabela 1 - Caracterização da amostra.....	88
Tabela 2 - Associação de diferentes variáveis com a perda auditiva.....	90
Tabela 3 – Associação entre faixa etária e tipo de OI.....	90
Tabela 4 – Associação entre perda auditiva e faixa etária.....	91
Tabela 5 – Associação entre perda auditiva e tipo de defeito do colágeno.....	92
Tabela 6 – Associação entre perda auditiva e tipo de OI.....	93
Tabela 7 – Análise de regressão de Poisson para avaliar a probabilidade de perda auditiva.....	94

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AO	Ambas orelhas
ASHA	American Speech-Language-Hearing Association
ATL	Audiometria tonal liminar
DP	Desvio padrão
Fp2	Posição do eletrodo terra na região frontal
Fz	Posição do eletrodo ativo na frente alta
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
MAE	Meato acústico externo
M1	Eletrodo de referência colocado na mastóide esquerda
M2	Eletrodo de referência colocado na mastóide direita
OD	Orelha direita
OE	Orelha esquerda
OI	Osteogênese imperfeita
OI-1	Osteogênese imperfeita tipo I
OI-2	Osteogênese imperfeita tipo II
OI-3	Osteogênese imperfeita tipo III
OI-4	Osteogênese imperfeita tipo IV
OI-5	Osteogênese imperfeita tipo V
OMS	Organização Mundial de Saúde
PEATE	Potencial evocado auditivo de tronco encefálico
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TALE	Termo de assentimento livre e esclarecido
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul

LISTAS DE SÍMBOLOS

α_1	Alfa 1
α_2	Alfa 2
dB	Decibel
NA	Nível de audição
Hz	Hertz
K	Kilo
ms	Milissegundos
nV	NanoVoltz
Ω	Ohms
%	Percentual
s	Segundos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 OSTEOGÊNESE IMPERFEITA (OI)	18
2.2 AUDIÇÃO NA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA	21
2.3 AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA	22
2.3.1 Audiometria Tonal Liminar.....	23
2.3.2 Imitanciometria	25
2.3.3 Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE)	28
3 JUSTIFICATIVA.....	33
4 HIPÓTESE(S)	34
5 OBJETIVOS.....	35
5.1 GERAL	35
5.2 ESPECÍFICOS	35
6 METODOLOGIA	36
6.1 TIPO E NATUREZA DO ESTUDO	36
6.2 CENÁRIO	36
6.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA	36
6.4 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS	37
6.5 CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS.....	40
6.5.1 Audiometria Tonal Liminar.....	40
6.5.2 Imitanciometria	42
6.5.3 Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico	43
6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	44
6.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	45
REFERÊNCIAS.....	47
7 RESULTADOS.....	53
7.1 ARTIGO 1 - Prevalência de perda auditiva na osteogênese imperfeita.	53
7.2 ARTIGO 2 - Potencial evocado auditivo de tronco encefálico na osteogênese imperfeita.....	68

7.3 ARTIGO 3 – Avaliação auditiva em osteogênese imperfeita: correlação com os genes <i>COL1A1</i> E <i>COL1A2</i>	84
8 CONCLUSÕES	100
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	102
APÊNDICE A – TCLE	103
APÊNDICE B – TALE	105

+

1 INTRODUÇÃO

A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma patologia rara que corresponde a 33% das osteocondrodisplasias detectadas ao nascimento na América Latina (Barbosa-Bruck, *et al.*, 2012). É caracterizada pela diminuição da densidade óssea devido a defeitos na biossíntese de colágeno tipo 1, causando fragilidade óssea, fraturas de repetição, baixa estatura e progressiva deformidade óssea, principalmente nos ossos longos (Engelbert *et al.*, 2004). A prevalência estimada está entre 1:10.000 a 1:20.000 nascidos em países como Estados Unidos (BONAFE, *et al.*, 2015). No Brasil ainda é incerta a prevalência da doença, pois não foram encontrados dados sobre o total de casos diagnosticados em plataformas oficiais (CONITEC, 2022).

A maioria dos casos de OI é causada por alterações nos genes *COL1A1* e *COL1A2* que codificam as cadeias de procolágenos $\alpha 1$ e $\alpha 2$. Participam ainda da síntese do colágeno outros 20 genes (SILVA; PENNA, 2012; HOLTZ *et al.*, 2023). Devido à grande variabilidade de proteínas envolvidas, as alterações nesta estrutura provocam uma grande heterogeneidade clínica à OI. As diferentes alterações nos genes *COL1A1* e *COL1A2* que afetam a síntese ou a estrutura do colágeno do tipo 1 podem ser organizadas em duas categorias; as que reduzem a quantidade do procolágeno tipo I sintetizado e aquelas que alteram a estrutura deste (NUSSBAUN *et al.*, 2008).

A alteração auditiva na população com OI apresenta-se de forma heterogênea, com percentuais elevados e resultados que podem apresentar tanto um comprometimento condutivo, neurossensorial ou a combinação de ambos, caracterizando uma alteração mista. O aparecimento da perda auditiva pode ter caráter progressivo bilateral, com início na maioria dos relatos entre os 20 e 40 anos de vida ou até mais precocemente como na primeira década de vida (GABURE; CRUZ; COSTA, 2000; KUURILA *et al.*, 2002; SWINNEN *et al.*, 2011). O tempo decorrente para que a percepção da alteração auditiva seja significativa pode também retardar o diagnóstico da mesma nestes pacientes. Portanto, há necessidade de um constante monitoramento (FORIN, 2007), sendo recomendado que os monitoramentos ocorram a cada triênio (KUURILA *et al.*, 2002).

Apesar da concordância na literatura consultada sobre a significativa complicação auditiva existente na população com OI, há uma divergência com relação aos resultados encontrados em cada estudo (BERGSTROM, 1977; RIEDNER *et al.*,

1980; COX; SHAPIRO *et al.*, 1982; SIMMONS, 1982; PEDERSEN, 1984; STEWART; O'REILLY, 1989; PATERSON *et al.*, 2001; PILLION; SHAPIRO, 2008; PILLION *et al.*, 2011; SWINNEN *et al.*, 2011; OTAVIO, *et al.*, 2018). No Brasil o nosso grupo conduziu o único estudo com este enfoque auditivo, onde 77 indivíduos foram avaliados através da audiometria tonal liminar e 33,6% apresentaram alteração auditiva (OTAVIO, *et al.*, 2018).

Com o propósito de promover mais dados sobre este tema no Brasil, construímos este estudo. Para um maior detalhamento da integridade do sistema auditivo periférico e central nesta doença, foram realizadas avaliações auditivas que visam analisar a parte periférica, com a audiometria tonal liminar e a imitanciometria, e uma porção da parte central com o potencial evocado auditivo de tronco encefálico.

A importância de mais estudos em indivíduos com essa alteração genética visa nortear sobre o modo como a instalação da perda acontece em diferentes idades e quais tipos de alterações auditivas e quais graus de comprometimento são mais prevalentes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A revisão de literatura reúne tópicos selecionados conforme a relevância para discussão do trabalho e organizados em três itens gerais.

No primeiro, serão apresentados e discutidos dados como a definição, classificação clínica e genética da OI. No segundo, serão levantadas as questões sobre a audição na OI, assim como os estudos sobre a temática. No terceiro serão abordadas as avaliações auditivas desenvolvidas no estudo e para tal, três subtópicos foram criados para abordar cada avaliação realizada.

2.1 OSTEOGÊNESE IMPERFEITA (OI)

A Osteogênese Imperfeita é uma doença genética sistêmica do tecido conjuntivo que tem por característica uma fragilidade óssea e conseqüentemente maior susceptibilidade à fratura espontânea ou sob o mínimo trauma (BRIZOLA, 2015). Por afetar todos os tecidos que contém colágeno, principalmente o tecido ósseo, a baixa massa óssea é sua principal característica ocasionando, por conseguinte, deformidades e fraturas de repetição (BRIZOLA, *et al.*, 2017).

A apresentação clínica da doença é amplamente variável, bem como a gravidade. Diversas características compõem o quadro clínico da doença como escleras azuladas ou acinzentadas, dentinogênese imperfeita, hiperextensibilidade articular, baixa estatura, perda auditiva progressiva, deformidades de coluna, complicações cardíacas e oculares, entre outras (MARTIN; SHAPIRO, 2007; BASEL; STEINER, 2009; VAN DIJK; SILLANCE, 2014). As alterações nos genes *COL1A1* e *COL1A2* respondem por 85% dos casos de OI. Estes genes são caracterizados como codificadores das cadeias pró-colágenas $\alpha 1$ e $\alpha 2$ e variantes nesses genes podem afetar a síntese normal do colágeno tipo 1 (BEN AMOR, *et al.*, 2011; MARINI, *et al.*, 2014; BRIZOLA, *et al.*, 2017; HOLTZ *et al.*, 2023). Os procolágenos são transportados para dentro do retículo endoplasmático onde são montados em tripla hélice contendo duas cadeias de procolágeno $\alpha 1$ e uma cadeia $\alpha 2$ [Figura 1]. Durante a síntese de colágeno, cada cadeia α sofre modificações pós-tradução que são essenciais para a formação da hélice e estabilidade da molécula (MARINI, *et al.*, 2014). Durante este processo, defeitos na formação da fibrila de

colágeno, devido a variantes patogênicas nos genes *COL1A1* ou *COL1A2* podem ocorrer e assim podemos ter alterações quantitativas (haploinsuficiência) que levam a OI forma leve, e alterações qualitativas (efeito dominante negativo), associadas à OI forma moderada, grave ou letal. Assim, quando o defeito é quantitativo a estrutura é formada, porém em quantidade inferior à esperada, porém quando o defeito é qualitativo significa que a estrutura está comprometida (HOLTZ, *et al.*, 2023) [Figura 2].

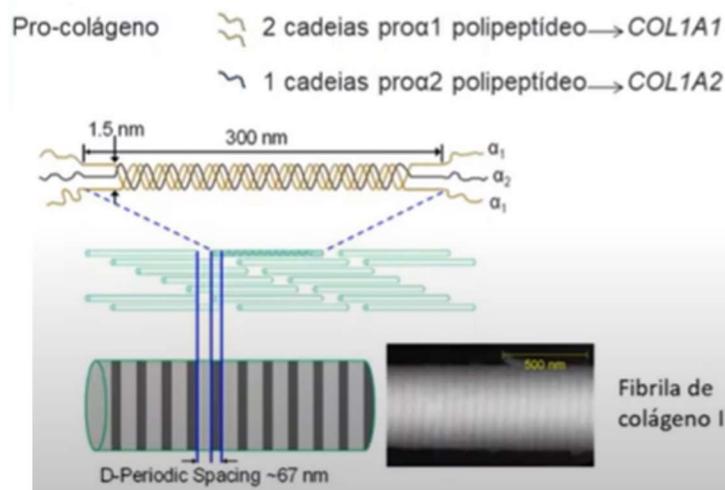


Figura 1 – Síntese do colágeno tipo 1

Fonte: Souza (Aula YouTube, 2021) .



