

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

**ETIOLOGIA DAS PERDAS AUDITIVAS
CONGÊNITA E ADQUIRIDA NO PERÍODO
NEONATAL**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
MARINA FAISTAUER

Porto Alegre, Brasil

2019

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

**ETIOLOGIA DAS PERDAS AUDITIVAS
CONGÊNITA E ADQUIRIDA NO PERÍODO
NEONATAL**

MARINA FAISTAUER

Orientador: Prof. Dr. Sady Selaimen da Costa

Coorientadora: Prof. Dr.^a Letícia Petersen Schmidt Rosito

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

Porto Alegre, Brasil

2019

CIP - Catalogação na Publicação

Faistauer, Marina
Etiologia das perdas auditivas congênita e
adquirida no período neonatal / Marina Faistauer. --
2019.
167 f.
Orientador: Sady Selaimen da Costa.

Coorientador: Letícia Petersen Schmidt Rosito.

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, 2019.

1. perda auditiva infantil. 2. conexinas. 3.
triagem auditiva neonatal. I. Selaimen da Costa, Sady,
orient. II. Petersen Schmidt Rosito, Letícia,
coorient. III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

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

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

25/02/2019

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. José Faibes Lubianca Neto
Departamento de Clínica Cirúrgica
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Prof. Dr.^a Lavinia Schuler Faccini
Departamento de Genética Médica/PPGSCA
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Celso Dall'Igna
Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dedico esta dissertação a todas as crianças que “escutam” o mundo de uma forma diferente, especialmente àquelas que participaram deste estudo.

AGRADECIMENTOS

Ao *Prof. Dr. Sady Selaimen da Costa*, orientador desta dissertação, pela sua exigência, instigando a curiosidade e a busca pela excelência na pesquisa.

À *Prof. Dr^a. Letícia Petersen Schmidt Rosito*, coorientadora desta dissertação, pela confiança e pelo incentivo na condução deste trabalho, por todo aprendizado proporcionado, e pelo exemplo de amor à profissão.

À *Prof. Dr^a. Têmis Maria Félix* e à *Liliane Todeschini de Souza*, pela colaboração na realização dos exames genéticos, pela disponibilidade e pelas orientações.

À *Dr^a. Daniela Pernigotti Dall'Igna*, pela colaboração na realização deste estudo e por representar nossa pesquisa no *15th International Conference on Cochlear Implants and other Implantable Auditory Technology (Ci2018)*.

À *fonoaudióloga Letícia Wolff Garcez* pelo apoio e pela importante colaboração na busca de dados.

Aos professores do Serviço de Otorrinolaringologia da Universidade Luterana do Brasil, por terem me ensinado a base da otorrinolaringologia, possibilitando a realização desse mestrado. Em especial, à *Dr^a. Viviane Bom Schmidt*, pelo incentivo e pelos conselhos, fundamentais durante esta trajetória.

Às queridas amigas que o mestrado me trouxe, *Dr^a. Andréia Melchiors Wenzel*, *Dr^a. Laura Vargas Dornelles* e *Dr^a. Luciana Carrion*, pelo crescimento conjunto durante este período e, principalmente, pela amizade.

Aos residentes do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e às acadêmicas *Ingrid Silveira, Renata Bohn e Daniela Dominguez*, pela colaboração no preenchimento dos protocolos e do banco de dados.

Aos pacientes e aos seus familiares, que aceitaram participar desta pesquisa.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) pela oportunidade e pela estrutura fornecida.

Ao *Bernardo Wolff Garcez*, pelo amor, pelo apoio e pela compreensão nas horas difíceis; por ter se mostrado um grande parceiro de vida.

Aos meus pais, *Ana Vivina Faistauer e Fernando A. M. Faistauer*, por toda a dedicação e por terem me ensinado a ter persistência e a ir atrás dos meus objetivos.

Aos meus irmãos *Ângela Faistauer e Rodolfo Augusto Faistauer*, por estarem sempre ao meu lado, torcendo por mim.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A perda auditiva é prejudicial à comunicação e interfere na qualidade de vida das pessoas afetadas. Iniciativas que contribuam para o seu diagnóstico precoce, assim como para intervenções mais adequadas e para melhores prognósticos para os deficientes auditivos são de grande importância. O diagnóstico etiológico e a avaliação das consequências da implementação da triagem auditiva neonatal (TAN) são algumas dessas iniciativas. **OBJETIVOS:** 1. Identificar as etiologias da perda auditiva e suas prevalências; 2. Avaliar o impacto TAN na idade do diagnóstico e no início do tratamento da perda auditiva dos pacientes de um ambulatório referência em surdez infantil do sul do Brasil. **DELINEAMENTO:** Estudo de prevalência e de coorte. **MÉTODO:** Para o estudo de prevalência das etiologias foram avaliadas 140 crianças de zero a 12 anos com perdas auditivas sensorioneural ou mista, bilateral, congênita ou adquirida no período neonatal. Foi realizada anamnese dirigida, exame físico, exames audiológicos e eletrofisiológicos, além de exames de imagem e genéticos (sequenciamento do gene *GJB2* e pesquisa da del(GJB6-D13S1830) do gene *GJB6*). Para o estudo de coorte, foram avaliadas 135 crianças da mesma amostra, tendo sido excluídas as com perda auditiva progressiva após o diagnóstico. Foram separadas em dois grupos: as que realizaram TAN e as que não realizaram. Os grupos foram comparados quanto às idades no início da avaliação em centro especializado, no início da intervenção e no primeiro implante coclear. **RESULTADOS:** Quanto às etiologias, foi encontrada a seguinte prevalência: (a) adquirida no período neonatal em 22,1% dos casos; (b) infecção congênita em 6,4%; (c) genética em 22,1%; (d) neuropatia auditiva em 10%; (e) indeterminada em 31,4%; e (f) outra em 7,9%. Foram identificados dez casos homocigotos e sete heterocigotos da mutação 35delG, além de duas variantes raras de *GJB2*: p.Try172* e p.Arg184Pro. Foi encontrado um caso com homocigose de del(GJB6-D13S1830). Na coorte, a mediana (percentil 25 e 75) da idade na primeira consulta em centro especializado, no início do tratamento e no primeiro implante coclear foram 1,42 (0,50 e 2,50) anos, 2,00 (1,00 e 3,52) anos e 2,83 (1,83 e 4,66) anos, respectivamente. As crianças que realizaram a TAN apresentaram idades inferiores às das que não realizaram nos três momentos avaliados ($p < 0,001$). As que passaram na TAN chegaram na primeira consulta com especialista e iniciaram o tratamento com idade superior às que falharam nos testes ($p < 0,05$). **CONCLUSÃO:** As etiologias genética e adquirida no período neonatal foram as mais prevalentes, seguidas por neuropatia auditiva, outra e infecção congênita. A mutação mais prevalente foi a 35delG do gene *GJB2*. Foi identificada uma mutação rara de *GJB2*, que já foi descrita na população brasileira, a c.516G>A (p.Try172*). As crianças que fizeram os testes da TAN chegaram à primeira consulta em centro especializado e iniciaram o tratamento com idade inferior às que não fizeram. No entanto, as crianças que passaram na triagem e apresentaram posteriormente perda auditiva sofreram atraso no diagnóstico e na intervenção.

Descritores: perda auditiva, etiologia, congênito, conexina 26, conexina 30, triagem neonatal

ABSTRACT

INTRODUCTION: Hearing loss is detrimental to communication and interferes in the patient's life quality. Measures that contribute to its early diagnosis, adequate intervention and better prognosis for people with hearing loss are of great importance. Among them are the etiological diagnosis and the evaluation of the implementation consequences of the newborn hearing screening program (NHSP). **PURPOSE:** Identify the etiologies of hearing loss and its prevalence; 2. Evaluate the NHSP impact in the age of diagnosis and the beginning of treatment of hearing loss of patients from a reference clinic of childhood deafness in southern Brazil. **STUDY DESIGN:** Cross-sectional and cohort studies. **METHODS:** For the cross-sectional study of the etiologies, we evaluated 140 children from 0 to 12 years of age with sensorineural or mixed hearing loss, bilateral, congenital or acquired in neonatal period. We assembled medical history, physical examination, audiological and electrophysiological tests, as well as imaging exams and genetic tests (sequencing of GJB2 gene and del(GJB6-D13S1830) of GJB6). For the cohort study, 135 children from the same sample were evaluated (except those with progressive hearing loss after diagnosis). They were divided in two groups: those who took the NHSP and those who did not. The groups were compared regarding the age at the beginning of the evaluation in a specialized center, as well as at the beginning of the intervention and the first cochlear implant. **RESULTS:** The etiologies of the hearing losses were: a) acquired in neonatal period in 22.1% of the cases, b) congenital infection in 6.4%, c) genetic in 22.1%, d) auditory neuropathy in 10%, e) undetermined in 31.4% and f) other in 7.9%. We identified ten homozygous cases and seven heterozygous of the 35delG mutation, as well as two rare variants of GJB2: p.Try172* and p.Arg184Pro. We found one case of del(GJB6-D13S1830), homozygous. In the cohort, the median (percentile 25 and 75) of the age in the first consultation in a specialized center, in the beginning of the treatment and in the first cochlear implant was of 1.42 (0.50 e 2.50) years, 2.00 (1.00 e 3.52) years and 2.83 (1.83 e 4.66) years, respectively. The children that took the NHSP presented younger age if compared to those who did not take it in the three moments of evaluation ($p < 0.001$). Those who passed the NHSP arrived in the first consultation with a specialist and started the treatment with older age than those who did not pass the tests ($p < 0.05$). **CONCLUSION:** The genetic and acquired in neonatal period etiologies were the most prevalent, followed by auditory neuropathy, other and congenital infection. The most prevalent mutation was the 35delG of the GJB2 gene. We identified a rare mutation of GJB2 that has already been described in the Brazilian population, c.516G>A (p.Try172*). The children who took the tests of the NHSP arrived in the first consultation in a specialized center and started the treatment at a younger age if compared to those who did not take it. However, those who passed the NHSP and presented hearing loss later, had delayed diagnosis and intervention.

Descriptors: hearing loss, etiology, congenital, connexin 26, connexin 30, neonatal screening

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Metodologia

| | |
|--|----|
| Quadro 1 – Fatores de risco associados à perda auditiva permanente na infância..... | 82 |
| Figura 1 – Organograma com a casuística do estudo – artigo 1..... | 87 |
| Figura 2 – Organograma com a casuística do estudo – artigo 2..... | 93 |

Artigo 1

| | |
|--|-----|
| Quadro 1 – Fatores de risco associados à perda auditiva permanente na infância..... | 111 |
| Figura 1 – Organograma com a casuística do estudo..... | 114 |
| Gráfico 1 – Etiologias das perdas auditivas e suas prevalências..... | 118 |
| Gráfico 2 – Principais grupos das etiologias das perdas auditivas e suas prevalências.. | 119 |
| Gráfico 3 – Etapas da investigação em que o diagnóstico foi definido..... | 122 |
| Gráfico 4 – Classificação dos graus de perda auditiva na melhor orelha conforme a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2014)..... | 123 |

Artigo 2

| | |
|--|-----|
| Quadro 1 – Fatores de risco associados à perda auditiva permanente na infância..... | 144 |
| Figura 1 – Fluxograma com a casuística do estudo..... | 148 |
| Figura 2 – Organograma com manejo dos pacientes..... | 151 |
| Gráfico 1 – Histogramas comparando os grupos 1 e 2 quanto às idades em meses em A (primeira consulta em centro especializado), B (início do tratamento) e C (primeiro implante coclear)..... | 153 |
| Gráfico 2 – Box plot comparando os grupos 1 e 2 quanto às idades em meses em A (primeira consulta com especialista), B (início do tratamento) e C (primeiro implante coclear)..... | 155 |

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 1 – Genótipo dos casos de perda auditiva genética não sindrômica.....120

Artigo 2

Tabela 1 – Mediana (percentis 25 e 75) em meses e valor de p das variáveis comparadas com idade na primeira consulta em centro especializado, idade no início do tratamento e idade no 1º implante coclear.....151

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

| | |
|--------------------|---|
| TAN | Triagem Auditiva Neonatal |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| JCIH | <i>Joint Committee on Infant Hearing</i> |
| CMV | Citomegalovírus |
| UTI | Unidade de Terapia Intensiva |
| EOA | Emissões Otoacústicas |
| PEATE | Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico |
| OSI | Otologia Surdez Infantil |
| HCPA | Hospital de Clínicas de Porto Alegre |
| GJB2 | <i>Gap Junction Protein Beta 2</i> |
| GJB6 | <i>Gap Junction Protein Beta 6</i> |
| AASI | Aparelho de Amplificação Sonora Individual |
| ECMO | Oxigenação Extracorpórea por Membrana |
| RN | Recém-Nascido |
| TC | Tomografia Computadorizada |
| RNM | Ressonância Nuclear Magnética |
| AVA | Aqueduto Vestibular Alargado |
| BOR | Síndrome Branquio-oto-renal |
| DNA | <i>Deoxyribonucleic Acid</i> |
| TCE | Trauma Cranioencefálico |
| ATP | Adenosina trifosfato |
| <i>T. pallidum</i> | <i>Treponema pallidum</i> |
| <i>T. gondii</i> | <i>Treponema gondii</i> |
| IgG | Imunoglobulina G |
| IGM | Imunoglobulina M |
| HVS | Herpes Vírus Simples |
| HIV | <i>Human Immunodeficiency Virus</i> |
| CDC | <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 16 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA..... | 20 |
| 2.1 EPIDEMIOLOGIA DA PERDA AUDITIVA..... | 20 |
| 2.2 O DIAGNÓSTICO PRECOCE..... | 24 |
| 2.2.1 O sistema auditivo central..... | 24 |
| 2.2.2 A triagem auditiva neonatal..... | 26 |
| 2.3. FATORES DE RISCO PARA PERDA AUDITIVA INFANTIL..... | 28 |
| 2.4 MALFORMAÇÕES DE ORELHA INTERNA..... | 33 |
| 2.5 PERDA AUDITIVA GENÉTICA..... | 35 |
| 2.5.1 Perda auditiva genética não síndrômica..... | 37 |
| 2.5.1.1 Etnia..... | 37 |
| 2.5.1.2 Perda auditiva genética não síndrômica autossômica recessiva | 39 |
| 2.5.1.3 Perda auditiva genética não síndrômica autossômica dominante | 47 |
| 2.5.1.4 Perda auditiva por alteração no DNA mitocondrial..... | 49 |
| 2.5.1.5 Perda auditiva não síndrômica ligada ao X..... | 50 |
| 2.5.2 Perda auditiva genética síndrômica..... | 50 |
| 2.5.2.1 Síndrome de Usher..... | 51 |
| 2.5.2.2 Síndrome de Pendred..... | 53 |
| 2.5.2.3 Síndrome de Jervell e Lange-Nielsen..... | 55 |
| 2.5.2.4 Síndrome de Stickler..... | 55 |
| 2.5.2.5 Síndrome de Perrault..... | 56 |
| 2.5.2.6 Síndrome de Alport..... | 57 |
| 2.5.2.7 Doença de Norrie..... | 57 |
| 2.5.2.8 Síndrome de Goldenhar..... | 58 |

| | |
|--|-----------|
| 2.5.2.9 Síndrome de CHARGE..... | 59 |
| 2.5.2.10 Síndrome de braquio-oto-renal..... | 60 |
| 2.5.2.11 Síndrome de Waardenburg..... | 61 |
| 2.5.2.12 Síndrome de Treacher-Collins..... | 62 |
| 2.6 PERDA AUDITIVA ADQUIRIDA..... | 63 |
| 2.6.1 Causas infecciosas..... | 63 |
| 2.6.1.1 Sífilis..... | 64 |
| 2.6.1.2 Toxoplasmose..... | 65 |
| 2.6.1.3 Rubéola..... | 67 |
| 2.6.1.4 Citomegalovírus..... | 68 |
| 2.6.1.5 Herpes vírus simples..... | 73 |
| 2.6.1.6 Vírus da imunodeficiência adquirida..... | 74 |
| 2.6.1.7 Zika vírus..... | 75 |
| 2.6.1.8 Outros vírus..... | 75 |
| 2.7 NEUROPATIA AUDITIVA..... | 77 |
| 3 JUSTIFICATIVA..... | 79 |
| 4 OBJETIVOS..... | 80 |
| 4.1 OBJETIVO GERAL..... | 80 |
| 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 80 |
| 5 METODOLOGIA | 81 |
| 5.1 ARTIGO 1..... | 81 |
| 5.1.1 Delineamento..... | 81 |
| 5.1.2 Pacientes..... | 81 |
| 5.1.3 Rotina de atendimento do ambulatório..... | 81 |
| 5.1.4 Amostragem..... | 84 |

| | |
|---|------------|
| 5.1.5 Critérios de inclusão..... | 84 |
| 5.1.6 Critérios de exclusão..... | 86 |
| 5.1.7 Casuística..... | 86 |
| 5.1.8 Exames genéticos..... | 87 |
| 5.1.8.1 Análise genética da conexina 30..... | 88 |
| 5.1.8.2 Análise genética da conexina 26..... | 88 |
| 5.1.9 Coleta de dados..... | 88 |
| 5.1.10 Classificação das etiologias..... | 89 |
| 5.1.11 Banco de dados..... | 90 |
| 5.1.12 Aspectos éticos..... | 91 |
| 5.1.13 Análise estatística..... | 91 |
| 5.2 ARTIGO 2..... | 91 |
| 5.2.1 Delineamento..... | 91 |
| 5.2.2 Amostragem..... | 92 |
| 5.2.3 Critérios de inclusão..... | 92 |
| 5.2.4 Critérios de exclusão..... | 92 |
| 5.2.5 Casuística..... | 92 |
| 5.2.6 Dados do estudo..... | 93 |
| 5.2.7 Análise dos resultados..... | 94 |
| 5.2.8 Análise estatística..... | 94 |
| 6 REFERÊNCIAS..... | 96 |
| 7 ARTIGO ORIGINAL..... | 106 |
| 7.1 ARTIGO 1 EM PORTUGUÊS..... | 106 |
| 7.2 ARTIGO 2 EM PORTUGUÊS..... | 139 |

| | |
|---|------------|
| ANEXO 1 – PROTOCOLO DE ATENDIMENTO | 164 |
| ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO | 166 |

1 INTRODUÇÃO

A definição atual de surdez ou deficiência auditiva, segundo o *Supplement to the Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) 2007 Position Statement*, inclui todas as crianças com perdas auditivas congênita e adquirida, unilateral e bilateral, de graus leve a profundo, e dos tipos sensorineural, distúrbio do espectro da neuropatia auditiva, condutivo permanente e misto (MUSE *et al.*, 2013).

As limitações auditivas interferem de forma significativa nos processos de apropriação da linguagem oral e escrita, assim como exigem adaptações nas diversas relações sociais, em função das restrições ao acesso à oralidade a que estão sujeitas as pessoas que possuem deficiência auditiva. (DEKLERCK *et al.*, 2015; LINDEN PHILLIPS *et al.*, 2013; MORZARIA; WALCH *et al.*, 2000). Além disso, a surdez é a deficiência sensorial mais comum, com incidência de 1-2 casos para cada 1000 nascidos vivos (GÜRTLER & LALWANI, 2002; HAKLI *et al.*, 2014; KENNA *et al.*, 2010; LINDEN PHILLIPS *et al.*, 2013; WALCH *et al.*, 2000). Dessa forma, justificam-se iniciativas que contribuam com o seu diagnóstico nos primeiros meses de vida, permitindo uma intervenção adequada e um melhor prognóstico dos portadores deste tipo de deficiência (DEKLERCK *et al.*, 2015; LINDEN PHILLIPS *et al.*, 2013; MORZARIA *et al.*, 2004; WALCH *et al.*, 2000).

As perdas auditivas podem ser divididas em genéticas e não genéticas. Em países desenvolvidos, a maioria das perdas auditivas pré-linguais são de origem genética (cerca de 60% dos casos), que compreendem as formas sindrômicas (30%) e as não sindrômicas (70%) (GÜRTLER; LALWANI, 2002).

Por outro lado, em países em desenvolvimento como o Brasil, mesmo com o aperfeiçoamento dos cuidados neonatais e dos programas de imunização, as etiologias

não genéticas ainda têm alta prevalência. Fazem parte deste grupo a maioria das causas passíveis de prevenção: as infecções virais, como rubéola e citomegalovírus (CMV) congênitos; a internação em UTI neonatal; e também outras complicações dos períodos pré-natal, perinatal e pós-natal (KENNA, 2015).

O diagnóstico habitual da perda auditiva inclui investigação do histórico do paciente, exame físico e testes audiológicos e eletrofisiológicos, como Emissões Otoacústicas (EOA), Potencial Evocado Auditivo do Tronco Cerebral (PEATE), Audiometria e Imitanciometria. Esta investigação permite diagnosticar a perda auditiva, no entanto, em grande parte dos casos, não é possível identificar a sua etiologia. Contudo, por meio de uma avaliação mais criteriosa da criança, via exames adicionais como os genéticos e de imagem, assim como avaliações com especialistas de outras áreas médicas, pode-se identificar a etiologia da perda auditiva em 50-60% dos casos (KENNA, 2015).

Este estudo iniciou com o objetivo de identificar as principais etiologias da perda auditiva e suas prevalências nos pacientes do ambulatório Otologia Surdez Infantil (OSI) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), incluindo a frequência das mutações dos genes *gap junction protein beta 2 (GJB2)* e *gap junction protein beta 6 (GJB6)*. Estes genes, codificadores das conexinas 26 e 30, respectivamente, são responsáveis por mais de 50% das perdas auditivas genéticas não sindrômicas recessivas e por 20% de todas as perdas auditivas congênitas. O conhecimento dessas mutações contribui com a prevenção da deficiência auditiva, por meio do aconselhamento genético (LINDEN PHILLIPS *et al.*, 2013; VENKATESH *et al.*, 2015).

Além disso, o diagnóstico etiológico facilita o manejo e fornece importantes informações quanto ao prognóstico da doença (KENNA, 2015; MORZARIA *et al.*, 2004; VENKATESH *et al.*, 2015). Poucos pacientes com neuropatia auditiva, por exemplo,

respondem bem ao uso de aparelho de amplificação sonora individual (AASI), mas muitos apresentam benefícios com implante coclear (HOOD, 2015).

Ainda, a determinação da causa da surdez também facilita o fornecimento de conhecimentos educativos para a família sobre a deficiência da criança, uma vez que conhecer a etiologia permite a orientação e a antecipação de possíveis comorbidades associadas (DEKLERCK *et al.*, 2015). A possibilidade de orientação adequada da família é muito importante, já que, quando informados sobre as dificuldades que serão enfrentadas e cientes do valor do seu papel no desenvolvimento adequado da criança, os familiares apoiam e colaboram com o plano de reabilitação do paciente (PARKER & BITNER-GLINDZICZ, 2015; VENKATESH *et al.*, 2015).

Ao longo deste estudo, observou-se que, apesar dos protocolos para diagnóstico precoce da perda auditiva, que iniciam com a triagem auditiva neonatal (TAN), muitos pacientes chegavam à primeira avaliação no ambulatório com idade superior à recomendada.

