UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

ESTUDO GENÉTICO-CLÍNICO DE 144 PACIENTES PORTADORES DE
DEFICIÊNCIA AUDITIVA NÃO SINDRÔMICA

NANCY MIZUE KOKITSU NAKATA

Dissertação apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de MESTRE em Ciências.

Área de concentração: Distúrbios da Comunicação Humana.

BAURU

2000

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

**ESTUDO GENÉTICO-CLÍNICO DE 144 PACIENTES PORTADORES DE
DEFICIÊNCIA AUDITIVA NÃO SINDRÔMICA**

NANCY MIZUE KOKITSU NAKATA

Dissertação apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de MESTRE em Ciências.

Área de concentração: Distúrbios da Comunicação Humana.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Richieri da Costa

BAURU

2000

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

Rua Silvio Marchione, 3-20
Caixa Postal 620
17043-900 Bauru – SP – Brasil
Telefone: (14) 235.8000

Prof. Dr. Jacques Marcovitch – Reitor da USP

Prof. Dr. José Alberto de Souza Freitas – Superintendente do HRAC-USP

Autorizo, exclusivamente, para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação.

Nancy Mizue Kokitsu Nakata

Bauru, 11 de dezembro de 2000.

Kokitsu-Nakata, Nancy Mizue
K829e Estudo genético-clínico de 144 pacientes portadores de deficiência
auditiva não síndrômica. Nancy Mizue Kokitsu Nakata. Bauru, 2000.
212p.: il.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado - Ciências) – HRAC-USP

Orientador: Antonio Richieri da Costa

Descritores: 1. Deficiência auditiva 2. Deficiência auditiva não
síndrômica 3. Deficiência auditiva-etilogia

FOLHA DE APROVAÇÃO

Dissertação apresentada e defendida por

NANCY MIZUE KOKITSU NAKATA

e aprovada pela Comissão Julgadora em 11 / 12 / 2000

Prof. Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes
Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

Prof. Dra. Mariza Ribeiro Feniman
Universidade de São Paulo - USP

Prof. Dr. Antônio Richieri da Costa
Universidade de São Paulo - USP (Orientador)

Prof. Dr. Heli Benedito Brosco
Vice-Presidente da Comissão de Pós-Graduação do HRAC-USP

Data de depósito da dissertação junto à CPG: 18 / 10 / 2000

NANCY MIZUE KOKITSU NAKATA

24 de Outubro de 1961 Bauru – SP	Nascimento
1983 – 1986	Bacharelado e Licenciatura em Ciências Biológicas – Universidade Estadual de Londrina – UEL, Londrina-PR
1989 –1990	Bióloga do Laboratório de Citogenética do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais – USP, Bauru- SP
1991	Bióloga do Setor de Genética Clínica do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais – USP, Bauru-SP
1997	Bióloga responsável pelo Ambulatório de Genética Clínica do Centro de Atendimento aos Distúrbios da Audição, Linguagem e Visão do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais – USP, Bauru-SP
Associação	SBG – Sociedade Brasileira de Genética

DEDICATÓRIA

Aos pacientes deficientes auditivos ...

... que no pleno silêncio do viver,
passaram-me lições de vida!

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela sua onipotência e onipresença!

À minha maior riqueza...

- Mitsuo e Nery: Pela doação, dedicação e amor sem limites.
- Lélío: Pelo carinho e estímulo
- Milton: Pela existência, pelo apoio, companheirismo e presença constante
- Natália e Letícia: Por vocês...filhas queridas...minha vida

Ao Prof. Dr. Antonio Richieri da Costa, pela orientação e, principalmente, pela valiosa oportunidade de galgar mais este degrau.

À Dra. Maria Leine Guion de Almeida, que com sua integridade e honestidade, conduziu-me pelo caminho da ética e do profissionalismo.

À amiga Roseli Maria Zechi Ceide, que com suas doces palavras e preciosas sugestões, trouxe-me alento e motivação.

À amiga Siulan Vendramini, que com sua constante disposição e apoio, auxiliou-me na análise dos audiogramas e elucidou dúvidas na área de Fonoaudiologia.