Figura 2 – Comparação didática entre os tipos de defeito.

Fonte: Souza (Aula YouTube, 2021) .

Após o sequenciamento completo dos genes do colágeno *COL1A1* e *COL1A2*, associados à OI autossômica dominante, vários casos, principalmente de OI forma grave ou letal foram identificados sem alterações nestes genes, permitindo a identificação de novas formas clínicas estão associadas as características clínicas de OI e não moleculares de OI e de novos genes relacionados à biossíntese do colágeno, principalmente de herança autossômica recessiva (BRIZOLA, *et al.*, 2016).

Com o avanço da tecnologia, e dos estudos moleculares na última década, diversos outros genes foram descobertos também como causadores da doença e atualmente 22 genes diferentes são conhecidos e associados à OI (HOLTZ, *et al.*, 2023). A OI pode resultar de herança autossômica dominante ou recessiva, e ainda há um tipo descrito com padrão de herança ligado ao X (MARINI, *et al.*, 2014; VAN DIJK; SILLENCE, 2014).

A classificação da doença decorre de características clínicas, aspectos radiológicos e genes responsáveis pela alteração devido à ampla heterogeneidade genotípica e fenotípica.

O Grupo de Nosologia da Sociedade Internacional de Displasias Esqueléticas (2015), rearranjou a classificação clínica de OI descrita por Silience (1979), somando um quinto tipo, o tipo V (OI-5) aos 4 grupos descritos originalmente [Figura 3]. O tipo I (OI-1) é uma forma leve, definida por nenhuma ou poucas fraturas e deformidades ósseas discretas. O tipo II (OI-2) é o mais grave, pois devido a extrema fragilidade óssea, o óbito ocorre no período neonatal. O tipo III (OI-3) é grave; os indivíduos apresentam múltiplas fraturas, deformidades ósseas significativas e baixa estatura. O tipo IV (OI-4) 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 (OI-5) é definido por apresentar uma forma moderada da doença 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 3 – Representação dos tipos clínicos de OI.

Fonte: ZHYTNIK, *et al.*, 2020.

2.2 AUDIÇÃO NA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

As alterações que a OI pode ocasionar ao osso temporal são capazes de desencadear perda auditiva tanto condutiva, quanto neurossensorial ou até mesmo a associação de ambas, acarretando numa perda mista (ALVARENGA; CRUZ, 2006).

A perda auditiva condutiva quando presente pode decorrer de microfraturas ou fragilidade dos ossículos da orelha média, assim como de suas estruturas adjacentes. Além do comprometimento ósseo, a prevalência de otite média na população com OI pode alcançar cerca de 54% (IMANI; VIJAYASEKARAN; LANNIGAN, 2003).

A perda auditiva condutiva pode se assemelhar a uma doença como a otesclerose, que se caracteriza pelo comprometimento estrutural e funcional da cadeia de ossículos da orelha média, porém com aparecimento mais característico na fase adulta. Nos indivíduos com OI o comprometimento mecânico complexo e difuso existente na orelha média varia de acordo com o local da lesão anatômica, a idade, o tipo, a existência de traumas assim como infecções e exposições a medicamentos ototóxicos. Todas estas comorbidades podem estar combinadas e produzirem um complexo padrão de perda auditiva em qualquer idade, sendo cada vez mais agressivo com o decorrer da mesma (SHAPIRO, *et al.*, 1982).

A perda auditiva neurossensorial está associada a calcificações, obliteramentos ou estreitamentos da espira coclear basal (SWINNEN, *et al.*, 2013). Áreas de desmineralização também são relatadas (GABURE; CRUZ, 2000) assim como submineralização também (HEIMERT; LIN; YOUSEM, 2002). Tais comprometimentos podem afetar a condução na região neural acarretando na

diminuição da qualidade do envio do estímulo sonoro e, conseqüentemente, na perda auditiva. Há possível desorganização estrutural do labirinto membranoso, em especial a estria vascular com possibilidade de compressão em estruturas sensoriais (SCHUKNECHT, 1993).

A produção e liberação de enzimas citotóxicas podem ocorrer no mecanismo da lesão neurossensorial e, esta atribuição é comumente associada a perda mista (SCHUKNECHT, 1993; GABURE; CRUZ, 2000).

Num estudo recente do grupo de pesquisa em OI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), foram avaliados 77 indivíduos e os achados atribuídos por orelha (154 orelhas). Foram encontradas 64,4% de orelhas com respostas dentro de limites normais, 20,1% com presença de perda auditiva condutiva ou presença de componente condutivo, 6% com perda auditiva neurossensorial e 9,4% com perda auditiva mista. Este mesmo estudo também realizou seguimento de 20 indivíduos (40 orelhas) e observou que em média a piora auditiva foi de 1,12 dBNA para orelha direita, 1,13 dBNA para orelha esquerda e a média do aumento do gap aéreo-ósseo foi de 1,05 dBNA ao ano (OTAVIO, 2018).

2.3 AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA

A função auditiva exerce importante papel no complexo sistema da comunicação humana. Quando existe alguma alteração, é possível encontrarmos problemas no desenvolvimento da fala, na linguagem, na leitura, na aprendizagem e até na socialização dos indivíduos. A extensão auditiva dos seres humanos corresponde à percepção de frequências entre 20 a 20.000Hz. Para avaliar a via auditiva periférica, é comum a utilização de testes como audiometria tonal e imitanciometria. A avaliação objetiva da via auditiva central ocorre por meio da pesquisa dos potenciais evocados auditivos.

A bateria de exames a ser empregada para avaliação da integridade de todo o sistema auditivo tem início pela inspeção do meato acústico externo (MAE), pois impedimentos como cerúmen, por exemplo, podem impedir a realização de alguns testes e mesmo comprometer os achados (LOPES, *et al.*, 2015). São então realizadas as seguintes avaliações: audiometria tonal liminar; imitanciometria e o potencial evocado auditivo de tronco encefálico.

2.3.1 Audiometria Tonal Liminar

A audiometria tonal liminar é o principal exame para determinar os limiares auditivos, ou seja, para avaliar a audição (LOPES, 2013). Seu objetivo é definir a sensibilidade auditiva em diferentes frequências e sob diferentes condições de chegada do som à cóclea (MENEGOTTO; SOARES, 2006). Inicialmente, tons puros são apresentados por meio de fones de ouvido e o paciente avisa quando escutar o som. A seguir, por meio de um vibrador ósseo, o estímulo acústico é apresentado (LOPES, 2013).

O equipamento utilizado é chamado de audiômetro [Figura 4]. Para realizar a avaliação, o paciente fica dentro de uma sala ou cabina acusticamente tratada. A apresentação dos estímulos ocorre individualmente em cada orelha, por meio de fones supra-aurais [Figura 5A e 5B] para pesquisa da condução pela via aérea e de vibrador ósseo [Figura 5C] para condução óssea. Os tons puros são apresentados por via aérea nas frequências 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 6.000, 8.000, 500 e 250Hz, nesta ordem (LOPES *et al.*, 2015).



Figura 4 – Audiômetro AC-40 dentro da cabina acústica

Fonte: Arquivo pessoal da autora.

A intensidade de apresentação do tom puro para início do exame, recomendada pela American Speech-Language-Hearing Association – (ASHA, 2004) para indivíduos com limiares dentro da normalidade ou com discretas alterações auditivas é de 50dBNA. A técnica de apresentação pode ser crescente ou decrescente, porém a decrescente é mais empregada. O paciente recebe orientação para levantar a mão sempre que escutar o som. Após a determinação do limiar auditivo da via aérea (fone supra-aural), realiza-se a pesquisa dos limiares por via

óssea (vibrador ósseo). O estímulo acústico é novamente apresentado, porém as frequências de estimulação não englobam 250, 6.000 e 8.000Hz. A ordem de apresentação segue a mesma da apresentação aérea (LOPES *et al.*, 2015).



Figura 5 – Transdutores utilizados.

Legenda: A) Fone HDA 300 (Sennheiser) B) Fone DD45 C) Vibrador ósseo B81.
Fonte: Arquivo pessoal da autora.

Considera-se obtido o limiar auditivo, quando há resposta presente em 50% das vezes em que o mesmo estímulo é apresentado na mesma intensidade. Realiza-se o registro da avaliação em um gráfico denominado audiograma [Figura 6], no qual existem padrões específicos para registro conforme a orelha e via avaliadas (Quadro 1) (ASHA, 1990).

Quadro 1 – Símbolos utilizados no audiograma.

Via Avaliada	Orelha Direita	Orelha Esquerda
Aérea	O	X
Aérea Mascarada	Δ	∩
Óssea	<	>
Óssea Mascarada	[]

Fonte: ASHA, 1990.

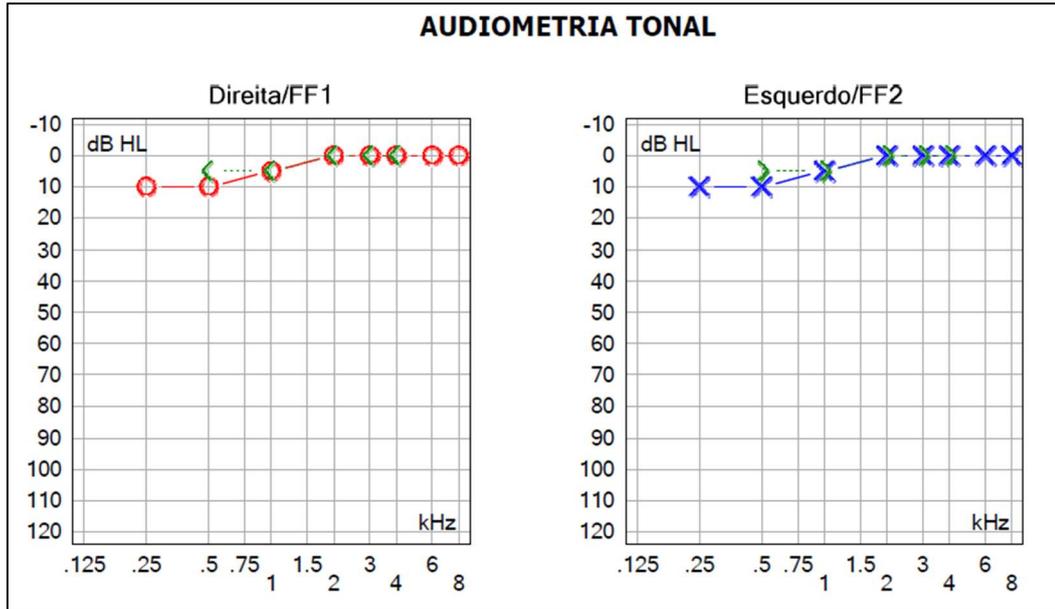


Figura 6 – Audiograma.

Fonte: Arquivo pessoal da autora.