A TAN tem como finalidade a identificação precoce da deficiência auditiva nos neonatos e lactentes a fim de maximizar a competência linguística e o desenvolvimento da alfabetização nessas crianças. Preconiza-se que as crianças que falham na triagem devem estar com diagnóstico da perda auditiva definido e com a intervenção iniciada até os 6 meses de vida (JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2007). No entanto, sabe-se que muitos serviços de saúde auditiva estão tendo dificuldades em alcançar os objetivos recomendados (BOWER & ST. JOHN, 2014; NIKOLOPOULOS, 2015; RAVI *et al.*, 2016; ROHLFS *et al.*, 2010). Desse modo, constata-se a falha da TAN em cumprir a sua proposta original: diagnóstico e intervenção precoces para minimizar os efeitos da privação do som. Assim, neste estudo, buscou-se avaliar também o impacto da TAN na

idade do diagnóstico e no início do tratamento das crianças com perda auditiva, que documentamos em um segundo artigo.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA PERDA AUDITIVA

A surdez é a deficiência sensorial congênita mais comum, com incidência de um a dois casos para cada 1000 nascidos vivos (CHANG, 2015; GÜRTLER & LALWANI, 2002; HAKLI *et al.*, 2014; KENNA *et al.*, 2010; LINDEN PHILLIPS *et al.*, 2013; NASLAVSKY *et al.*, 2017; WALCH *et al.*, 2000).

Além disso, estudos têm demonstrado que o número de casos de perda auditiva continua a aumentar ao longo da infância. Segundo Korver *et al.*, a prevalência aumenta para 2,3 em cada 1000 crianças na idade escolar, chegando a 3,5 em cada 1000, na adolescência. Esse aumento ao longo do tempo ocorre devido às perdas auditivas genéticas progressivas, às de início tardio e às adquiridas ao longo da infância. Ainda há os casos de neuropatia auditiva, que podem não ser identificados na triagem auditiva neonatal se forem realizados apenas testes de EOA (KORVER *et al.*, 2017).

A prevalência das perdas auditivas sofre influência direta do desenvolvimento sócio-econômico de cada país (HAKLI *et al.*, 2014). Países como os da África subsaariana e os do sul da Ásia apresentam cerca de 20 casos de perda auditiva para cada 1000 nascidos vivos. A disparidade observada entre os países de alta e de baixa renda ocorre não pela diferença de métodos e de critérios diagnósticos utilizados, mas pela desigualdade no controle dos fatores de risco para a perda auditiva (KORVER *et al.*, 2017).

Ainda, a realização de diagnóstico precoce é outra dificuldade dos países subdesenvolvidos. A idade preconizada para o diagnóstico da perda auditiva congênita, de acordo com o *JCIH*, é aos três meses (JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING,

2007). Em um estudo realizado em Camerroom, na África, com 582 crianças com perda auditiva sensorineural grave, a média de idade no diagnóstico de 75% dos pacientes foi de 3,3 anos. O diagnóstico tardio pode ser explicado pela consciência limitada dos pais sobre os sinais que levam à suspeita da perda auditiva, pelo difícil acesso aos centros de saúde e pela falta de TAN na região (WONKAM *et al.*, 2013).

Quanto aos países desenvolvidos, cerca de 60% dos casos de perda auditiva sensorineural são de etiologia genética; em 30%, de adquirida; e em 10%, de idiopática (SCHMIDT & TOCHETTO, 2009). Dentre as causas genéticas, as formas sindrômicas representam 30% dos casos e as formas não sindrômicas, cerca de 70% (GÜRTLER & LALWANI, 2002; SCHMIDT & TOCHETTO, 2009).

Nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, as perdas auditivas adquiridas ainda apresentam alta prevalência. O motivo para essa distinção se deve, principalmente, à dificuldade no controle de causas que poderiam ter sido evitadas.

No que diz respeito às perdas auditivas de etiologia genética, as síndromes que mais comumente causam perda auditiva são Usher, Waardenburg e Pendred (KOFLLER *et al.*, 2015). Por sua vez, as perdas auditivas genéticas não sindrômicas mais frequentes são as de herança autossômicas recessivas (75-85%), seguidas pelas dominantes (12-13%), pelas ligadas ao X e pelas mitocondriais (2%-3%, cada uma) (SCHMIDT & TOCHETTO, 2009). Aproximadamente 50% das perdas auditivas não sindrômicas autossômicas recessivas são atribuídas às mutações no gene *GJB2*, que codifica a proteína conexina 26 (SMITH *et al.*, 2014).

Já entre as etiologias adquiridas, consideradas passíveis de prevenção, estão as infecções virais, como rubéola e CMV; complicações pré, peri e pós-natais; ototoxicidade; e ruído. A infecção por CMV é a principal causa viral de perda auditiva congênita, ainda frequente em muitos países (KENNA, 2015).

O cenário da perda auditiva infantil vem passando por alterações em relação à proporção das etiologias. As mudanças vêm ocorrendo, devido ao avanço nos testes genéticos, e à prevenção e ao tratamento das doenças perinatais (MORZARIA *et al.*, 2004; WALCHA *et al.*, 2000). O aperfeiçoamento dos cuidados neonatais, a evolução do tratamento antibiótico para meningite e os programas de imunização universal contribuíram com a diminuição das causas adquiridas de perda auditiva em crianças (GÜRTLER & LALWANI, 2002; HAKLI *et al.*, 2014). Em relação aos programas de vacinação, há o exemplo da rubéola congênita, doença que apresentou um declínio importante em países com altas taxas de imunização (GÜRTLER *et al.*, 2017), e o do *Haemophilus influenzae* tipo B, que diminuiu a incidência de perda auditiva por meningite (GÜRTLER & LALWANI, 2002). Por outro lado, o aumento da sobrevivência de recém-nascidos prematuros e muito prematuros, elevou o número de crianças com fatores de risco para perda auditiva (HAKLI *et al.*, 2014).

Ainda, a queda das perdas auditivas adquiridas resultou em um aumento relativo das perdas auditivas genéticas. Ferramentas genéticas como clonagem posicional (identificação inicial da localização cromossômica para posterior identificação do gene-alvo) e análise de componentes moleculares da cóclea contribuíram para a aceleração do descobrimento de novos genes associados à surdez, possibilitando diagnósticos cada vez mais precisos e precoces (GÜRTLER & LALWANI, 2002; SCHMIDT & TOCHETTO, 2009). Assim, muitos casos de perda auditiva hereditária com causa indefinida, passaram a apresentar diagnóstico etiológico (HAKLI *et al.*, 2014; HONE & SMITH, 2002). Estudos prospectivos sugerem que entre 30 e 50% dos casos com etiologia desconhecida são, de fato, casos de perda auditiva genética não sindrômica (MORZARIA *et al.*, 2004).

Em uma revisão sistemática sobre perda auditiva sensorineural bilateral em crianças menores de 18 anos, realizada com estudos de 1966 a 2002, a etiologia mais

frequente foi a desconhecida (41,5%), seguida da genética não síndrômica (27.2%), da pré-natal (11.5%), da perinatal (9.7%), da pós-natal (6.6%) e da genética síndrômica (3.5%). Ademais, foram identificadas diferenças entre a distribuição das etiologias dos dados mais antigos e dos dados atuais. As etiologias desconhecida e rubéola foram significativamente menos frequentes em estudos mais recentes, enquanto que genética não síndrômica, asfixia e prematuridade se tornaram mais comuns (MORZARIA *et al.*, 2004).

Um estudo de 2016 com 31 crianças brasileiras, identificou as seguintes etiologias para as perdas auditivas: ambiental em 22,6% dos casos; genética com confirmação molecular em 16,1%; desconhecida em 22,6%; múltiplos fatores em 16,1%; e sem causa esclarecida (presença de fatores de risco hereditários, mas sem confirmação) em 22,6% (COSTA & SARTORATO, 2016).

Em contrapartida, um estudo finlandês de 2014 avaliou 214 crianças com até 10 anos de idade e encontrou como principal etiologia a genética, presente em 47.2% dos casos. A etiologia adquirida correspondeu a 16.4% dos casos e as etiologias desconhecidas 36.4% (HAKLI *et al.*, 2014).

Neste mesmo estudo, a causa menos frequente de perda auditiva foi infecção intrauterina (dois casos por CMV). Porém, justifica-se que a prevalência de CMV pode estar subestimada em função de casos não diagnosticados. Estudos recentes demonstram que o CMV é a segunda maior causa de perda auditiva em crianças de países desenvolvidos, ficando atrás apenas das mutações do gene *GJB2*. A prevalência de infecção congênita pelo CMV é estimada em 0,64%, sendo que 6-21% dos recém-nascidos assintomáticos desenvolvem perda auditiva em decorrência da infecção (HAKLI *et al.*, 2014).

Em um estudo realizado na Bélgica com 191 pacientes, de 2006 a 2012, a etiologia da perda auditiva foi identificada em 81,2% dos casos, sendo a genética a mais prevalente, em 65% dos casos. A principal mutação foi encontrada no gene *GJB2* apenas em perdas auditivas bilaterais (DEKLERCK *et al.*, 2015).

Dahl *et al.*, avaliaram 364 crianças australianas com perda auditiva sensorioneural, sendo que 82 delas apresentaram uma ou duas mutações no gene *GJB2*; 24, no gene *SLC26A4*; e uma apresentou mutação mitocondrial *A1555G*. Em 28 crianças a causa da perda auditiva foi infecção por CMV e em 26, neuropatia auditiva (DAHL *et al.*, 2013).

2.2 O DIAGNÓSTICO PRECOCE

Para que o diagnóstico etiológico seja realizado adequadamente e possa contribuir com o manejo e com o prognóstico da deficiência, é necessário que a perda auditiva seja diagnosticada o mais precoce possível.

Diversos estudos vêm demonstrando a importância do diagnóstico precoce. Korver *et al.*, em 2010, comparou crianças que passaram por programas de TAN com crianças que realizaram testes audiológicos posteriormente e identificou que as com perda auditiva permanente do grupo que realizou TAN, apresentaram melhor desenvolvimento neuropsicológico e de linguagem dos três aos cinco anos de idade (KORVER *et al.*, 2010).

2.2.1 O sistema auditivo central

O sistema nervoso central possui a capacidade de se adaptar, modificando sua organização estrutural e funcional em resposta às experiências. A partir desse conceito de

plasticidade cerebral, observou-se que a atividade do nervo auditivo pode ser restaurada quando exposta precocemente a estímulo acústico ou elétrico (RYUGO, 2014). A surdez congênita causa hipertrofia patológica e achatamento das sinapses do nervo vestibulococlear. Ryugo *et al.*, em estudo com gatos surdos congênitos, observou que a estimulação elétrica precoce com implante coclear tem um efeito positivo sobre essas sinapses e que a ativação de fibras do componente coclear do nervo vestibulococlear por um implante coclear aos três meses de idade restaura muitas características da morfologia sináptica, enquanto que a ativação aos seis meses tem efeitos modestos, o que é ainda mais relevante ao se pensar na importância do diagnóstico precoce (RYUGO, 2014).

Os movimentos em busca da identificação precoce da perda auditiva e do desenvolvimento de TAN culminaram com a formação do *JCIH*, em 1969. O comitê foi formado por representantes das Academias Americanas de Pediatria, de Otorrinolaringologia e de Fonoaudiologia, dentre outras relacionadas ao estudo da saúde auditiva. Na época, foi concluído que não havia justificativa para a triagem auditiva em massa, pois os testes realizados não eram adequados. A declaração impulsionou a realização de pesquisas sobre o assunto (JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2000).

No entanto, os avanços da tecnologia em relação aos métodos de identificação e de TAN e o maior conhecimento em relação a perda auditiva possibilitaram mudanças. Assim, em 1994, o *JCIH* aprovou a avaliação da perda auditiva em recém-nascidos e declarou que todas as crianças afetadas deveriam ter o diagnóstico antes dos três meses de idade, assim como receber intervenção até os seis meses (JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2000). Em 1998 e em 1999, respectivamente, a Europa e os Estados Unidos recomendaram oficialmente a TAN (LEWIS *et al.*, 2010).

No Brasil, as iniciativas para instauração da TAN iniciaram em 1998, por intermédio do Grupo de Apoio à Triagem Auditiva Universal (LEWIS *et al.*, 2010). Em 2010, por meio da Lei nº 12.303, se tornou obrigatória a realização da triagem em todas as crianças nascidas em maternidades e em hospitais (BRASIL, 2010).

2.2.2 A triagem auditiva neonatal (TAN)

O objetivo dos programas de TAN é otimizar os resultados comunicativos, sociais, acadêmicos e vocacionais de todas as crianças com perda auditiva permanente (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2007).

JCIH recomenda que a TAN seja realizada no 1º mês de vida, via exames de EOA ou PEATE triagem. As crianças que não passam nos testes de triagem devem ter a perda auditiva confirmada até os três meses e, até os seis meses, precisam estar em acompanhamento e com acesso à intervenção em um centro especializado em surdez infantil. As candidatas a implante coclear devem ter o implante colocado até os 12 meses se a perda auditiva for profunda, e até os 24 meses, se for severa (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2007).

A TAN é realizada em duas etapas: teste e reteste, O teste é realizado nos primeiros dias de vida do recém-nascido na maternidade ou, no máximo, durante o primeiro mês de vida. A presença ou a ausência de fatores de risco para perda auditiva orientam o protocolo a ser seguido:

1. Crianças sem fatores de risco: para o teste é utilizado o exame EOA e, caso não se obtenha resposta satisfatória (falha), repete-se o mesmo exame. Caso a falha persista, realiza-se o PEATE triagem. Se a criança também falhar neste exame, deve voltar em 30 dias para o reteste, também com PEATE triagem.

2. Crianças com fatores de risco: é realizado PEATE triagem na etapa de teste. Em caso de falha, repete-se o exame. Se a resposta se mantiver insatisfatória, realiza-se o reteste em 30 dias, também com PEATE triagem.

Todas as crianças, independente de apresentarem ou não fatores de risco para perda auditiva, se falharem no reteste, devem ser encaminhadas imediatamente para avaliação diagnóstica otorrinolaringológica e audiológica (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

As habilidades auditivas e o desenvolvimento de linguagem de todas as crianças, independente de possuírem ou não fatores de risco, e de terem passado ou não na TAN, devem ser avaliados durante as consultas de rotina com o pediatra. Essa iniciativa é importante para que não se deixe de diagnosticar perdas de audição de início tardio em crianças sem fatores de risco identificáveis para perda auditiva (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2007).

O diagnóstico e a intervenção precoces são fundamentais para que as crianças com deficiência auditiva possam atingir o seu máximo potencial de linguagem e de aprendizagem. Teoricamente, a TAN é a solução para que todas as crianças tenham essa oportunidade. Porém, sem a confirmação diagnóstica e a intervenção adequada, individualizada e de alta qualidade, essa iniciativa passa a ser irrelevante (JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2007; MUSE *et al.*, 2013).

O *JCIH* de 2007 recomenda indicadores de qualidade para os programas de TAN:

- a) Índices de triagens realizadas superiores a 95% dos nascidos vivos, em busca de alcançar 100% de recém-nascidos vivos;
- b) As triagens devem ser realizadas no máximo no primeiro mês de vida;
- c) Índice inferior a 4% de neonatos encaminhados para diagnóstico;

d) Os indicadores de qualidade na etapa de diagnóstico referem-se aos índices de comparecimento para diagnóstico após o encaminhamento. Devem ser alcançados 90% dos neonatos encaminhados, com conclusão do diagnóstico até os três meses de vida;

e) Recomenda-se que 95% dos lactentes confirmados com perdas auditivas bilaterais permanentes iniciem o uso da amplificação sonora no prazo de um mês após o diagnóstico.

Contudo, muitos serviços de saúde auditiva estão tendo dificuldades em alcançar os índices recomendados, não só pela baixa cobertura da TAN, mas também devido às altas taxas de perda de seguimento e à demora do diagnóstico da deficiência auditiva após a triagem (RAVI *et al.*, 2016; ROHLFS *et al.*, 2010; NIKOLOPOULOS, 2015; BOWER & ST. JOHN, 2014). Nesse sentido, constata-se a falha da TAN em cumprir a sua proposta original: diagnóstico e intervenção precoces para minimizar os efeitos da privação do som.

Em 2013, o *JCIH* publicou um complemento à publicação de 2007, enfatizando a importância do diagnóstico e intervenção precoces, com instruções para que não ocorra demora ou perdas de seguimento do diagnóstico à intervenção (MUSE *et al.*, 2013).

Em uma revisão sistemática de 2016 sobre os resultados da implantação da TAN, a taxa de perda de seguimento encontrada ainda foi alta, cerca de 20%. Esse resultado foi atribuído à desigualdade educacional e à falta de conhecimento dos pais (RAVI *et al.*, 2016).

2.3 FATORES DE RISCO PARA PERDA AUDITIVA INFANTIL

Para que o diagnóstico etiológico da doença seja realizado, é de extrema importância um exame físico completo e uma história clínica direcionada, com questionamentos referentes aos possíveis fatores de risco para perda auditiva. Em 40-50% dos casos, a causa da perda auditiva pode ser identificada dessa forma (DE LEENHEER *et al.*, 2011).

O *JCIH* publicou no ano 2000 os Princípios e Diretrizes para programas de TAN hospitalares e estatais. Nessa publicação, foram elencados os fatores de risco para perda auditiva infantil, baseados nas publicações mais relevantes sobre o assunto (JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2000).

Em 2007 foi publicada uma atualização das diretrizes do *JCIH*. De acordo com essa atualização, os fatores de risco associados às perdas auditivas congênita, de início tardio ou progressiva em crianças são:

- a) Preocupação do cuidador em relação à audição, fala, linguagem ou atraso do desenvolvimento;
- b) Histórico familiar de perda de audição permanente na infância;
- c) Cuidado intensivo neonatal por mais de 5 dias, ou qualquer uma das seguintes ocorrências, independentemente da permanência: ECMO (oxigenação extracorpórea por membrana), ventilação assistida, exposição a medicamentos ototóxicos (gentamicina e tobramicina) ou diuréticos de alça (furosemida) e hiperbilirrubinemia que exija exsanguíneotransfusão;
- d) Infecções intraútero, tais como CMV, herpes, rubéola, sífilis e toxoplasmose;
- e) Anomalias craniofaciais, incluindo as que envolvem o pavilhão auricular, canal auditivo externo, apêndices auriculares, coloboma auris e malformações no osso temporal;

f) Achados físicos, tais como mecha branca frontal, que estão associados a síndromes que incluem perda auditiva sensorineural ou condutiva permanente;

g) Síndromes associadas à perda auditiva de início precoce, progressiva ou de manifestação tardia, tais como neurofibromatose, osteopetrose e síndrome de Usher, assim como outras síndromes frequentemente identificadas: Waardenburg; Alport; Pendred; e Jervell e Lange-Nielson;

h) Doenças neurodegenerativas, como síndrome de Hunter ou neuropatias sensório-motoras, como ataxia de Friedreich e síndrome de Charcot-Marie-Tooth;

i) Infecções pós-natais com cultura positiva associadas à perda auditiva sensorineural, incluindo meningite bacteriana ou viral (especialmente por herpes e varicela);

j) Trauma cranioencefálico, principalmente com fratura de base de crânio/osso temporal que necessite de hospitalização;

l) Quimioterapia (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2007).

Alguns aspectos foram alterados em relação aos fatores de risco na atual diretriz. Dentre eles, o tempo de permanência em UTI neonatal, que é considerado fator de risco se for maior do que cinco dias, ao invés de maior do que 48 horas, como anteriormente. Segundo o *JCIH* 2007, a recomendação anterior estava sobrecarregando os serviços de audiologia e as famílias, já que para todas as crianças admitidas em UTI neonatal por mais de 48 horas eram recomendadas avaliações audiológicas de seis em seis meses até os 36 meses de idade. Além disso, dados da rede nacional de informação perinatal dos Estados Unidos demonstraram que mais da metade dos recém-nascidos internados em UTI neonatal tinham alta nos primeiros cinco dias de vida, e a grande maioria desses bebês não apresentavam outro fator de risco para perda auditiva, além da internação em UTI neonatal. Desse modo, não havia justificativa para o seguimento de recém-nascidos

que permaneciam por período menor do que cinco dias internados em UTI neonatal (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2007).

O *JCIH* de 2007 também reconheceu uma falha na diretriz de 2000, relativa à negligência da possibilidade do desenvolvimento tardio da perda de audição em crianças sem fatores de risco identificáveis. Nas novas recomendações já estão contempladas todas as crianças, independentemente de possuírem ou não fatores de risco para perda auditiva, por meio da estratégia de vigilância das habilidades auditivas e do desenvolvimento de linguagem durante as consultas de rotina com o pediatra (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2007).

As intercorrências perinatais são fatores de risco relevantes para a perda auditiva, devido aos danos cerebrais gerados, compostos por um grande grupo de condições que geram deficiências de graus leves a severos nas funções motora, visual, auditiva e cognitiva. A diferença na prevalência da perda auditiva entre recém-nascidos saudáveis e os que necessitaram de cuidados em UTI neonatal, exemplifica tal condição, sendo, respectivamente, de 1 a 3:1000 e de 2 a 4:1000 crianças (MORENO-AGUIRRE *et al.*, 2012).

Uma das causas para a ocorrência de deficiência auditiva com maior facilidade no período neonatal é a imaturidade da barreira labiríntica, assim como da barreira cerebral. Tanto as drogas ototóxicas, quanto a hiperbilirrubinemia são facilmente transferidas para a orelha interna, e danos auditivos ocorrem facilmente. Além disso, as células ciliadas externas da cóclea são suscetíveis a hipóxia, o que compromete crianças com asfixia neonatal. Em casos de paralisia cerebral secundária à asfixia neonatal ou à hiperbilirrubinemia, as injúrias ao sistema auditivo ocorrem na cóclea e os AASI são geralmente efetivos (SANO *et al.*, 2005).

A hiperbilirrubinemia é reconhecida como causa de perda auditiva infantil há bastante tempo, mas recentemente vem sendo associada à dissincronia auditiva. Outra atualização em relação à icterícia neonatal é a exigência de associação com exsanguíneotransfusão para que seja considerada fator de risco para o desenvolvimento de perda auditiva. A exsanguíneotransfusão é o tratamento recomendado para níveis elevados de hiperbilirrubinemia, os quais estão associados com perda auditiva permanente. Alterações auditivas reversíveis podem persistir por 24 horas após a diminuição da bilirrubina sérica. Entretanto, a toxicidade prolongada da bilirrubina pode ocasionar perda auditiva sensorineural irreversível (KENNA, 2015).

Estudos demonstram que a idade gestacional e o peso ao nascer são fatores de risco para perda auditiva inversamente proporcionais à internação em UTI neonatal. Isto é, a prevalência de perda auditiva em crianças internadas em UTI neonatal é de 1,2% se a idade gestacional for de 31 semanas, e de 7,5%, se 24 semanas. Quanto ao peso ao nascimento, recém-nascidos (RN) internados em UTI neonatal que nascem com 1500 gramas ou mais, apresentam perda auditiva em 1,4% dos casos, enquanto que RN com peso ao nascimento menor do que 750 gramas, em 4,8% dos casos (KORVER *et al.*, 2017).

Em contrapartida, a necessidade de intervenções médicas como ventilação mecânica, acesso venoso e uso de aminoglicosídeos durante a internação em UTI neonatal, aumenta a probabilidade de perda auditiva. Desse modo, internação em UTI neonatal com duração maior ou igual a 12 dias e história de tratamento com ventilação de alta frequência são fatores de risco independentes para perda auditiva nessa população (KORVER *et al.*, 2017).

História familiar positiva é considerada um fator de risco de relevância baixa para perda auditiva congênita em crianças. Estudos demonstram que 1,43% das crianças com

história familiar positiva apresentam perda auditiva permanente (KORVER *et al.*, 2017). Em relação a história familiar, é importante a presença de perda auditiva em familiares de primeiro e segundo graus, principalmente se a perda auditiva iniciou antes dos 30 anos de idade. A consanguinidade aumenta a suspeita de perda auditiva hereditária (HONE & SMITH, 2002).

