

Avaliação Abrangente de Crianças com Deficiência Auditiva ou Dificuldade de Audição

Terrell A. Clark

O Programa para Crianças com Deficiência Auditiva ou Dificuldade de Audição do Hospital Pediátrico de Boston oferece um contexto clínico interdisciplinar especializado, único em sua categoria, voltado ao trabalho com jovens com perda auditiva. Entre os funcionários do programa estão membros profissionais permanentes da equipe clínica, estagiários e consultores, todos compartilhando a missão do hospital, que tem como base quatro pilares: oferecer tratamento clínico de excelência, ensino e treinamento, pesquisa e extensão comunitária. A clínica atende mais de mil crianças por ano.

O encaminhamento à clínica ocorre através de médicos, profissionais da área de saúde mental, administradores de escolas, agências de assistência social e pais. Os administradores de escolas da região podem solicitar avaliações para estarem em conformidade com os regulamentos federais e estaduais necessários à qualificação inicial das crianças para serviços de educação especial. Posteriormente, as avaliações serão exigidas regularmente para justificar a continuidade de tais intervenções e o apoio associado à educação especial. De um modo geral, os encaminhamentos têm como objetivo um ou mais dos seguintes itens:

- perfil de base/inicial para comparar a taxa e a trajetória do progresso do desenvolvimento;
- manifestações de comprometimento do desenvolvimento neurológico possivelmente associado à etiologia da perda auditiva (ex.: prematuridade, meningite, infecção viral intrauterina, anoxia perinatal, certas síndromes, etc.);
- avaliação do nível e perfil da função cognitiva da criança;
- evidências/recomendações referentes à intervenção para psicopatologia;
- avaliações de rotina, periódicas ou “seguimento”;
- dados descritivos e objetivos para tomada de decisões referentes aos métodos de instrução e comunicação.

Os funcionários do programa incluem tanto profissionais com deficiência auditiva quanto aqueles com audição normal, submetidos a treinamento específico, com experiência considerável e vivências diretamente relacionadas ao trabalho com crianças portadoras de deficiência auditiva ou dificuldade de audição bem como seus familiares. A atmosfera da clínica e o foco na avaliação devem ser essencialmente assertivos. Trabalhar com jovens com perda auditiva permanente em um contexto no qual ser deficiente auditivo não é algo excepcional ou raro é, de fato, esperado e genuinamente aceito. Contribui para um sentido subjacente de afirmação da criança e permite avaliar as capacidades de desenvolvimento, psicológicas e funcionais, não importa quais sejam (porém levando-se em conta) a deficiência auditiva ou dificuldade de audição da criança.

A avaliação abrangente da equipe interdisciplinar inclui as informações apresentadas na **Tabela 1**, abaixo.

Tabela 1: Informações relevantes da anamnese e do exame clínico. Consideração de fatores identificados na anamnese, exame clínico e exames laboratoriais

Da avaliação AUDIOLÓGICA, com base na:
<ul style="list-style-type: none"> • Idade ao início e etiologia da perda auditiva • Grau, configuração e tipo de perda auditiva • Estabilidade da perda auditiva • Acuidade auditiva funcional, residual • Utilidade da amplificação
Da avaliação de LINGUAGEM E COMUNICAÇÃO
<ul style="list-style-type: none"> • Nível de desenvolvimento e proficiência da linguagem • Uso pragmático e social da linguagem/comunicação • Forma, conteúdo e uso em linguagem de sinais e em linguagem falada ou escrita • Capacidade de fala e leitura • Inteligibilidade da fala • Narrativa, habilidades organizacionais • Proficiência em leitura e escrita no idioma inglês
Da avaliação do funcionamento COGNITIVO
<ul style="list-style-type: none"> • Nível do funcionamento intelectual e nível geral de desenvolvimento cognitivo • Processos de habilidades cognitivas específicas e características do estilo de aprendizagem (por exemplo, aspectos da memória, solução de problemas, raciocínio lógico, perceptual-motor, visual-espacial, raciocínio verbal, raciocínio numérico, raciocínio espacial) • Familiaridade com informações gerais e conhecimento de conceitos básicos
Da avaliação de desenvolvimento e nível SÓCIO-EMOCIONAL
<ul style="list-style-type: none"> • Humor e afeto • Interações e estilo social • Autoconceito • Raciocínio social • Características da personalidade
<p>CONTEXTO + OBSERVAÇÕES + ACHADOS DA AVALIAÇÃO → DISCUSSÃO DE CASO → FORMULAÇÃO → RECOMENDAÇÕES</p>

A equipe clínica precisa coletar informações sobre o histórico, para ter uma certa compreensão do contexto no qual uma criança vive e se relaciona com os outros. A entrevista com os pais é um componente padrão do processo de avaliação. É necessário obter e documentar a anamnese, histórico social e

escolar. As informações fornecidas pelos pais, por outros provedores de saúde e os registros educacionais são importantes para dar uma idéia das habilidades adaptativas da criança. Caso haja relatórios de avaliações anteriores, estes precisam ser obtidos, lidos e revisados.

Na equipe interdisciplinar, o audiologista faz a anamnese, revisa os laudos e realiza uma avaliação audiológica. As informações relevantes sobre a causa da perda auditiva da criança seja congênita ou adquirida, bem como o tipo de perda auditiva devem ser obtidas por meio do histórico e da revisão dos registros. Durante as discussões sobre o caso e, posteriormente, em relatórios por escrito, o audiologista explica o tipo, a configuração e o grau da perda auditiva. Também é muito importante ter uma descrição da acuidade auditiva e das habilidades de discriminação da fala que a criança possa demonstrar, além dos benefícios (se existentes) que a amplificação poderá trazer à criança.