2.3.2 Imitanciometria

A imitanciometria é composta por dois testes: timpanometria e pesquisa dos reflexos acústicos (MENEGOTTO; SOARES, 2006; LINARES; CARVALLO, 2008). A timpanometria apresenta a mudança na admitância (quantidade de energia absorvida) da orelha média, conforme ocorrem as variações de pressão no meato acústico externo (ROSSI, 2003; MENEGOTTO; SOARES, 2006; CARVALLO, 2013).

O equipamento utilizado para o exame é o imitanciômetro que é formado por uma sonda que se adapta ao tamanho do meato acústico externo (MAE) através de plugs de diferentes tamanhos [Figura 7].



Figura 7 – Imitanciômetro Titan.

Fonte: Interacoustics.com

Através de uma sonda colocada no MAE do paciente, o equipamento envia um som de referência. Essa sonda apresenta 3 canais: Um ligado a um alto-falante que produz um som de referência (tom sonda), um ligado a um microfone que recolhe o som residual após a absorção pela cadeia tímpano-ossicular e cavidades da orelha média e, por último um que permite variar a pressão do ar no MAE [Figuras 8 e 9]. As diferenças entre a pressão sonora enviada e a que é recolhida pela sonda dependem da impedância da orelha média. Assim é possível avaliar a quantidade de energia sonora absorvida pela membrana timpânica.

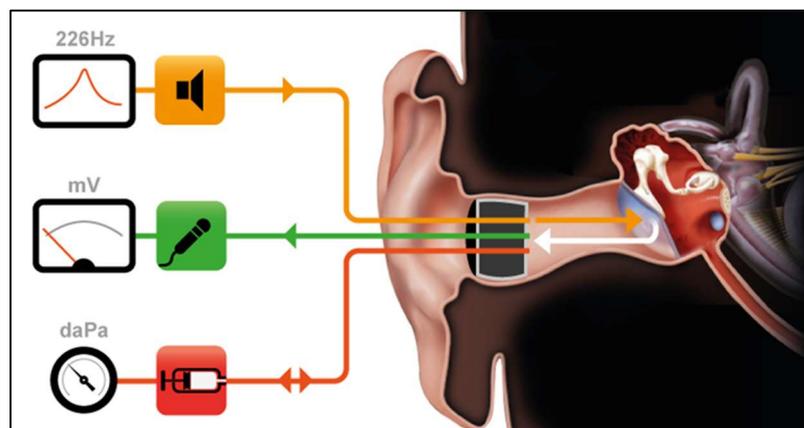


Figura 8 – Esquema da sonda do equipamento posicionada no MAE.

Fonte: <http://www.cochlea.eu>

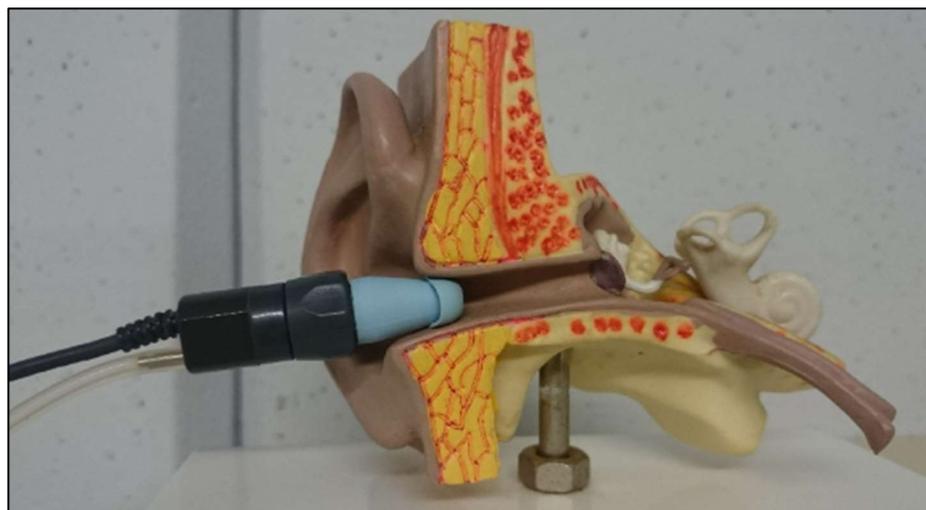


Figura 9 – Sonda posicionada no MAE.

Fonte: Arquivo pessoal da autora.

Apresenta-se o resultado em um gráfico [Figura 10] de volume equivalente versus pressão, no formato de uma curva. Neste teste, o paciente recebe instrução para não falar nem deglutir a fim de não interferir no registro que independe de sua referência. Para captação das respostas, insere-se uma sonda no MAE do paciente e apresenta-se a estimulação. O paciente é informado que, durante o exame, sentirá uma leve pressão e ouvirá alguns sons de forte intensidade que aparecerão em cada orelha.

A resposta adotada para classificação para tom de sonda de 226Hz é a proposta inicialmente por Jerger em 1970 e revisada em 1972 (JERGER; JERGER; MAULDIN). Com a utilização deste procedimento, pode-se inferir se há normalidade na passagem da informação pela orelha média e assim corroborar os achados normais e alterados nas avaliações como na audiometria tonal liminar, ou no potencial evocado auditivo de tronco encefálico (CARVALLO; SANCHES, 2015; PEREIRA; ANASTASIO, 2015). O reflexo acústico é uma contração bilateral do músculo estapédio na presença de sons intensos (ROSSI, 2003; LINARES, 2013). A medida mais comumente adotada é a pesquisa dos limiares ipsilaterais e contralaterais com tom puro nas frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz (MENEGOTTO; SOARES, 2006). Utiliza-se também a medida do reflexo acústico, além de avaliar as condições de orelha média, a fim de adquirir informações sobre o funcionamento da cóclea, do nervo auditivo, do tronco encefálico e do nervo facial (LINARES, 2013).

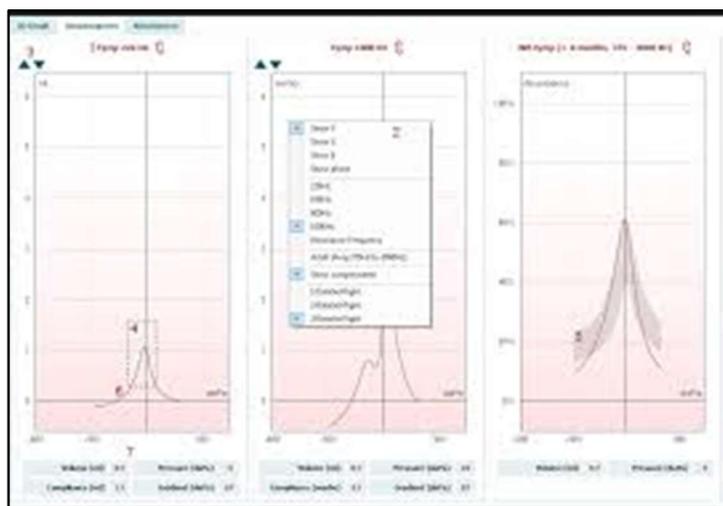


Figura 10 – Curva timpanométrica.

Fonte: Interacoustics.com.

2.3.3 Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE)

A avaliação da condução sonora pelo nervo auditivo pode ser realizada por meio de testes eletrofisiológicos, também denominados potenciais evocados auditivos, que são respostas bioelétricas frente à estimulação acústica (MATAS; MAGLIARO, 2013).

Os potenciais evocados auditivos são reconhecidos de acordo com quatro classificações: dependente da fonte geradora (resposta pode ser oriunda do potencial coclear e nervo auditivo ou do potencial de tronco encefálico ou dos potenciais subcorticais e corticais); dependente da posição dos eletrodos e fonte geradora (potencial de campo próximo ou campo distante); baseado no padrão do estímulo gerador (potencial exógeno, que depende de um estímulo externo, ou endógeno, que depende de uma demanda interna durante o exame, por exemplo, da atenção ao som); de acordo com a latência (potenciais de curta, média e longa latência). A classificação atualmente mais descrita faz referência à latência, que é o tempo expresso em milissegundos (ms) entre a exibição do estímulo sonoro e o aparecimento da resposta (SOUSA *et al.*, 2010; MATAS; BURKHARD: DON, 2015; MAGLIARO, 2015; PANASSOL, *et al.*, 2017). Consideram-se potenciais de curta latência os captados entre zero e 10ms; de média latência, entre 10 e 60ms; de longa latência de 80 a 600ms. (MATAS; MAGLIARO; SCHOCHAT; REIS; FRIZZO, 2015).

Dentre as razões para a utilização destes testes, estão: a objetividade de aquisição; a quantificação do limiar de detecção do sinal acústico e a inferência sobre a integridade neurofisiológica dos componentes neurais das vias auditivas (KRAUS *et al.*, 1999; SHARMA *et al.*, 2013). Uma característica importante deste tipo de avaliação, principalmente com relação a indivíduos com distúrbios de linguagem, é que as respostas eletrofisiológicas da audição não dependem da habilidade linguística do indivíduo e, com exceção dos potenciais tardios, não demandam um processamento cognitivo do estímulo acústico.

O Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico é considerado um potencial de curta latência. As ondas obtidas como resposta podem ser observadas nos primeiros 10 milissegundos (ms) após a apresentação do estímulo acústico. Ele permite a obtenção da atividade eletrofisiológica do sistema auditivo, mapeando sinapses da via auditiva desde nervo coclear, núcleos cocleares, complexo olivar superior na região da ponte e núcleo do lemnisco lateral até colículo inferior em nível

do mesencéfalo (SOUSA *et al.*, 2010). Uma série de cinco a sete ondas pode ser registrada. Estas ondas são rotuladas sequencialmente com algarismos romanos. Dentre as ondas obtidas, as I, III e V oferecem os parâmetros mais importantes para a interpretação [Figura 11].

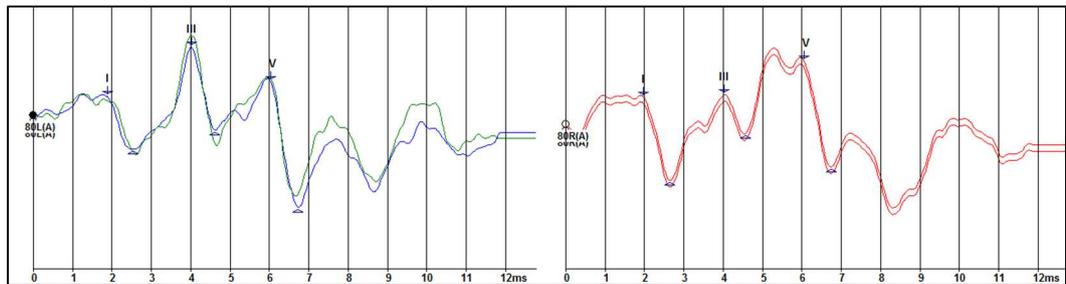


Figura 11 – Ondas obtidas no PEATE.
Fonte: Arquivo pessoal da autora.