Após o período neonatal, os fatores de risco para perda auditiva infantil são outros, incluindo doenças virais, como caxumba e sarampo, e meningite bacteriana. A meningite bacteriana é a etiologia mais comum de perda auditiva profunda nessa fase. Após a introdução da vacina contra *Hemophilus influenzae tipo B*, *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis* se tornaram os principais causadores da doença (HONE & SMITH, 2002). As doenças virais serão abordadas mais adiante, junto às perdas auditivas adquiridas.

2.4 MALFORMAÇÕES DE ORELHA INTERNA

A prevalência de malformação de orelha interna em pacientes com perda auditiva congênita varia de 8 a 20% (MORZARIA *et al.*, 2004; PONT *et al.*, 2015). O diagnóstico dessas malformações é realizado através de exames de imagem, como tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM). Enquanto a TC permite a visualização detalhada de estruturas ósseas, a RNM possibilita uma melhor avaliação do labirinto membranoso, do conduto auditivo interno e do nervo vestibulococlear (PALABIYIK & HACIKURT, 2016).

O aqueduto vestibular alargado (AVA) é considerado a malformação de orelha interna mais comum (DEKLERCK *et al.*, 2015; GÜRTLER & LALWANI, 2002; HONE & SMITH, 2002; PROSSER *et al.*, 2015; WILEY *et al.*, 2011). É definido como aqueduto

vestibular > 1,5 mm de diâmetro, medida no nível entre sua abertura externa e a crura comum (PALABIYIK & HACIKURT, 2016). Em 84% dos casos está associado a outras malformações de orelha interna, como a partição incompleta do tipo II (Mondini), e pode ocorrer na síndrome de Pendred e na síndrome braquio-oto-renal (HONE & SMITH, 2002).

Malformações que afetam a cápsula ótica resultam em anormalidades tanto do labirinto ósseo quanto membranoso. O labirinto ósseo se desenvolve entre a quarta e oitava semana de gestação e, a partir da oitava semana, cresce e ossifica (PONT *et al.*, 2015). O tipo de malformação coclear depende da fase do desenvolvimento da cápsula ótica em que ocorre a injúria. Quanto mais precoce a injúria, mais grave a malformação. As malformações cocleares, da mais severa a mais leve, são as seguintes: aplasia de Michel, aplasia coclear, cavidade comum, partição incompleta tipo I (malformação cocleovestibular cística), hipoplasia cocleovestibular e partição incompleta tipo II (malformação de Mondini) (PALUDETTI *et al.*, 2012).

As aplasias são as malformações mais severas e raras, responsáveis por cerca de 3% de todas as malformações cocleares. Nesses casos, não há presença de cóclea, o vestíbulo e os canais semicirculares com frequência estão malformados e dilatados, e o nervo coclear e seu conduto estão ausentes (PONT *et al.*, 2015).

Na malformação cavidade comum, a cóclea e o vestíbulo formam uma cavidade única, sem suas estruturas internas, e os canais semicirculares geralmente são malformados (PALABIYIK & HACIKURT, 2016). Pode estar associada à história de meningite recorrente, devido à presença de fístula perilinfática (HONE & SMITH, 2002).

A partição incompleta tipo I é conhecida como malformação cocleovestibular cística, em que a cóclea e o vestíbulo tem formato cístico, e a área cribiforme entre o conduto auditivo interno e a cóclea é defeituosa (PALABIYIK & HACIKURT, 2016).

Na hipoplasia coclear se observa uma cóclea pequena, de 1 a 3 mm, com uma espira única e primitiva. O vestíbulo e os canais semicirculares podem ser normais ou estarem malformados. Cerca de 15% das malformações cocleares são hipoplasias (PONT *et al.*, 2015).

A partição incompleta tipo II, conhecida como malformação de Mondini, é uma das malformações mais comuns (JECMENICA *et al.*, 2015). Neste caso, ocorre falha do desenvolvimento coclear e, radiologicamente, é identificada como uma cóclea com apenas um giro, o basal, e um saco distal. Assim como no AVA, pode estar associada à síndrome de Pendred e, menos comumente, à síndrome braquio-oto-renal (PALABIYIK & HACIKURT, 2016).

Também pode-se encontrar malformações no conduto auditivo interno e no nervo coclear, que pode estar hipoplásico ou aplásico. (PALABIYIK & HACIKURT, 2016).

2.5 PERDA AUDITIVA GENÉTICA

A surdez tem um importante componente genético, que se caracteriza por ser bastante heterogêneo. É grande o número de genes diferentes associados com o desenvolvimento da audição, o que torna o assunto extremamente complexo.

A complexidade, em parte, é devido à heterogeneidade de locus, uma vez que vários genes mutados podem causar surdez, e à heterogeneidade alélica, em que diferentes mutações em um mesmo gene também podem causar surdez. Além disso, ocorre heterogeneidade de mecanismos de herança, pois diferentes mutações em um mesmo gene podem resultar em perda auditiva de herança autossômica dominante ou recessiva. Ainda, alguns genes, quando mutados, podem causar surdez sindrômica ou não sindrômica. Também pode resultar de mecanismo multifatorial, ou seja, resultar da

interação de vários fatores genéticos e ambientais. Um exemplo desse mecanismo é a presbiacusia (GÜRTLER & LALWANI, 2002).

Diante desses fatores, a precisa identificação da causa genética da surdez ainda apresenta dificuldades. Há, primeiramente, a necessidade de se excluir as causas não-genéticas e, em seguida, as causas sindrômicas, para então investigar as não-sindrômicas (SCHMIDT & TOCHETTO, 2009).

O gene mais prevalente entre as perdas de audição é o *GJB2*, uma vez que suas mutações são responsáveis por cerca de 50% das perdas auditivas não sindrômicas autossômicas recessivas. Na população geral, a taxa de portadores da variante *GJB2* é de aproximadamente um para 33 (SMITH *et al.*, 2014). No Brasil, essa taxa é de 1:44 (PIATTO *et al.*, 2005). Após, encontra-se os seguintes genes por ordem de maior prevalência: *SLC26A4*, *MYO15A*, *OTOF*, *CDH23* e *TMC1*, todos de herança autossômica recessiva. Para cada um desses genes, pelo menos 20 mutações já foram descritas, sendo a mais prevalente, a 35delG, do *GJB2*. Entre os de herança autossômica dominante, os mais frequentes são: *WFS1*, *KCNQ4*, *COCH* e *GJB2* (SVIDNICKI *et al.*, 2015).

Mesmo os pacientes com diagnóstico da perda de audição baseado em fatores de risco ou em doenças que justifiquem a alteração auditiva podem apresentar uma mutação genética que, muitas vezes, é a causa principal da deficiência. Kenna *et al.* descreveram três pacientes de 47, com perda auditiva progressiva, com etiologia genética da perda auditiva confirmada, os quais já possuíam diagnóstico fornecido anteriormente à investigação genética. Um tinha CMV congênito; outro, fibrose cística com uso de diversos cursos de aminoglicosídeos sistêmicos e inalatórios; e o terceiro, sífilis congênita tratada efetivamente na infância. As alterações genéticas encontradas em cada um foram, respectivamente, mutação 235delC em homozigose, mutação 35delG em heterozigose combinada com M34T em heterozigose, e mutação 35delG em homozigose. Nos três

casos, a definição ou a configuração da perda auditiva não foram consideradas consistentes com o primeiro diagnóstico (KENNA *et al.*, 2010).

2.5.1 Perda auditiva genética não-sindrômica

Em maio de 2018, na página do site *Hereditary Hearing Loss* (VAN CAMP & SMITH, 2017), estavam descritos 107 genes relacionados à perda auditiva não-sindrômica. Destes, 69 são relacionados à herança autossômica recessiva, 38 à autossômica dominante, cinco ligados ao X, dois mitocondriais e um ligado à neuropatia auditiva. Oito genes podem causar tanto perda auditiva recessiva, quanto dominante, são eles: *GJB2*, *GJB6*, *TECTA*, *MYO7A*, *COL11A2*, *MYO6*, *TMC1* e *TBC1D24*.

2.5.1.1 Etnia

As mutações que causam perda auditiva genética não-sindrômica ocorrem em frequências diferentes entre as etnias. Existem famílias com perdas auditivas autossômicas recessivas encontradas por todo o mundo, mas a maioria das famílias tem origem no *Consanguinity Belt*, região que compreende o norte da África, o Oriente Médio e a Índia, e em que os casamentos consanguíneos são muito comuns (30-50%). As famílias consanguíneas têm alto poder para mapeamento de ligações gênicas (dois genes que estão ligados em um mesmo cromossomo, não podendo ter segregação independente) e permitem a identificação do locus com base em uma única família. Já as famílias com segregação independente têm origem principalmente na Europa, na América do Norte e na Austrália (HILGERT *et al.*, 2010).

Estudos populacionais demonstram uma diferença significativa na prevalência das mutações do gene *GJB2* entre os diferentes grupos étnicos. Existem três mutações desse gene que são particularmente comuns em populações específicas: a 35delG em caucasianos, a 167delT em judeus ashkenazi e a 235delC em orientais (leste da Ásia) (GÜRTLER & LALWANI, 2002; RABIONET *et al.*, 2000). Além destas, foram descobertas no sudeste da Ásia a mutação V37I; na Índia, a W24X2; e na África, a R143W (CHAN & CHANG, 2014).

A denominação “caucasianos”, utilizada para descrever a população de origem da mutação 35delG do gene *GJB2*, é bastante ampla. Essa mutação é predominantemente encontrada na Europa, no norte da África, no Oriente Médio e em regiões povoadas por imigrantes desses locais (CHAN & CHANG, 2014).

As deleções del(GJB6-D13S1830) e del(GJB6-D13S1854) geralmente se apresentam em heterozigose composta com outra mutação de codificação *GJB2*, causando perda auditiva. A primeira parece ocorrer em todo o mundo e é muito mais frequente do que a segunda, a qual foi encontrada principalmente na Espanha e no Reino Unido (HILGERT *et al.*, 2010).

A mutação Q829, a mais prevalente do gene *OTOF*, é a terceira causa mais frequente de perda auditiva não sindrômica autossômica recessiva na população espanhola. A maioria das mutações no gene *MYO15A* foram encontradas em famílias consanguíneas paquistanesas. O gene *TMCI* possui mais de 20 mutações descritas, que estão entre as mais frequentes na população do *Consanguinity Belt* (HILGERT *et al.*, 2010).

Duas diferentes mutações do gene *WFS1* são encontradas nas populações espanhola e italiana. A mutação W276S do gene *KCNQ4*, também dominante, foi encontrada em três famílias diferentes, duas europeias e uma japonesa e a mutação P51S

do *COCH* é uma causa recorrente de dano cocleovestibular nas populações da Bélgica e da Alemanha (HILGERT *et al.*, 2010).

2.5.1.2 Perda auditiva não síndrômica autossômica recessiva

Dentre os casos de surdez congênita, as não síndrômicas de herança autossômica recessiva são as mais prevalentes, responsáveis por cerca de 80% dos casos (GASPARINI *et al.*, 2000). Este tipo de perda auditiva normalmente têm início na fase pré-lingual, com intensidade de severa à profunda e com comprometimento de todas as frequências (GÜRTLER & LALWANI, 2002).

Conexinas

As conexinas pertencem à família das proteínas *gap-junction*, responsáveis pelo transporte intercelular de íons, de metabólitos e de segundos mensageiros (GÜRTLER & LALWANI, 2002). *Gap-junction* são canais de largo diâmetro formados por dois hemicanais, cada um composto por seis subunidades de conexinas, em membranas opostas, que se unem por meio de interações hidrofóbicas e formam um poro aquoso entre o citoplasma de duas células adjacentes. Através desses poros, substâncias celulares como íons, pequenas moléculas e correntes elétricas, passam de uma célula para outra (ALEXANDRINO *et al.*, 2009). Na cóclea, as junções do tipo *gap* escoam o potássio entre as células de sustentação até a estria vascular, onde ele é bombeado de volta à endolinfa, permitindo sua reciclagem para os fluidos cocleares. Desse modo, mutações nos genes das conexinas ocasionam alteração na estrutura proteica das *gap-junction*, prejudicando a remoção dos íons das células de sustentação e impedindo sua excitação a novos estímulos sonoros, o que resulta em perda auditiva (EVANS; MARTIN, 2002).

As conexinas são encontradas em diversos tecidos, como cérebro, pele e cóclea. Assim sendo, ao serem afetadas por defeitos genéticos, produzem um largo espectro de doenças, incluindo perda auditiva sensorineural, alterações na cornificação da pele, dos cabelos e das unhas e ceratites (VAN CAMP & SMITH, 2017).

As conexinas envolvidas nas perdas auditivas não síndrômicas são: conexina 26, conexina 30, conexina 31 e conexina 43 (GÜRTLER & LALWANI, 2002). Os genes que codificam essas proteínas são, respectivamente, *GJB2*, *GJB6* e *GJB3* (KELSELL *et al.*, 1997).

Três padrões de herança estão relacionados à transmissão de surdez congênita gerada por defeitos genéticos nos genes da conexinas: autossômico recessivo (genes *GJB2* e *GJB6*), autossômico dominante (genes *GJB2*, *GJB3* e *GJB6*) e ligado ao X (*GJB1*). As perdas auditivas podem ser síndrômicas (*GJB2*, keratoderma; *GJB3*, *erythrokeratoderma variabilis*; *GJB1*, neuropatia periférica) e não síndrômicas (*GJB2*, *GJB3* e *GJB6*) (KELSSSEL *et al.*, 1997).

Conexina 26

A conexina que com mais frequência está envolvida nos casos de surdez hereditária não síndrômica é a conexina 26 (HONE & SMITH, 2002). O gene *GJB2*, que codifica a conexina 26, está localizado no cromossomo 13q11-12, lócus DFNB1. Foi isolado e clonado em 1997, sendo o primeiro gene nuclear relacionado à surdez não síndrômica. Kelsell *et al.* estudavam uma família com casos de surdez autossômica dominante e identificaram uma mutação no gene codificador da proteína conexina 26, que segregava com surdez profunda na família. A coloração de imuno-histoquímica de células cocleares humanas demonstraram alto nível de expressão da conexina 26 (VAN CAMP & SMITH, 2017).

Mais de 50% dos casos de surdez hereditária não síndrômica envolvem a conexina 26. Green *et al.*, em estudo com população norte-americana, concluíram que as mutações no gene *GJB2* eram a provável causa da perda auditiva sensorineural congênita de graus moderado à profundo em 18 de 52 probandos. Estivill *et al.*, avaliando famílias da Espanha e da Itália, descobriram que 50% dos casos de surdez não síndrômica recessiva foram causados por mutações na conexina 26, além de que 37% dos indivíduos com surdez esporádica (caso único reconhecido na família) tinham mutações na mesma conexina. Entretanto, no Reino Unido e na Bélgica, as taxas de mutações na conexina 26 como causadoras de surdez não síndrômica são mais baixas, em torno de 10% (HONE & SMITH, 2002).

Mais de cem mutações do gene *GJB2* já foram descritas, a maioria associada a perdas auditivas recessivas. Entretanto, também há mutações de *GJB2* que geram perdas auditivas síndrômicas, geralmente relacionadas a doenças de pele. Além disso, pelo menos nove mutações de *GJB2* dominantes estão associadas a perdas auditivas não síndrômicas (KENNA *et al.*, 2010).

A mutação mais prevalente é a 35delG (deleção de uma guanina na posição 35 do gene), sendo responsável por 30-70% das mutações do gene *GJB2* (GÜRTLER & LALWANI, 2002; SCHMIDT & TOCHETTO, 2009). Uma análise multicêntrica envolvendo famílias da França, do Reino Unido e da Nova Zelândia, assim como um estudo com famílias da França e da Itália, demonstraram que a mutação 35delG era responsável por 70% de todas as mutações da conexina 26 (HONE & SMITH, 2002).

O fenótipo relacionado às mutações do gene *GJB2* é caracterizado, na maioria dos casos, por perda auditiva congênita e não progressiva. Quanto ao grau da perda auditiva, varia de leve à profundo, sendo as de severa à profunda as mais comuns. Além disso, é possível haver variações familiares no grau de perda auditiva. Em relação às frequências,

podem ser todas afetadas ou apenas as mais altas. A função vestibular é normal, e não costuma haver alterações radiológicas na orelha interna (SCHMIDT & TOCHETTO, 2009).

Algumas mutações, como a M34T e a V37I, vêm sendo associadas a casos mais leves de perda auditiva. Além disso, há relatos de perdas auditivas progressivas relacionadas a mutações de *GJB2*, especialmente a V37I (CHAN *et al.*, 2010; KENNA *et al.*, 2010). A taxa de progressão varia de < 10% a 50%, mas as causas da evolução da perda de audição não estão claras (CHAN *et al.*, 2010; KENNA *et al.*, 2010; LEE *et al.*, 2008). Kenna *et al.*, estudaram o fenótipo de crianças com perdas auditivas por mutação de *GJB2* em homozigose e correlacionaram com os seus genótipos. De dois terços dos pacientes, os quais apresentaram perda auditiva de leve à severa, 56% tiveram perda auditiva progressiva (KENNA *et al.*, 2010).

A mutação V37I, comum no leste da Ásia, foi originalmente descrita como um polimorfismo benigno, devido a sua alta prevalência em indivíduos com audição normal. O fenótipo da perda auditiva dessa mutação é bastante variável, mas na maioria dos pacientes, tanto os homozigotos para a mutação V37I, quanto os heterozigotos com outra mutação patogênica de *GJB2* associada, apresentam perda auditiva de leve à moderada, podendo ter início tardio e progredir ao longo do tempo (HUANG *et al.*, 2015).

Para a expressão da perda auditiva em casos de herança autossômica recessiva, o indivíduo precisa ser homozigoto, ou seja, ter herdado dois alelos mutados (um do pai e o outro da mãe). Há muitos casos em que apenas um dos alelos foi herdado, os quais chamamos de heterozigotos, em que o paciente é portador da mutação, na conexina 26, por exemplo, mas não apresenta a perda auditiva (SCHMIDT & TOCHETTO, 2009). De acordo com a literatura, as análises do gene da conexina 26 em pacientes com perda auditiva demonstram heterozigose de 10 a 42% dos casos (STEVENSON *et al.*, 2003).

Alguns estudos têm demonstrado que pacientes com surdez de origem indeterminada podem ser heterozigotos para o gene *GJB2* (STEVENSON *et al.*, 2003). Em um estudo brasileiro de 2006, foi realizado rastreamento da mutação 35delG em crianças candidatas a implante coclear com surdez diagnosticada como supostamente idiopática. Foi encontrada homozigose em 12% dos casos, sendo considerada a causa da surdez, e heterozigose em 11% (BERNARDES *et al.*, 2006).

Gasparini *et al.* analisou a frequência de heterozigotos em pacientes com perda auditiva secundária à mutação 35delG em 3270 estudos randomizados controlados de 17 países da Europa. No sul da Europa, foi encontrado um caso heterozigoto para cada 35 casos com mutação 35delG e, na região central e no norte da Europa, um heterozigoto para cada 79 mutações. Ainda, dentre 375 judeus de origens diferentes, cinco apresentaram heterozigose para a mutação, e não foi identificado nenhum caso em populações não europeias. Este estudo sugere que a frequência de portadores da mutação 35delG, ou seja, de heterozigotos, é de um caso em 51 com surdez autossômica recessiva em caucasianos (GASPARINI *et al.*, 2000).

Conexina 30

Outro gene frequentemente investigado nos estudos sobre surdez congênita é o *GJB6*, que codifica a conexina 30. Ele ocupa o mesmo locus da conexina 26, o DFNB1. Nos casos de heterozigose para *GJB2*, em que não há uma segunda mutação em *GJB2* que justifique o fenótipo de surdez, recomenda-se a investigação do gene *GJB6*. Hoje se sabe que grandes deleções no gene *GJB6* ocorrem geralmente combinadas a mutações recessivas no gene *GJB2* em indivíduos surdos. Verificou-se que essas deleções removem todo ou parte do gene *GJB6*, ou ainda regiões vizinhas a ele, o que acarreta em surdez quando presente em homozigose ou em heterozigose composta com uma mutação

recessiva no gene *GJB2* (DEL CASTILLO *et al.*, 2005). Há vários estudos que corroboram a hipótese da existência de uma região regulatória que controla a expressão dos genes *GJB2* e *GJB6*, que é removida pelas deleções do *GJB6* (WILCH *et al.*, 2010).

Duas grandes deleções no gene *GJB6* chamadas del(GJB6-D13S1830) e del(GJB6-D13S1854) foram encontradas em pacientes com deficiência auditiva (DEL CASTILLO *et al.*, 2003). Del(GJB6-D13S1830) é a mais frequente e é a segunda mutação causal em pacientes heterozigotos monoalélicos na Espanha e na França (DEL CASTILLO *et al.*, 2005).

Recentemente, uma coorte multiétnica com 1104 pacientes com perda auditiva não relacionada a mutações bialélicas no locus DFNB1 identificou uma nova deleção, a del(GJB6-D13S175), associada à perda auditiva sensorineural profunda. Todos os pacientes portadores da deleção eram de ascendência Iungush, da Rússia (BLIZNETZ *et al.*, 2017).

Muitos pacientes heterozigotos para *GJB2*, além de não apresentarem deleções no gene *GJB6*, também não apresentam outras mutações na região de codificação do *GJB2*. Entretanto, podem ter uma mutação adicional não identificada (SILVA-COSTA & COELI, 2009). Por esse motivo, nesses casos, há indicação de *screening* dos outros genes associados à perda auditiva hereditária não sindrômica, por intermédio de um painel multigênico.

SLC26A4

O *SLC26A4* é o segundo gene mais frequente associado à surdez de herança autossômica recessiva. Foi descrito em 1997, por Everett *et al.*, como a causa molecular da Síndrome de Pendred, caracterizada por perda auditiva sensorineural congênita, bócio

e defeito na organificação do iodo. Esse gene codifica uma proteína transportadora de ânions chamada pendrina, presente em três tecidos humanos: tireóide, rins e orelha interna (CAMPBELL *et al.*, 2001; DE MORAES *et al.*, 2013; SMITH *et al.*, 2014).

Assim como na Síndrome de Pendred, o gene *SLC26A4* também está associado à perda auditiva e a anormalidades no osso temporal, como AVA e Displasia de Mondini (CAMPBELL *et al.*, 2001). A perda auditiva é bilateral, pré-lingual ou pós-lingual precoce, geralmente severa ou profunda, com evolução variável (DE MORAES *et al.*, 2013).

Um estudo brasileiro de 2013, avaliou 23 pacientes com perda auditiva não sindrômica e AVA, sem mutação no gene *GJB2*, em busca de mutações do gene *SLC26A4*. Como resultado, foram encontradas 13 mutações do gene *SLC26A4*, sendo que duas das mutações (G149R e P142L) ainda não tinham sido descritas (DE MORAES *et al.*, 2013).

MYO7A e MYO15

As miosinas são proteínas dependentes de actina que fazem parte das fibras musculares. *MYO7A* e *MYO15* são exemplos de miosinas importantes para a integridade estrutural dos estereocílios (GÜRTLER & LALWANI, 2002). O gene *MYO7A* codifica uma proteína classificada como miosina não convencional. As miosinas não convencionais são moléculas motoras com cabeças estruturalmente conservadas que se movem ao longo de filamentos de actina (WELL *et al.*, 1995). Mutações no *MYO7A* foram encontradas tanto em pacientes com perdas auditivas sindrômicas (Usher), quanto em não sindrômicas, no locus DFNB2. Esta mutação diminui a concentração normal da proteína e leva a um quadro clínico de disfunção vestibular variável, associada à perda de audição (GÜRTLER & LALWANI, 2002).