Para muitas crianças com deficiência auditiva, a aprendizagem da linguagem é, de preferência ou necessariamente, visual, e a linguagem dos sinais pode ser a primeira linguagem para instrução e conversa. Quando a criança encaminhada para avaliação comunica-se basicamente por sinais, há geralmente dois clínicos trabalhando juntos, de forma colaborativa, avaliando as habilidades de linguagem e comunicação desse jovem deficiente auditivo. A composição da equipe clínica inclui um fonoaudiólogo certificado e um especialista em linguagem americana de sinais. Um dos clínicos tem audição normal e o outro é deficiente auditivo. Ambos são proficientes em duas linguagens (linguagem americana de sinais – ou ASL – e inglês).

Para muitas crianças com deficiência auditiva e muitas crianças com dificuldades auditivas, a linguagem falada é o principal meio de comunicação. O objetivo da avaliação da linguagem e comunicação é descrever as competências de comunicação da criança. As condições da criança em termos de desenvolvimento da linguagem, competência e eficiência das habilidades de comunicação, bem como o uso social e pragmático da linguagem são áreas sempre incluídas na avaliação. Independentemente da criança comunicar-se primordialmente por sinais ou fala, também é importante documentar a eficiência da comunicação pelo uso de linguagem impressa e escrita.

Os clínicos avaliam a forma da linguagem da criança, ou seja, a complexidade e a regularidade da gramática e da estrutura das sentenças utilizadas. Os clínicos gravam um vídeo da sessão de avaliação para preservar amostras da linguagem. A gravação de vídeo de crianças com deficiência auditiva traz muitas vantagens: a técnica captura características de interação social (para análise de habilidades pragmáticas), detalhes da gramática facial e produção de sinais (para análise da linguagem expressiva de sinais), inflexões e precisão da produção vocal (para análise da inteligibilidade da fala) e exemplos de comunicação espontânea e de respostas a perguntas diretas e indagações. Os clínicos avaliam a forma da linguagem da criança através de análises de amostras da linguagem (seja de sinais, escrita e/ou falada), através de técnicas de repetição de histórias e tarefas de indução de sentenças.

A avaliação das habilidades de vocabulário informa aos clínicos a sofisticação e abrangência do conteúdo linguístico utilizado pela criança. Embora as tarefas de

identificação de figuras sejam ferramentas comuns para avaliação de vocabulário, os clínicos também utilizam técnicas (como geração de listas de itens de vocabulário) como uma alternativa para avaliar o conteúdo. Durante a avaliação do vocabulário da linguagem falada, a criança pode ser solicitada a dar sinônimos para itens do vocabulário (por exemplo, em inglês, cão = cachorro, cachorrinho, canino, au-au, etc., ou nomear membros de categorias: ex., coisas que têm rodas, artigos de vestuário, legumes, etc). Avaliar o vocabulário da Linguagem de Sinais pode envolver pedir que a criança ofereça o maior número de sinais possíveis para uma determinada forma de mão (por exemplo, na ASL, as “5” formas de mãos → PAI, ÓTIMO, ACABOU, ÁRVORE, TRÂNSITO (FATHER, FINE, ALL DONE, TREE, TRAFFIC).

As crianças usam a linguagem para uma série de objetivos - para rotular, solicitar, responder, dirigir-se aos outros, questionar, brincar, relacionar-se com eventos do passado, explicar, informar, indagar, descrever, conjecturar, contemplar. Os deficientes auditivos capazes de nomear ou de dar rótulos a pessoas e/ou objetos que lhe são familiares, mas que usam a linguagem para um número pequeno de objetivos são obviamente limitados quanto ao escopo e à complexidade das noções sobre as quais poderiam se comunicar efetivamente ao usarem a linguagem.

O nível de complexidade da linguagem utilizada pela criança é essencial à compreensão do funcionamento geral da criança (pensamento, raciocínio, interação, e assim por diante). Desta forma, os clínicos que trabalham com a linguagem avaliam e descrevem a forma, o conteúdo e o uso da linguagem desses jovens deficientes auditivos (na linguagem de sinais, na linguagem escrita e/ou na linguagem oral).

Na equipe interdisciplinar, o psicólogo faz a avaliação do desempenho cognitivo e intelectual do jovem. Com base nas informações de encaminhamento e informações da entrevista, o psicólogo poderá obter uma descrição do desenvolvimento cognitivo geral da criança. Através de testes administrados individualmente e da observação e análise cautelosas durante a avaliação, o psicólogo analisa processos específicos da capacidade cognitiva (ex.: memória, solução de problemas, raciocínio lógico, perceptual-motor, visual-espacial, raciocínio verbal, raciocínio numérico, raciocínio espacial). Para as crianças em idade escolar, o psicólogo normalmente avalia o conhecimento de conceitos básicos do aluno e sua familiaridade com informações gerais. O perfil resultante indica o nível de funcionamento intelectual da criança e descreve características individuais do estilo de aprendizagem.

Devido à natureza interdisciplinar da equipe clínica, é possível que um psicólogo faça a avaliação do desenvolvimento e nível psicossocial. Com a presença de um psiquiatra especializado em crianças e um pediatra com experiência em questões de desenvolvimento e comportamento na infância, é possível que um médico colete as informações, entreviste a criança e os pais, e ajude a equipe a compreender as questões sócio/emocionais envolvidas na formulação do caso. Se houver necessidade de testes projetivos, esta parte da avaliação deverá ser sempre realizada por um psicólogo clínico.