As ondas I e II são geradas no nervo coclear; a onda III, nos neurônios que emergem do complexo dos núcleos cocleares; as ondas IV e V, no lemnisco lateral superior; o grande potencial negativo, que segue a onda V [Figura 12], denominado *slow negative 10*, na despolarização do colículo inferior (SOUSA *et al.*, 2010). Todos os potenciais ocorrem até um segundo após a deflagração do estímulo (JEWETT; WILLISTON, 1971).

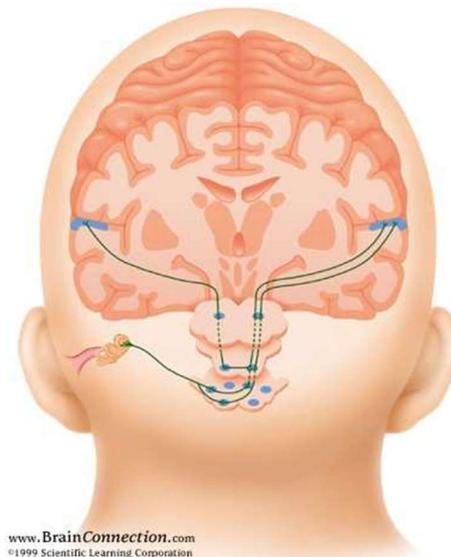


Figura 12 - Ilustração dos sítios geradores das ondas do PEATE

Fonte: brainconnection.com.

Tanto a comparação das latências absolutas das ondas I, III e V como a análise dos valores dos intervalos interpícos I-III, III-V e I-V e da diferença interaural da latência absoluta da onda V são dados de extrema relevância para o diagnóstico da condução neural [Figura 13]. Para a pesquisa da condução neural ou integridade de via auditiva, utiliza-se a apresentação monoaural do estímulo clique na intensidade de 80dBNA para a captação do registro das ondas e para sua análise (MATAS; MAGLIARO, 2015). O estímulo clique é o mais empregado na prática clínica, pois garante a participação de grande número de neurônios e apresenta amplo espectro frequencial (MATAS, 2003).

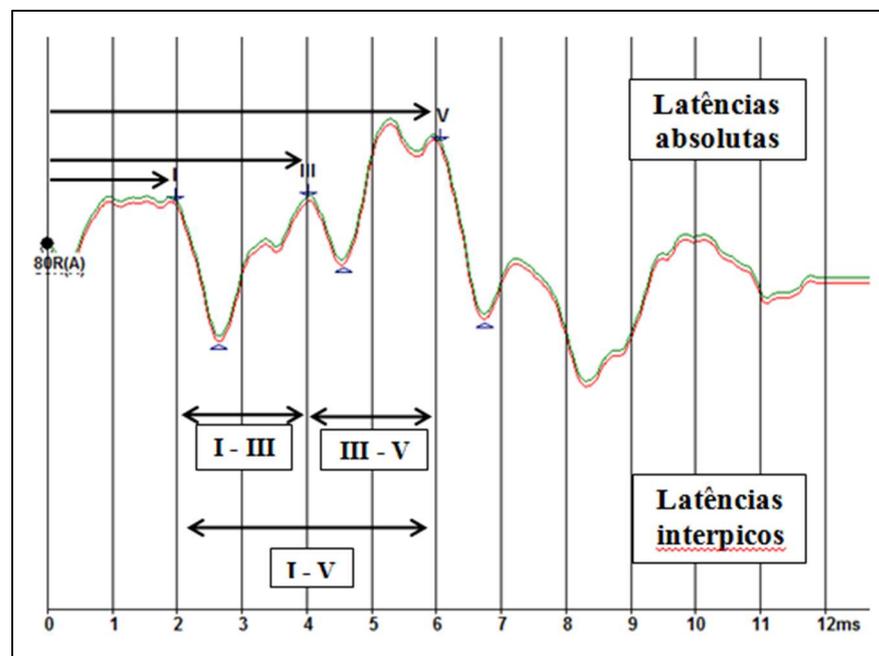


Figura 13 - Latências absolutas e interpícos.

Fonte: Arquivo pessoal da autora.

A latência absoluta é o intervalo de tempo entre o início do estímulo e a resposta das ondas. Na avaliação, é considerado como resultado a latência da onda I, da onda III e da onda V. A latência interpíco é o intervalo de tempo entre as ondas. Na avaliação deste item, considera-se a diferença encontrada entre as combinações I-III, III-V e I-V. A diferença de latência absoluta da onda V entre as orelhas também é considerada para análise (SOUSA, *et al.*, 2010; MATAS; MAGLIARO, 2015).

Para a realização da captação dos potenciais evocados auditivos [Figura 14], o indivíduo deve sentar ou deitar confortavelmente em uma sala acusticamente e

eletricamente preparada. Realiza-se a limpeza da pele onde serão posicionados os eletrodos. Posteriormente, colocam-se os fones utilizados como estimuladores sonoros da avaliação [fones de inserção ER-3A – Figura 15]. Para o adequado registro, os valores da impedância dos eletrodos devem ser verificados pelo profissional e o valor esperado não deve ultrapassar $5K\Omega$ isoladamente e $3K\Omega$ entre eles. O indivíduo deve ser adequadamente orientado sobre a avaliação. Para promediação do estímulo, se introduz uma sequência sonora no MAE para aquisição da captação da resposta. Por se tratar de uma avaliação objetiva, o paciente não necessita contribuir com nenhuma resposta durante a estimulação (SOUSA, *et al.*, 2010; MATAS; MAGLIARO, 2015).



Figura 14 - Equipamento utilizado para o PEATE - Eclipse EP25.

Fonte: Interacoustic.com.

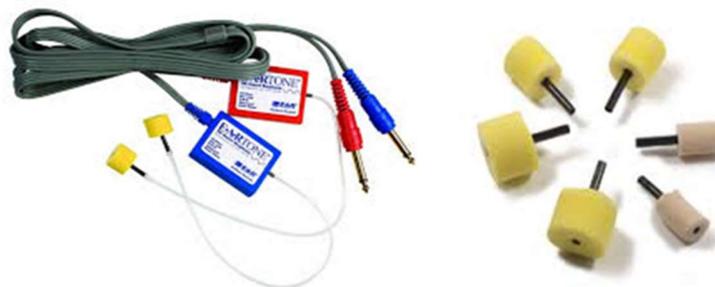


Figura 15 – Fone de inserção e *eartip* utilizado para colocação do fone no MAE do paciente.

Fonte: Arquivo pessoal da autora.

Utiliza-se o sistema internacional 10-20 [Figura 16] para descrever e posicionar adequadamente os eletrodos. A nomenclatura dos pontos é dada de acordo com a região em que estão localizados. Para a realização do PEATE em equipamentos com dois canais, são necessários quatro eletrodos: dois eletrodos de referência colocados nas mastoides (M1 ou A1 e M2 ou A2), um eletrodo ativo colocado na frente alta (Fz) e um eletrodo terra colocado na região frontal (Fp2). Os pontos localizados do lado esquerdo são índices ímpares e à direita, índices pares.

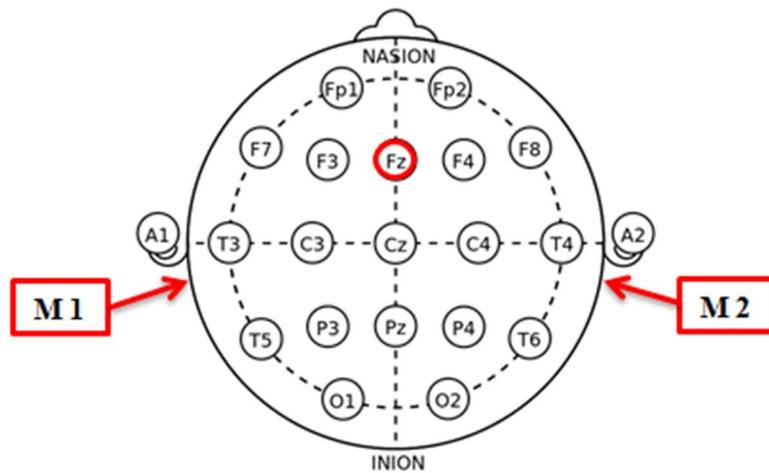


Figura 16 – Sistema Internacional 10-20.

Fonte: Adaptado pela autora de Tremblay; Clinard, 2015.

3 JUSTIFICATIVA

O grupo de pesquisa em OI do HCPA realizou o primeiro trabalho de avaliação da audição no projeto de mestrado de Andressa Otavio neste Programa de Pós Graduação (PPG) sendo observada perda auditiva em 37% dos casos (OTAVIO, 2018).

Revisando a literatura não foram encontrados artigos sobre o potencial evocado auditivo de tronco encefálico nesta população.

Portanto, observamos a necessidade de ampliar o estudo inicial e aprofundar o estudo da audição agregando outras metodologias de avaliação da audição para contribuição no diagnóstico e prognóstico. Assim visamos auxiliar na avaliação para a detecção precoce com o intuito de evitar o aparecimento de incapacidades adicionais decorrentes da falta de audição, pois a perda da sensibilidade auditiva pode resultar na associação de comprometimentos de comunicação, aprendizagem, fala, linguagem, equilíbrio, e assim afetando a qualidade de vida destes pacientes.

4 HIPÓTESE(S)

- A prevalência de perda auditiva estimada na população com OI é de 37% de perda auditiva.
- A perda auditiva em osteogênese imperfeita é mais prevalente em adultos que em crianças.
- Indivíduos com OI apresentam alterações no PEATE, mesmo com audição normal
- Há uma correlação genótipo-fenótipo entre perda auditiva e alterações nos genes *COL1A1* e *COL1A2*.

5 OBJETIVOS

5.1 GERAL

Estudar a integridade do sistema auditivo periférico e central em pacientes com osteogênese imperfeita.

5.2 ESPECÍFICOS

- a. Estabelecer a prevalência de alterações auditivas nos participantes com OI.
- b. Analisar os resultados sobre a condução neural através do uso do potencial evocado auditivo de tronco encefálico em indivíduos com OI.
- c. Correlacionar a frequência das alterações auditivas nos indivíduos com OI conforme o tipo de alteração genética.

6 METODOLOGIA

Neste capítulo serão apresentados sete seções secundárias e três terciárias.

Destacamos entre as sessões secundárias o tipo e natureza do estudo, a descrição do cenário, da população e amostra, a sistemática utilizada para a coleta e processamento dos dados, quais foram os critérios utilizados para a avaliação dos resultados, a análise estatística, e considerações éticas. Quanto a sessão de critérios para avaliação dos resultados foi criada três subseções, uma para cada exame realizado.

6.1 TIPO E NATUREZA DO ESTUDO

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

6.2 CENÁRIO

Foram avaliadas a audição de indivíduos que preencheram os critérios de inclusão no estudo para verificarmos a existência ou não de alterações auditivas na população examinada.