Via análise de embriões humanos, Weil *et al.* (1996) demonstraram que o gene *MYO7A* expressava-se em células da retina, no neuroepitélio coclear e no neuroepitélio vestibular. A partir disso, os autores sugeriram que a surdez e a disfunção vestibular presentes na síndrome de Usher resultavam de um defeito na morfogênese dos estereocílios da orelha interna (SMITH *et al.*, 2014).

Em 1998, Wang *et al.*, isolou o gene *MYO15A*, no locus DFNB3, do cromossomo humano 17q11.2, que se expressa no cérebro humano fetal e adulto, na cóclea humana fetal, e também nos ovários, nos testículos, nos rins e na glândula pituitária (WANG, 1998). Mutações no gene *MYO15A* causam perda auditiva congênita severa à profunda. Todas as 28 mutações identificadas foram encontradas em famílias consanguíneas, a maioria de origem paquistanesa (HILGERT *et al.*, 2010).

Lezirovitz *et al.* (2008), estudaram uma grande família brasileira consanguínea que possuía 26 membros afetados por surdez pré-lingual, de provável herança autossômica recessiva. No lugar de uma esperada mutação homozigota em um gene único, foram encontrados dois diferentes alelos mutantes e um possível terceiro alelo mutante não detectado no gene *MYO15A* (LEZIROVITZ *et al.*, 2008).

OTOF

O gene *OTOF* foi identificado em 1999 por Yasunaga *et al.*, em função da análise de uma região crítica do cromossomo 2p23.1, o locus DFNB9, para uma forma de surdez não sindrômica. Esse gene codifica a proteína otoferlina, encontrada em cérebro, cóclea e vestíbulo de ratos (SMITH *et al.*, 2014). A otoferlina desempenha um papel importante na liberação do neurotransmissor na sinapse entre as células ciliares internas e o nervo auditivo (HOOD, 2015). A mutação do gene *OTOF* causa perda auditiva autossômica

recessiva, pré-lingual, profunda, e pode ser acompanhada por neuropatia auditiva em cerca de 50% dos casos (HILGERT *et al.*, 2010).

CDH23

O gene *CDH23* codifica uma grande proteína transmembrana chamada de otocaderina (VAN CAMP & SMITH, 2017). A mutação no gene *CDH23* causa perda auditiva autossômica recessiva moderada à profunda e progressiva no locus DFNB12, além da Síndrome de Usher tipo D (perda auditiva, retinite pigmentar e disfunção vestibular) (HILGERT *et al.*, 2010).

TMCI

A mutação do gene *TMCI* é uma das mais frequentes na região *Consanguinity Belt*. Foram descritas 21 mutações desse gene em 33 famílias consanguíneas, sendo apenas uma família caucasiana (HILGERT *et al.*, 2010).

A mutação mais prevalente é a c.100C>T, responsável por mais de 40% de todas as mutações do *TMCI*. O fenótipo é semelhante nas diferentes mutações, caracterizado por perda auditiva pré-lingual e de grau severo a profundo (HILGERT *et al.*, 2010).

2.5.1.3 Perda auditiva genética não síndrômica autossômica dominante

As perdas auditivas não síndrômicas de herança autossômica dominante representam de 10% a 20% dos casos de disacusia hereditária. Já foram mapeados 43 loci, dos quais 23 já são conhecidos. As deficiências auditivas com esse tipo de herança são em sua maioria pós-linguais e progressivas (VAN CAMP & SMITH, 2017).

WFS1

Em 2001, Bernalova *et al.* descreveram uma forma de perda auditiva não sindrômica que afetava baixas frequências, até 2000 Hz, e todos os indivíduos afetados apresentavam mutação no gene *WFS1*. Os locos correspondentes são DFNA 6, 14 e 38. O mesmo gene também é responsável pela síndrome de Wolfram, doença autossômica recessiva caracterizada por diabetes mellitus e por atrofia óptica (BESPALOVA *et al.*, 2001; CHANG, 2015).

KCNQ4

O gene *KCNQ4*, mapeado no cromossomo 1 (1p34), codifica uma subunidade proteica da família KCNQ dos canais de potássio, a proteína KCNQ4 (STELMA & BHUTTA, 2014). Na cóclea, os canais KCNQ4 são expressos nas células ciliadas externas, mas também nas internas, tendo como função promover o fluxo de saída do potássio dessas células para as células de sustentação. Mutações nesse gene foram identificadas em famílias afetadas por deficiência auditiva progressiva, no locus DFNA2, com início durante a adolescência ou até os 20 anos envolvendo preferencialmente as altas frequências, e tornando-se profunda dentro de dez anos (PIATTO *et al.*, 2005).

COCH

O gene *COCH* codifica a proteína coclina e localiza-se no cromossomo 14q12-q13, locus DFNA9. É uma das formas mais comuns de perda auditiva autossômica dominante (PAWLAK-OSINSKA; LINKOWSKA; GRZYBOWSKI, 2018) e foi descrita em 1998 por Robertson *et al.* (ROBERTSON *et al.*, 1998). Na cóclea, expressa-se no gânglio espiral e na matriz extracelular. Em análises histológicas do osso temporal de

pacientes com mutações desse gene, observou-se depósitos de mucopolissacarídeos nos canais dos nervos coclear e vestibular. Esses depósitos podem levar a degeneração das fibras nervosas da orelha interna (PIATTO *et al.*, 2005).

A perda auditiva costuma iniciar entre os 20 e os 30 anos, com grau profundo e em frequências altas. A progressão para anacusia é variável, geralmente ocorrendo entre os 40 e os 50 anos. Quanto à função vestibular, pode estar de normal à bastante alterada (CHANG, 2015; PIATTO *et al.*, 2005; VENKATESH *et al.*, 2015).

As mutações no gene *COCH* podem ser um dos fatores genéticos que contribuem para os sintomas de *Mènière like*. Sendo assim, em pacientes com sintomas da doença, esse diagnóstico deve ser considerado (VENKATESH *et al.*, 2015).

2.5.1.4 Perda auditiva por alteração no *DNA* mitocondrial

As doenças relacionadas ao *deoxyribonucleic acid (DNA)* mitocondrial são transmitidas apenas pela mãe para ambos os sexos e podem ser síndrômicas ou não síndrômicas (PIATTO *et al.*, 2005).

Uma das mutações mitocondriais mais estudadas, a 1555A>G, do gene *12S rRNA*, pode ocorrer tanto em pacientes com história familiar de perda auditiva, quanto em casos isolados, induzida pelo uso de antibióticos aminoglicosídeos (PIATTO *et al.*, 2005).

Pacientes com a mutação 1555A>G têm risco aumentado de perda auditiva se fizerem uso de aminoglicosídeos. Porém, essa associação não é obrigatória para que ocorra perda auditiva em quem apresenta essa mutação. Além disso, o uso dessa classe de antibióticos também pode causar perda auditiva em pacientes que não possuem a mutação 1555A>G (DING *et al.*, 2013).

Outra mutação do gene *12S rRNA*, a C1494T, também pode estar associada ao uso de aminoglicosídeos, e foi descoberta em famílias chinesas e espanholas (CHANG, 2015; DING *et al.*, 2013).

2.5.1.5 Perda auditiva não sindrômica ligada ao X

As mutações ligadas ao X não são uma causa frequente de perda auditiva. A mutação do gene *POU3F4*, localizada no cromossomo X(Xq21.1), é a mais comumente encontrada e é associada à hipoplasia coclear. A perda auditiva é mista e o componente condutivo ocorre por fixação do estribo, associado a uma deficiência sensorineural progressiva de grau profundo. Ao contrário da maioria das causas condutivas de perda auditiva, nesta o tratamento cirúrgico não é indicado. Há uma comunicação anormal entre o líquido e a perilinfa resultando em *gusher* e completando a perda de audição quando a janela oval é fenestrada e removida (CHANG, 2015; PIATTO *et al.*, 2005; SMITH *et al.*, 2014).

2.5.2 Perda auditiva genética sindrômica

A perda auditiva associada a outras anomalias faz pensar a respeito da possibilidade de síndromes genéticas como etiologias da deficiência auditiva (JECMENICA *et al.*, 2015). Já foram descritas mais de 700 síndromes associadas à perda auditiva, e a maioria delas são raras (KOFFLER *et al.*, 2015).

Dentre as causas de surdez congênita, 30% correspondem às genéticas sindrômicas (DE LEENHEER *et al.*, 2011). Entretanto, a contribuição desta causa no

total de perda auditiva é muito menor, devido a ocorrência de diagnóstico de perdas auditivas pós-linguais. (SMITH *et al.*, 2014)

As síndromes relacionadas à perda auditiva mais prevalentes são Usher, Waardenburg e Pendred. Diversos genes associados às perdas auditivas sindrômicas também estão relacionados às não sindrômicas, como no caso da mutação do gene *SLC26A4*, que causa síndrome de Pendred e surdez não sindrômica DFNB4 (KOFFLER *et al.*, 2015).

A criança com suspeita de diagnóstico sindrômico deve ser avaliada por uma equipe com experiência em avaliações de surdez infantil, constituída por geneticista, otorrinolaringologista e pediatra (DE LEENHEER *et al.*, 2011). Essa avaliação se faz importante, uma vez que o diagnóstico etiológico precoce auxilia no conhecimento do prognóstico da perda auditiva em cada paciente, da resposta aos tratamentos a se indicar e de futuras anomalias, potencialmente fatais ou não (KOFFLER *et al.*, 2015).

Atualmente, diversas mutações relacionadas à perda auditiva sindrômica são conhecidas, mas estas descobertas ocorreram em sua maioria nas últimas duas décadas. Apesar desse progresso, centenas de síndromes herdadas ainda têm sua causa genética subjacente desconhecida (KOFFLER *et al.*, 2015).

2.5.2.1 Síndrome de Usher

Doenças que afetam a orelha interna e a retina causam prejuízos importantes para o sistema de comunicação humano. Existem cerca de 40 síndromes em que encontramos essa associação (KOFFLER *et al.*, 2015) e cerca de 50% dos casos ocorrem por mutações atribuídas à síndrome de Usher (JECMENICA *et al.*, 2015; KOFFLER *et al.*, 2015; SMITH *et al.*, 2014).

A síndrome de Usher é o tipo mais comum de perda auditiva sindrômica autossômica recessiva, em que ocorre perda auditiva congênita bilateral e alterações visuais de início tardio, devido à retinite pigmentosa (JECMENICA *et al.*, 2015; KOFFLER *et al.*, 2015; SMITH *et al.*, 2014). Segundo estudos epidemiológicos, a prevalência da doença varia de 1:6000 à 1:10000 casos (KOFFLER *et al.*, 2015).

As características clínicas e genéticas da síndrome de Usher são heterogêneas e, baseada nessas diferenças, foi criada uma classificação que divide a doença em três tipos: USH1, USH2 e USH3 (KOFFLER *et al.*, 2015).

Pacientes com USH1 apresentam perda auditiva sensorineural bilateral, congênita, de grau severo a profundo, acompanhada por disfunção vestibular congênita. Como sintoma da retinite pigmentosa, durante a infância é identificada a cegueira noturna, seguida por um estreitamento do campo visual, que progride para cegueira severa (KOFFLER *et al.*, 2015; SMITH *et al.*, 2014).

Na USH2, a perda auditiva sensorineural também é congênita, mas com grau moderado a severo. Não ocorrem alterações no sistema vestibular, e a retinite pigmentosa é diagnosticada entre os 10 e os 40 anos de idade (KOFFLER *et al.*, 2015; SMITH *et al.*, 2014).

A USH3 é a forma menos comum da síndrome de Usher na população geral, mas é mais prevalente nas populações judaicas finlandesas e asquenazes (KOFFLER *et al.*, 2015). A perda auditiva inicia antes da terceira década de vida, é progressiva e muitos pacientes evoluem para perda auditiva profunda. A alteração na função vestibular é variável, e a retinite pigmentosa inicia pelos 20 anos de idade. Assim como em USH1, os sintomas precoces da retinite pigmentosa são cegueira noturna e perda da visão periférica (KOFFLER *et al.*, 2015; SMITH *et al.*, 2014).

Até a presente data, 16 loci em diferentes cromossomos e 12 genes foram identificados e relacionados à síndrome de Usher (KOFFLER *et al.*, 2015; KORVER *et al.*, 2017). Alguns dos genes responsáveis por essa síndrome também causam perda auditiva não sindrômica. (KOFFLER *et al.*, 2015).

2.5.2.2 Síndrome de Pendred

A síndrome de Pendred é caracterizada pela presença de perda auditiva sensorineural, de anormalidades cocleares e de bócio (JECMENICA *et al.*, 2015; PETERSEN *et al.*, 2015; SMITH *et al.*, 2014). A prevalência da doença é de aproximadamente 7,5:100.000 RN, o que corresponde à aproximadamente 1-8% dos casos de surdez congênita (KOFFLER *et al.*, 2015).

A perda auditiva está associada a dois tipos de malformações cocleares: AVA e/ou displasia de Mondini (CAMPBELL *et al.*, 2001; JEČMENICA; BAJEC-OPANČINA; JEČMENICA, 2015; KOFFLER; USHAKOV; AVRAHAM, 2015; PARKER; BITNER-GLINDZICZ, 2014). O fenótipo audiológico é variável, com perda auditiva de leve à profunda, congênita ou de início tardio. Na maioria dos casos, a perda auditiva é congênita, progressiva, de grau severo a profundo e pode ser deteriorada por trauma cranioencefálico (TCE) (DE LEENHEER *et al.*, 2011).

Principalmente em crianças, a única pista do diagnóstico de Pendred pode ser a presença de alterações radiológicas – AVA e displasia de Mondini. Estes diagnósticos têm importante implicação no manejo do paciente, pois crianças com AVA podem apresentar perda auditiva importante e súbita após TCE leve. Sendo assim, é muito importante que os responsáveis pela criança sejam orientados quanto a esse risco (PARKER & BITNER-GLINDZICZ, 2015).

Em 65% dos indivíduos afetados, encontramos disfunções vestibulares, que podem variar de diminuição da função vestibular unilateral leve até ausência de função bilateral (KOFFLER *et al.*, 2015; PARKER & BITNER-GLINDZICZ, 2015). O bócio, por sua vez, caracteristicamente multinodular, costuma surgir na segunda década de vida (CAMPBELL *et al.*, 2001), desenvolvendo-se na puberdade em 40% dos casos e na vida adulta em 60% (SMITH *et al.*, 2014). Quanto ao tamanho, pode chegar a grandes proporções (CAMPBELL *et al.*, 2001). Os hormônios tireoideanos podem estar normais, como na maioria dos casos, ou diminuídos. O atraso na organificação do iodo pela tireóide resulta em teste do perclorato positivo (KOFFLER *et al.*, 2015; PARKER & BITNER-GLINDZICZ, 2015; SMITH *et al.*, 2014).

O principal gene responsável pela síndrome de Pendred é o *SLC26A4*, no locus PDS, o qual codifica um ânion transportador conhecido como pendrina (VAN CAMP & SMITH, 2017). Encontramos pendrina nos rins, na orelha interna e na tireóide. Aproximadamente 50% dos indivíduos afetados pela síndrome de Pendred têm mutação nesse gene (KOFFLER *et al.*, 2015). O *SLC26A4* também é responsável pelo segundo tipo mais prevalente de perda auditiva genética não sindrômica, conhecido como DFNB4, em que não há presença de bócio, mas ocorrem malformações cocleares, principalmente AVA (CAMPBELL *et al.*, 2001; PARKER & BITNER-GLINDZICZ, 2015).

Em algumas populações, até 80% dos pacientes com AVA apresentam mutação no gene *SLC26A4*. Por esse motivo, a presença do gene *SLC26A4* deve ser investigada em todos os indivíduos que apresentarem perda auditiva sensorioneural e malformações cocleares (DE LEENHEER *et al.*, 2011).

Ainda, foram descritos outros dois genes causadores da síndrome de Pendred, responsáveis por menos de 2% dos indivíduos afetados, o *FOXI1*, que codifica a proteína

Forkhead box, e o *KCNJ10*, que codifica o canal de potássio retificador interno sensível à adenosina trifosfato (ATP) (KOFFLER *et al.*, 2015).

Indivíduos portadores da síndrome de Pendred ou DFNB4 devem realizar exames audiológicos anuais, devido à possibilidade de progressão da perda auditiva. Além disso, a função da tireóide também deve ser acompanhada em crianças com síndrome de Pendred, uma vez que há risco de desenvolver bócio na puberdade (PARKER & BITNER-GLINDZICZ, 2015; SMITH *et al.*, 2014).

2.5.2.3 Síndrome de Jervell e Lange-Nielsen

A síndrome de Jervell e Lange-Nielsen é uma doença autossômica recessiva causada por mutações nos genes *KCNQ1* (90% dos casos) e *KCNE1*, os quais codificam proteínas de membrana dos canais de potássio (KOFFLER *et al.*, 2015). Tais mutações geram uma anormalidade na repolarização cardíaca que pode ser observada no eletrocardiograma por um prolongamento no intervalo QT, além de alterar a homeostase da endolinfa na orelha interna (KORVER *et al.*, 2017; VAN CAMP & SMITH, 2017).

Os indivíduos afetados apresentam episódios de síncope, arritmia cardíaca, perda auditiva sensorineural congênita e alto risco de morte súbita precoce, devido ao prolongamento do intervalo QT (JEČMENICA; BAJEC-OPANČINA; JEČMENICA, 2015; KOFFLER; USHAKOV; AVRAHAM, 2015; SMITH *et al.*, 2014). Essa síndrome afeta de 1,6 a seis pessoas para cada 1.000.000, com maior frequência na Dinamarca (KOFFLER *et al.*, 2015).

2.5.2.4 Síndrome de Stickler

A síndrome de Stickler é uma doença do tecido conjuntivo com transmissão autossômica recessiva, causada a partir de mutações em genes responsáveis pela síntese de colágeno (GÜRTLER & LALWANI, 2002; JECMENICA *et al.*, 2015). Até o momento, foram descritos cinco genes relacionados à doença: *COL2A1*, *COL9A1*, *COL9A2*, *COL11A1* e *COL11A2* (KORVER *et al.*, 2017; VAN CAMP & SMITH, 2017). A prevalência é de 1:7.500-9.000 casos (GÜRTLER & LALWANI, 2002; JECMENICA *et al.*, 2015).

Os sintomas são variáveis e relacionados à deficiência de colágeno, incluindo alterações ósseas, articulares, na visão e na audição. As crianças afetadas pela síndrome apresentam a face com formato achatado, devido ao menor desenvolvimento dos ossos do centro da face, e presença frequente de fenda palatina, macroglossia, artrite, cifose, escoliose e prolapso de valva mitral. Ainda, podem apresentar miopia, catarata e/ou glaucoma. A perda auditiva pode ser condutiva, por fixação do estribo, ou sensorineural, em consequência de um defeito na formação de colágeno das membranas basilar e tectórica do órgão de corti (JECMENICA *et al.*, 2015).

2.5.2.5 Síndrome de Perrault

A síndrome de Perrault é uma doença autossômica recessiva, clinicamente e geneticamente heterogênea, em que ocorre perda auditiva sensorineural em ambos os sexos e disfunção ovariana em mulheres (KOFFLER *et al.*, 2015; VAN CAMP & SMITH, 2017).

A perda auditiva é bilateral e pode ser congênita, ou iniciar nos primeiros anos de vida. Quando congênita, o grau é profundo, já quando tem início na infância, geralmente é moderado. Quando o paciente acometido é do sexo feminino, pode-se encontrar também

alterações neurológicas, como atraso do desenvolvimento e ataxia cerebelar (KOFFLER *et al.*, 2015).

Menos de cem casos da doença foram descritos na literatura. É provável que essa condição seja subdiagnosticada, pois homens acometidos que não tenham uma irmã com a doença são diagnosticados, na maior parte das vezes, com uma perda auditiva isolada, não sindrômica (NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (US), 2013). Quatro genes estão associados com a síndrome: *HARS2*, *HSD17B4*, *LARS2* e *HSD17B4* (VAN CAMP & SMITH, 2017).

2.5.2.6 Síndrome de Alport

A síndrome de Alport é caracterizada por defeitos renais, perda auditiva sensorineural e alterações oculares, com prevalência de 1:50.000 casos (KOFFLER *et al.*, 2015). As alterações renais iniciam com hematúria microscópica e proteinúria, com risco significativo de evolução para síndrome nefrótica em cerca de dez anos. A perda de audição é progressiva, bilateral e acomete altas frequências, manifestando-se geralmente antes dos dez anos de idade (JECMENICA *et al.*, 2015).

Há mais de uma forma de herança descrita: autossômica dominante, autossômica recessiva e ligada ao X. Na maioria dos casos (85%) ocorre por herança ligada ao X, seguida pela forma autossômica recessiva (SMITH *et al.*, 2014).

Três genes estão associados a essa síndrome: *COL4A3*, *COL4A4* e *COL4A5* (KORVER *et al.*, 2017). São genes do colágeno tipo IV, componentes da membrana tectórica (NISHIO *et al.*, 2015).

2.5.2.7 Doença de Norrie

A doença de Norrie é congênita, recessiva e ligada ao X, caracterizada por cegueira, retardo mental e surdez (GÜRTLER & LALWANI, 2002). As manifestações oculares da doença ocorrem em todos os pacientes acometidos e são decorrentes de alterações fibrovasculares da retina que estão presentes ao nascimento. A perda de visão é progressiva e decorrente de alterações na retina como pseudotumor, hiperplasia, hipoplasia e/ou necrose (KOFFLER *et al.*, 2015). Menos de 50% dos casos da doença estão associados a perda auditiva e a retardo mental, o que torna o diagnóstico difícil (VAN CAMP & SMITH, 2017).

A doença é causada por mutações no gene *NDP*, que codifica a proteína norrin, em 95% dos casos. Sugere-se que a proteína norrin seja responsável pela vascularização da cóclea e da retina (VAN CAMP & SMITH, 2017). A prevalência da síndrome é desconhecida (KOFFLER *et al.*, 2015).

2.5.2.8 Síndrome de Goldenhar

A síndrome de Goldenhar, também conhecida como síndrome oculo-auriculo-vertebral, tem incidência de 1:5.000 – 25.000 nascidos vivos. Decorre do desenvolvimento anormal do primeiro e do segundo arcos branquiais. O tipo de herança pode ser autossômico recessivo ou dominante (JEČMENICA; BAJEC-OPANČINA; JEČMENICA, 2015; PALUDETTI *et al.*, 2012).

Essa síndrome é caracterizada por anormalidades faciais, como fenda labial e palatina, oculares, e malformações das orelhas externa, média e interna (inclusive canais semicirculares). A perda auditiva pode ser condutiva, mista ou sensorineural, e variar do grau leve ao profundo (JEČMENICA; BAJEC-OPANČINA; JEČMENICA, 2015). Embora raras, podem ser encontradas anomalias do trato gastrointestinal, renal e

cardíacas (JEČMENICA; BAJEC-OPANČINA; JEČMENICA, 2015; PALUDETTI *et al.*, 2012).

2.5.2.9 Síndrome de CHARGE

A síndrome de CHARGE acomete de 1:8.500 a 1:10.000 recém-nascidos e é transmitida por herança autossômica dominante. O nome da síndrome, na língua inglesa, é um acrônimo com as características da doença, que são a presença de coloboma (*coloboma*), anomalias cardíacas (*heart anomalies*), atresia de coana (*atresia choanae*), atraso de crescimento e de desenvolvimento (*retarded growth and development*), hipoplasia genital (*genital hypoplasia*) e malformações auriculares (*ear anomalies*) (JECMENICA *et al.*, 2015; KOFFLER *et al.*, 2015).