As fontes de informação consideradas na avaliação do nível sócio/emocional incluem uma revisão do histórico de vida, observações do comportamento do jovem e suas interações com outras pessoas. Através de entrevistas e/ou questionários preenchidos com o(s) pai(s), professor(es) ou outro(s) cuidador(es), o clínico obtém informações e impressões adicionais e valiosas. Se tanto a criança quanto o psicólogo forem fluentes em uma língua (de sinais ou falada), o psicólogo poderá fazer uma entrevista clínica estruturada. Dependendo da habilidade linguística da criança, uma série de técnicas projetivas poderá ser aplicada. Os desenhos das crianças podem ser interpretados de forma projetiva. Mais uma vez, dependendo da proficiência na linguagem (de sinais, falada ou escrita), podem-se usar técnicas projetivas (como completar sentenças, percepção de figuras /narrativas e/ou tarefas de classificação com base na preferência e interpretações).

A avaliação clínica de qualquer criança com deficiência auditiva ou dificuldade de audição encaminhada ao programa pode ser feita por diferentes combinações de profissionais especializados. A equipe interdisciplinar organiza uma discussão de casos clínicos para coletar informações, observações e resultados das avaliações. A partir do compartilhamento coletivo dos dados, a equipe formula impressões diagnósticas e discute recomendações. A formulação e as recomendações são então passadas aos pais da criança e um relatório por escrito é encaminhado aos pais e ao médico ou ao serviço responsável pelo encaminhamento.

Leituras recomendadas

- 1 <http://www.deafhoosiers.com/Outreach/documents/AssessmentGuidelineFinalAugust2010.pdf>. The document is available via the internet and describes guidelines for both the process and suggested assessment measures that can be employed in the assessment and evaluation of children with hearing loss.
2. Elickman, Neil S. and Gulati, Sanjay (Eds.); *Mental health care of Deaf People: A Culturally Affirmative Approach*, 2003, Mahwah, New Jersey, Lawrence Earlbaum Associates, publishers. The textbook covers mental health evaluations, psychological assessment, and treatment of children and adults who are deaf.
3. Marschark, Marc, Lang, Harry, and Albertini, John; *Educating Deaf Students: From Research to Practice*. 2002, New York, Oxford University Press. The textbook contains chapters on psychological assessment of children who are deaf and implications of studies referencing evaluation of deaf and hard of hearing students.
4. Paul, Peter V., and Jackson, Dorothy W. *Toward a Psychology of Deafness: Theoretical and Empirical Perspectives*. 1993, Boston, Allyn and Bacon

Considerações Sobre o Papel da Perda Genética da Audição em Países Desenvolvidos

Geoff Schreiner, James E. Saunders e Ricardo Vera

Introdução

A Organização Mundial da Saúde estima que, no mundo, 278 milhões de pessoas têm perda auditiva (PA) moderada a profunda em ambos os ouvidos, e que 80% delas vivem em países com renda média ou baixa¹. Não há dados confiáveis que indiquem quantos desses indivíduos são crianças. Um estudo recente estima que a perda auditiva sensorineural (PASN) congênita de grave a profunda ocorre em três de cada 1000 nascimentos nos países industrializados². A prevalência da perda auditiva congênita em países de renda baixa e média é, em grande parte, desconhecida. A PASN congênita pode resultar de causas genéticas e/ou ambientais. Os fatores ambientais ou adquiridos têm um papel importante na PASN nos países em desenvolvimento, enquanto que os cuidados melhores com a saúde nos países desenvolvidos levaram a uma redução na prevalência da PASN congênita decorrentes desses fatores¹. Tanto quanto a prevalência geral da PASN congênita é mal definida, ainda menos se sabe sobre a prevalência e sobre etiologias específicas da PASN genética nestes ambientes. De fato, todas as evidências sugerem que as causas genéticas específicas da PASN variam muito de acordo com a região. Usaremos neste capítulo a experiência de países desenvolvidos como um trampolim para entender as complexidades adicionadas às origens genéticas da PA nos países em desenvolvimento.

Visão geral sobre a genética da PA nas nações desenvolvidas

Nos países desenvolvidos, 50-60% dos casos de PASN congênita são de origem genética. Esses casos podem ser classificados como síndrômicos (isto é, com anomalias associadas), que são responsáveis por 30% do total, ou não síndrômicos, que respondem por 70% deles². São também frequentemente classificados por forma de hereditariedade, ou seja, autossômica recessiva (80% dos casos de PASN), autossômica dominante (18%), ligados ao cromossoma X (2%) e mitocondriais (< 1%). Mais de 400 síndromes foram identificadas tendo a perda auditiva como um dos sinais. Entre os transtornos autossômicos recessivos síndrômicos mais comuns estão a síndrome de Usher, a síndrome de Pendred, a síndrome de Alport e a síndrome de Jervell-Lange-Nielsen³. Nos casos não síndrômicos de PASN, a pesquisa genética atual identificou mais de 40 genes ligados à herança autossômica recessiva, 25 genes à herança autossômica dominante e três genes à herança ligada ao cromossoma X. É importante notar

que alguns desses genes podem mostrar ambos os padrões de herança, recessiva e dominante. Por exemplo, os dois tipos de herança podem ser vistos no tipo não síndrômico mais comum de PASN em países desenvolvidos, a conexina 26, também chamada de gene GJB2 (*gap junction protein b2*). Uma lista bastante abrangente de genes associados a ambas as perdas auditivas, síndrômica e não síndrômica, e às suas funções pode ser encontrada na página da perda auditiva na internet (hereditaryhearingloss.org)⁴.