Como critério de inclusão foram convidados participantes com idade mínima de 5 anos de idade e com diagnóstico de osteogênese imperfeita recrutados no ambulatório de osteogênese imperfeita do HCPA; considerados em condições clínicas favoráveis (adequada visualização da membrana timpânica com ausência de cerúmen e de alteração de orelha média), para as avaliações por médico otorrinolaringologista.

Os critérios de exclusão foram intercorrências clínicas que impossibilitaram a participação no estudo e, participantes com cirurgia prévia na orelha e/ou comprometimento condutivo sugestivo de um processo de início ou fim de infecção de orelha média.

6.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foram avaliados todos os participantes com OI considerados aptos para o presente estudo. O cálculo do tamanho da amostra foi realizado no programa WinPEPI (*Programs for Epidemiologists for Windows*) versão 11.47 e considerado estudo prévio (OTAVIO, 2018) e piloto. Considerando um nível de confiança de 95%, uma estimativa

ponderada de perda auditiva estimada em 46% e margem de erro de 5%, obteve-se um total mínimo de 123 pacientes (246 orelhas) para avaliar a prevalência da perda auditiva.

Considerando os pacientes que realizaram a avaliação audiológica e avaliação genética molecular, considerando estudo na mesma população de 123 pacientes, com nível de confiança de 95% e margem de erro de 5%, obteve-se um mínimo de 89 pacientes (178 orelhas) para correlacionar a frequência das alterações auditivas conforme o tipo de alteração genética.

6.4 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS

Foram avaliados indivíduos com diagnóstico de OI que preencheram os critérios de inclusão da presente pesquisa: A análise molecular foi realizada pelo projeto de pesquisa: Rede Brasileira de Osteogênese Imperfeita (2015-0632). Os participantes que aceitaram participar do estudo foram dirigidos para o Serviço Otorrinolaringologia para consulta médica e após para o Serviço de Fonoaudiologia, onde foi realizada a avaliação audiológica conforme segue:

- * Imitancimetria (equipamento Titan, marca Interacoustics®);
- * Audiometria Tonal Liminar (equipamento AC-40, marca Interacoustics®);
- * Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (equipamento Eclipse EP25, marca Interacoustics®).

O fluxo de atendimento iniciou no ambulatório de Osteogênese Imperfeita do Serviço de Genética Médica do HCPA. Durante a consulta, a equipe médica indagava sobre a audição dos pacientes e após o convite era realizado sempre pela mesma pesquisadora. Durante o recrutamento, os indivíduos eram informados sobre a pesquisa, exames que seriam realizados e tempo necessário para a participação. Após o aceite com o preenchimento do TCLE/TALE, os participantes foram atendidos no Serviço de Otorrinolaringologia do HCPA para realizar uma avaliação clínica sempre com um mesmo profissional. Nesta consulta a médica avaliava a garganta, nariz e orelhas para definir se os exames de avaliação auditiva poderiam ser realizados. Caso alguma alteração que impedisse a realização destes fosse detectada, o participante era reagendado para nova data com a equipe médica para nova consulta clínica. Caso o participante estivesse com presença de cerúmen nas

orelhas, a médica avaliava qual a melhor opção para remoção da mesma e conforme, os exames também eram agendados para outra data.

Após concluir a avaliação médica, o participante seguia para o Serviço de Fonoaudiologia do HCPA onde realizava todas as avaliações sempre pela mesma pesquisadora. O primeiro teste realizado foi a avaliação da Imitanciometria. Para esta avaliação o participante permaneceu sentado, com um fone em cada orelha e foi instruído a não deglutir durante os procedimentos que levam poucos segundos. No primeiro procedimento o paciente é informado que ouvirá um som contínuo e sentirá uma leve pressão, similar ao “subir da serra” para avaliar a mobilidade da membrana timpânica. No segundo procedimento o participante é informado que ouvirá sons em forma de apito por poucos segundos, porém com uma intensidade forte. Este procedimento é realizado em uma orelha de cada vez. Para o segundo teste, o participante foi conduzido até uma cabina acústica e lá permaneceu sentado para realização da audiometria tonal liminar. Para este exame foram utilizados dois fones em momentos diferentes; um fone supra-aural modelo DD45 para determinação do limiar aéreo e um arco com vibrador ósseo modelo B81 para determinação do limiar ósseo. Com ambos transdutores o objetivo foi determinar a menor intensidade que o participante percebeu a apresentação dos estímulos sonoros em cada frequência avaliada. O participante foi instruído a elevar a mão sempre que percebesse a existência de algum som, por menor que ele o perceba. Foram avaliadas as frequências por via aérea nas frequências de 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 6.000, 8.000, 500 e 250Hz, nesta ordem. Para a avaliação pela via óssea o estímulo acústico foi novamente apresentado, porém as frequências de estimulação não englobaram 250, 6.000 e 8.000Hz e a ordem de apresentação seguiu a mesma da apresentação aérea. A intensidade da apresentação variou conforme a suspeita de existência ou não de perda auditiva, porém sempre foi iniciada a avaliação na orelha que o participante julgava escutar melhor. Para o terceiro e último teste, o participante foi conduzido para sala da avaliação eletrofisiológica onde ficou confortavelmente sentado numa poltrona reclinável para realizar o potencial evocado auditivo de tronco encefálico. Para este exame a pele onde foram colocados os eletrodos foi delicadamente limpa com creme próprio para esfoliar ligeiramente a superfície da mesma. Foram colocados então 4 eletrodos descartáveis posicionados dois na frente e um em cada mastoide. Além dos eletrodos, o participante novamente utilizou fones, porém agora de inserção no MAE que também foram descartados após o uso. O participante foi instruído que não

necessitaria responder a presença ou ausência de som, devendo apenas fechar os olhos e relaxar durante o procedimento. Foi então apresentado um som caracterizado como clique, que é semelhante a um “ruído de motor” por alguns minutos. O procedimento foi realizado de forma ipsilateral, ou seja, ora na orelha direita, ora na esquerda. No Quadro 2 pode ser visualizada a seleção dos parâmetros utilizados no protocolo da coleta. Cabe ressaltar que todas as promediações foram realizadas tanto na polaridade rarefeita, quanto na condensada e observada a existência de replicação das ondas para confirmação dos traçados.

Quadro 2 - Parâmetros utilizados no protocolo do PEATE

Equipamento – Eclipse <i>Ep25</i> (Interacoustics®)	
Via avaliada	Via aérea
Transdutor	Fone de inserção 3A
Estímulo	Clique
Promediações	2 ciclos de 2000
Modo de apresentação	Ipsilateral
Taxa de apresentação	27.7/s
Polaridade	Rarefeita e Condensada
Janela	12ms
Intensidade	80dB
Filtro passa baixo	3.000Hz
Filtro passa alto	50Hz
Rejeição	20%
Ruído residual	40nV

Legenda: s=segundos; ms=milissegundos; Hz= Hertz; %=percentual; nV= nanoVoltz

Todas as avaliações propostas possuem padrões de normalidade assim como padronização das alterações existentes amplamente estabelecidas, o que dispensa a participação de um grupo controle.

Durante todas as avaliações o participante pode solicitar interrupção ou até mesmo declinar em participar do estudo.

A Figura 17 mostra o fluxograma empregado para coleta de dados.

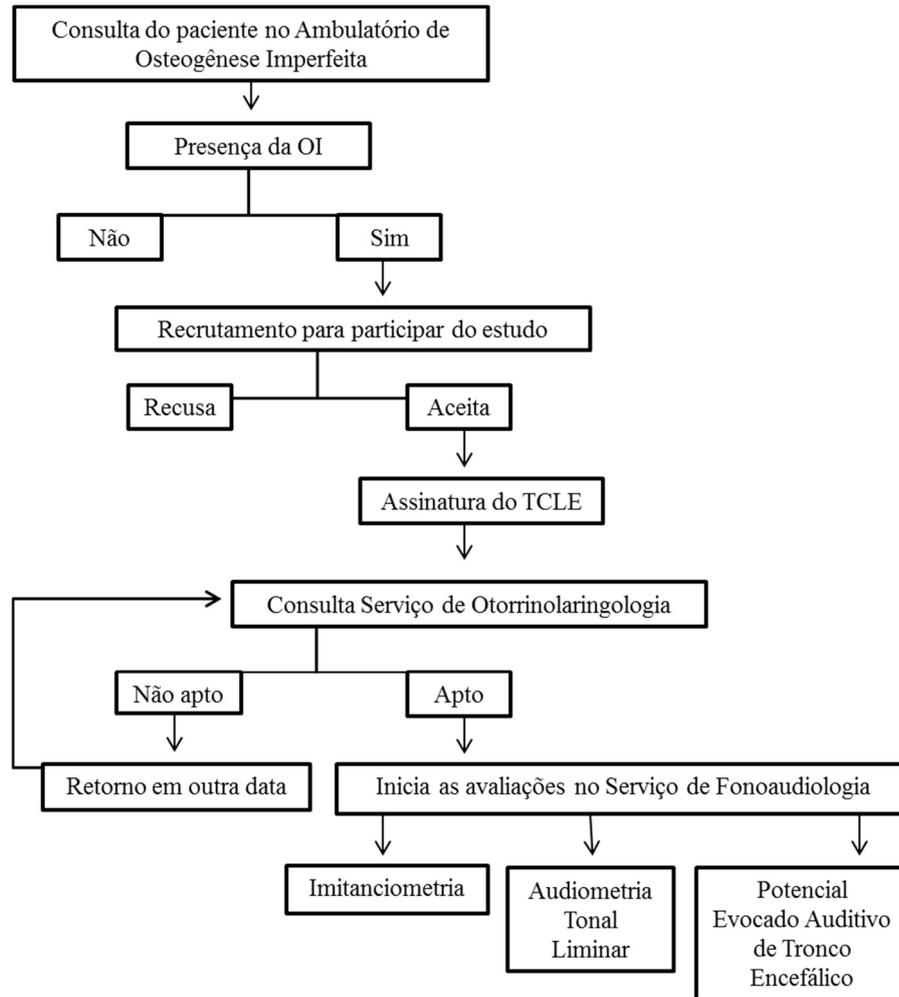


Figura 17- Fluxograma da Coleta

6.5 CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS

6.5.1 Audiometria Tonal Liminar

Para a definição de normalidade dos limiares auditivos obtidos nas avaliações, considerou-se a classificação da OMS (2014), sendo a intensidade de 15dBNA em todas as frequências na via aérea e óssea para média de limiares de 500, 1.000, 2.000 e 4.000Hz para crianças e até 25dBNA para adultos. Os critérios utilizados para determinação do tipo de perda auditiva existente seguiram a classificação proposta por Silman e Silverman (1997). Nesta classificação, resumida na Tabela 1, é considerada uma perda auditiva condutiva quando os limiares de via óssea forem menores ou iguais a 15 dBNA e limiares de via aérea maiores que 25 dBNA, com

presença de gap aéreo-ósseo maior ou igual a 15 dB. A perda auditiva neurossensorial é considerada quando há um rebaixamento tanto na via aérea quanto na via óssea, ou seja, os limiares de via óssea são maiores do que 15 dB NA e limiares de via aérea maiores que 25 dB NA, com gap aéreo-ósseo de até 10 dB. Já na perda auditiva mista, apesar de ambas as vias avaliadas estarem com respostas rebaixadas, o gap aéreo-ósseo é maior, ou seja, os limiares de via óssea maiores do que 15 dB NA e limiares de via aérea maiores que 25 dB NA, com gap aéreo-ósseo maior ou igual a 15 dB.