À amiga Ana Cláudia Martins Sampaio, pelo incentivo em ingressar-me no curso de Pós-Graduação.

À Profa. Dra. Marisa Ribeiro Feniman, pelas relevantes sugestões e esclarecimentos de dúvidas no decorrer deste trabalho.

Ao Edson, Renata e Fabrício, pelo auxílio na confecção dos heredogramas.

À Telma Flores Genaro Motti, por conceder-me a oportunidade de efetivar o ambulatório de Genética Clínica no CEDALVI.

Às funcionárias do CEDALVI, em especial à Cidinha, Inês, Áudria, Madalena, Elisângela, Paula, Meire e Fátima, pela análise de prontuários, agendamento e encaminhamento de pacientes.

Aos pais dos pacientes portadores de deficiência auditiva, pela atenção, interesse e compreensão, mesmo diante de nossas limitações ...

Muito obrigada!

SUMÁRIO

LISTA DE SÍMBOLOS	vi
LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE TABELAS	xiii
RESUMO	xv
SUMMARY	xvii
1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	1
1.1 Considerações Gerais	2
1.2 Definições	4
1.3 Histórico	5
1.4 Aspectos embriológicos da orelha	7
1.5 Aspectos anatomofisiológicos da orelha	10
1.6 Deficiência auditiva não síndrômica	22
1.6.1 Aspectos epidemiológicos e etiológicos	23
1.6.2 Classificação da deficiência auditiva	27
1.6.3 Deficiência auditiva não síndrômica de etiologia genética	29
1.6.3.1 Deficiência auditiva de transmissão autossômica dominante	30
1.6.3.2 Deficiência auditiva de transmissão autossômica recessiva	31
1.6.3.3 Deficiência auditiva de transmissão ligada ao cromossomo X	32
1.6.3.4 Deficiência auditiva de transmissão mitocondrial	32
1.6.3.5 Outras formas de deficiência auditiva	33
1.6.3.6 Aspectos moleculares	39
1.6.4 Deficiência auditiva não síndrômica de etiologia ambiental	46
1.6.4.1 Deficiência auditiva pré-natal	47
1.6.4.2 Deficiência auditiva peri-natal	51

	v
1.6.4.3 Deficiência auditiva pós-natal	52
1.6.5 Aconselhamento genético	56
2 OBJETIVOS	59
3 PACIENTES ESTUDADOS E MÉTODO	62
3.1 Casuística	63
3.2 Avaliação genético-clínica	64
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	68
4.1 Estudo dos pacientes	69
4.1.1 Pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica de etiologia genética	73
4.1.1.1 Pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica de etiologia genética com transmissão autossômica dominante	83
4.1.1.2 Pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica de etiologia genética com transmissão autossômica recessiva	143
4.1.1.3 Pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica de etiologia genética com padrão de herança indefinido	162
4.1.2 Pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica de etiologia ambiental	183
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	190
6 CONCLUSÕES	195
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	197
ANEXOS	

LISTA DE SÍMBOLOS

Homem não afetado Mulher não afetada Homem afetado Mulher afetada Propósito Propósita Sexo desconhecido Indivíduos falecidos Gêmeos monozigóticos Gêmeos dizigóticos Casamento consanguíneo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Principais estruturas anatômicas do pavilhão auricular	12
Figura 2: Cadeia ossicular	13
Figura 3: Labirinto ósseo	17
Figura 4: Esquema do caminho sonoro no sistema vestíbulo-coclear	21
Figura 5: Classificação da deficiência auditiva	29
Figura 6: Gráfico mostrando os valores encontrados nos diferentes grupos etiológicos de deficiência auditiva não sindrômica observados na casuística	72
Figura 7: Gráfico mostrando os valores relacionados aos padrões de herança genética	76
Figura 8: Gráfico mostrando os valores relacionados à razão sexual observados no presente grupo	76
Figura 9: Valores encontrados no presente grupo, relacionados à consangüinidade parental, recorrência familiar e intercorrências pré, peri e pós-natais	76
Figura 10: Gráfico mostrando valores referentes ao período em que a perda auditiva foi notada nos pacientes portadores de deficiência auditiva de etiologia genética	77
Figura 11: Valores relacionados aos tipos de deficiência auditiva encontrados no presente grupo	77