Devido ao fato de ser a genética um fator que contribui bastante para a perda auditiva não síndrômica nos países desenvolvidos, as frequências específicas de mutações comuns foram bem estudadas. Nas nações desenvolvidas, as mutações no gene GJB2 (no locus DFNB1) causam aproximadamente a metade de todos os casos de perda auditiva congênita grave a profunda³. Entre os indivíduos de raça branca, nas populações dos Estados Unidos, norte da Europa e do Mediterrâneo, as mutações no gene GJB2 são responsáveis por 30-40% das perdas auditivas não síndrômicas. A mutação mais comum nesta população é a mutação 35de1G, que representa 70% dos alelos mutantes⁵⁻⁶. A prevalência das mutações do gene GJB2 nos casos de PASN não síndrômica em outros países desenvolvidos varia, mas é ainda relativamente alta dada a heterogenicidade da PASN não síndrômica. Outras populações nas quais a prevalência das mutações do gene GJB2 foi estudada e recentemente revisada incluem a da Itália (37%), China (20%), Taiwan (14,8%), Turquia (34%), a população curda do Irã (22%) e a de famílias da Palestina (23%)⁷⁻⁹. A mutação 235de1C não é sempre a mais comum nestas populações. Nas populações asiáticas, por exemplo, a 235de1C é a mais comum. Estes resultados sugerem que o gene GJB2 deve ter alta prioridade entre os que são testados, quando diante de um caso de perda auditiva recessiva não síndrômica.

Os testes genéticos oferecem o diagnóstico etiológico da perda auditiva, fornecendo dados ao médico e ao paciente para ajudar na abordagem e na intervenção de bebês com perda auditiva¹⁰. Os pacientes com perda auditiva associada ao gene GJB2, por exemplo, têm resultados particularmente bons após implante coclear⁶. Até há alguns anos atrás, a tecnologia para o diagnóstico clínico permitia testar apenas um gene ou alguns genes em ordem sequencial. Com mais de 110 locus e mais de 65 genes identificados como causadores de perda auditiva, a perda auditiva exibe grande heterogeneidade de locus². A decisão sobre qual gene testar, o custo de cada teste, e saber como interpretar e agir diante dos resultados fazem com que a seleção do que testar seja um desafio. O sequenciamento paralelo e análise de muitos dos genes associados à perda auditiva estão agora disponíveis. Por exemplo, o Laboratório de Medicina Molecular (LMM) em Cambridge, Massachusetts, oferece o teste OtoChip para o teste paralelo de 19 genes associados à perda auditiva. Em virtude do teste para um único gene poder ter maior sensibilidade e custo menor do que o de abordagens relacionadas ao uso do Chip, o LMM recomenda, quando testar pacientes não síndrômicos, testar inicialmente o gene GJB2 e as variantes comuns GJB6, antes de usar o teste baseado no Chip. Quando mutações em GJB6 estiverem presentes, elas frequentemente estão combinadas com uma mutação do GJB2 heterozigótica para causar a perda auditiva. No caso do LMM, o teste inicial para dois genes

custa 400 dólares e tem um tempo de processamento de três semanas, enquanto que o teste baseado no Chip custa 3.800 dólares e tem um tempo de execução de oito semanas¹¹. Outros laboratórios oferecem testes escalonados similares para pacientes suspeitos de PANS não síndrômica¹². A tecnologia de próxima geração promete sequenciamento paralelo de aproximadamente 60 genes associados à surdez não síndrômica por 1.000-2.000 dólares, com um tempo de processamento de menos de três meses¹³.

Enquanto a testagem genética paralela e a análise da PASN não síndrômica ainda estiver em desenvolvimento de pesquisas, os médicos precisam escolher o teste genético apropriado, quando estiverem diante de pacientes que apresentam perda auditiva em uma fase precoce da vida, sem outros sintomas com base na história e no exame físico. Os testes clínicos de diagnóstico podem aumentar muito o rendimento dos testes genéticos, oferecendo orientação apropriada na seleção de um teste. No caso da perda auditiva, testes comuns de diagnóstico incluem as tomografias das estruturas coclear e vestibular, eletrocardiograma, ultrassom renal, estudos da tireóide e testes oftalmológicos. Em seu artigo de revisão, Rao et al.¹⁴ apresentam exemplos detalhados de cada teste diagnóstico e de como os resultados podem orientar os testes genéticos. Quando uma tomografia mostrar um aqueduto vestibular alargado, por exemplo, recomenda-se procurar o gene SLC26A4, uma vez que esta mutação foi encontrada em aproximadamente 40% dos indivíduos com alargamento do aqueduto vestibular¹⁵.

Temas relacionados à causa genética da PA no mundo em desenvolvimento

A tarefa de identificar a perda auditiva devida a etiologia genética em nações em desenvolvimento não tem sido investigada com tanta profundidade como nas nações industrializadas. Os fatores adquiridos ou ambientais e o atendimento médico inadequado em geral aumentam dramaticamente a prevalência total de PASN e, portanto, podem reduzir a proporção relativa da perda auditiva devida a origens genéticas. As causas adquiridas ou ambientais de perda auditiva são também alvos mais fáceis para intervenção e abordagem dos problemas de perda auditiva de uma região geográfica específica. A falta de acesso melhor ao atendimento médico, a não disponibilidade de vacinas, o citomegalovírus e a otite média podem ser alguns dos principais culpados pelo aumento da prevalência da PA nestas regiões. A exposição a ruídos altos e uso não controlado de medicação ototóxica (por exemplo, da gentamicina) podem também ser causas importantes de PASN nestas regiões. Estes fatores orientam muitas das estratégias de prevenção implantadas por organizações como a OMS para reduzir a PA.