Tabela 1 – Classificação do tipo de perda auditiva.

Tipo de Perda Auditiva	Via Aérea	Via Óssea	Gap
Condutiva	Rebaixada	Normal	Presente
Neurossensorial	Rebaixada	Rebaixada	Ausente
Mista	Rebaixada	Rebaixada	Presente

Fonte: Silman e Silverman (1997).

O grau da perda auditiva foi obtido conforme a classificação da Organização Mundial da Saúde (2020), descrito na tabela 2.

Tabela 2 – Classificação de grau da perda auditiva.

Grau de perda auditiva	Média quadritonal (0,5, 1, 2 e 4KHz)	Desempenho
Audição normal	< 20 dB	Nenhum problema em ouvir sons.
Leve	20 < 35 dB	Pode apresentar dificuldade em ouvir o que é falado em locais ruidosos.
Moderado	35 < 50 dB	Pode apresentar dificuldade em ouvir conversa particularmente em lugares ruidosos.
Moderadamente severo	50 < 65 dB	Dificuldade em participar de uma conversa especialmente em locais ruidosos, mas pode ouvir se falarem com a voz mais alta sem dificuldade.
Severo	65 < 80 dB	Não ouve a maioria das conversas e pode ter dificuldade em ouvir sons elevados. Dificuldade extrema para ouvir em lugares ruidosos e fazer parte de uma conversa.
Profundo.	80 < 95 dB	Dificuldade extrema em ouvir voz em forte intensidade.
Perda Auditiva completa / surdo	>95dB	Não consegue escutar nenhuma conversa e a maioria dos sons ambientais.

Fonte: OMS (2020).

Além da presença de perda auditiva, foram consideradas como resposta auditiva alterada a presença de componente condutivo. Esta alteração ocorreu quando houve diferença aéreo-óssea (gap) igual ou superior a 15 decibel (dB) com limiars aéreos iguais ou melhores que 20dB e limiars ósseos iguais ou melhores que 15dB. Casos onde foi evidenciado rebaixamento auditivo isolado nas frequências agudas (6.000 e/ou 8.000Hz), ou seja, limiar auditivo superior a 20dB, foram também consideradas orelhas alteradas.

6.5.2 Imitanciometria

Apesar da avaliação imitanciométrica fornecer dados tanto da timpanometria, quanto da pesquisa dos reflexos acústicos, no presente estudo, somente os dados timpanométricos foram considerados para análise.

As curvas resultantes da avaliação apresentam formas de complacência de pressão que se enquadram em três tipos básicos “A”, “B” e “C” [Figura 18]. A definição de tipo de curva timpanométrica, determinada por Jerger, em 1970, retrata que a curva timpanométrica que representa normalidade no sistema tímpano-ossicular é a tipo “A”; esperada com valores de pressão que devem estar entre -100 e +100daPa. O tipo “B” mostra ausência de mobilidade e são comumente encontradas em orelhas com otite média ou com perfuração timpânica e o tipo “C” apresenta seu pico máximo deslocado para a pressão negativa. Uma nova classificação foi incorporada para descrever situações onde eram observadas hiper ou hipomobilidade timpânica (JERGER;JERGER;MAULDIN, 1972). A curva tipo “A” recebeu duas novas classificações. O tipo “A” é encontrado em condições normais e quando o sistema apresenta alta resistência, com baixa mobilidade tímpano-ossicular, chamamos de curva tipo “Ar” e quando apresenta hipermobilidade tipo “Ad” (Tabela 3).

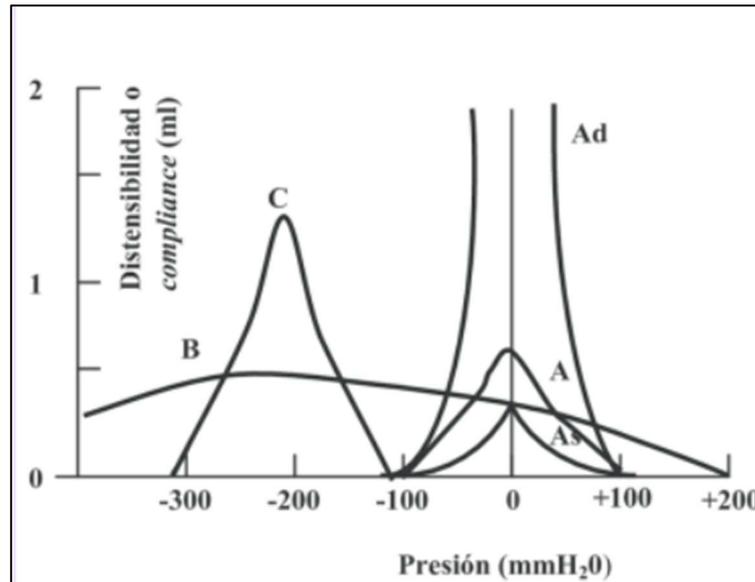


Figura 18 – Classificação de curvas timpanométricas

Fonte: Jerger, Jerger e Mauldin (1972).

Tabela 3 – Descrição dos tipos de curva timpanométrica.

Tipo da curva	Definição
A	Mobilidade normal do sistema tímpano-ossicular
Ar	Amplitude reduzida. Baixa mobilidade do sistema tímpano-ossicular.
Ad	Amplitude aumentada. Hipermobilidade do sistema tímpano-ossicular
B	Ausência de mobilidade do sistema tímpano-ossicular
C	Pico deslocado para pressão negativa

Fonte: Jerger (1972)

Foram considerados para inclusão no estudo apenas participantes com tipo de curva timpanométrica “A” (JERGER, 1970).

6.5.3 Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

Os parâmetros utilizados foram ajustados, conforme recomendação para aquisição das respostas, usando estimulação por clique no equipamento Eclipse EP-25 (Interacoustics®).

Os valores adotados como padrão de normalidade para o equipamento utilizado foram propostos por Soares (2010). A Tabela 4 representa os valores considerados e intervalo considerando dois desvios padrões para aumentar a

sensibilidade do teste. A diferença interaural de latência absoluta entre as ondas V deve ser igual ou menor que 0,30ms para se considerar como normal a integridade funcional entre nervo auditivo e via auditiva do tronco encefálico (SOUSA *et al.*, 2010; ANDRADE; PINHEIRO; CARNAÚBA e MENEZES, 2018). Para a captação das respostas o nível exigido e obtido de impedância de todos eletrodos foi mínimo de 2 e máximo de 3K Ω .

Tabela 4 – Faixa de normalidade considerada para latência.

Padrões (ms)	Onda I	Onda III	Onda V	I – III	III – V	I – V
Média	1,38	3,46	5,32	2,08	1,86	3,92
DP	0,09	0,15	0,17	0,22	0,07	0,18
Valor considerado	1,56	3,76	5,66	2,52	2,00	4,28
2 DP						

Legenda: ms – milissegundo; DP – desvio padrão

Foram considerados para inclusão no estudo do PEATE apenas participantes com registro evidente das ondas I, III e V.

6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

No primeiro artigo as variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartílica, conforme a simetria da distribuição dos dados. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Para avaliar a associação entre as variáveis categóricas, os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher foram aplicados. Para complementar essas análises, o teste dos resíduos ajustados foi utilizado. A comparação de medianas foi realizada pelo teste de Mann-Whitney. O modelo de Regressão de Poisson foi aplicado para avaliar o efeito da idade e do tipo de OI sobre a perda auditiva. O nível de significância adotado foi de 5% e as análises foram realizadas no programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)® versão 28.0.

No segundo artigo as variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana amplitude interquartílica, dependendo da distribuição dos dados.

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado para verificar a normalidade dos dados. As variáveis qualitativas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Para avaliar a associação entre as variáveis categóricas, os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher foram aplicados. Para complementar essas análises, o teste dos resíduos ajustados foi utilizado. Para comparar médias, o teste t-student foi aplicado. A associação entre as variáveis relacionadas à PEATE com os limiares auditivos de via aérea e óssea foi verificada através do teste da correlação de Spearman. O nível de significância adotado foi de 5% e as análises foram realizadas no programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)® versão 28.0.

Para o terceiro artigo a idade e os limiares auditivos foram descritos por mediana e amplitude interquartílica, devido à assimetria encontrada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis qualitativas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Para avaliar a associação entre as variáveis categóricas, os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher foram aplicados. Para complementar essas análises, o teste dos resíduos ajustados foi utilizado. A comparação de medianas foi realizada pelo teste de Mann-Whitney. O modelo de Regressão de Poisson foi aplicado para avaliar o efeito da idade e do tipo de OI sobre a perda auditiva. O nível de significância adotado foi de 5% e as análises foram realizadas no programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)® versão 28.0.

6.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Nesta pesquisa foram preservados os princípios éticos que protegem os direitos, a dignidade e o bem-estar dos participantes da pesquisa.

O estudo foi considerado de risco mínimo, pois os procedimentos são não invasivos, constituindo-se de testes rotineiramente utilizados na clínica audiológica. No exame de imitancimetria acústica o participante foi informado que poderia sentir um desconforto leve de pressão dos fones sobre a cabeça, bem como a sensação de pressão no conduto auditivo externo e a percepção de sons de forte intensidade. Na audiometria a pressão dos fones auriculares e do vibrador ósseo sobre a cabeça também foi esclarecida. Para a pesquisa dos potenciais auditivos evocados, o participante teve a pele limpa por pasta abrasiva, o que pode gerar vermelhidão local.

Todos estes desconfortos, contudo, são breves e não provocaram maiores problemas para os participantes.

Como benefício, o participante teve a possibilidade de conhecer o resultado da avaliação auditiva periférica e central. Tal avaliação permitiu que o mesmo (ou seus pais) pudessem ter conhecimento da presença de alterações auditivas. Caso estas fossem diagnosticadas, o participante foi orientado e encaminhado para avaliação otorrinolaringológica, para tratamento medicamentoso ou para encaminhamento para protetização auditiva via programa de saúde auditiva, no qual o HCPA é credenciado pelo SUS.

Este estudo obteve aprovação ética pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (CAAE 3233018500005327) e todos os participantes ou responsáveis assinaram TCLE e os menores de idade TALE.