Figura 12: Gráfico mostrando valores referentes à simetria da curva audiométrica, lateralidade e progressão da deficiência auditiva, observados no presente grupo	77
Figura 13: Heredograma do caso 1	86
Figura 14: Audiograma do caso 1	86
Figura 15: Heredograma do caso 2	87
Figura 16: Audiograma do caso 2	87
Figura 17: Heredograma do caso 3	90
Figura 18: Audiograma do caso 3	90
Figura 19: Heredograma do caso 4	92
Figura 20: Audiograma do caso 4	92
Figura 21: Heredograma do caso 5	94
Figura 22: Audiograma do caso 5	94
Figura 23: Heredograma do caso 6	96
Figura 24: Audiograma do caso 6	96
Figura 25: Heredograma do caso 7	98
Figura 26: Audiograma do caso 7	98
Figura 27: Heredograma do caso 8	100
Figura 28: Audiograma do caso 8	100
Figura 29: Heredograma do caso 9	102
Figura 30: Audiograma do caso 9	102
Figura 31: Heredograma do caso 10	104
Figura 32: Audiograma do caso 10	104
Figura 33: Heredograma do caso 11	106

Figura 34: Audiograma do caso 11	106
Figura 35: Heredograma do caso 12	108
Figura 36: Audiograma do caso 12	108
Figura 37: Heredograma do caso 13	110
Figura 38: Audiograma do caso 13	110
Figura 39: Heredograma do caso 14	112
Figura 40: Audiograma do caso 14	112
Figura 41: Heredograma do caso 15	113
Figura 42: Audiograma do caso 15	113
Figura 43: Heredograma do caso 16	115
Figura 44: Audiograma do caso 16	115
Figura 45: Heredograma do caso 17	117
Figura 46: Audiograma do caso 17	117
Figura 47: Heredograma do caso 18	119
Figura 48: Audiograma do caso 18	119
Figura 49: Heredograma do caso 19	120
Figura 50: Audiograma do caso 19	120
Figura 51: Heredograma do caso 20	121
Figura 52: Audiograma do caso 20	121
Figura 53: Audiograma do pai dos casos 18, 19 e 20	122
Figura 54: Heredograma do caso 21	124
Figura 55: Audiograma do caso 21	124
Figura 56: Heredograma do caso 22	125
Figura 57: Audiograma do caso 22	125

Figura 58: Heredograma do caso 23	127
Figura 59: Audiograma do caso 23	127
Figura 60: Heredograma do caso 24	128
Figura 61: Audiograma do caso 24	128
Figura 62: Heredograma do caso 25	130
Figura 63: Audiograma do caso 25	130
Figura 64: Heredograma do caso 26	132
Figura 65: Audiograma do caso 26	132
Figura 66: Heredograma do caso 27	134
Figura 67: Audiograma do caso 27	134
Figura 68: Heredograma do caso 28	136
Figura 69: Audiograma do caso 28	136
Figura 70: Heredograma do caso 29	138
Figura 71: Audiograma do caso 29	138
Figura 72: Heredograma do caso 30	140
Figura 73: Audiograma do caso 30	140
Figura 74: Heredograma do caso 31	141
Figura 75: Audiograma do caso 31	141
Figura 76: Audiograma do caso 32	148
Figura 77: Audiograma do caso 33	149
Figura 78: Audiograma do caso 34	149
Figura 79: Audiograma do caso 35	149
Figura 80: Audiograma do caso 36	150
Figura 81: Audiograma do caso 37	150