Apesar destes numerosos fatores ambientais que contribuem para a PA no mundo em desenvolvimento, ainda há muitos que sofrem de PASN de origem presumidamente genética. As etiologias genéticas destes casos não foram elucidadas até o momento. De fato, estudos recentes revelaram que as mutações comuns GJB2 e GJB6, encontradas em populações de regiões desenvolvidas, estão muito pouco presentes, ou mesmo ausentes em muitas regiões em desenvolvimento. Um estudo de 86 pacientes com PASN não síndrômica em Jinotega, Nicarágua, revelou não haver ninguém com mutações homozigóticas patogênicas do gene GJB2⁷. Da mesma maneira, foram estudados na Indonésia 120 indivíduos, não

aparentados, com perda auditiva não síndrômica sensorineural profunda, em uma fase precoce da infância, e foram encontradas muito poucas (< 1%) mutações patológicas do gene GJB2¹⁶. Continuando esta tendência, um estudo na Mongólia encontrou taxas de mutação da conexina de 4,5% entre pacientes com PA não síndrômica¹⁷. Kabahuma et al.¹⁸ revisaram a literatura sobre a prevalência de mutações da conexina em populações africanas e pesquisaram a prevalência entre populações subsaarianas no norte da África do Sul e não encontraram mutações ou apenas frequências muito baixas das várias mutações da conexina, comum em populações de países desenvolvidos. Estes resultados apontam para a necessidade de investigações subsequentes sobre a etiologia genética da PASN nessas populações. Estes e outros estudos recentes sobre as taxas de portadores entre grupos étnicos dentro de uma população sugerem o valor de considerar a etnia ou a raça como um fator na decisão de qual(is) teste(s) genético(s) aplicar.

A falta de mutações comuns do gene GJB2 em populações de países em desenvolvimento e as muitas variações em outras populações fala sobre a heterogenicidade deste locus. Este achado traz uma pergunta: porque há uma mutação do gene GJB2 em algumas populações desenvolvidas, responsável por até 50% das PAs não síndrômicas? Uma sugestão de Nance et al.²⁰ é que a escolha descontráida e os casamentos seletivos dentro da população surda são responsáveis pela alta prevalência desta única causa genética da PASN. A mutação heterozigótica original pode ter conferido uma vantagem seletiva (efeito fundador) sem causar PA (genótipo recessivo). Os autores propõem também que a introdução da linguagem de sinais na população surda e o estabelecimento de escolas residenciais promoveram seleção de pares, com base no modo de comunicação¹⁹. Estudos que usaram simulação em computador também mostraram que estes fatores resultaram no dobro da frequência de surdez pela mutação do gene GJB2 nos Estados Unidos durante os últimos 200 anos. Além disso, simulações concordam que este tipo de formação de pares resultará numa amplificação do gene recessivo mais comum²¹.

Ainda que a educação e a cultura estabelecidas dos portadores de PASN não síndrômica possa ter contribuído para que a alta taxa de surdez causada pela mutação do gene GJB2 ocorresse nas nações desenvolvidas, pode haver outros fatores em algumas regiões em desenvolvimento que seriam responsáveis por promover a frequência da surdez de origem genética. Semelhante ao efeito da escolha descontráida e a formação de pares dentro dos grupos discutidos anteriormente, a consanguinidade pode exacerbar a frequência de doenças genéticas, resultando num aumento da frequência de surdez autossômica recessiva. Convencionalmente, a consanguinidade refere-se a pessoas aparentadas, como primos de primeiro ou de segundo grau ou a relacionamentos dentro da família estendida. Khabori et al.²² encontraram altas taxas de consanguinidade (entre 40-55%) relatadas em regiões de países árabes e investigaram a frequência de histórias familiares de consanguinidade entre pessoas com perda auditiva em Omã. Verificaram que 70% de pessoas com PASN não síndrômica tinham história familiar de consanguinidade com o dobro de taxa de casamentos entre primos de primeiro grau dentro de uma coorte de surdos, em comparação com a população

geral. Sobre as origens genéticas de PANS não síndrômica nestas regiões, dois estudos que estimaram uma história familiar de consanguinidade ser de aproximadamente 50%, verificaram que apenas 0-10% de PANS não síndrômica estava relacionada a mutações da conexina^{18,23}. Estes resultados enfatizam que a consanguinidade é um fator importante a ser considerado na investigação da causa de surdez não síndrômica em populações específicas, e que frequentemente amplifica outros genes além do GJB2.