REFERÊNCIAS

- 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** (2Ed.) Porto Alegre; Artmed, p. 476-82, 2006.
- AMERICAN SPEECH-LANGUAGE ASSOCIATION (ASHA). **Audiometric symbols** (Guideline). 1990. Disponível em: <https://www.asha.org/policy/gl1990-00006/>. Acesso em: 30 mai. 2023.
- AMERICAN SPEECH-LANGUAGE ASSOCIATION (ASHA). **Scope of practice in audiology** [Scope of Practice]. 2004. Disponível em: <https://www.asha.org/policy/sp2018-00353/>. Acesso em: 30 mai. 2023
- ANDRADE, K.C.L.; PI HEIRO, N. S.; CARNAÚBA, A. T. L.; MENEZES, P.L. Potencial evocado auditivo de tronco encefálico: Conceitos e aplicações clínicas. IN: MENEZES, P.L.; ANDRADE, K.C.L.; FRIZZO, A.C.F.; CARNAÚBA, A.T.L.; LINS, O.G. (Org). **Tratado de eletrofisiologia para a audiologia**(1Ed.) Ribeirão Preto;Booktoy, p. 73-83, 2018.
- BARBOSA-BUCK, C.O.; ORIOLI, I.M.; DUTRA, M.G.; LOPES-CAMELO, J.; CASTILLA, E.E.; CAVALCANTE, D.P. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. **American Journal of Medical Genetics**. Part A, 158 A, p.1038-1045, 2012.
- BASEL D., STEINER, R.D. Osteogenesis imperfecta: recent findings shed new light on this once well-understood condition. **Genetics in medicine**. vol. 11. p. 375-85, 2009.
- BEN AMOR, I.M.; GLORIEUX, F.H.; RAUCH, F. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant osteogenesis imperfecta. **Journal of Osteoporosis**. 2011:540178. 2011.
- BERGSTROM, L. Osteogenesis imperfecta: otologic and maxillo facial aspects. **Laryngoscope**. Sep;87(9 Pt 2 Suppl 6): p1-42, 1977
- BONAFE, L.; CORMIER-DAIRE, V.; HALL, C.; LACHMAN, R.; MORTIER, G.; MUNDLOS, S.; *et al.* Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. **American Journal of Medical Genetics** Part A. vol. 167 A. p.2869-92, 2015.
- BRIZOLA, E.S. **Estudo Clínico e Molecular em Indivíduos com Osteogênese Imperfeita e Análise do Tratamento com Bifosfonados**. 2015. Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Faculdade de Medicina - Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, 2015. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/131163>. Acesso em: 30 mai 2023

BRIZOLA, E.S.; 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**. vol. 35 (2). p. 171-177, 2017.

BURKARD, R.; DON, M. Introduction to auditory evoked potentials. In: KATZ, J. *et al.* **Handbook of Clinical Audiology**. 7 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, p. 187-205, 2015.

CARVALLO, R.M.M. Timpanometria. In: BEVILACQUA M.C, *et al.* **Tratado de Audiologia**. São Paulo: Santos. p. 123-144, 2013.

CARVALLO, R.M.M.; SANCHES, S.G.G. Medidas de imitância acústica. In: Boechat *et al.* **Tratado de Audiologia**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda. p. 83-88, , 2015.

CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS 2022. BRASIL. Relatório de Recomendação nº 750. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Osteogênese Imperfeita**. Julho/2022. Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220927_pcdt_osteogenese_imperfeita.pdf. Acesso em: 30 mai 2023.

CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA. **Guia de Orientações na Avaliação Audiológica Básica**. 2017. Disponível em: <https://www.fonoaudiologia.org.br/wp-content/uploads/2019/09/Manual-de-Audiologia-1.pdf>. Acesso em: 30 mai 2023.

CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA. **Guia de Orientações na Avaliação Audiológica**. 2020. Disponível em: http://fonoaudiologia.org.br/wp-content/uploads/2020/09/CFFa_Manual_Audiologia-1.pdf. Acesso em: 30 mai 2023.

COX, J.R.; SIMMONS, C.L. Osteogenesis imperfecta and associated hearing loss in five kindreds. **Southern Medical Journal**, vol.75, n.10, p.1222-6, 1982.

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. p. 109-20, 2000.

ENGELBERT, R.H., UITERWAAL, C.S., GERVER, W-J., VAN DER NET, J-J., PRUIJS, H.E., HLEDERS, P.J. Osteogenesis Imperfecta in childhood: impairment and disability. A prospective study with 4-year follow up. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**.2004.85:772, 2004.

FORIN, V. Osteogenesis imperfecta. **La Presse Médicale**. vol. 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. p. 35-96, 2000.

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

HOLTZ, A.P.; SOUZA, L.T.; RIBEIRO, E.M.; ACOSTA, A.X.; LAGO, R.M.R.S.; SIMONI, G.; LLERENA, J.C.; FELIX, T.M. Genetic analysis of osteogenesis imperfecta in a large Brazilian cohort. **Bone**. 2023. vol 169, p. 116683. 2023.

IMANI, P.; VIJAYASEKARAN, S.; LANNIGAN, F. Is it necessary to screen for hearing loss in the paediatric population with osteogenesis imperfecta? **Clinical Otolaryngology**. vol. 28, nº 3, p.199-202, 2003.

JERGER, J. Clinical experience with impedance audiometry. **Archives Otolaryngology**. vol. 4, n. 92. p. 311-324, 1970.

JERGER, J.; JERGER, S.; MAULDIN, L. Studies in impedance audiometry. Normal and sensorineural ears. **Archives Otolaryngology** vol. 96, p. 513-23, 1972.

JEWETT, D.L; WILLISTON, J.S. Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans. **Brain**. vol. 94 n. 4, p. 681-696, 1971.

KRAUS, N.; KILENY, P.; MCGEE, T. Potenciais auditivos evocados de média latência (MLR) In: KATZ, J. org. **Tratado de Audiologia Clínica**. 4. ed. São Paulo: Manole, p. 384-402, 1999.

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

LINARES, A.E.; CARVALLO, R.M.M. Medidas imitanciométricas em crianças com ausência de emissões otoacústicas. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**. vol. 74, nº 3, p. 410-416, 2008.

LINARES, A.E. Reflexo acústico. In: BEVILACQUA, M.C. *et al.* **Tratado de Audiologia**. São Paulo: Santos, p. 134-144, 2013.

LOPES, A.C. Audiometria tonal liminar. In: BEVILACQUA, M.C. *et al.* **Tratado de Audiologia**. São Paulo: Santos, p. 63-80, 2013.

LOPES, A.C. *et al.* Audiometria tonal liminar e de altas frequências. In: BOECHAT, E. *et al.* **Tratado de Audiologia**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, p. 57-66, 2015.

MARINI, J.C., REICH, A., SMITH, S.M. Osteogenesis imperfecta due to mutations in noncollagenous genes: lessons in the biology of bone formation. **Current Opinion in Pediatrics**. vol.26 nº4 p. 500-7, 2014.

MARTIN, E., SHAPIRO, J.R. Osteogenesis imperfecta: epidemiology and pathophysiology. **Current Osteoporosis Reports**. vol. 5 nº 3 p.91-7, 2007.

MATAS, C.G. Audiometria de tronco cerebral. In: CARVALLO, R.M.M. **Fonoaudiologia: Informação para a Formação - Procedimento em Audiologia**. São Paulo: Guanabara Koogan Ltda, p. 43-43, 2003.

MATAS, C.G, MAGLIARO, F.C.L. Introdução aos potenciais evocados auditivos e potencial evocado auditivo de tronco encefálico. In: BEVILACQUA, M.C. *et al.* **Tratado de Audiologia**. São Paulo: Santos. p. 181-195, 2013

MATAS, C. G.; MAGLIARO, F. C. L. Potencial evocado auditivo de tronco encefálico. In: BOECHAT, E. *et al.* **Tratado de Audiologia**. São Paulo: Santos, p. 118-112, 2015.

MATSUMURA, E. *et al.* Evaluation of peripheral auditory pathways and brainstem in obstructive sleep apnea. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**. 2016.

MENEGOTTO, I.H.; SOARES, C.D. Audiometria clínica e imitanciometria. In: COSTA, S.S.; CRUZ, O.L.M.; OLIVEIRA, J.A.A. **Otorrinolaringologia: Princípios e Prática**. 2 ed. Porto Alegre: Artes Médicas. p. 142-155, 2006.

NUSSBAUM, R.L. *et al.* In: NUSSBAUN, R.L. *et al.* (Orgs.) Thompson & Thompson – **Genética Médica**. 7º Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A. 2008.

OMS (2020) Organização Mundial da Saúde. Disponível em: https://www.who.int/deafness/hearing_impairment_grades/en/. Acesso em: 30 mai. 2023.

OTAVIO, A.C.C. **Aspectos Audiológicos em Osteogênese Imperfeita**. 2018. 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, 2018. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/188926>. Acesso em: 30 mai. 2023.

PANASSOL, P.; SLEIFER, P.; COSTA-FERREIRA, M.I.D. Avaliação eletrofisiológica: aplicabilidade em neurodiagnóstico e nos resultados da reabilitação. In: COSTA-FERREIRA, M. I. D. (org.). **Reabilitação Auditiva: Fundamentos e Proposições para a Atuação no Sistema Único de Saúde (SUS)**. 1 ed. Ribeirão Preto: Book Toy, p.123-141, 2017.

PATERSON, C.R., MONK, E.A., MCALLION, S.J. (2001) How common is hearing impairment in osteogenesis imperfecta? **The Journal of Laryngology & Otology**. 115(4), p.280-2, 2001.

PEDERSEN, U. (1984) Hearing loss in patients with osteogenesis imperfecta. **Scandinavian Audiology** 13, p.67–74, 1984.

PEREIRA, A.E.L.; ANASTASIO, A.R.T. Reflexo Acústico - Aplicações Clínicas. In: BOECHAT, E. *et al.* **Tratado de Audiologia**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda. p. 89-94, 2015.

PILLION, J.P., SHAPIRO, J. Audiological findings in osteogenesis imperfecta. **Journal of the American Academy of Audiology** 19(8), p.595-601., 2008.

PILLION, J.P., VERNICK, D., SHAPIRO, J. (2011) Hearing loss in osteogenesis imperfecta: characteristics and treatment considerations. **Genetics Research International**. 2011:983942. 2011.

REIS, A.C.M.B; FRIZZO, A.C.F. Potencial evocado auditivo cognitivo. In: BOECHAT, E. *et al.* **Tratado de Audiologia**. São Paulo: Santos. p. 140-150, 2015.

RIEDNER, E.D., LEVEN, L.S., HOLLIDAY, M.J. Hearing patterns in dominant osteogenesis imperfecta. **Archives of Otolaryngology**. 106(12), p.737–740, 1980.

ROSSI, A.G. Imitanciometria. In: FROTA, S. **Fundamentos em Fonoaudiologia Audiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda. p. 77-86, 2003.

SCHOCHAT, E. Potencial evocado auditivo de média latência. In: BOECHAT, E. *et al.* **Tratado de Audiologia**. São Paulo: Santos. p. 135-139, 2015.

SHAPIRO, J.R.; PIKUS, A.; WEISS, G.; ROWE, D.W. Hearing and middle ear function in osteogenesis imperfecta. **Journal of the American Medical Association**. vol. 247, p. 2120-6, 1982.