Figura 82: Audiograma do caso 38	150
Figura 83: Audiograma do caso 39	151
Figura 84: Audiograma do caso 40	151
Figura 85: Audiograma do caso 41	151
Figura 86: Audiograma do caso 42	152
Figura 87: Audiograma do caso 43	152
Figura 88: Audiograma do caso 44	152
Figura 89: Audiograma do caso 45	153
Figura 90: Audiograma do caso 46	153
Figura 91: Audiograma do caso 47	153
Figura 92: Audiograma do caso 48	154
Figura 93: Audiograma do caso 49	154
Figura 94: Audiograma do caso 50	154
Figura 95: Audiograma do caso 51	155
Figura 96: Audiograma do caso 52	155
Figura 97: Audiograma do caso 53	155
Figura 98: Audiograma do caso 54	156
Figura 99: Audiograma do caso 55	156
Figura 100: Audiograma do caso 56	156
Figura 101: Audiograma do caso 57	157
Figura 102: Audiograma do caso 58	157
Figura 103: Audiograma do caso 59	157
Figura 104: Audiograma do caso 60	158
Figura 105: Audiograma do caso 61	158

Figura 106: Audiograma do caso 62	158
Figura 107: Audiograma do caso 63	159
Figura 108: Audiograma do caso 64	159

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Embriologia da orelha	9
Tabela 2: Achados etiológicos da deficiência auditiva no Brasil	24
Tabela 3: Achados etiológicos da deficiência auditiva nos Estados Unidos	25
Tabela 4: Relação dos diferentes tipos clínicos de deficiência auditiva genética não síndrômica e padrão de herança	36
Tabela 5: Genes mapeados causadores de deficiência auditiva genética não síndrômica de transmissão autossômica dominante	41
Tabela 6: Genes mapeados causadores de deficiência auditiva genética não síndrômica de transmissão autossômica recessiva	43
Tabela 7: Genes mapeados causadores de deficiência auditiva genética não síndrômica de transmissão ligada ao cromossomo X	45
Tabela 8: Genes mapeados causadores de deficiência auditiva genética não síndrômica de transmissão mitocondrial	45
Tabela 9: Fatores ambientais causadores de deficiência auditiva nos diferentes estágios do desenvolvimento da criança	47
Tabela 10: Dados relacionados ao estudo etiológico de pacientes portadores de deficiência auditiva não síndrômica da presente casuística	72
Tabela 11: Dados referentes aos pacientes portadores de deficiência auditiva não síndrômica de etiologia genética	75
Tabela 12: Diferentes graus da perda auditiva e simetria da curva audiométrica encontrada na presente casuística	78

Tabela 13: Frequência dos tipos e graus da deficiência auditiva simétrica e assimétrica nos diferentes modelos de herança genética	80
Tabela 14: Relação de anomalias associadas à deficiência auditiva não síndrômica	81
Tabela 15: Frequência das anomalias menores presentes no grupo de pacientes portadores de deficiência auditiva não síndrômica de etiologia genética	82
Tabela 16: Frequência das anomalias maiores presentes no grupo de pacientes portadores de deficiência auditiva não síndrômica de etiologia genética	83
Tabela 17: Achados dos pacientes portadores de deficiência auditiva não síndrômica autossômica recessiva	144
Tabela 18: Achados dos pacientes portadores de deficiência auditiva não síndrômica com padrão de herança indefinido	165
Tabela 19: Dados referentes aos pacientes portadores de deficiência auditiva não síndrômica de etiologia ambiental	185
Tabela 20: Intercorrências pré, peri e pós-natais relacionadas à deficiência auditiva no grupo estudado	186

RESUMO

A deficiência auditiva constitui uma importante categoria de defeitos congênitos que podem se manifestar isoladamente ou fazer parte do espectro fenotípico de várias síndromes. O presente trabalho refere-se ao estudo genético-clínico de pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica, com os objetivos de estabelecer a razão sexual, tipo, grau, simetria, lateralidade e progressão da deficiência auditiva; determinar diagnósticos etiológicos prováveis da deficiência auditiva, estabelecendo, quando possível, o padrão de herança genética e fornecer meios para o aconselhamento genético. Foram avaliados 306 pacientes no serviço de Genética Clínica do Centro de Atendimento aos Distúrbios da Audição, Linguagem e Visão do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais-USP, no período de dezoito meses. Dos 306 pacientes avaliados, 278 eram portadores de deficiência auditiva, 27 portadores de distúrbio de linguagem e 1 portador de deficiência visual. De acordo com o critério estabelecido (presença de deficiência auditiva isolada), 144 pacientes foram selecionados para este estudo, através da história clínica, história familiar, dados pré, peri e pós-natais e audiometria (dados de prontuário). A análise estatística não mostrou associação significativa entre a ocorrência de deficiência auditiva não sindrômica e o sexo dos propósitos. Dos 144 pacientes estudados, 95.8% dos casos tinham etiologia genética e 4.2% etiologia ambiental. Nos portadores de deficiência auditiva de etiologia genética, o padrão de herança indefinido (53.6%) foi o mais freqüente, seguido o de herança autossômica recessiva (23.9%) e autossômica dominante (22.5%); as anomalias maiores e menores