Outras causas genéticas da perda auditiva podem ser mais prevalentes em outros países e, de fato, muitas das causas genéticas conhecidas foram descobertas através de pesquisas em grandes famílias em áreas remotas do mundo. Um exemplo excelente disto foi a descoberta na qual mutações que aumentam a susceptibilidade à ototoxicidade por aminoglicosídeos estão localizadas na parte do DNA das mitocôndrias que codifica a subunidade 12S do RNA do ribossoma. O DNA das mitocôndrias é sempre herdado da mãe. Portanto, as populações comumente mais afetadas estão na China e na Espanha e há diversas mutações possíveis desse gene. A mutação mais comum em caucasianos e hispânicos é a A1555G, mas outras mutações foram também encontradas em populações chinesas, havendo provavelmente muitas outras mutações que ainda não foram descobertas^{24,25}. Um conceito importante para entender o papel das mutações das mitocôndrias e a perda auditiva é que alguns pacientes com estas mutações eventualmente desenvolverão uma perda auditiva progressiva, não síndrômica, independente da exposição a aminoglicosídeos²⁶. As mutações deste gene foram também descobertas numa pequena vila no Zaire e no norte da República dos Camarões^{27,28}. De maneira interessante, apesar da alta prevalência do gene 12SRNA nas populações hispânicas, não foram encontradas mutações deste gene mitocondrial num estudo com 31 crianças expostas a aminoglicosídeos na Nicarágua²⁹. Este achado enfatiza a importância da herança genética e dos fatores de riscos genéticos associados, em uma região. Embora a linguagem e a cultura da Nicarágua sejam espanholas, uma porcentagem relativamente pequena descende diretamente de espanhóis. Além disso, pacientes desta população têm uma exposição alta aos aminoglicosídeos aumentando, portanto, o seu risco de perda auditiva, independentemente de uma susceptibilidade genética. Verificou-se que o gene de mitocôndria 12SRNA e os genes da conexina estão amplamente distribuídos em muitas populações em todo o mundo, mas muitos genes ligados à perda auditiva foram até o momento apenas identificados em relativamente poucas famílias. É mais provável que isto se deva em parte ao fato de que os testes genéticos não tenham sido realizados em muitas famílias com perda auditiva hereditária, em países em desenvolvimento. Um exemplo disto é o primeiro gene da surdez a ser descoberto com hereditariedade dominante, DFNA1, ou Surdez de Monge^{30,31}. Este gene foi inicialmente descrito num grande grupo familiar na Costa Rica, mas não foi relatado em outras famílias. Reconhecemos um fenótipo comum de PANS dominante na Nicarágua, que acreditamos ser devido ao gene DFNA1. Um estudo está sendo realizado atualmente para verificar a causa genética determinante de perda auditiva nestas famílias nicaraguenses. Isto realça a necessidade de, nestas partes do mundo, fazer testagem genética direcionada. Suspeitamos que existam muitos outros casos não

diagnosticados de perda auditiva genética no mundo em desenvolvimento e que estes casos incluem genes previamente identificados que ainda não foram bem descritos, assim como novas causas genéticas de perda auditiva.

Considerações práticas em estudos genéticos de PASN no mundo em desenvolvimento

A pesquisa genética em países em desenvolvimento enfrenta muitas dificuldades. Uma pesquisa é iniciada identificando-se candidatos potenciais para o estudo genético. Em países em desenvolvimento, identificar participantes pode ser um desafio pois os registros dos pacientes frequentemente não são encontrados e o recrutamento pode ser limitado à mídia impressa. Portanto, pode ser necessário identificar indivíduos com potencial para pesquisa através de comunicação boca a boca em médicos locais, ou através de indivíduos dentro das comunidades. Os esforços de uma pesquisa começam geralmente com um indivíduo acometido (o probando), com uma história familiar relatada de perda auditiva. Tais métodos de recrutamento geralmente dependem de perda auditiva relatada pelo próprio paciente e por seus familiares, o que é muitas vezes incorreto. Portanto, pode-se achar que uma família tenha uma perda auditiva hereditária quando, de fato, pode haver apenas um indivíduo com perda auditiva. Ainda mais comumente, indivíduos com perda auditiva congênita podem relatar que têm audição normal. Por necessidade, os estudos genéticos necessitam do recrutamento e do exame dos indivíduos que não são afetados. Os não afetados, como os parentes normais, e os membros da família que não têm consciência da sua perda auditiva, podem relutar em participar do estudo de pesquisa. Isto é particularmente verdadeiro em relação aos homens em uma cultura na qual os homens que vão ao médico sem uma necessidade premente podem ser menos respeitados.

Uma vez que indivíduos potenciais tenham sido identificados e incluídos no estudo, uma atenção cuidadosa deve ser dada a um método culturalmente sensível para a revelação de informação familiar/pessoal. Certas informações que são importantes para a pesquisa genética, como a consanguinidade, podem ser um assunto muito delicado. A revelação de informação familiar pessoal de uma maneira culturalmente insensível pode afetar adversamente as relações familiares ou o emprego de indivíduos na pesquisa e causar distúrbios emocionais. Da mesma maneira, os benefícios potenciais de um estudo de pesquisa em países em desenvolvimento podem ser distorcidos por causa de fatores culturais e econômicos. Os indivíduos potenciais podem ser encorajados a participar de um estudo administrado por alguém de raça branca ou por um médico americano, devido a uma percepção de que "médicos americanos ou de raça branca são melhores". Da mesma forma, pode haver um benefício previsto de ter a oportunidade de consultar um médico, uma vez que, frequentemente, o acesso ao atendimento médico nos países em desenvolvimento é limitado. Educar indivíduos sobre um estudo de pesquisa é desafiador, devido a diferenças culturais e de linguagem, de nível de escolaridade e de fatores socioeconômicos entre pesquisador e indivíduo de pesquisa. Isto é especialmente verdadeiro numa área complexa como a pesquisa genética. A solução mais lógica para estes desafios é envolver um médico ou pessoa local que ajude a cruzar as pontes entre o

pesquisador e o indivíduo de pesquisa, proporcionando continuidade em longo prazo com os indivíduos de pesquisa.

Uma vez que os candidatos potenciais estejam incluídos no estudo genético, é preciso criar uma árvore genealógica detalhada. Nos países em desenvolvimento, há desafios culturais e sociais que complicam este processo. Os relatos falsos ou mentiras sobre as relações entre os familiares podem ser comuns, especialmente em casos de consanguinidade. Os pesquisadores devem estar atentos aos problemas da região aonde a pesquisa é realizada, e desenvolver relações em longo prazo com a família. Falsos relatos de perda auditiva podem ser verificados por um audiograma; os recursos audiológicos, entretanto, podem ser escassos e este processo pode atrasar o desenvolvimento de uma árvore genealógica precisa de membros da família, acometidos e não acometidos.