Tanto a orelha externa, quanto a média e a interna, podem ser acometidas por malformações. O lóbulo do pavilhão auricular geralmente apresenta implantação baixa e o conduto auditivo externo é estenótico. Pode haver secreção na cavidade timpânica associada à displasia de Mondini, hipoplasia ou agenesia do nervo auditivo, assim como anomalias nos canais semicirculares. Alterações nos ossículos e ausência da janela oval ou do músculo estapédio também podem estar presentes (JECMENICA *et al.*, 2015).

A perda auditiva, consequente destas malformações, geralmente é assimétrica, mista e de grau severo à profundo. Pode haver perda auditiva condutiva assimétrica e flutuante com rebaixamento das frequências baixas, mas na presença de malformações cocleares, ocorre rebaixamento nas frequências altas (JECMENICA *et al.*, 2015).

Dois genes estão associados à síndrome de CHARGE, o *CHD7* e o *SEMA3E*. (KOFFLER; USHAKOV; AVRAHAM, 2015; PARKER; BITNER-GLINDZICZ, 2014)

2.5.2.10 Síndrome branquio-oto-renal

A síndrome branquio-oto-renal (BOR) é o segundo tipo mais comum de perda auditiva autossômica dominante (GRINDLE, 2014; SMITH *et al.*, 2014) e decorre de anormalidades otológicas e no segundo arco branquial, assim como de malformações renais. A prevalência é de 1:40.000, sendo responsável por 2% de todas as perdas auditivas profundas em crianças (GÜRTLER & LALWANI, 2002; JECMENICA *et al.*, 2015; KOFFLER *et al.*, 2015).

A presença dos sinais clínicos varia tanto entre as famílias afetadas, como dentro das famílias afetadas (JECMENICA *et al.*, 2015). As principais características clínicas da síndrome são cistos, fendas e fístulas branquiais, fossetas pré-auriculares, malformações da orelha externa, anormalidades dos ossículos, perdas auditivas e malformações renais (GRINDLE, 2014; GÜRTLER & LALWANI, 2002; KORVER *et al.*, 2017).

Quanto às perdas auditivas, podem ser condutivas, sensorineurais ou mistas, dependendo da área da orelha que está afetada (GRINDLE, 2014; JECMENICA *et al.*, 2015; SMITH *et al.*, 2014). Também podem variar o grau, de leve à profundo. Quanto às malformações auriculares, pode haver comprometimento do conduto auditivo externo (estenose de variados graus ou atresia), da orelha média (malformações, mal posicionamento ou fixação dos ossículos, tamanho e/ou formato irregular da cavidade timpânica) e da orelha interna (hipoplasia da cóclea, aqueduto vestibular alargado, hipoplasia do canal semicircular lateral) (JECMENICA *et al.*, 2015).

A BOR é uma doença autossômica dominante de penetrância alta, porém de expressividade variável. A variante patogênica do gene *EYAI* está presente em aproximadamente 40% das famílias com fenótipo da síndrome (SMITH *et al.*, 2014). O *EYAI* foi identificado em 1997 e participa do desenvolvimento da orelha interna e do rim

(GÜRTLER & LALWANI, 2002). Mutações em outros dois genes, o *SIX1* e o *SIX5*, também foram identificadas como causadoras da BOR, acometendo 5% e 4% dos indivíduos afetados, respectivamente (KOFFLER *et al.*, 2015).

2.5.2.11 Síndrome de Waardenburg

A síndrome de Waardenburg tem prevalência estimada de 1:42.000 e é responsável por 1 a 3% dos casos de perda auditiva congênita (JECMENICA *et al.*, 2015; KOFFLER *et al.*, 2015). Doença de herança autossômica dominante, é causada por anormalidade na proliferação, na migração ou na diferenciação da crista neural durante o desenvolvimento embriológico. As células pluripotentes da crista neural dão origem a diferentes tipos de células, como melanócitos da pele e da orelha interna, glia, neurônios do sistema nervoso periférico e central e alguns tipos de tecidos esqueléticos (KOFFLER *et al.*, 2015). Relacionados, portanto, a alterações nas células originadas da crista neural, os sintomas da doença são anormalidades na pigmentação do cabelo, da íris, da pele e da estria vascular da cóclea, com surdez sensorioneural (GÜRTLER & LALWANI, 2002).

De acordo com a presença ou a ausência de sintomas adicionais, a síndrome de Waardenburg é subdividida em 4 subtipos: WS1, WS2, WS3 e WS4 (KOFFLER *et al.*, 2015). A WS1 apresenta *dystopia canthorum* associada aos outros sintomas da doença, enquanto a WS2 não apresenta. A WS3 é similar a WS1, mas inclui anormalidades nos membros superiores; e a tipo WS4, é similar ao tipo WS2, porém associada à doença de Hirschsprung (GÜRTLER; LALWANI, 2002). Em alguns pacientes com WS2 também pode se observar sintomas neurológicos (KOFFLER *et al.*, 2015).

O sintoma mais frequente dessa síndrome é a perda auditiva sensorioneural, que ocorre em 60% dos casos com WS1 e em 90% dos com WS2 (KOFFLER *et al.*, 2015).

Foram descritos seis genes associados à síndrome de Waardenburg: *PAX3*, *MITF*, *EDN3*, *EDNRB*, *SNAI2* e *SOX10* (KORVER *et al.* 2017; KOFFLER *et al.*, 2015). Esses genes estão envolvidos na regulação da diferenciação dos melanócitos (KOFFLER *et al.*, 2015).

2.5.2.12 Síndrome de Treacher-Collins

A síndrome de Treacher-Collins, com incidência de 1:50.000 nascidos vivos, é transmitida por herança autossômica dominante e possui anormalidades craniofaciais características, associadas à perda auditiva (GÜRTLER & LALWANI, 2002; JECMENICA *et al.*, 2015).

As malformações auriculares variam de discretas anomalias no lóbulo da orelha ou nos ossículos a atresias de conduto auditivo externo ou microtia. Tipicamente, ocorre perda auditiva condutiva, devido às malformações da orelha externa e média. Apesar de raro, pode ocorrer perda auditiva mista ou sensorineural (GETTELFINGER; DAHL, 2018; TRAINOR; DIXON; DIXON, 2009). Segundo Jecmenica *et al.*, cerca de 40-50% das crianças apresentam perda auditiva sensorineural em altas frequências associada à perda condutiva (JECMENICA *et al.*, 2015).

A fâscies característica da síndrome é causada pelo subdesenvolvimento dos ossos da face (hipoplasia do malar e do zigomático e mandíbula pequena), fenda palatina, coloboma palpebral, micrognatia, além das malformações auriculares já descritas (KORVER *et al.*, 2017).

O primeiro gene relacionado à síndrome, o *TCOF1*, que codifica a proteína *treacle*, foi descrito em 1996 pelo *Treacher Collins Syndrome Collaborative Group*. O gene *TCOF1* é responsável por aproximadamente 60% das mutações em pacientes

afetados pela síndrome. Outros dois genes também estão associados à síndrome: *POLRIC* e *POLRID* (GÜRTLER & LALWANI, 2002; KORVER *et al.*, 2017; VAN CAMP & SMITH, 2017).

2.6 PERDA AUDITIVA ADQUIRIDA

Segundo a Organização Mundial da Saúde, 50% das causas de perda auditiva são passíveis de prevenção. Dentre elas estão as infecções virais, as complicações pré, peri e pós-natais, a ototoxicidade e o ruído (KENNA, 2015).

As etiologias da perda auditiva geralmente são divididas em congênitas e adquiridas. Entretanto, muitas das causas congênitas foram “adquiridas” intraútero, como as infecções pré-natais conhecidas como “STORCH” (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes). De outro modo, internação prolongada em UTI e necessidade de exsanguíneotransfusão por icterícia neonatal, são fatores relativos ao período pós-natal que também podem gerar alterações auditivas (KENNA, 2015; SMITH *et al.*, 2014).

2.6.1 Causas infecciosas

O acrônimo STORCH representa os tipos de infecção em que a exposição ao patógeno ocorre tipicamente no período pré-natal, mas também pode ocorrer no perinatal. Essas infecções diminuíram progressivamente com a melhoria dos métodos de higiene, a ampliação da vacinação e o incentivo ao pré-natal e aos cuidados com a saúde dos RN. Entretanto, a infecção por CMV ainda é frequente em muitos países, sendo a maior causa de perda auditiva congênita (KENNA, 2015).

Infecções virais e bacterianas adquiridas no período pós-natal, como meningite, caxumba, sarampo e doença de Lyme, também podem apresentar alterações auditivas como seqüela (KENNA, 2015).

2.6.1.1 Sífilis

A sífilis congênita é causada pela transmissão transplacentária do *Treponema pallidum* (*T. pallidum*), uma bactéria gram-negativa do tipo espiroqueta (HONE & SMITH, 2002; KENNA, 2015). É caracterizada, inicialmente, por meningoneurite e labirintite, que pode progredir para ceratite intersticial, perda auditiva sensorineural e alterações dentárias (tríade de Hutchinson) (HONE & SMITH, 2002; PESSOA & GALVÃO, 2011). A tríade de Hutchinson costuma se manifestar após os cinco anos de idade. A perda auditiva geralmente inicia nas frequências altas quando a criança tem entre oito e dez anos (PESSOA & GALVÃO, 2011).

O número de sobreviventes com sífilis congênita é muito baixo. A maioria dos nascidos vivos com a doença morrem nas primeiras semanas de vida. Portanto, a sífilis congênita tardia, diagnosticada com dois ou mais anos de vida, é raríssima (PESSOA & GALVÃO, 2011).

Dois milhões de mulheres em todo o mundo tem o teste para *T. pallidum* positivo durante a gestação, o que corresponde a 1,5% de todas as gestantes. Entretanto, o número de casos de sífilis congênita vem diminuindo bastante nos últimos anos, em função dos programas de prevenção da doença (KENNA, 2015), via triagem materna pré-natal para *T. pallidum* e tratamento das gestantes com confirmação sorológica da doença (MORZARIA *et al.*, 2004).

A detecção precoce das gestantes com sífilis e o adequado tratamento com penicilina são altamente efetivos na redução dessa doença infecciosa, evitando significativa morbidade no futuro (PESSOA & GALVÃO, 2011). A rotina de diagnóstico pré-natal envolve teste sorológico na gestante na primeira consulta de pré-natal e no início do terceiro trimestre. Se a mãe com a doença for tratada antes das 24 semanas de gestação, elimina-se o risco de complicações graves para o RN (KENNA, 2015).

A ocorrência da doença reflete falha no sistema de pré-natal e nos programas de controle da sífilis. No Brasil, foi descrito um caso de sífilis tardia em 2011, o que está associado à precária condição socioeconômica e ao baixo nível de educação da população (PESSOA & GALVÃO, 2011).

Toda criança com sorologia confirmada para sífilis ao nascimento deve receber tratamento antibiótico com penicilina G. Quanto à triagem auditiva neonatal, deve ser realizada conforme a rotina e repetida, pelo menos uma vez, após 24-30 meses de idade (KENNA, 2015; MORZARIA *et al.*, 2004).

As crianças com sífilis confirmada nos testes sorológicos e que não receberam tratamento antibiótico adequado, devem ter acompanhamento audiológico anual. A influência do tratamento parcial ou tardio com antibiótico no desenvolvimento da perda auditiva é desconhecida (MORZARIA *et al.*, 2004).

2.6.1.2 Toxoplasmose

A toxoplasmose pode causar perda auditiva sensorineural, se adquirida no período pré-natal. A infecção é causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) e é transmitida pela ingestão dos oocistos desse parasita. Podemos encontrar oocistos do

T. gondii na água ou em alimentos contaminados, em fezes de gato e no solo. Raramente a transmissão ocorre por transfusão de sangue ou transplante de órgãos (KENNA, 2015).

A prevalência e a incidência de toxoplasmose congênita variam de acordo com a região e o país. Nos Estados Unidos, estima-se que 22,5% da população maior de 12 anos já foi infectada pelo *T gondii*. Por outro lado, em outras partes do mundo cerca de 95% da população já foi infectada (KENNA, 2015). A incidência de toxoplasmose congênita nos Estados Unidos é de cinco casos para cada 5.000 nascidos vivos; e menos de 1% das crianças nascidas nos Estados Unidos são afetadas por sequela de toxoplasmose congênita. A França é o país europeu com maior taxa de infecção por toxoplasmose em gestante, 54%; no restante da Europa, os países apresentam taxas mais baixas, em torno de 46% (MARTINEZ HAMPTON, 2015). Dados de 2009 a 2012, demonstram que, no Brasil, a incidência de toxoplasmose congênita pode variar de quatro a dez casos para cada 10.000 nascidos vivos (BISCHOFF *et al.*, 2015).

As gestantes que se infectam com *T. gondii* pela primeira vez têm, aproximadamente, de 30 a 50% de chance de transmitir a infecção para o feto. A transmissão transplacentária é mais comum no terceiro trimestre de gestação, ou então durante o nascimento, porém as consequências da infecção para o feto são piores quando esta ocorre no primeiro trimestre (KENNA, 2015).

Se a infecção é detectada precocemente na mãe, o tratamento com espiramicina oral, a qual não atravessa a barreira transplacentária, pode prevenir a infecção para o feto. Se a infecção ocorre tardiamente na gestante, e/ou se o feto também está infectado, o tratamento com pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico pode prevenir a infecção da criança pelo tratamento da mãe, assim como pode tratar o feto (KENNA, 2015).

Dentre as crianças com toxoplasmose congênita, 85% são assintomáticas ao nascimento. Os sintomas clássicos da doença congênita são coriorretinite, hidrocefalia e

calcificações intracranianas, além de hepatoesplenomegalia, anemia, icterícia, microcefalia e linfadenopatia (KENNA, 2015). O diagnóstico é realizado através de sorologia.

2.6.1.3 Rubéola

A rubéola é causada pelo togavírus, do gênero *Rubivírus* (KENNA, 2015). Antes da introdução da vacina, era a causa viral mais comum de perda auditiva sensorineural. Em países onde as taxas de vacinação não são adequadas, especialmente em mulheres em idade fértil, a doença ainda é endêmica. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o número de países que incorporou a vacina da rubéola em seu programa de imunizações aumentou de 83, em 1996, para 134, em 2012 (KENNA, 2015). No Brasil, a rubéola foi incluída na lista de doenças de notificação compulsória somente na segunda metade da década de 1990. Diante dos esforços realizados para controlar a doença, o Brasil alcançou a meta de eliminação da Rubéola e da Síndrome da Rubéola Congênita até o ano de 2010. O último caso de rubéola registrado no Brasil ocorreu em 2008 (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Crianças com infecção congênita pelo vírus da rubéola, geralmente nascem a termo, porém com baixo peso. A perda de audição é a complicação mais comum da doença. Outros achados comuns são alterações cardíacas, catarata, hepatoesplenomegalia, microcefalia e atraso no desenvolvimento (KENNA, 2015; KORVER *et al.*, 2017).

A perda auditiva associada à síndrome da rubéola congênita pode não ocorrer imediatamente após o nascimento. O mecanismo pelo qual o vírus da rubéola induz a perda auditiva ainda não foi totalmente esclarecido, embora saiba-se que o vírus pode causar dano coclear direto, com morte de células no órgão de corti e na estria vascular,

além de alterações na composição do líquido endolinfático, como consequência do dano na estria vascular (KORVER *et al.*, 2017).

A cultura do vírus da rubéola pode ser realizada em secreção nasal, secreção da garganta, urina, sangue e líquido cerebrospinal. Os testes sorológicos em bebês com suspeita de síndrome da rubéola congênita incluem anticorpos imunoglobulina G (IgG) e imunoglobulina M (IgM) para rubéola. As crianças infectadas podem ter o anticorpo IgM detectável por seis a 12 meses após o nascimento (KENNA, 2015).

2.6.1.4 Citomegalovírus

A infecção congênita pelo CMV continua sendo um problema de saúde pública, devido a sua alta frequência e ao seu papel na perda auditiva infantil (FOWLER, 2013). A exposição pré-natal a esse vírus, após o controle da rubéola via vacinação, é a infecção viral congênita mais frequente. Em países desenvolvidos, é considerada a principal causa de perda auditiva não genética em crianças (KENNA, 2015).

A prevalência da infecção congênita pelo CMV é de 0,58% em países desenvolvidos e de 1 a 6% em países em desenvolvimento, em consequência da elevada taxa de soroprevalência materna nesses países, isto é, do alto o número de mulheres grávidas em risco de reativação ou de reinfeção (GODERIS *et al.*, 2014; KORVER *et al.*, 2017). Além disso, também há alta prevalência de comportamentos de risco e uma alta taxa de exposição ao CMV nesses países (GODERIS *et al.*, 2014).

A perda de audição relacionada ao CMV pode ocorrer tanto se a mãe for infectada pelo vírus pela primeira vez durante a gravidez (infecção primária), quanto se ela já for soroimune (presença de IgG) anteriormente à gestação (FOWLER, 2013). A chance de

ocorrer infecção vertical pelo CMV é maior em casos de infecção primária (cerca de 40%) do que em casos de reativação do vírus (cerca de 2%) (KENNA, 2015).

Yamamoto *et al.*, em 2011, em um estudo com crianças brasileiras (país com população predominantemente CMV positiva), relatou que 33% das crianças CMV positivas, com mães que sofreram infecção primária pelo vírus na gestação, apresentaram perda auditiva bilateral ao nascimento (YAMAMOTO *et al.*, 2011).

A severidade da perda auditiva de crianças que nasceram de mães soroimunes é menor do que se comparadas à perda de crianças com mães que apresentaram primoinfecção na gestação (FOWLER, 2013; FOWLER *et al.*, 2017; GODERIS *et al.*, 2014). De acordo com uma revisão sistemática publicada em 2014, a porcentagem de RN com infecção sintomática ou sequelas de infecção pelo CMV, filhos de mães com infecção não primária durante a gestação, varia entre 1% e 10% (GODERIS *et al.*, 2014). Yamamoto *et al.*, em seu estudo com crianças brasileiras, relatou que 15% das crianças infectadas pelo CMV, as quais as mães eram soroimunes antes da gestação, apresentaram perda auditiva, sendo que em aproximadamente 1/3 destas, a perda auditiva foi bilateral (YAMAMOTO *et al.*, 2011).

O período da gestação em que ocorre a infecção também interfere no risco de transmissão materno-fetal, aumentando conforme progride a gestação, ou seja, 25% de risco no primeiro trimestre. 50% no segundo e 75% no terceiro. Por outro lado, o risco de desenvolver sequelas neurológicas graves é maior no primeiro trimestre da gestação (KENNA, 2015).

A incidência total de perda auditiva em casos de infecção congênita pelo CMV é de 12% (GODERIS *et al.*, 2014). Se a infecção pelo CMV for sintomática, há 50% de probabilidade de a criança apresentar perda auditiva. Se for assintomática, a chance diminui para 10 a 15% (FOWLER, 2013; GRINDLE, 2014). A maioria das crianças

sintomáticas apresenta perda auditiva bilateral, enquanto que, entre o grupo das assintomáticas, as perdas unilaterais predominam (GODERIS *et al.*, 2014).

Além da perda auditiva, crianças com infecção congênita sintomática pelo CMV também podem apresentar microcefalia, restrição do crescimento intrauterino, atraso do desenvolvimento, hepatoesplnomegalia, coriorretinite, icterícia, petéquias, trombocitopenia e anemia (GODERIS *et al.*, 2014; KENNA, 2015).

A patogênese da perda auditiva causada pela infecção congênita do CMV não está bem esclarecida. Muitos estudos descrevem lesões na estria vascular, que causariam desequilíbrio do potássio endolinfático e, como consequência, degeneração das estruturas sensoriais. Alguns autores atribuem a perda auditiva a um efeito citopático gerado pelo próprio vírus e pela resposta imune do hospedeiro nas estruturas da orelha interna (GODERIS *et al.*, 2014).

A perda auditiva gerada pela infecção congênita pelo CMV pode estar presente ao nascimento ou ocorrer posteriormente, sendo que de 33% a 50% dos casos têm início tardio. A idade mediana para surgimento da perda auditiva de início tardio é diferente entre crianças sintomáticas e assintomáticas, sendo 33 e 44 meses, respectivamente. Esses dados indicam que crianças infectadas pelo CMV durante a gestação, devem ser avaliadas regularmente quanto a função auditiva até pelo menos os cinco ou seis anos de idade (FOWLER, 2013; GODERIS *et al.*, 2014). Além disso, o acompanhamento dessas crianças também se faz importante porque a perda auditiva apresentada por elas continua progredindo em aproximadamente 50% dos casos (FOWLER, 2013).

Outra característica importante é a flutuação da audição, que pode ocorrer em apenas uma orelha ou em apenas algumas frequências. Entre as crianças com infecção pelo CMV assintomáticas, 50% apresentarão flutuação da perda auditiva, enquanto que

apenas 30% das crianças com perda auditiva por infecção sintomática apresentarão essa característica (FOWLER, 2013).

O diagnóstico do CMV congênito deve ser realizado nas primeiras duas ou três semanas de vida, via cultura ou *Polimerase Chain Reaction (PCR)* da saliva e/ou urina. Apesar de a saliva ser mais facilmente coletada, há possibilidade de contaminação pelo CMV eventualmente presente na secreção do cérvix uterino materno ou no leite materno. Quando a saliva é utilizada como amostra, é importante a confirmação diagnóstica posterior com a detecção viral na urina (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Para o diagnóstico após o período neonatal, quando a cultura viral ou o CMV IgG não conseguem diferenciar entre infecção congênita ou adquirida após o nascimento, pode-se usar o *PCR* por meio do método *Dried Blood Spot* ou a coleta e o armazenamento de amostra em papel-cartão para confirmar o diagnóstico de CMV congênito (DE LEENHEER *et al.*, 2011; KENNA, 2015). No entanto, estudos recentes tem demonstrado que o *Dried Blood Spot* detecta menos de 40% dos bebês com infecção congênita pelo CMV (ROSS *et al.*, 2017).

Apesar da existência de técnicas de triagem simples e de baixo custo, como *PCR* na urina ou saliva, não há programas de triagem de CMV em RN já implementados. A falta de intervenções médicas específicas para mães soronegativas e o prognóstico fetal incerto é, provavelmente, o motivo (GODERIS *et al.*, 2014).

Fowler *et al.*, em um estudo em que foi realizada triagem do citomegalovírus em conjunto com a triagem auditiva neonatal, a maioria dos lactentes tinham perda auditiva relacionada ao CMV. Entretanto, o método falhou na identificação de um número significativo de crianças que apresentaram perda auditiva relacionada ao CMV durante a infância. Desse modo, é necessário o desenvolvimento de estratégias em que ocorra o acompanhamento de todas as crianças com CMV congênito, tanto clínico como

audiológico, para que seja possível diagnosticar precocemente as perdas auditivas progressivas e as de início tardio (FOWLER *et al.*, 2017).

Após o período neonatal, é muito difícil o diagnóstico de CMV congênito. Pode-se suspeitar em função de achados clínicos como atraso do desenvolvimento, microcefalia e perda auditiva; crianças com história de retardo do crescimento, prematuridade, hepatoesplenomegalia, petéquias e alterações neurológicas perinatais. Alterações visuais como estrabismo, atrofia óptica, retinite pigmentar e perda da visão podem ocorrer em 10-20% dos bebês sintomáticos. Ainda, achados de imagem podem colaborar com o diagnóstico, inclusive em crianças maiores. Pode-se encontrar calcificações intracranianas, perda do volume cerebelar e cerebral, ventriculomegalia ou doença da substância branca (KENNA, 2015).