associadas à deficiência auditiva não estavam relacionadas com esta deficiência. O tipo de perda auditiva predominante foi o neurosensorial (99.3%) e deficiência auditiva severa a profunda foi a mais freqüente (34.8%). Da amostra, 68.1% dos casos apresentaram perda auditiva pré-lingüística, 54.9% apresentaram perda auditiva assimétrica, 95.8% perda auditiva bilateral e 95.1% perda auditiva não progressiva. O estudo permitiu concluir que história clínica e familiar são informações importantes no diagnóstico etiológico da deficiência auditiva; que as configurações da curva audiométrica são avaliações de apoio ao esclarecimento diagnóstico da deficiência auditiva; que o aconselhamento genético é dificultado nos casos com padrão de herança indefinido e que análises moleculares são dados subsidiários à definição etiológica da deficiência auditiva.

Descritores: deficiência auditiva, deficiência auditiva não sindrômica, deficiência auditiva-etilogia

SUMMARY

Kokitsu-Nakata, Nancy Mizue. Clinical-genetic study of 144 patients with nonsyndromic hearing loss [dissertação]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais – Universidade de São Paulo; 2000.

Hearing loss constitutes an important category of congenital defects that can be expressed isolately or making part of the phenotypical spectrum of several syndromes. The aim of this study is to establish the sex-ratio, type, degree, symmetry, laterality, progression , and to find out the etiology of non syndromic hearing loss, establishing, when possible, the inheritance pattern providing ways to genetic counseling. During 18 months, 306 patients were evaluated at Centro de Atendimento aos Distúrbios da Audição, Linguagem e Visão of the Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais-USP. Nonsyndromic hearing loss was observed in 144 of them; syndromic hearing loss in 134; only speech impairment in 27, and only visual impairment in 1. According criteria only the 144 patients with nonsyndromic were selected for this study. There were 83 females (57.6%) and 61 males (42.4%); genetic etiology was found in 95.8% of the sample and environmental etiology in 4.2%; major and minor associated anomalies were not related with hearing loss. Sensorineural hearing loss was found in 99.3% and severe-profound hearing loss was the most frequent (34.8%). Others results were: asymmetrical hearing loss in 54.9%, bilateral hearing loss in 95.8%, and non progressive in 95.1%. This study allow to conclude that the familial and clinical data

were important to define etiological diagnosis; the shape of audiograms were evaluations that help to clarify, but not define, the diagnosis. Genetic counseling is difficult when the pattern of inheritance is unknown; and molecular studies are important subsidiary test to define the etiology of the hearing loss.

Key words: Hearing loss, nonsyndromic hearing loss, hearing loss-etiology

INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Considerações gerais

A audição tem um papel vital no contato do indivíduo com seu meio, sendo essencial para o desenvolvimento da fala e da linguagem.

Northern e Downs (1989) definem a função auditiva como “a pedra angular sobre a qual se construiu o intrincado sistema de comunicação humana”.

A palavra **surdez** tem sido empregada para designar qualquer tipo de perda de audição, parcial ou total. Recentemente, em razão do termo **surdez** ser depreciativo, surgiu a tendência de substituí-lo por **deficiência auditiva** (Lopes Filho, 1997).

Estima-se que, aproximadamente, nos Estados Unidos, uma em cada 1.000 crianças é afetada por perda auditiva severa ou profunda detectada desde o nascimento até o terceiro ano de vida e, além disso, outras tantas podem tornar-se surdas antes de alcançarem a idade adulta (Cohen e Gorlin, 1995). Segundo Lubianca Neto e Pereira (1999), cerca de 0.3% da população brasileira manifesta perda auditiva acima de 65 dB entre 30 e 50 anos e 2.3%, entre 60 e 70 anos.