As amostras de DNA serão colhidas e os testes genéticos serão realizados nos indivíduos de pesquisa uma vez que as árvores genealógicas tenham sido usadas para identificar os indivíduos chave (o probando, outros membros da família acometidos e membros chave da família, não afetados) para o estudo. Uma análise detalhada da testagem genética está além do escopo deste capítulo mas, de modo geral, os indivíduos afetados são testados primeiro em relação a prováveis genes candidatos. Um teste inicial para mutações dos genes GJB2/GJB6 é realizado em países desenvolvidos, mas esta abordagem pode ser ou não adequada nos países em desenvolvimento. Um grupo de genes candidatos potenciais pode ser determinado com base nos padrões de hereditariedade, nos padrões audiométricos e numa busca detalhada de outras características fenotípicas (físicas). A falta de técnicas de imagens radiológicas para definir melhor o fenótipo pode ser um desafio potencial nos países em desenvolvimento. Se estiverem disponíveis, tais imagens podem ajudar a limitar o número de genes potenciais candidatos a serem testados. Se a testagem de genes candidatos não identificar uma causa da perda auditiva, deve ser realizada uma análise de ligação. Resumindo, esta técnica compara o material genético de membros afetados de uma família com o de membros não afetados da mesma família.

Nos países em desenvolvimento, colher e manusear amostras de DNA pode ser desafiador por diversas razões. É difícil achar equipamento adequado para processar amostras de DNA e, portanto, as amostras deverão, em geral, ser transportadas para fora do país. As amostras de DNA podem ser colhidas numa clínica ou no campo (casas dos indivíduos, etc.). O DNA pode ser extraído de amostras de saliva (pedindo para o paciente cuspir num copinho, tal como no sistema OraGene®), de uma escovada na mucosa da bochecha (“cito escova”), ou de amostras de sangue. As amostras da saliva e cito escova são menos invasivas e são adequadas para testar em estudos de triagem, mas as amostras de sangue são melhores quando são previstos vários testes. Em geral, as amostras de DNA não necessitam necessariamente de refrigeração para permanecer estáveis, mas centrifugar as amostras de sangue pode melhorar a sua estabilidade e tentamos processá-las assim que for praticamente possível. As amostras de sangue podem ser mais difíceis de passar pela alfândega, a coleta é mais invasiva e podem ser mais difíceis de manusear fora de uma clínica.

Conclusão

É importante entender as origens genéticas da perda auditiva em países em desenvolvimento, uma vez que mais de 80% das pessoas em todo o mundo portadoras de PASN moderada a profunda em ambos os ouvidos vivem em países de baixa e média renda. Embora a proporção destas pessoas com perda auditiva de origem genética possa parecer menor do que o número de casos adquiridos ou ambientais, o número absoluto de casos de PASN é muito grande, e há evidências de que a etiologia genética representa um fator importante em muitas regiões, especialmente em áreas com altas taxas de consanguinidade. As causas genéticas específicas parecem ser diferentes daqueles dos países desenvolvidos, pelo menos em relação à prevalência das mutações do gene GJB2. Como a etiologia dos casos de PASN em regiões em desenvolvimento parece ser peculiar nestas populações, não somos capazes de extrapolar diretamente os nossos achados em países desenvolvidos para os casos nestas regiões. É possível que cada região ou comunidade possa ter uma causa particular de perda auditiva genética. Precisamos continuar a investigar as possíveis etiologias genéticas da PASN nestas regiões e, simultaneamente, identificar métodos para enfrentar esses desafios da testagem genética nestes países. A variação genética da perda de audição congênita nestes ambientes é desafiadora, mas também representa uma tremenda oportunidade para entender melhor as doenças que tratamos. A pesquisa nesta área pode proporcionar um entendimento mais amplo das causas genéticas potenciais da PASN, bem como da fisiologia e da fisiopatologia do ouvido.

Agradecimento: Os autores gostariam de agradecer a Joan Buchinski, RN, pela assistência na preparação deste manuscrito.

Referências bibliográficas

1. World Health Organization. Deafness and hearing impairment. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/3n/>. Accessed July 21, 2011.
2. Morton CC, Nance WE. Newborn Hearing Screening — A Silent Revolution. *N Engl J Med* 2006 05/18;354(20):2151-2164.
3. Weber, PC. Etiology of hearing loss in adults. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.
4. Van Camp G, Smith RJH 2010 Hereditary Hearing Loss Homepage. Available at <http://www.hereditaryhearingloss.org>. Accessed July, 2011.
5. Denoyelle, F., Weil, D., Maw, M.A. et al., 1997. Perilingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene. *Hum. Mol. Genet.* 6, pp. 2173–2177.
6. Green GE, Scott DA, McDonald JM, Woodworth GG, Sheffield VC, Smith RJ. Carrier rates in the midwestern United States for GJB2 mutations causing inherited deafness. *JAMA* 1999 Jun 16;281(23):2211-2216.
7. Saunders JE, Vaz S, Greinwald JH, Lai J, Morin L, Mojica K. Prevalence and Etiology of Hearing Loss in Rural Nicaraguan Children. *Laryngoscope* 2007;117(3):387-398.