O tratamento antiviral com ganciclovir ou valganciclovir é recomendado apenas para bebês sintomáticos com doença severa em algum órgão focal ou envolvimento do sistema nervoso central (GODERIS *et al.*, 2014). O tempo de tratamento é variável. Inicialmente o uso da medicação por seis semanas era o preconizado, mas estudos recentes têm demonstrado que o tratamento previne alterações no neurodesenvolvimento e na audição de crianças com CMV sintomático, quando se estende por seis meses (KENNA, 2015; KORVER *et al.*, 2017).

Ainda, terapias com antivirais intratimpânicos estão sendo estudadas. As principais vantagens dessa forma de tratamento seriam evitar a toxicidade dos antivirais sistêmicos e fazer com que a dose ideal de antiviral haja diretamente na cóclea. Em um estudo da *University of Cincinnati* em 2014 foi avaliada a segurança e a eficácia do antiviral Cidofovir, por administração intratimpânica, em ratos guinea para tratamento de infecção por citomegalovírus. Os resultados foram promissores (WARD *et al.*, 2014).

Atualmente, outras opções de tratamento como vacinação profilática e terapias com imunoglobulinas também estão sendo estudadas. Resultados preliminares têm sido favoráveis, mas ainda não há dados suficientes para que se possa aplicar essas terapêuticas (GODERIS *et al.*, 2014; KORVER *et al.*, 2017).

2.6.1.5 Herpes Vírus Simples

Os herpes vírus simples (HVS) tipo 1 e tipo 2, vírus *DNA* dupla-hélice da família *Herpesviridae*, podem causar perda auditiva por infecção congênita (KENNA, 2015). A prevalência de infecção neonatal pelo herpes vírus nos Estados Unidos é de um caso para 3.200 nascidos vivos (KENNA, 2015). Historicamente, o HVS-1 é mais associado a lesões oro-labiais e o HVS-2, a infecções genitais. Nos últimos anos, o HVS-1 está se tornando o vírus predominante nas infecções genitais por herpes, responsável por mais de 80% dos herpes genitais em algumas populações. A explicação para essa transformação é a diminuição da soroprevalência do HVS-1 na população geral, enquanto que a do HVS-2 não tem alterado. Como consequência, um número maior de adultos jovens está chegando ao início da vida sexual sem anticorpos contra o HVS-1. Devido ao maior risco e número de infecções genitais por herpes pelo HVS-1, este também se tornou o maior causador de infecções congênitas herpéticas (JAMES & KIMBERLIN, 2015).

Quanto à transmissão, 85% dos casos ocorrem durante o parto, 10%, no período pós-natal e 5%, intraútero. Quando a infecção materna é primária durante a gestação, a taxa de transmissão é mais alta do que nos casos de reativação da doença (JAMES & KIMBERLIN, 2015; KENNA, 2015).

A incidência de perda auditiva em crianças com HVS neonatal não está bem definida. Os estudos sobre o assunto descrevem essa associação como rara e presente,

geralmente, em RN sintomáticos graves (KENNA, 2015). Westerberg *et al*, em revisão sistemática realizada com artigos dos bancos de dados Medline, de 1966 a 2007, e Embase, de 1980 a 2007, além de capítulos de livros, não encontrou relatos de perda auditiva sensorineural de início tardio ou em casos assintomáticos de infecção congênita pelo HVS (WESTERBERG; ATASHBAND; KOZAK, 2008). Os sintomas mais frequentes da doença são microcefalia, calcificações intracranianas, lesões cutâneas e oculares (KORVER *et al.*, 2017).

O diagnóstico pode ser realizado via cultura viral direta da lesão ou sangue ou por testes sorológicos. Se houver suspeita de infecção congênita ou perinatal pelo HVS, o RN deve ser imediatamente investigado. Se a infecção pelo HVS for confirmada, além do tratamento preconizado, a criança deve realizar avaliação audiológica (KENNA, 2015).

2.6.1.6 Vírus da Imunodeficiência Humana

O vírus da imunodeficiência humana, mais conhecido como *HIV (Human Immunodeficiency Virus)*, sigla em inglês, pode ocasionar infecções pré-natais, perinatais e pós-natais. As crianças infectadas podem apresentar tanto alterações auditivas quanto vestibulares: perda auditiva sensorineural ou condutiva (geralmente por otite média), zumbido, vertigem e ataxia (KENNA, 2015).

A otite média é uma das mais frequentes infecções oportunistas em crianças com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) (PALACIOS *et al.*, 2008). A perda auditiva pode ocorrer por infecção direta da orelha interna pelo *HIV*, por patógenos oportunistas (CMV, sífilis, tuberculose, criptococo) ou pelas drogas ototóxicas utilizadas na terapia antiretroviral (KENNA, 2015).

A perda auditiva é mais comum em crianças com SIDA ou expostas ao *HIV*, mas não infectadas, do que em crianças saudáveis (TORRE III *et al.* 2012). Um estudo com pacientes com idade inferior a 17 anos sugere que baixos valores de CD4, longos períodos com *HIV* e cargas virais altas foram associados a aumento na prevalência de sintomas auditivos e vestibulares (PALACIOS *et al.*, 2008). Portanto, crianças com *HIV* devem ter os exames auditivos incorporados a sua rotina de cuidados (KENNA, 2015; PALACIOS *et al.*, 2008).

2.6.1.7 Vírus Zika

A infecção congênita pelo vírus Zika causa microcefalia e outras alterações no sistema nervoso central. O espectro clínico completo da síndrome ainda não é conhecido, devido ao surgimento recente do surto da doença no Brasil, em 2015 (LEAL *et al.*, 2016).

A perda auditiva secundária à infecção congênita pelo Zika vem sendo descrita. Leal *et al.*, acompanhou e avaliou 70 crianças com microcefalia e evidências laboratoriais de infecção congênita pelo vírus Zika, por exames audiológicos. Cinco crianças (7,1%) apresentaram perda auditiva com variações quanto à lateralidade e à severidade da perda auditiva. Todas essas crianças apresentaram encefalopatia severa e mães com *rash* no primeiro trimestre de gestação (LEAL *et al.*, 2016).

Segundo as últimas recomendações do *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, todo o RN com mãe que apresenta evidências laboratoriais de possível infecção materna durante a gestação pelo vírus Zika deve realizar a TAN com PEATE triagem até 30 dias de vida (ADEBANJO *et al.*, 2017).

2.6.1.8 Outros vírus

A perda auditiva também pode ser causada por doenças infecciosas no período pós-natal, como caxumba, sarampo, coriomeningite linfocítica, varicela zoster, nilo do oeste, parvovírus humano B19 e meningite (KENNA, 2015).

Meningite

Devido à importância da meningite na perda auditiva infantil, resolvemos incluí-la nessa revisão da literatura, mesmo ocorrendo na maioria das vezes no período pós-natal.

A perda auditiva é uma das complicações mais comuns da meningite bacteriana (EDMOND *et al.*, 2010; KARANJA, BENSON WAHOME OBURRA; MASINDE; WAMALWA, 2014). Em países desenvolvidos, aproximadamente 10% dos sobreviventes da meningite bacteriana apresentam perda auditiva sensorineural permanente como consequência da doença (KARANJA, BENSON WAHOME OBURRA; MASINDE; WAMALWA, 2014). Uma metanálise de 2010, com 132 artigos de todo o mundo publicados entre 1980 e 2008, descreveu uma incidência de 33,6% de perda auditiva secundária à meningite bacteriana, independentemente da bactéria causadora (EDMOND *et al.*, 2010).

A perda de audição geralmente tem início nos primeiros dias da doença (EDMOND *et al.*, 2010; GRINDLE, 2014; KENNA, 2015) e quanto ao grau, pode variar de leve a profundo (GRINDLE, 2014). Em um estudo que avaliou 83 crianças pós meningite bacteriana, 44% do total apresentaram perda de audição nos testes audiológicos iniciais, ou seja, logo após a resolução da doença. Destas, 26,5% apresentaram perda auditiva sensorineural de grau leve ou moderado e 16,9%, de grau severo ou profundo (KARANJA, BENSON WAHOME OBURRA; MASINDE; WAMALWA, 2014).

A bactéria mais prevalente é *Haemophilus influenzae* tipo B, mas a que mais causa perdas auditivas é *Streptococcus pneumoniae* (JECMENICA; OPANCINA, 2015; KENNA, 2015). No caso da *Neisseria meningitidis*, a incidência depende do sorogrupo (JECMENICA; OPANCINA, 2015).

O uso de antibióticos não diminui a incidência de perda auditiva secundária à meningite. Entretanto, o uso de corticoides varia quanto a esse desfecho. Estudos em países de alta renda demonstraram que o corticoide pode reduzir significativamente as taxas de perda auditiva e de sequelas neurológicas da meningite, mas estudos em países de baixa renda não confirmaram esses resultados (KENNA, 2015).

A perda de audição secundária à meningite bacteriana pode ocorrer por ossificação coclear, um processo inflamatório que oblitera as estruturas da cóclea, principalmente a rampa timpânica. Por esse motivo, recomenda-se a realização de exames de imagem nesses casos. Se a ossificação for identificada precocemente, é possível a realização de implante coclear (GRINDLE, 2014; KENNA, 2015).

2.7 NEUROPATIA AUDITIVA

A neuropatia auditiva ou dissincronia auditiva é caracterizada por disfunção do processamento neural do estímulo auditivo e função normal das células ciliadas externas. Estas particularidades são demonstradas por meio da ausência de respostas ou de alterações importantes no PEATE (resposta pobre do VIII nervo ao tronco cerebral) e da presença de emissões otoacústicas e de microfonismo coclear (função das células ciliadas externas intacta) (DAHL *et al.*, 2013; HOOD, 2015).

O reconhecimento de fala em ambientes ruidosos geralmente é ruim. Os graus de perda auditiva e as habilidades de comunicação variam. As crianças com esse

diagnóstico também podem ter outras alterações neurológicas associadas (CHERMAK, 2002; HOOD, 2015; YEN *et al.*, 2015).

A incidência de neuropatia auditiva varia de 7% a 17% em crianças com perda auditiva identificada na TAN (DAHL *et al.*, 2013; HOOD, 2015). Em crianças internadas em UTI neonatal a incidência é maior: 24-40% (HOOD, 2015).

Mutações no gene *OTOF*, que codifica a proteína otoferlina, têm sido sugeridas como a principal causa de neuropatia auditiva (BRITISH ASSOCIATION OF AUDIOVESTIBULAR PHYSICIANS, 2016; HILGERT; SMITH; CAMP, 2019). A perda de audição relacionada a essa mutação é pré-lingual, de grau profundo e envolve frequências altas (PIATTO *et al.*, 2005). Existem outras causas, não genéticas, de neuropatia auditiva, que incluem fatores de risco como prematuridade, hipóxia e hiperbilirrubinemia (KENNA, 2015; YEN *et al.*, 2015).

3 JUSTIFICATIVA

A audição é fundamental para a aquisição e para o desenvolvimento da linguagem verbal e da integração social. A deficiência auditiva bilateral induz a uma privação sensorial que é prejudicial à comunicação em grau inversamente proporcional à idade de sua instalação. Para que esses efeitos sejam minimizados, melhorando o prognóstico dos portadores de deficiência auditiva, é fundamental que o diagnóstico seja realizado precocemente.

Nesse sentido, a identificação das principais etiologias da surdez infantil é importante para prevenção primária dessa deficiência, por meio de medidas de saúde pública, como vacinação, educação e melhoria da saúde materna e infantil. O diagnóstico da surdez genética também pode contribuir no diagnóstico precoce e na prevenção de surdez, via aconselhamento genético.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Identificar as etiologias da perda auditiva nas crianças atendidas no ambulatório “Otologia Surdez Infantil” do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos são:

1. Determinar a prevalência de cada etiologia;
2. Identificar quais pacientes apresentam mutação nos genes das conexinas 26 e 30;
3. Correlacionar os graus da perda auditiva com cada etiologia.
4. Avaliar o impacto da triagem auditiva neonatal na idade do diagnóstico e no início do tratamento da perda auditiva.

5 METODOLOGIA

5.1 ARTIGO 1

5.1.1 Delineamento

Estudo de prevalência.

5.1.2 Pacientes

Os pacientes incluídos foram provenientes do ambulatório “Otologia Surdez Infantil” do HCPA (OSI/HCPA), referência em surdez infantil no estado do Rio Grande do Sul. A faixa etária dos pacientes admitidos neste ambulatório é de zero a 12 anos incompletos (conforme a definição de “criança” para o Estatuto da Criança e do Adolescente). Os encaminhamentos para este ambulatório ocorrem por dois motivos:

- a) Falha na triagem auditiva neonatal (TAN) ou
- b) Investigação e tratamento de perda auditiva já diagnosticada

Os pacientes que realizam a TAN no HCPA e falham no exame são encaminhados diretamente para o OSI; os demais pacientes, quando moradores de Porto Alegre, são encaminhados via Unidade de Saúde do município; quando procedentes de outros municípios do estado do Rio Grande do Sul, via Secretaria Municipal de Saúde.

5.1.3 Rotina de atendimento do ambulatório

Na primeira consulta de cada paciente, foi realizada anamnese dirigida com informações importantes para caracterização do perfil das crianças, avaliação da presença de fatores de risco para surdez e definição do diagnóstico etiológico da perda auditiva. Nesse momento, era preenchido um protocolo (anexo1).

Considerou-se como fatores de risco para perda auditiva na infância, os preconizados pelo *Joint Committee on Infant Hearing* que constam na atualização de 2007, “*Year 2007 Position Statement : Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention*”. (JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2007)

Abaixo, no quadro 1, os fatores de risco.

Quadro 1 - Quadro com fatores de risco associados à perda auditiva permanente na infância

| |
|--|
| Histórico familiar de perda auditiva permanente na infância. |
| Cuidado intensivo neonatal por mais de cinco dias, ou qualquer uma das seguintes ocorrências, independentemente da permanência: ECMO, ventilação assistida, exposição a medicamentos ototóxicos (gentamicina e tobramicina) ou diuréticos de alça (furosemida/ Lasix), e hiperbilirrubinemia que exija exanguíneotransfusão. |
| Infecções intraútero, tais como CMV, herpes, rubéola, sífilis e toxoplasmose. |
| Anomalias craniofaciais, incluindo as que envolvem o pavilhão auricular, canal auditivo externo, apêndices auriculares, <i>coloboma auris</i> e malformações no osso temporal. |
| Achados físicos, tais como mecha branca frontal, que estão associados a síndromes que sabidamente incluem perda auditiva sensorineural ou condutiva permanente. |
| Síndromes associadas à perda auditiva de início precoce, progressiva ou de manifestação tardia, tais como neurofibromatose, osteopetrose e síndrome de Usher. Outras síndromes frequentemente identificadas são Waardenburg, Alport, Pendred e Jervell e Lange-Nielson. |
| Distúrbios neurodegenerativos, como a síndrome de Hunter ou neuropatias sensório-motoras, como a ataxia de Friedreich e a síndrome de Charcot-Marie-Tooth. |
| Infecções pós-natais com cultura-positiva associadas à perda auditiva sensorineural, incluindo a confirmação de meningite bacteriana e viral (especialmente por herpes vírus e varicela). |
| Trauma cranioencefálico, principalmente com fratura de base de crânio/osso temporal que necessite de hospitalização. |
| Quimioterapia. |

Fonte: adaptado de *JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2007*

* ECMO = oxigenação extracorpórea por membrana

*CMV = citomegalovírus

O tipo e o grau da perda auditiva foram definidos por meio do potencial evocado auditivo do tronco encefálico (PEATE) frequência específica e/ou audiometria de reforço

visual, condicionada lúdica ou tonal e vocal, de acordo com a idade e com a capacidade da criança em responder o exame.

Neste estudo, a avaliação do grau da perda auditiva foi realizada segundo a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2014), que utiliza a média quadritonal, entre os limiares auditivos para as frequências de 500 Hz, 1000Hz, 2000 Hz e 4000 Hz. Por se tratar de perda auditiva infantil, classifica-se, segundo a OMS, em grau leve, com limiares auditivos entre 26 e 30 dB; moderado, entre 31 e 60 dB; severo, entre 61 e 80 dB; e profundo, maiores do que 81dB.

Os pacientes que apresentavam otite média secretora foram submetidos à timpanotomia para colocação de tubo de ventilação antes da classificação definitiva do tipo e do grau da perda auditiva.

Os exames laboratoriais para pesquisa de possíveis infecções congênitas foram realizados no pré-natal da gestante. Caso a gestante não tenha realizado o pré-natal, os exames são realizados no momento do parto e, dependendo do resultado, também no RN, por meio de testes sorológicos, conforme recomendações do Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

A sorologia do vírus herpes não foi investigada porque não costuma ocorrer perda auditiva sensorineural em infecções assintomáticas por esse vírus (DE LEENHEER *et al.*, 2011; KENNA, 2015). Westerberg *et al.*, em revisão sistemática sobre esse assunto, não encontrou relatos de perda auditiva em casos assintomáticos de infecção congênita pelo vírus herpes (WESTERBERG; ATASHBAND; KOZAK, 2008). As sorologias para citomegalovírus (CMV) também não foram investigadas, devido à baixa sensibilidade e especificidade da presença da imunoglobulina M (IgM) no diagnóstico de infecção congênita por esse vírus. O isolamento viral em cultura de fibroblastos humanos ou a detecção do DNA viral pela reação em *PCR* na urina ou na saliva foram realizados nos

RN com suspeita de infecção congênita pelo vírus, ou seja, nos RN sintomáticos (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; DE LEENHEER *et al.*, 2011).

Os pacientes com suspeita de malformação na orelha interna (anomalias craniofaciais ou síndromes que podem estar associadas a malformações de orelha interna, por exemplo) ou candidatos a implante coclear, com perda auditiva severa ou profunda, foram submetidos a exames de imagem: tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância nuclear magnética (RNM) de ouvidos e mastoide.

Os pacientes com suspeita de síndromes, alterações neurológicas ou oftalmológicas foram encaminhados para avaliação especializada.

5.1.4 Amostragem

Foram selecionados para compor a amostra os pacientes de zero a 12 anos incompletos, atendidos no ambulatório OSI/HCPA no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2017, com perda auditiva diagnosticada.

5.1.5 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram os seguintes:

- a) Idade até 12 anos incompletos;
- b) Perda auditiva bilateral sensorineural ou mista;
- c) Perda auditiva congênita ou adquirida no período neonatal.

Para melhor entendimento do terceiro critério, alguns conceitos são importantes:

a) Congênito: característico do indivíduo desde o nascimento, nascido com o indivíduo, conato; que foi adquirido antes do nascimento, durante a vida fetal (MICHAELIS - DICIONÁRIO BRASILEIRO DA LÍNGUA PORTTUGUESA, [s.d.]).

Portanto, considerou-se congênito, neste estudo, tudo aquilo adquirido antes do nascimento, independente da época de manifestação dos sintomas. Portanto, no caso das perdas auditivas, tanto as de início precoce, quanto as de início tardio, foram incluídas.

b) Período Neonatal: inicia no nascimento e termina após 28 dias completos (Assembleia Mundial da Saúde, Constituição da Organização Mundial de Saúde, 1946).

Utilizou-se o termo “adquirida no período neonatal” para denominar as perdas auditivas por intercorrências neonatais que ocorrem logo após o nascimento, podendo estender-se um pouco além do primeiro mês de vida do recém-nascido. Essas intercorrências fazem parte dos fatores de risco determinados pelo *Joint Committee on Infant Hearing*, 2007 (Quadro 1). (JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2007).

Para comprovarmos que as perdas auditivas eram realmente congênicas ou adquiridas no período neonatal, utilizamos como primeiro critério a realização de TAN. Como a TAN ocorre no primeiro mês de vida, os pacientes que falharam nos testes foram considerados incluídos na amostra. Os que passaram ou não realizaram a TAN foram admitidos no estudo de acordo com a etiologia da sua perda auditiva.

Desse modo, perdas auditivas por infecção congênita, genéticas e por malformação de orelha interna foram consideradas congênicas, enquanto as perdas por intercorrências ocorridas no período neonatal, adquiridas no período neonatal. A neuropatia auditiva é uma patologia que pode ser genética (mutação no gene *OTOF*) ou relacionada a intercorrências do período neonatal. As etiologias centrais foram verificadas, sendo um caso por malformação de córtex cerebral, congênita, e os demais

por intercorrências ocorridas no período neonatal. As crianças com etiologia indeterminada foram incluídas no estudo porque não apresentavam outro fator de risco para perda auditiva. Cinquenta por cento desses casos já estavam em acompanhamento e tratamento em outras instituições antes da primeira consulta no HCPA.

5.1.6 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que não realizaram os exames necessários para o diagnóstico etiológico.

5.1.7 Casuística

No período de janeiro de 2015 a dezembro de 2017, 258 crianças foram encaminhadas para o ambulatório OSI/HCPA: 103 pacientes (39,9%) por falha na TAN e 155 pacientes (60,1%) para investigação e tratamento de perda auditiva já diagnosticada. A perda auditiva foi confirmada em 239 pacientes, sendo bilateral em 213.

Dentre estes, 140 pacientes correspondiam aos critérios de inclusão e realizaram os exames necessários para o diagnóstico etiológico.

A casuística do estudo pode ser melhor compreendida pelo organograma abaixo (Figura 1).

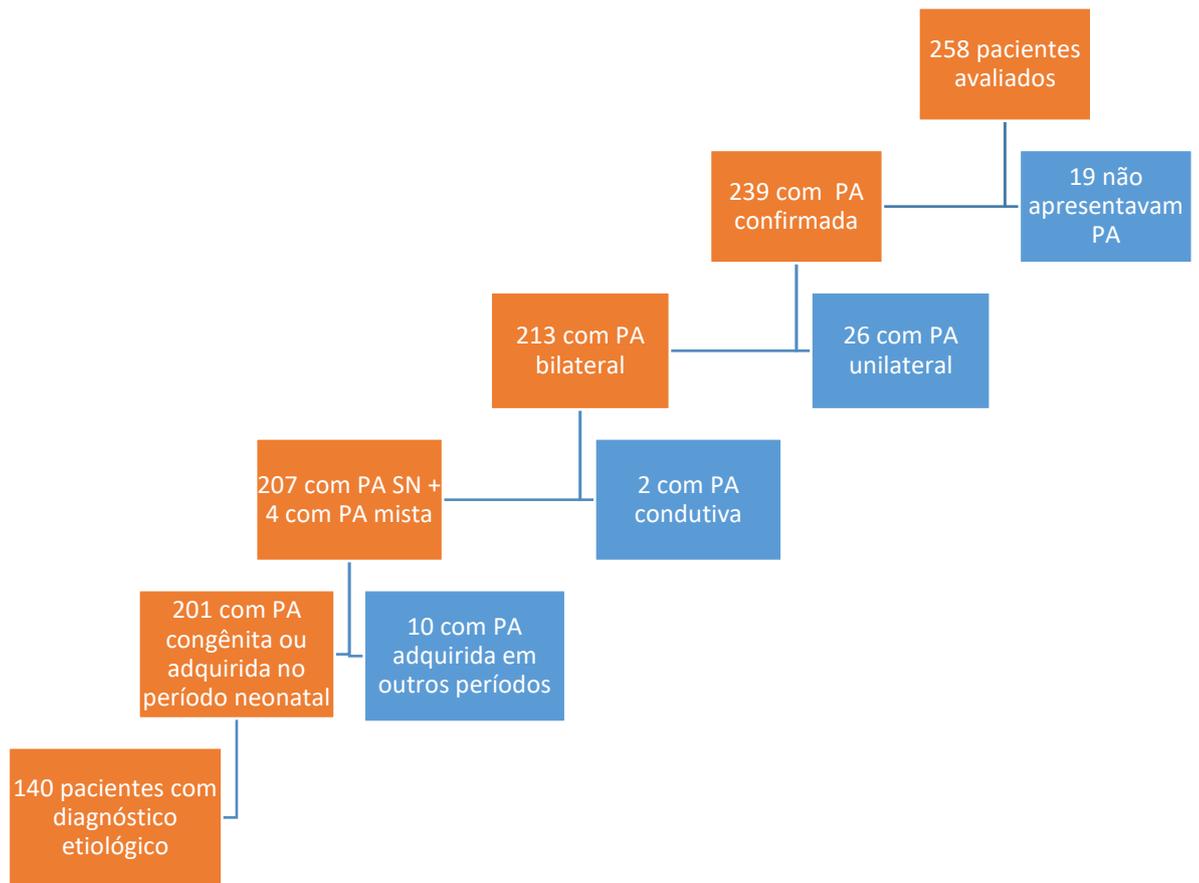


Figura 1 - Organograma com a casuística do estudo – artigo 1

PA: perda auditiva; SN: sensorineural

5.1.8 Exames genéticos

Os exames genéticos não fazem parte dos exames assistenciais e, portanto, foram financiados com verba da pesquisa via FIPE (Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos) do HCPA.