De acordo com Cohen e Gorlin (1995), a deficiência auditiva pode ser causada por fatores ambientais ou genéticos e manifestar-se isoladamente (70%) ou associada a outras anomalias, constituindo, ou não, síndromes (30%). Levantamento

em banco de dados específicos mostrou 455 síndromes que cursam com deficiência auditiva (LDDB, 1996).

Fatores pré-natais (rubéola, citomegalovirus, sarampo, drogas), perinatais (kernicterus, asfixia) e pós-natais (infecções virais, meningite, drogas ototóxicas) são responsáveis pela maioria dos casos de deficiência auditiva de etiologia não genética (Konigsmark e Gorlin, 1976; Davis, 1979; Castro Júnior et al, 1980; Nance, 1980; Parving et al., 1980; D'Souza et al., 1981; Carter, 1982; Ruben et al., 1982).

A estimativa da proporção de surdez genética varia de 20% (Fraser 1964) até 70% (Chung e Brown, 1970). Nesta classe de surdez, existe uma extensa heterogeneidade no padrão de herança. Konigsmark (1969) e Cohen e Gorlin (1995) estimaram que o padrão de herança autossômico dominante acontece em cerca de 18% dos casos, o padrão autossômico recessivo em cerca de 80% e o padrão recessivo ligado ao X ocorre em cerca de 2%. Consangüinidade entre os progenitores é fator importante, principalmente no grupo representado pelas perdas auditivas autossômicas recessivas (Fraser, 1970).

O Centro de Atendimento aos Distúrbios da Audição, Linguagem e Visão (CEDALVI) – Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais-USP-Bauru (HRAC-USP-Bauru), desenvolvendo seu trabalho desde 1987 conta, atualmente, com mais de 15.000 pacientes cadastrados. De acordo com Motti*

*Motti TFG. Comunicação pessoal. Bauru, Centro de Atendimento aos Distúrbios da Audição, Linguagem e Visão – Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, março. 1998.

(1998), deste universo de pacientes, cerca de 85% apresentam algum tipo de problema auditivo.

O presente estudo tem como objetivo, investigar, sob o ponto de vista genético-clínico, uma amostra de pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica, cadastrados nesta Instituição, com o intuito de se estabelecer as diversas situações clínicas referentes à deficiência auditiva, no tocante à etiologia, tipo e grau da perda auditiva.

1.2 Definições

É fundamental o conhecimento adequado dos termos empregados para exprimir as várias formas de deficiência auditiva. De acordo com Lopes Filho (1997), foi Hallowell Davis (1978) quem procurou definir de modo correto estes termos.

Hipoacusia: deficiência auditiva que se caracteriza pela alteração da sensibilidade na percepção dos sons, isto é, há apenas uma alteração no limiar da percepção sonora, sem, no entanto, expressar qualquer alteração da qualidade da audição.

Disacusia: expressa apenas um determinado tipo de deficiência, que subentende uma alteração na discriminação auditiva, sendo, portanto, uma característica das deficiências auditivas neurosensoriais.

Surdez: termo empregado para designar qualquer tipo de perda de audição, parcial ou total. Neste caso, existem resíduos auditivos.

Anacusia: é a perda total ou ausência de audição. O comprometimento do aparelho auditivo é de tal ordem que não há resíduos auditivos.

Embora muitos autores adotem, distintivamente, os termos surdez, disacusia, perda ou deficiência auditiva (conforme, obviamente, o enfoque de seus trabalhos), neste texto, passar-se-á a utilizar somente os termos “perda auditiva” e “deficiência auditiva” ao se referir sobre surdez.