SHARMA, A. *et al.* Central auditory development in children with hearing loss: clinical relevance of the p1 caep biomarker in hearing-impaired children with multiple disabilities. Hearing, **Balance and Communication**. vol. 3, nº 11. p. 29-36, 2013.

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

SILLENCE, D.O.; SENN, A.; DANKS, D.M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. **Journal of Medical Genetics**. Vol. 16. P. 101-16, 1979.

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

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

SOARES, I.A. **Estudo do padrão de normalidade do potencial evocado auditivo por meio de um novo equipamento de diagnóstico desenvolvido**. São Paulo, 2010 (91f) (Dissertação) – Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Distúrbios da Comunicação Humana; 2010. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/9565>. Acesso em: 30 mai 2023.

SOUSA, L.CA. *et al.* **Eletrofisiologia da Audição e Emissões Otoacústicas: Princípios e Aplicações Clínicas**. 2 ed. Ribeirão Preto: Novo Conceito, 2010.

STEWART, E.J., O'REILLY, B.F. A clinical and audiological investigation of osteogenesis imperfecta. **Clinical Otolaryngology**. 14:509–514. 1989.

SWINNEN, F.K.R, *et al.* Osteogenesis imperfecta: the audiological phenotype lacks correlation with genotype. **Orphanet Journal of rare diseases**. December 29, 6-88. 2011.

SWINNEN, F.K.R, *et al.* Association between bone mineral density and hearing loss in osteogenesis imperfecta. **Laryngoscope**, vol. 122, n° 2, p.401-8, 2013.

TREMBLAY, K.; CLINARD, C. Cortical auditory-evoked potentials. In: KATZ, J. *et al.* **Handbook of Clinical Audiology**. 7 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer. p. 337-355, , 2015

VAN DIJK, F.S., SILLENCE, D.O. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. **American Journal of Medical Genetics Part A**. vol. 164 A n° 6 p.1470-81, 2014.

WARMAN, M.L.; CORMIER-DAIRE, V.; HALL, C.; KRAKOW, D.; LACHMAN, R.; LEMERRER, M.; *et al.* Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. **American Journal of Medical Genetics Part A**. vol. 155 A. p. 943-68, 2011.

ZHYTNIK, L., SIMM, K., SALUMETS, A. *et al.* Reproductive options for families at risk of Osteogenesis Imperfecta: a review. **Orphanet Journal of rare diseases** 15, 128, 2020.

8 CONCLUSÕES

Nos estudos realizados, podemos verificar que em todas as avaliações auditivas, o avanço da idade acarreta no aumento das alterações. Outro ponto a ser considerado é que a integridade da parte periférica não garantiu a integridade da parte central nos indivíduos avaliados.

O primeiro artigo visou detalhar a prevalência das alterações auditivas nos participantes conforme resultado encontrado por orelha e estratificado em seis faixas etárias. Nossa hipótese era de que teríamos 46% de perda auditiva, porém encontramos um percentual ainda maior de 51,7%. Das alterações auditivas encontradas, houve associação da perda auditiva mista com OI tipo I, associação de perda auditiva condutiva com OI tipo IV e, associação da perda neurosensorial com OI tipo IV e V. Quanto a idade de instalação da perda auditiva, nossa hipótese era de que a partir dos 40 anos haveria uma maior prevalência de alteração devido ao agravamento da doença, porém a maior prevalência encontrada foi a partir dos 30 anos, com aumento e agravamento significativo nos anos subsequentes.

O segundo artigo teve a intenção de detalhar sobre os resultados da condução neural através do uso do potencial evocado auditivo de tronco encefálico. Realizamos a estratificação em três faixas conforme o ECA. Nossa hipótese era de que a normalidade na avaliação periférica não repercutiria positivamente nos resultados da avaliação central. Nossa hipótese estava correta, visto que na amostra 27,6% dos participantes apresentaram perda auditiva e 57,9% alguma alteração no PEATE. Houve uma associação significativa para a normalidade nas crianças e para a alteração nos adultos. Observamos que a OI tipo III apresentou maior aumento de interpico I-III e I-V. Na OI tipo V, observamos um significativo aumento de latência absoluta da onda III e interpico I-V o que também traz informações sobre a alteração na condução central destes indivíduos. Houve associação de aumento de latência na faixa dos adultos nas ondas I e III e nos adolescentes nas ondas III e V. Os resultados encontrados no estudo depõem favoravelmente para a presença de alteração na condução central, que pode ou não estar associado com a OI.

O terceiro artigo teve como objetivo realizar uma correlação genótipo x fenótipo de acordo com a frequência das alterações auditivas e tipo de alteração molecular. Encontramos 37,2% de perda auditiva, e os participantes foram estratificados em três faixas etárias conforme o ECA. Nossa hipótese de trabalho era que teríamos

associação entre o tipo de defeito ou gene com a perda auditiva. Encontramos associação do tipo de defeito com o tipo de perda auditiva. No defeito quantitativo observamos uma combinação com a perda auditiva mista e no defeito qualitativo com a presença de componente condutivo e com a perda auditiva condutiva. Quanto ao tipo de gene (*COL1A1* ou *COL1A2*) não foi obtida significância estatística. A perda foi mais significativa e com maior gravidade foi no grupo dos adultos com OI tipo I, relacionando a presença de perda bilateral e da perda auditiva mista. No grupo das crianças, o tipo IV esteve associado com a presença de componente condutivo e perda auditiva condutiva. A diferença observada entre genótipo e fenótipo serve como um norteador clínico de alerta, porém faz-se necessário um maior número de estudos sobre o tema para compreendermos melhor a perda auditiva nesta população.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em todos os estudos que realizamos, presenciamos o aparecimento de alterações auditivas já desde a infância e com agravamento significativo conforme o avanço da idade. Tais resultados corroboram que um monitoramento auditivo periódico desta população pode auxiliar no diagnóstico precoce e encaminhamento para o tratamento da alteração com maior brevidade.

Sugere-se também um maior número de estudos sobre o tema com o uso de diferentes tipos de exames para compreendermos melhor a instalação e o avanço da perda auditiva.

APÊNDICE A - TCLE

Título do Projeto: **ESTUDO DA AUDIÇÃO EM PACIENTES COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA**

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar como está a sua audição. Esta pesquisa está sendo realizada pelos Serviços de Genética Médica, Otorrinolaringologia e Fonoaudiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: será realizada uma consulta com a equipe do Serviço de Otorrinolaringologia e após a liberação médica faremos três avaliações. Todas as avaliações são realizadas na posição sentada. Na primeira, a imitanciometria, você deve manter a cabeça parada e não engolir saliva durante a apresentação de uma leve pressão e de estímulos sonoros que aparecerão em um fone de ouvido especial colocado em ambas orelhas. Na segunda, a audiometria tonal liminar, você deve levantar a mão quando escutar um estímulo sonoro apresentado em dois diferentes fones de ouvido. Na terceira, o potencial evocado auditivo de tronco encefálico, aplicamos um creme na testa e atrás das orelhas que realiza uma leve esfoliação da pele para colocação de 4 adesivos. Colocamos também um fone especial para ouvir estímulos sonoros. Neste teste não há necessidade de responder a avaliação, basta relaxar durante a apresentação dos sons. Todos os exames têm duração média de uma hora no total e os resultados indicarão se existem ou não alterações auditivas. Após a avaliação faremos uma pesquisa no seu prontuário para verificar se algum exame auditivo já foi realizado anteriormente para comparar os resultados.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são: algum desconforto durante a apresentação da pressão ou do som no primeiro teste; os fones utilizados no segundo teste ficam justos e podem deixar leve marca ocasionada pela pressão; e o local onde é realizada a esfoliação pode ficar levemente avermelhado após o terceiro exame.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são: determinar como está sua audição após as avaliações e, caso já tenha realizado alguma avaliação anterior, utilizar a avaliação para monitorar os resultados anteriores. A realização destes testes contribuirá para o aumento de conhecimento sobre o assunto e poderá beneficiar também futuros pacientes.

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. As avaliações serão realizadas quando coincidirem com datas que você virá ao hospital para algum atendimento para evitar despesas extras com transporte e alimentação em virtude somente da pesquisa.

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 Dra. Têmis Maria Félix, pelo telefone (51) 33598011, com o pesquisador Fga. Adriana Laybauer Silveira Unchalo, pelo telefone (51) 33598264 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 pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

APÊNDICE B – TALE

Título do Projeto: **ESTUDO DA AUDIÇÃO EM PACIENTES COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA**

O menor pelo qual você é responsável está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar como ele (a) está ouvindo, como está a audição. Esta pesquisa está sendo realizada pelos Serviços de Genética Médica, Otorrinolaringologia e Fonoaudiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você concordar com a participação na pesquisa, os procedimentos envolvidos são os seguintes: será realizada uma consulta com a equipe do Serviço de Otorrinolaringologia e após a liberação médica faremos três avaliações. Todas as avaliações são realizadas na posição sentada. Na primeira, a imitanciometria, a cabeça deve ser mantida parada e não deve engolir saliva durante a apresentação de uma leve pressão e de estímulos sonoros que aparecerão em um fone de ouvido especial colocado em ambas orelhas. Na segunda, a audiometria tonal liminar, deve levantar a mão quando escutar um estímulo sonoro apresentado em dois diferentes fones de ouvido. Na terceira, o potencial evocado auditivo de tronco encefálico, aplicamos um creme na testa e atrás das orelhas que realiza uma leve esfoliação da pele para colocação de 4 adesivos. Colocamos também um fone especial para ouvir estímulos sonoros. Neste teste não há necessidade de responder a avaliação, basta relaxar durante a apresentação dos sons. Todos os exames têm duração média de uma hora no total e os resultados indicarão se existem ou não alterações auditivas. Após a avaliação faremos uma pesquisa também no prontuário para verificar se algum exame auditivo já foi realizado anteriormente para comparar os resultados.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são: algum desconforto durante a apresentação da pressão ou do som no primeiro teste; os fones utilizados no segundo teste ficam justos e podem deixar leve marca ocasionada pela pressão; e o local onde é realizada a esfoliação pode ficar levemente avermelhado após o terceiro exame.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são: determinar como está a audição após as avaliações e, caso já tenha sido realizada alguma avaliação anterior a mesma servirá para monitorar os resultados anteriores. A realização destes testes contribuirá para o aumento de conhecimento sobre o assunto e poderá beneficiar também futuros pacientes.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar a participação, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura deste Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante da pesquisa 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. As avaliações serão realizadas quando coincidirem com datas que você virá ao hospital para algum atendimento para evitar despesas extras com transporte e alimentação em virtude somente da pesquisa.

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, os nomes não aparecerão na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dra. Têmis Maria Félix, pelo telefone (51) 33598011, com o pesquisador Fga. Adriana Laybauer Silveira Unchalo, pelo telefone (51) 33598264 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 seu responsável e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa:

Assinatura (*se aplicável*)

Nome do responsável

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____