8. Sobe T, Vreugde S, Shahin H, Berlin M, Davis N, Kanaan M, et al. The prevalence and expression of inherited connexin 26 mutations associated with nonsyndromic hearing loss in the Israeli population. *Hum Genet* 2000 Jan;106(1):50-57.
9. Shahin H, Walsh T, Sobe T, Lynch E, King MC, Avraham KB, et al. Genetics of congenital deafness in the Palestinian population: multiple connexin 26 alleles with shared origins in the Middle East. *Hum Genet* 2002 Mar;110(3):284-289.
10. Withrow KA, Tracy KA, Burton SK, Norris VW, Maes HH, Arnos KS, et al. Impact of genetic advances and testing for hearing loss: Results from a national consumer survey. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2009;149A(6):1159-1168. Laboratory for Molecular Medicine, Partners HealthCare Center for Personalized Genetic Medicine
11. Laboratory for Molecular Medicine, Partners HealthCare Center for Personalized Genetic Medicine. Available at: <http://pcpgm.partners.org/lmm/tests/hearing-loss>. Accessed July 21, 2011.
12. Molecular Genetics Laboratory and Ear and Hearing Center, Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Available at: <http://www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/m/molecular-genetics/hearing-loss/default.htm>. Accessed July 21, 2011.
13. Shearer AE, DeLuca AP, Hildebrand MS, Taylor KR, Gurrola J, Scherer S, et al. Comprehensive genetic testing for hereditary hearing loss using massively parallel sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2010 December 07;107(49):21104-21109.
14. Rao A, Schimmenti LA, Vestal E, Schnooveld C, Ferrello M, Ward J, Friedman B. Genetic testing in childhood hearing loss: review and case studies. *Audiology Online*. 2011 July 18. Available from: http://www.audiologyonline.com/articles/article_detail.asp?article_id=2376
15. Albert S, Blons H, Jonard L, Feldmann D, Chauvin P, Loundon N, et al. SLC26A4 gene is frequently involved in nonsyndromic hearing impairment with enlarged vestibular aqueduct in Caucasian populations. *Eur J Hum Genet* 2006 Jun;14(6):773-779.
16. Snoeckx RL, Huygen PL, Feldmann D, Marlin S, Denoyelle F, Waligora J, et al. GJB2 mutations and degree of hearing loss: a multicenter study. *Am J Hum Genet* 2005 Dec;77(6):945-957.
17. Tekin M, Xia XJ, Erdenetungalag R, Cengiz FB, White TW, Radnaabazar J, et al. GJB2 mutations in Mongolia: complex alleles, low frequency, and reduced fitness of the deaf. *Ann Hum Genet* 2010 Mar;74(2):155-164
18. Kabahuma RI, Ouyang X, Du LL, Yan D, Hutchin T, Ramsay M, et al. Absence of GJB2 gene mutations, the GJB6 deletion (GJB6-D13S1830) and four common mitochondrial mutations in nonsyndromic genetic hearing loss in a South African population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011 Mar 8.
19. Nance WE, Liu XZ, Pandya A. Relation between choice of partner and high frequency of connexin-26 deafness. *Lancet* 2000 Aug 5;356(9228):500-501.
20. Nance WE, Kearsley MJ. Relevance of connexin deafness (DFNB1) to human evolution. *Am J Hum Genet* 2004 Jun;74(6):1081-1087.

21. Arnos KS, Welch KO, Tekin M, Norris VW, Blanton SH, Pandya A, et al. A comparative analysis of the genetic epidemiology of deafness in the United States in two sets of pedigrees collected more than a century apart. *Am J Hum Genet* 2008 Aug;83(2):200-207.
22. Khabori MA, Patton MA. Consanguinity and deafness in Omani children. *Int J Audiol* 2008 Jan;47(1):30-33.
23. Al-Qahtani MH, Baghlab I, Chaudhary AG, Abuzenadah AM, Bamanie A, Daghistani KJ, et al. Spectrum of GJB2 mutations in a cohort of nonsyndromic hearing loss cases from the Kingdom of Saudi Arabia. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010 Feb;14(1):79-83.
24. Tang HY, Hutcheson E, Neill S, et al. Generic susceptibility to aminoglycoside ototoxicity: How many are at risk? *Genet Med* 2002;4(5):336-45
25. Bravo O, Ballana E, Estivill X. Cochlear alterations in deaf and unaffected subjects carrying the deafness-associated A1555G mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene. *Biochem. and Biophys. Comm* 2006; 344:511-516
26. Matsunaga TM, Kumanomido HM, Shiroma MP, et al. Deafness Due to A1555G Mitochondrial Mutation Without Use of Aminoglycoside. [Article]. *Laryngoscope* 2004 Jun;114(6):1085-91
27. Matthijs G, Claes S, Longo-Mbenza B, et al. Non-syndromic deafness associated with a mutation and a polymorphism in the mitochondrial 12S ribosomal RNA gene in a large Zairean pedigree. *Eur J Hum Genet* 1996;4:-46
28. Trotta L, Iacona E, Primignani P, et al. GJB2 and MTRNR1 contributions in children with hearing impairment from Northern Cameroon. *Int J Audiol*. 2011 Feb;50(2):133-8.
29. Saunders JE, Greinwald JH, Vaz S, Guo Y. Aminoglycoside toxicity in Nicaraguan Children: Risk Factors and DNA Results. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. *Otolaryngol-HNS* Jan 2009 140:103-107
30. Lynch, E. D., Lee, M. K., Morrow, J. E., Welch, P. L., Leon, P. E., King, M.-C. Nonsyndromic deafness DFNA1 associated with mutation of the human homolog of the *Drosophila* gene *diaphanous*. *Science* 278: 1315-1318, 1997
31. Lalwani AK, Jackler RK, Sweetow RW, et al. Further characterization of the DFNA1 audiovestibular phenotype. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998 Jun;124(6):699-702