Foi realizada análise das mutações do gene *GJB2* (conexina 26) e detecção da deleção del(GJB6-D13S1830) no gene *GJB6* (conexina 30) em todas as crianças não síndrômicas da amostra. A escolha dos genes a serem analisados foi baseada na maior prevalência nos casos de surdez congênita e em protocolos de investigação etiológica desse tipo de surdez.

O exame consistiu na coleta de 5 ml de sangue em tubo com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), realizada no Laboratório do HCPA. O material foi encaminhado ao laboratório de genética médica para a extração do *deoxyribonucleic acid* (DNA) com o Kit GENTRA Puregene (Qiagen Inc, Valencia, USA).

5.1.8.1 Análise genética da conexina 30

O produto foi submetido a *PCR* para amplificação do fragmento de interesse utilizando três *primers* (1 *forward* e 2 reversos) (DEL CASTILLO *et al.*, 2003). O uso de três *primers* na mesma reação permite avaliar a presença da deleção del(GJB6-D13S1830) no gene *GJB6*, bem como, se a mesma encontra-se presente em heterozigose ou homozigose. Os fragmentos foram visualizados através de eletroforese em gel de Agarose a 2%.

5.1.8.2 Análise genética da conexina 26

O produto foi submetido a *PCR* para amplificação. Em seguida, o produto amplificado foi preparado e submetido ao sequenciamento bidirecional pelo método de Sanger (MOTTA *et al.*, 2012).

5.1.9 Coleta de dados

Os seguintes dados foram coletados no decorrer do estudo:

- a) Dados do protocolo (Anexo 1): preenchimento na primeira consulta;

b) Dados complementares necessários para o diagnóstico etiológico da surdez: coletados nas consultas subsequentes e armazenados nos prontuários eletrônicos dos pacientes, onde foram pesquisados posteriormente;

c) Resultados de exames diagnósticos: conforme ficavam prontos eram acrescentados ao banco de dados.

5.1.10 Classificação das etiologias

Classificamos as perdas auditivas entre as seguintes etiologias:

1. Adquirida no período neonatal: permanência em UTI neonatal > cinco dias ou ventilação extracorpórea, ventilação assistida, uso de ototóxicos (gentamicina e tobramicina) ou diuréticos de alça (furosemida) e hiperbilirrubinemia com necessidade de exsanguíneo transfusão (JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2007).

Os pacientes foram incluídos nesse grupo após exclusão das etiologias: infecção neonatal congênita, genética síndrômica, genética não síndrômica, malformação de orelha interna e neuropatia auditiva.

2. Infecção neonatal: infecções adquiridas no período pré e perinatal por sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes vírus e vírus da imunodeficiência adquirida.

3. Genética síndrômica: pacientes síndrômicos, os quais a síndrome é responsável pela perda auditiva.

4. Genética não síndrômica: pacientes com mutação genética no gene *GJB2* e/ou *GJB6* comprovada por exame molecular.

5. Malformação de orelha interna: malformação de orelha interna demonstrada em exame de imagem (tomografia computadorizada e/ou ressonância nuclear magnética).

Nos casos em que a malformação fazia parte de uma síndrome, a etiologia da perda auditiva foi considerada genética sindrômica.

6. Neuropatia Auditiva: presença de emissões otoacústicas e/ou microfonismo coclear e ausência de respostas ou alterações importantes no PEATE (DAHL *et al.*, 2013; HOOD, 2015).

7. Etiologia Central: casos de perda auditiva decorrentes de alteração no sistema nervoso central.

8. Indeterminada: pacientes que não se incluíram em nenhuma das etiologias acima.

Baseados nas etiologias acima, foram criados seis grupos com o intuito de facilitar a comparação dos dados encontrados com os de outros estudos, que agruparam as etiologias dessa forma.

As etiologias das perdas auditivas foram distribuídas em seis grupos principais:

1. Adquiridas no período neonatal.
2. Infecção neonatal congênita.
3. Genética: genéticas sindrômicas e genéticas não sindrômicas.
4. Neuropatia auditiva.
5. Indeterminada: após exclusão das outras causas de perda auditiva.
6. Outras: malformações de orelha interna e etiologias centrais.

5.1.11 Banco de dados

Durante o ano de 2015, o protocolo da primeira consulta era preenchido em folhas de papel e, posteriormente, registrado em um bando de dados criado no *software Statistical Package for Social Science (SPSS) 18.0 for Windows*. A partir de 2016, foi

criado um banco de dados no *Research Electronic Data Capture (REDCap)* 6.16.8, o qual era diretamente preenchido durante as consultas.

5.1.12. Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA sob o número 15-0445. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2) foi assinado pelos responsáveis pelos pacientes.

5.1.13 Análise estatística

O banco de dados do *software SPSS 18.0 for Windows* foi adaptado, e os dados do REDCap foram importados para este *software*, onde foi realizada a análise estatística.

Foi realizada análise estatística descritiva. As variáveis quantitativas foram descritas como média \pm desvio padrão. As variáveis categóricas foram descritas por frequência total e absoluta. Para comparação das variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson.

5.2 ARTIGO 2

5.2.1 Delineamento

Estudo de coorte.

5.2.2 Amostragem

A amostra foi composta pelos mesmos pacientes do artigo 1.

5.2.3 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão também foram os mesmos do artigo 1.

5.2.4 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

a) Crianças que não realizaram os exames necessários para o diagnóstico etiológico;

b) Crianças com perdas auditivas que progrediram, ou seja, aumentaram os graus, após o diagnóstico. Esses pacientes foram excluídos porque a progressão da perda auditiva poderia interferir no tempo até o início do tratamento e a decisão por implante coclear.

5.2.5 Casuística

A diferença da casuística, em relação ao artigo 1, é que neste foram excluídos cinco pacientes com perda auditiva progressiva. No organograma abaixo (Figura 2), a casuística pode ser melhor compreendida.

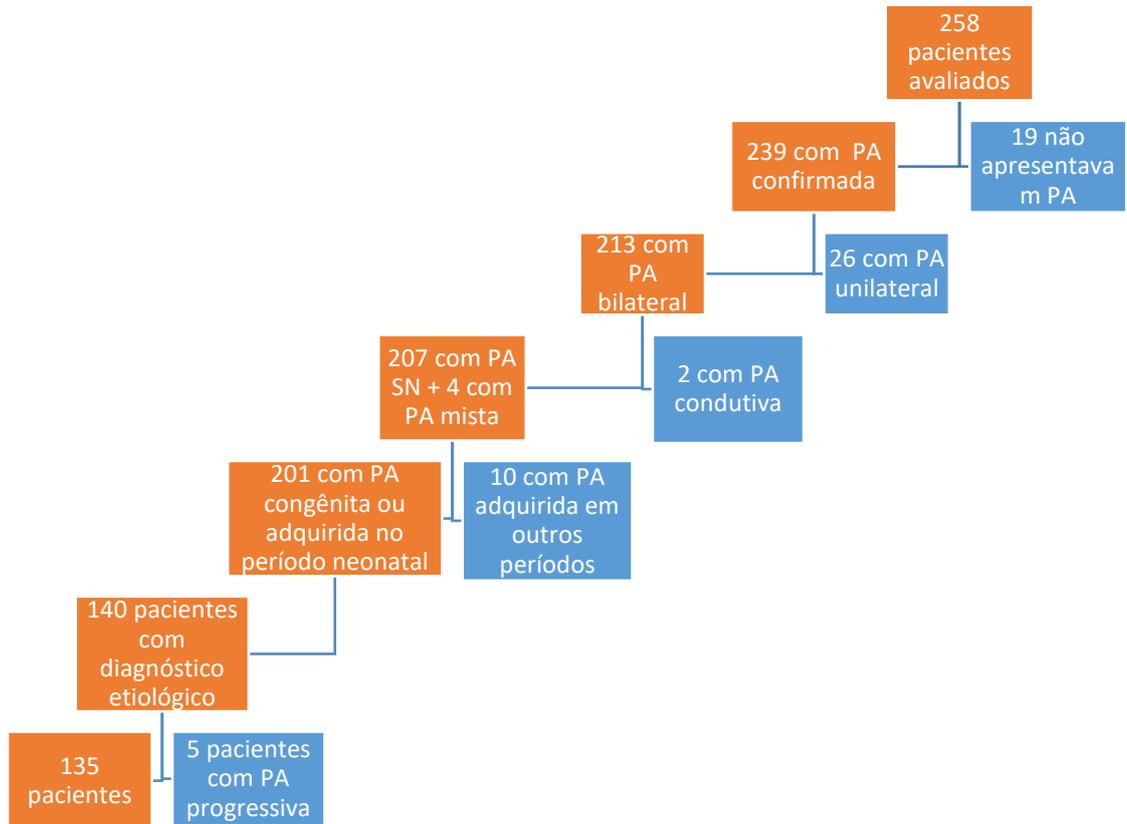


Figura 2 - Organograma com a casuística do estudo – artigo 2

PA: perda auditiva; SN: sensorineural

5.2.6 Dados do estudo

Uma vez que foi utilizada a mesma amostra do estudo anterior, o processo de diagnóstico pelo qual os pacientes passaram foi o mesmo, assim como a coleta de dados. Quanto ao banco de dados, foi utilizado o mesmo, mas com os casos de perda auditiva progressiva excluídos.

5.2.7 Análise dos Resultados

Para a análise dos resultados, a amostra foi separada em dois grupos:

1. Grupo 1: pacientes que realizaram TAN;
2. Grupo 2: pacientes que não realizaram TAN.

Os grupos foram comparados quanto à idade no início da avaliação em centro especializado, à idade no início da intervenção, à idade no primeiro implante coclear, aos graus de perda auditiva, aos fatores de risco e à etiologia da perda auditiva.

Considerou-se:

a) Idade na primeira consulta em centro especializado: idade em que foi realizada a primeira consulta em centro de referência em saúde auditiva, onde a criança confirma a perda auditiva e inicia a intervenção. Muitos pacientes foram encaminhados de outros centros de referência para realização de implante coclear no ambulatório OSI/HCPA. Para estes pacientes, foi considerada a primeira consulta a realizada no outro centro de referência, onde foram realizados o diagnóstico e o início do tratamento.

b) Idade no início do tratamento: idade em que a criança foi submetida à primeira intervenção. Na maioria dos casos, é a utilização de AASI.

c) Idade do primeiro implante coclear: idade em que foi realizada a cirurgia para a colocação do primeiro implante coclear.

5.2.8 Análise estatística

Para descrição das variáveis quantitativas utilizamos mediana e percentis 25 e 75 e, para as variáveis categóricas, frequência total e absoluta. Ao longo do texto, a mediana estará sempre acompanhada dos percentis 25 e 75. Para comparação das variáveis de

idades na primeira consulta, no início do tratamento e no primeiro implante coclear entre os diversos fatores estudados, utilizamos os testes U de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Para a comparação das características entre pacientes que fizeram TAN ou não, foi utilizado o teste exato de Fisher. Foi realizada a regressão linear múltipla para verificar se a TAN apresentava associação independente das demais covariáveis (que apresentaram $p < 0,20$ nas análises prévias) nas idades de início de diagnóstico e tratamento das crianças. Para esta análise, as variáveis idades de primeira consulta, idade no início do tratamento e idade no primeiro implante coclear tiveram que ser transformadas por logaritmo natural, e, após os ajustes dos modelos, foi verificada a normalidade dos resíduos através do teste de Shapiro-Wilks.

6 REFERÊNCIAS

ADEBANJO, T *et al.* Update: interim guidance for the diagnosis, evaluation, and management of infants with possible congenital zika virus infection - United States, October 2017. **Morb Mortal Wkly Rep**, v. 66, p. 1089–1099, Oct 2017. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6641a1.htm>>. Acesso em: 7 maio. 2018.

ALEXANDRINO, F *et al.* Connexin mutations in Brazilian patients with skin disorders with or without hearing loss. **Am J Med Genet, Part A**, v. 149, n. 4, p. 681–684, Feb 2009.

AMIR, J; WOLF, D; LEVY, I. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir. **Eur J Pediatr**, v. 169, n. 9, p. 1061–1067, Mar 2010.

AVETTAND-FENOËL, V *et al.* Congenital cytomegalovirus is the second most frequent cause of bilateral hearing loss in young french children. **J Pediatr**, v. 162, n. 3, p. 593–599, Mar 2013.

BARBOSA, Maria H M *et al.* Profile of patients assessed for cochlear implants. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 80, n. 4, p. 305–310, Jul 2014.

BATISSOCO, A C *et al.* Prevalence of GJB2 (connexin-26) and GJB6 (connexin-30) mutations in a cohort of 300 Brazilian hearing-impaired individuals: implications for diagnosis and genetic counseling. **Ear Hear**, v. 30, n. 1, p. 1–7, Feb 2009.

BERNARDES, R *et al.* Molecular investigation in children candidates and submitted to cochlear implantation. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 72, n. 3, p. 333–336, May-Jun 2006.

BESPALOVA, I N *et al.* Mutations in the wolfram syndrome 1 gene (WFS1) are a common cause of low frequency sensorineural hearing loss. **Hum Mol Genet**, v. 10, n. 22, p. 2501-2508, Oct 2001.

BISCHOFF, A R *et al.* Incidência de toxoplasmose congênita no período de 10 anos em um hospital universitário e frequência de sintomas nesta população. **Boletim Científico de Pediatria**, v. 04, n. 2, p. 38–44, May-Aug 2015.

BLIZNETZ, E A *et al.* Update of the GJB2/DFNB1 mutation spectrum in Russia: a founder Ingush mutation del(GJB2-D13S175) is the most frequent among other large deletions. **J Hum Genet**, v. 62, n. 8, p. 789–795, Apr 2017.

BOWER, C M; ST. JOHN, R. The otolaryngologist's role in newborn hearing screening and early intervention. **Otolaryngol Clin N Am**, v. 47, n. 5, p. 631-649, Oct 2014.

BOZDOGAN, S T *et al.* The prevalence of gap junction protein beta 2 (GJB2) mutations in non syndromic sensorineural hearing loss in Çukurova region. **J Int Adv Otol**, v. 11, n. 2, p. 118–121, Aug 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Atenção a saúde do recém-nascido. Guia para profissionais de saúde. Intervenções comuns, icterícia e infecções.** Brasília, DF, 2011. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/bvs>>. Acesso em: 12 dez. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes de atenção da triagem auditiva neonatal.** Brasília, DF, 2012. Disponível em: <bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_triagem_auditiva_neonatal.pdf>. Acesso em: 13 jan. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Situação epidemiológica - dados.** 2015. Disponível em: <www.portalsaude.saude.gov.br>. Acesso em: 15 maio. 2017.

BRASIL. Lei nº 12.303, de 3 de agosto de 2010. Dispõe sobre a obrigatoriedade de realização do exame denominado Emissões Otoacústicas Evocadas. **Diário oficial da união**, seção 1, p. 1, 2010. Disponível em: <https://www.jusbrasil.com.br/diarios/7190457/pg-1-secao-1-diario-oficial-da-uniao-dou-de-03-08-2010>. Acesso em: 19 abril. 2018.

BRITISH ASSOCIATION OF AUDIOVESTIBULAR PHYSICIANS. Guidelines for aetiological investigation into severe to profound bilateral permanent childhood hearing impairment. **Hearing Balance Commun**, v. 14, n. 3, p. 135-145, Sep 2016.

CAMPBELL, C *et al.* Pendred syndrome, DFNB4, and PDS/SLC26A4 identification of eight novel mutations and possible genotype-phenotype correlations. **Hum Mutat**, v. 17, n. 5, p. 403–411, May 2001.

CANALE, A *et al.* Age at diagnosis of deaf babies: a retrospective analysis highlighting the advantage of newborn hearing screening. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 70, p. 1283-1289, Jan 2006.

CHAN, D K; CHANG, K W. GJB2-associated hearing loss: systematic review of worldwide prevalence, genotype, and auditory phenotype. **Laryngoscope**, v. 124, n. 2, p. 1-59, Feb 2014.

CHAN, D K.; SCHRIJVER, I; CHANG, K W. Connexin-26–associated deafness: phenotypic variability and progression of hearing loss. **Genet Med**, v. 12, n. 3, p. 174–181, Feb 2010.

CHANG, K W. Genetics of hearing loss-nonsyndromic. **Otolaryngol Clin N Am**, v. 48, n. 6, p. 9–10, Aug 2015.

CHERMAK, G D. Deciphering auditory processing disorders in children. **Otolaryngol Clin N Am**, v. 35, p. 733–749, Aug 2002.

CIORBA, A *et al.* Moderate-severe hearing loss in children: a diagnostic and rehabilitative challenge. **J Int Adv Otol**, v. 13, n. 3, p. 407–413, Dec 2017.

COHEN, Melinda; PHILLIPS, John A. Genetic approach to evaluation of hearing loss. **Otolaryngol Clin N Am**, v. 45, n. 1, p. 25–39, Nov 2011.

CORDEIRO-SILVA, M F *et al.* Prevalence of 35delG/GJB2 and del (GJB6-D13S1830) mutations in patients with non-syndromic deafness from a population of Espírito Santo - Brazil. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 76, n. 4, p. 428–432, Jul-Aug 2010

CORDEIRO-SILVA, M F *et al.* Mutation analysis of GJB2 and GJB6 genes in southeastern brazilians with hereditary nonsyndromic deafness. **Mol Biol Rep**, v. 38, p. 1309–1313, Feb 2011.

COSTA, K C. **Etiology of hearing loss in a newborn hearing screening program.** Campinas, 2016. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Disponível em: <<http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/312575>>. Acesso em: 29 setembro 2017.

DAHL, H H M *et al.* Etiology and audiological outcomes at 3 years for 364 children in Australia. **PLoS ONE**, v. 8, n. 3, p. e59624, Mar 2013.

DE LEENHEER, E M R *et al.* Etiological diagnosis in the hearing impaired newborn: proposal of a flow chart. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 75, n. 1, p. 27–32, Jan 2011.

DE MORAES, V C S *et al.* Molecular analysis of SLC26A4 gene in patients with nonsyndromic hearing loss and EVA: identification of two novel mutations in brazilian patients. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 77, n. 3, p. 410–413, Mar 2013.

DE OLIVEIRA, C S *et al.* Molecular genetics study of deafness in Brazil: 8-Year experience. **Am J Med Genet. Part A**, v. 143A, p. 1574–1579, Jun 2007.

DEKLERCK, A N *et al.* Etiological approach in patients with unidentified hearing loss. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 79, n. 2, p. 216–222, Feb 2015.

DEL CASTILLO, F J *et al.* A novel deletion involving the connexin-30 gene, del(GJB6-d13s1854), found in trans with mutations in the GJB2 gene (connexin-26) in subjects with DFNB1 non-syndromic hearing impairment. **J Med Genet**, v. 42, n. 7, p. 588–594, Jul 2005.

DEL CASTILLO, I *et al.* Prevalence and evolutionary origins of the del(GJB6-D13S1830) mutation in the DFNB1 locus in hearing-impaired subjects: a multicenter study. **A J Hum Genet**, v. 73, n. 6, p. 1452–1458, Oct 2003.

DENOYELLE, F *et al.* Prelingual deafness: High prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene. **Hum Mol Genet**, v. 6, n. 12, p. 2173–2177, Nov 1997.

DING, Y *et al.* The role of mitochondrial DNA mutations in hearing loss. **Biochem Genet**, v. 51, p. 588–602, Apr 2013.

EDMOND, K *et al.* Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Infect Dis**, v. 10, p. 317–328, May 2010.

EVANS, W H; MARTIN, P E M. Gap junctions: structure and function (Review). **Mol Membr Biol**, v. 19, n. 2, p. 121–136, 2002.

FOWLER, K B. Congenital cytomegalovirus infection: audiologic outcome. **Clin Infect Dis**, v. 57, n. 4, p. S182–184, Aug 2013.

FOWLER, K B *et al.* A targeted approach for congenital cytomegalovirus screening within newborn hearing screening. **Pediatrics**, v. 139, n. 2, p. e20162128, Feb 2017.

FUNAMURA, J L. Evaluation and management of nonsyndromic congenital hearing loss. **Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 25, n. 5, p. 385–389, Oct 2017.

GAFFNEY, M *et al.* Early hearing detection and intervention among infants — hearing screening and follow-up survey, United States, 2005–2006 and 2009–2010. **Morb Mortal Wkly Rep**, v. 63, n. 2, p. 20–26, Sep 2014.

GASPARINI, P *et al.* High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in european populations. Genetic analysis consortium of GJB2 35delG. **Eur J Hum Genet**, v. 8, n. 1, p. 19–23, Feb 2000.

GETTELFINGER, J D; DAHL, J P. Syndromic hearing loss : a brief review of common presentations and genetics. **J Pediatr Genet**, v. 7, p. 1–8, Jan 2018.

GODERIS, J *et al.* Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. **Pediatrics**, v. 134, n. 5, p. 972–982, Nov 2014.

GRINDLE, C R. Pediatric hearing loss. **Pediatr Rev**, v. 35, n. 11, p. 456–464, Nov 2014.

GÜRTLER, N *et al.* Bilateral congenital deafness: what investigations should be performed? A qualitative descriptive review. **Swiss Med Wkly**, v. 147, p. 1–12, Mar 2017.

GÜRTLER, N; LALWANI, A K. Etiology of syndromic and nonsyndromic sensorineural hearing loss. **Otolaryngol Clin N Am**, v. 35, n. 4, p. 891–908, Aug 2002.

HAKLI, S *et al.* Childhood hearing impairment in northern Finland, etiology and additional disabilities. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 78, n. 11, p. 1852–1856, Nov 2014.

HILGERT, N *et al.* Forty-six genes causing nonsyndromic hearing impairment: which ones should be analyzed in DNA diagnostics? **Mutat Res**, v. 681, n. 2–3, p. 189–196, Mar 2009.

HONE, S W.; SMITH, R J H. Medical evaluation of pediatric hearing loss. Laboratory, radiographic, and genetic testing. **Otolaryngol Clin N Am**, v. 35, p. 751–764, Aug 2002.

HOOD, L J. Auditory neuropathy/dys-synchrony disorder: diagnosis and management. **Otolaryngol Clinic N Am**, v. 48, n. 6, p. 1027–1040, Aug 2015.

HUANG, S *et al.* The relationship between the p.V37I mutation in GJB2 and hearing

phenotypes in Chinese individuals. **PLoS ONE**, v. 10, n. 6, p. 1–7, June 2015.

JAMES, S H.; KIMBERLIN, D W. Neonatal herpes simplex virus infection: epidemiology and treatment. **Clin Perinatol**, v. 42, n. 1, p. 47–59, Dec 2014.

JEČMENICA, J; BAJEC-OPANČINA, A; JEČMENICA, D. Genetic hearing impairment. **Childs Nerv Syst**, v. 31, n. 4, p. 515–519, Feb 2015.

JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING. Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. **Pediatrics**, v. 106, n. 4, p. 798–817, Oct 2000.

JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING. Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention. **Pediatrics**, v. 120, n. 4, p. 898–921, Oct 2007.

KARANJA, B W; OBURRA, H O; MASINDE, P; WAMALWA, D. Prevalence of hearing loss in children following bacterial meningitis in a tertiary referral hospital. **BMC Res Notes**, v. 7, p. 1-4, Mar 2014.

KELSELL, D P *et al.* Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. **Nature**, v. 387, p. 80-83, May 1997.

KENNA, M A *et al.* Audiologic phenotype and progression in GJB2 (connexin 26) hearing loss. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 136, n. 1, p. 81–87, Jan 2010.

KENNA, M A. Acquired hearing loss in children. **Otolaryngol Clin N Am**, v. 48, p. 933–953, Oct 2015.

KIMBERLIN, D W. *et al.* Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. **J Pediatr**, v. 143, n. 1, p. 16–25, July 2003.

KOFFLER, T; USHAKOV, K; AVRAHAM, K B. Genetics of hearing loss: syndromic. **Otolaryngol Clin N Am**, v. 48, n. 6, p. 1041–1061, Oct 2015.

KORVER, A M H. *et al.* Newborn hearing screening vs later hearing screening and developmental outcomes in children with permanent childhood hearing impairment. **JAMA**, v. 304, n. 15, p. 1701-1708, Oct 2010.

KORVER, A M H. *et al.* Congenital hearing loss. **Nat Rev Dis Primers**, v. 3, p. 1–17, Jan 2017.

LAMEIRAS, A R *et al.* The controversial p.Met34Thr variant in GJB2 gene: two siblings, one genotype, two phenotypes. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 79, n. 8, p. 1316–1319, Aug 2015.

LAMMENS, F *et al.* Aetiology of congenital hearing loss: a cohort review of 569 subjects. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 77, n. 9, p. 1385-1391, Sep 2013.

LEAL, M C *et al.* Hearing loss in infants with microcephaly and evidence of congenital zika virus infection — Brazil, november 2015 – may 2016. **Morb Mortal Wkly Rep**, v. 65, n. 34, p. 917–919, Aug 2016.

LEE, K Y *et al.* Molecular analysis of the GJB2, GJB6 and SLC26A4 genes in korean deafness patients. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 72, n. 9, p. 1301–1309, Sep 2008.

LEWIS, D R *et al.* Comitê multiprofissional em saúde auditiva: COMUSA. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 76, n. 1, p. 121–128, Jan-Feb 2010.

LEZIROVITZ, K *et al.* Unexpected genetic heterogeneity in a large consanguineous Brazilian pedigree presenting deafness. **Eur J Hum Genet**, v. 16, p. 89–96, Sep 2008.

LINDEN PHILLIPS, L *et al.* The future role of genetic screening to detect newborns at risk of childhood-onset hearing loss. **Int J Audiol**, v. 52, n. 2, p. 124–133, Feb 2013.

MARTINEZ HAMPTON, M. Congenital toxoplasmosis: a review. **Springer Publishing Company**, v. 34, n. 5, p. 274–278, Sep 2015.

MELO, S U. **Epidemiologic and genetic study of deafness in two counties in the state of Paraíba, Brazil**. São Paulo, 2013. Dissertação (Mestrado) - Pós-Graduação em Ciências, Universidade de São Paulo. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/41/41131/tde-19032014-132211/pt-br.php>>. Acesso em: 14 abril 2017.

MICHAELIS - Dicionário Brasileiro da Língua Portuguesa. Editora Melhoramentos, 2015. Disponível em: <<https://michaelis.uol.com.br/moderno-portugues/busca/portugues-brasileiro>>. Acesso em: 8 jan. 2019.

MORENO-AGUIRRE, A J *et al.* Effect of hearing Aids on auditory function in infants with perinatal brain injury and severe hearing loss. **PLoS ONE**, v. 7, n. 7, p. e41002, Jul 2012.

MORTON, C C; NANCE, W E. Newborn hearing screening - a silent revolution. **N Engl J Med**, v. 354, n. 20, p. 2151–2164, May 2006.

MORZARIA, S; WESTERBERG, B D; KOZAK, F K. Systematic review of the etiology of bilateral sensorineural hearing loss in children. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 68, n. 9, p. 1193–1198, Sep 2004.

MOTTA, L H C *et al.* Prevalence of the 35delG mutation in deaf south brazilian infants submitted to cochlear implantation. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 76, n. 2, p. 287–290, Feb 2012.

MUSE, C *et al.* Supplement to the JCIH 2007 position statement: principles and guidelines for early intervention after confirmation that a child is deaf or hard of hearing. **Pediatrics**, v. 131, n. 4, p. e1324–1349, Apr 2013.

NASLAVSKY, M S *et al.* Exomic variants of an elderly cohort of brazilians in the ABraOM database. **Human Mut**, v. 38, n. 7, p. 751–763, Jul 2017.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (US). Genetics home reference. Bethesda (MD): The library. **Perrault syndrome**. 2013. Disponível em: <<http://www.ghr.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 10 nov. 2017.

NIKOLOPOULOS, T P. Neonatal hearing screening: what we have achieved and what needs to be improved. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 79, n. 5, p. 635–637, May 2015.

NISHIO, S Y *et al.* Gene expression profiles of the cochlea and vestibular endorgans: localization and function of genes causing deafness. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, v. 124, n. 1, p. 6S–48S, Mar 2015.

NIVOLONI, K A B B. *et al.* Newborn hearing screening and genetic testing in 8974 brazilian neonates. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 74, n. 8, p. 926–929, Aug 2010.

OLIVEIRA, C A *et al.* Allelic frequencies of the 35delG mutation of the GJB2 gene in different Brazilian regions. **Genet Test**, v. 11, n. 1, p. 1-3, Apr 2007.

OLIVER, S E *et al.* Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. **J Clin Virol**, v. 46, p. 1–11, p. S22-S26, Dec 2009.

OLUSANYA, B O. Addressing the global neglect of childhood hearing impairment in developing countries. **PLoS Med**, v. 4, n. 4, p. 626–630, Apr 2007.

PALABIYIK, F B; HACIKURT, K. Temporal high-resolution computed tomography and magnetic resonance imaging of congenital inner ear anomalies in children. **J Craniofac Surg**, v. 27, n. 7, p. e632–e636, Oct 2016.

PALACIOS, G C *et al.* Audiologic and vestibular findings in a sample of human immunodeficiency virus type-1-infected mexican children under highly active antiretroviral therapy. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 72, n. 11, p. 1671–1681, Nov 2008.

PALUDETTI, G *et al.* Infant hearing loss: from diagnosis to therapy. **Acta Otorhinolaryngol Ital**, v. 32, p. 347–370, Dec 2012.

PARKER, M; BITNER-GLINDZICZ, M. Republished: genetic investigations in childhood deafness. **Arch Dis Child**, p. 1-8, Oct 2014.

PASCHOAL, M R; CAVALCANTI, H G. Spatial and temporal analysis of the coverage for neonatal hearing screening in (2008-2015). **Cien Saude Colet**, p. 3615–3624, Nov 2017.

PAWLAK-OSINSKA, K; LINKOWSKA, K; GRZYBOWSKI, T. Genes important for otoneurological diagnostic purposes - current status and future prospects. **Acta Otorhinolaryngol Ital**, v. 38, n. 3, p. 242–250, Jun 2018.

PESSOA, L; GALVAO, V. Clinical aspects of congenital syphilis with hutchinson's

triad. **BMJ Case Rep**, p. 1–3, Dec 2011.

PETERSEN, N K; JØRGENSEN, A W; OVESEN, T. Prevalence of various etiologies of hearing loss among cochlear implant recipients: systematic review and meta-analysis. **Int J Audiol**, v. 54, n. 12, p. 924–932, Oct 2015.

PIATTO, V B *et al.* Molecular genetics of non- syndromic deafness. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v. 71, n. 2, p. 216–223, Mar-Apr 2005.

PIATTO, V *et al.* Prevalence of the GJB2 mutations and the del(GJB6-D13S1830) mutation in brazilian patients with deafness. **Hear Res**, v. 196, n. 1–2, p. 87–93, Jul 2004.

PIATTO, V B *et al.* Correlation between audiometric data and the 35delG mutation in ten patients. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 73, n. 6, p. 777–783, Nov-Dec 2007.

PONT, E *et al.* Imaging diagnostics: congenital malformations and acquired lesions of the inner ear. **Acta Otorrinolaringol Esp**, v. 66, n. 4, p. 224–233, Jul-Aug 2015.

PROPST, E J *et al.* Temporal bone imaging in GJB2 deafness. **Laryngoscope**, v. 116, n. 12, p. 2178–2186, Dec 2006.

PROSSER, J D; COHEN, A P; GREINWALD, J H. Diagnostic evaluation of children with sensorineural hearing loss. **Otolaryngol Clin N Am**, v. 48, n. 6, p. 975-982, Dec 2015.

RABIONET, R; GASPARINI, P; ESTIVILL, X. Molecular genetics of hearing impairment due to mutations in gap junction genes encoding beta connexins. **Hum Mutat**, v. 16, n. 3, p. 190–202, Sep 2000.

RAMOS, P Z *et al.* Etiologic and diagnostic evaluation: algorithm for severe to profound sensorineural hearing loss in Brazil. **Int J Audiol**, v. 52, n. 11, p. 746–752, Nov 2013.

RAVI, R *et al.* Follow-up in newborn hearing screening – A systematic review. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 90, p. 29-36, Nov 2016.

RICHARDS, S *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. **Genet Med**, v. 17, n. 5, p. 405–424, May 2015.

ROBERTSON, N G *et al.* Mutations in a novel cochlear gene cause DFNA9 , a human nonsyndromic deafness with vestibular dysfunction. **Nature Genetics**, v. 20, p. 299–303, Nov 1998.

ROHLFS, A-K *et al.* Interdisciplinary approach to design, performance, and quality management in a multicenter newborn hearing screening project. **Eur J Pediatr**, v. 169, n. 11, p. 1353–1360, Nov 2010.

ROSS, S A. *et al.* Newborn dried blood spot polymerase chain reaction to identify infants with congenital cytomegalovirus-associated sensorineural hearing loss. **J Pediatr**, v. 184,

p. 57–61, May 2017.

RYUGO, D. Auditory neuroplasticity , hearing loss and cochlear implants. **Cell Tissue Res**, v. 361, n. 1, p. 251–269, Jul 2015.

SABATINI, L M *et al.* Genomic sequencing procedure microcosting analysis and health economic cost-impact analysis. **J Mol Diag**, v. 18, n. 3, p. 319–328, May 2016.

SANO, M *et al.* Sensorineural hearing loss in patients with cerebral palsy after asphyxia and hyperbilirubinemia. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 69, n. 9, p. 1211-1217, Sep 2005.

SCHMIDT, P M S; TOCHETTO, T M. Genetic investigation of hereditary deafness: connexin 26 gene mutation. **Rev Soc Bras Fonoaudiol**, v. 14, n. 1, p. 142–147, 2009.

SHALEV, S A; HUJIRAT, Y. Maternal origin of a de novo mutation of the connexin 26 gene resulting in recessive nonsyndromic deafness. **Am J Med Genet**, v. 124A, v. 4, p. 411–412, Feb 2004.

SILVA-COSTA, S M; COELI, F B. Screening for the GJB2 c.-3170 G>A (IVS 1p1G>A) mutation in brazilian deaf individuals using multiplex ligation–dependent probe amplification. **Genet Test Mol Biomarkers**, v. 13, n. 5, p. 701–704, Oct 2009.

SIVAKUMARAN, T A *et al.* Performance evaluation of the next-generation sequencing approach for molecular diagnosis of hereditary hearing loss. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 148, n. 6, p. 1007–1016, Jun 2013.

SMITH, R *et al.* **Deafness and hereditary hearing loss overviewle**. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1434/>>. Acesso em: 24 maio. 2017.

SNOECKX, R L *et al.* GJB2 mutations and degree of hearing loss: a multicenter study. **Am J Hum Genet**, v. 77, n. 6, p. 945–957, Dec 2005.

STELMA, F; BHUTTA, M F. Non-syndromic hereditary sensorineural hearing loss: review of the genes involved. **J Laryngol Otol**, v. 128, n. 1, p. 13–21, Jan 2014.

STEVENSON, V A; ITO, M; MILUNSKY, J M. Connexin-30 deletion analysis in connexin-26 heterozygotes. **Genet Test**, v. 7, n. 2, p. 151–154, 2003.

SVIDNICKI, M C C M *et al.* Screening of genetic alterations related to non-syndromic hearing loss using MassARRAY iPLEX(R) technology. **BMC Med Genet**, v. 16, p. 85, Sep 2015.

THARPE, A M; GUSTAFSON, S. Management of children with mild, moderate, and moderately severe sensorineural hearing loss. **Otolaryngol Clin N Am**, v. 48, n. 6, p. 983-994, Dec 2015.

TORRE III, P *et al.* Hearing loss in perinatally human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-exposed but uninfected children and adolescents. **Pediatr Infect Dis J**, v. 31, n. 8, p. 835–841, 2012.

TRAINOR, P A; DIXON, J; DIXON, M J. Treacher collins syndrome: etiology, pathogenesis and prevention. **Eur J Hum Genet**, v. 17, n. 3, p. 275–283, Mar 2009.

TSUKADA, K *et al.* Ethnic-specific spectrum of GJB2 and SLC26A4 mutations. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, v. 124, n. 5S, p. 61S–76S, May 2015.

VAN CAMP, G; SMITH, R J H. Autosomal recessive nonsyndromic hearing loss genes. **Hereditary Hearing Loss Homepage**. 2017. Disponível em: <<https://hereditaryhearingloss.org/>>. Acesso em: 9 set. 2017.

VENKATESH, M D; MOORCHUNG, N; PURI, B. Genetics of non syndromic hearing loss. **Med J Armed Forces India**, [s. l.], v. 71, n. 4, p. 363–368, Oct 2015.

WALCH, C *et al.* Bilateral sensorineural hearing disorders in children: etiology of deafness and evaluation of hearing tests. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 53, n. 1, p. 31–38, Jun 2000.

WANG, A. Association of unconventional myosin MYO15 mutations with human nonsyndromic deafness DFNB3. **Science**, v. 280, n. 5368, p. 1447–1451, May 1998.

WARD, J A *et al.* Safety of cidofovir by intratympanic delivery technique. **Antivir Ther**, v. 19, n. 1, p. 97–105, 2014.

WELL, D *et al.* Defective myosin VIIA gene responsible for Usher syndrome type IB. **Nature**, v. 374, n. 6517, p. 60–61, Mar 1995.

WESTERBERG, B D; ATASHBAND, S; KOZAK, F K. A systematic review of the incidence of sensorineural hearing loss in neonates exposed to herpes simplex virus (HSV). **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 72, n. 7, p. 931–937, Jul 2008.

WILCH, E *et al.* A novel DFNB1 deletion allele supports the existence of a distant cis-regulatory region that controls GJB2 and GJB6 expression. **Clin Genet**, v. 78, n. 3, p. 267–274, Sep 2010.

WILEY, S *et al.* Findings from multidisciplinary evaluation of children with permanent hearing loss. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 75, n. 8, p. 1040–1044, Aug 2011.

WONKAM, A *et al.* Etiology of childhood hearing loss in Cameroon (sub-saharan Africa). **Eur J Med Genet**, v. 56, n. 1, p. 20–25, Jan 2013.

YAMAMOTO, A Y *et al.* Congenital cytomegalovirus infection as a cause of sensorineural hearing loss in a highly immune population. **Pediatr Infect Dis J**, v. 30, n. 12, p. 1043–1046, Dec 2011.

YEN, Y-C *et al.* Higher risk of developing sudden sensorineural hearing loss in patients with chronic otitis media. **JAMA Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 141, n. 5, p. 429–435, May 2015.

ANEXO 1 – PROTOCOLO DE ATENDIMENTO

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
AVALIAÇÃO AUDITIVA PEDIÁTRICA

| IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE | |
|---------------------------|------------------------------|
| Nome: _____ | |
| Idade: _____ | Data de nascimento: / / |
| Prontuário: _____ | Data da avaliação: / / |
| Nome da mãe: _____ | |
| Idade da mãe: _____ | Telefone para contato: _____ |

INTERCORRÊNCIAS PERIGESTACIONAIS

Realização de pré-natal: 1. Sim 2. Não
N.º consultas: _____

Paridade da mãe: 1. Primípara 2. Multípara

Infecções maternas durante a gestação: 1. Sim 2. Não
Quais: 1. Sífilis 2. Rubéola 3. HIV
4. Toxoplasmose 5. CMV 6. Herpes
7 – Outras: _____

Diabetes materna: 1. Sim 2. Não

Uso de medicações durante a gestação: 1. Sim 2. Não
Quais: _____
Período gestacional: _____

Internação materna: 1. Sim 2. Não
Motivo: _____
Período gestacional: _____

Uso de bebida alcoólica: 1. Sim 2. Não
Quantidade: _____

Tabagismo: 1. Sim 2. Não
Quantidade: _____

Uso de drogas ilícitas: 1. Sim 2. Não
Tipo: _____
Quantidade: _____

INTERCORRÊNCIAS NEONATAIS:

Tipo de parto: 1. Normal 2. Cesariana

Idade gestacional: _____ semanas

Peso ao nascer: _____ g.

Trauma no parto: 1. Sim 2. Não

Asfixia ou anóxia: 1. Sim 2. Não
Outro: _____

Convulsões: 1. Sim 2. Não
Apgar: 1' _____ 5' _____

Internação em UTI: 1. Sim 2. Não
Tempo de internação: _____

Uso de tubo para ventilação mecânica: 1. Sim 2. Não

Infecções perinatais: 1. Sim 2. Não
Quais: 1. Sífilis 2. Rubéola 3. HIV 4. Toxoplasmose
5. CMV 6. Herpes 7. Meningite bacteriana
Outras: _____

Uso de antibióticos: 1. Sim 2. Não
Quais: 1. Aminoglicosídeo 2. Ampicilina 3. Cloranfenicol 6. Vancomicina
Outros: _____

Tempo: _____

Icterícia: 1. Sim 2. Não
 Níveis de bilirrubina que necessitem exsanguíneo transfusão:

1. Sim 2. Não

Malformações de cabeça e pescoço: 1. Sim 2. Não

Especificações: _____

Fenda palatina: 1. Sim 2. Não

Apêndice ou fistula pré-auricular: 1. Sim 2. Não

Teste da orelhinha ao nascer: 1. Sim 2. Não

Resultado: _____

Onde foi realizado: _____

Emissões otoacústicas: 1. Sim 2. Não

1. Transiente 2. PD

Ouvido direito: 1. Presente 2. Ausente

Ouvido esquerdo: 1. Presente 2. Ausente

BERA: 1. Sim 2. Não

1. Presente 2. Ausente

Limiar OD: _____ Limiar OE: _____

Audiometria: 1. Sim 2. Não

Limiar OD: _____ Limiar OE: _____

HISTÓRIA FAMILIAR DE DISTÚRBO AUDITIVO:

1. Sim 2. Não

Tipo de distúrbio: _____

Grau de parentesco: _____

INTERCORRÊNCIAS PÓS-NATAIS:

Otite média aguda: 1. Sim 2. Não

Episódios anuais: _____

Com efusão: 1. Sim 2. Não

Meningite: 1. Sim 2. Não

Ototoxicose: 1. Sim 2. Não

1. aminoglicosídeos 2. quimioterápicos

Infecções virais: 1. Sim 2. Não

Quais: _____

ETIOLOGIA

1. Intercorrências perinatais Quais?

2. Rubéola

3. CMV

4. Meningite

5. Outra causa infecciosa Qual?

6. Associada a síndrome Qual?

7. Genética Qual?

8. Indeterminada

CONDUTA:

ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estamos convidando a criança pela qual você é responsável, a participar do projeto de pesquisa “Etiologia de Surdez Infantil no serviço de otorrinolaringologia do HCPA”.

A audição é fundamental para o desenvolvimento da fala e para a relação com as pessoas. Quanto mais cedo se tem a perda de audição, maior é o prejuízo para se comunicar. Para o correto desenvolvimento da linguagem oral das crianças, é muito importante que o tratamento da surdez seja iniciado o mais cedo possível. A criança que não escuta precisa de estímulos sonoros (contato com o som através da ajuda das fonoaudiólogas) muito cedo, para que depois possa se beneficiar do uso de aparelhos de audição. Esse estudo é muito importante para que possamos avaliar o perfil das crianças com surdez no Brasil, assim como os métodos para diagnosticar e os tratamentos utilizados nessa situação.

Com essa pesquisa pretendemos identificar as principais causas de surdez e avaliar a resposta aos tratamentos dos pacientes que consultam no Ambulatório de Surdez Infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Para realizar essa pesquisa, utilizaremos os dados dos prontuários médicos dos pacientes. Esses dados são sobre as informações fornecidas nas consultas médicas, os exames e os tratamentos realizados no HCPA.

Também será realizada uma coleta de 5 ml de sangue venoso que será utilizada para as análises de mutações nos genes GJB2 e GJB6 (conexinas 26 e 30) (o mesmo procedimento de um exame de sangue). O sangue será retirado por um profissional especializado.

Apenas os pacientes que participarem da pesquisa e que apresentarem surdez sem causa definida farão os exames das conexinas. Os outros exames solicitados aos pacientes e os

tratamentos oferecidos não dependem da participação ou não do paciente na pesquisa. Serão os mesmos, dependendo da indicação médica individual para cada paciente.

O paciente que concordar em colaborar com a pesquisa, estará participando dela desde o momento que assinar esse termo de consentimento até o término da pesquisa, ou de seu acompanhamento no Ambulatório de Surdez Infantil do HCPA, o que vier primeiro.

O único desconforto que o paciente terá durante a pesquisa será durante a coleta de sangue para os exames das conexinas, se esta for indicada. Após a coleta de sangue pode ocorrer a formação de um hematoma (mancha roxa) devido a coleta de sangue. A equipe irá indicar medidas preventivas para que não ocorra a formação do hematoma. O hematoma (mancha roxa) é temporário e tende a desaparecer em poucos dias. Não haverá riscos para o participante da pesquisa.

A participação no estudo é totalmente voluntária. Todo o participante tem a liberdade de se recusar a participar ou retirar o seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição. Há garantia de sigilo, que assegura a privacidade dos participantes quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa. Não haverá nenhuma forma de despesa por parte do participante da pesquisa, assim como não haverá remuneração pela sua participação.

Qualquer dúvida que o participante tiver a respeito de procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados à pesquisa, pode ser perguntada à pesquisadora (Marina Faistauer – telefone do Serviço de Otorrinolaringologia: 51 3359.8314) ou ao Comitê de Ética do HCPA (2º andar do HCPA, sala 2227; ou telefone: 51 3359.7640, das 8h às 17h), antes, durante ou após a pesquisa.

Nome do responsável: _____

Assinatura: _____

Nome do participante: _____

Assinatura: _____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura: _____

Local e data: _____