1.3 Histórico

De acordo com Gorlin (1995a), referências sobre perda auditiva hereditária datam do século XVI. Adams (1814) citado por Gorlin (1995a, pág. 3), descreveu uma família com afetados em quatro gerações, reconhecendo, posteriormente, a natureza hereditária da otosclerose. Schenck, no século XVII, citado por Gorlin (1995a, pág. 3), descreveu irmãos afetados, filhos de pais normais, com perda auditiva congênita profunda, compatível com modelo de herança autossômica recessiva. Em 1880, Hartmann, citado por Gorlin (1995a, pág. 3) apresentou evidência tanto de herança autossômica dominante como recessiva em pacientes com perda auditiva e enfatizou a importância da consangüinidade entre os pais na perda auditiva. Em 1863, Kramer, citado por Gorlin (1995a, pág. 3)

descreveu um tipo de perda auditiva, cujo heredograma refletia típico modelo de herança ligado ao X. O reconhecimento dos padrões característicos da herança foi feita somente em 1930, por Dow e Poynter, citado por Gorlin (1995a, pág. 3). O primeiro estudo sobre riscos de recorrência foi realizado por Fay (1898) citado por Gorlin (1995a, pág. 3), o qual refere que uniões entre pessoas portadoras de deficiência auditiva correm um risco de 9% para uma prole afetada, enquanto para casamentos entre um indivíduo surdo com um indivíduo normal, o risco é de 13,5%. Entre uniões de surdos congênitos, o risco é de 25% para os filhos e 4% no caso de perda auditiva de início tardio, qualquer que seja a causa.

Até há alguns anos atrás, tudo o que se sabia sobre a deficiência auditiva estava relacionado às suas graves conseqüências sobre a comunicação oral, e sobre a impossibilidade de ser prevenida ou detectada precocemente. Com o desenvolvimento de equipamentos de técnicas sofisticadas, hoje, já é possível diagnosticar-se a deficiência auditiva a partir do 5º mês de vida intra-uterina e, em alguns casos, prevenir seu aparecimento (Parving, 1984).

Durante a última década do século XX, através da tecnologia da genética molecular, estudos têm sido realizados na tentativa de identificar os genes responsáveis pela perda auditiva genética não sindrômica, dos quais alguns *loci* já foram precisamente localizados.

1.4 Aspectos embriológicos da orelha

A orelha tem três origens embriológicas distintas, de acordo com a porção que se considera. A orelha externa, cuja função é recolher o som, origina-se da porção dorsal do primeiro sulco faríngeo; já a orelha média, que desempenha um papel de condutor das vibrações sonoras, desenvolve-se da primeira bolsa faríngea. A orelha interna, que transforma a energia mecânica das vibrações sonoras em impulsos nervosos, forma-se de uma vesícula resultante da invaginação do ectoderma que recobre o rombencéfalo.

A orelha interna forma-se graças a um espessamento do ectoderma que recobre as porções laterais da futura cabeça do embrião, o placódio ótico que, posteriormente, invagina-se no mesênquima subjacente, originando a vesícula ótica. Essa vesícula epitelial sofre uma série de transformações complexas: 1) um componente ventral é diferenciado e, gradualmente, dará origem ao sáculo e ao canal coclear, o qual transformar-se-á na cóclea; 2) a porção dorsal formará os canais semicirculares, utrículo, ducto e saco endolinfático.

As estruturas epiteliais acima mencionadas formarão o chamado labirinto membranoso, cheio de um líquido, a endolinfa, que se encontra imerso em mesênquima. Gradualmente, este mesênquima transforma-se em cartilagem, a qual é substituída por tecido ósseo, formando um estojo rígido que reveste o labirinto membranoso, o labirinto ósseo. Entre esses dois labirintos, permanece um estreito espaço cheio de um líquido, a perilinfa.

A orelha média origina-se de uma evaginação dorsal da primeira bolsa faríngea; é, portanto, de origem endodérmica. Essa evaginação dilata-se na sua porção mais distal, dando origem à cavidade timpânica primitiva. A porção proximal que não se dilata, formará a trompa de Eustáquio ou tuba auditiva. No local onde a trompa desemboca na faringe, desenvolve-se tecido linfóide, formando a tonsila tubária que, quando inflamada, leva muitas vezes a uma oclusão da trompa, com infecção da orelha média (otite média). Os ossículos da orelha formam-se à custa das porções dorsais do primeiro e segundo arcos branquiais. São estruturas cartilaginosas que, posteriormente, ossificam-se. Esses ossículos permanecem embebidos por longo tempo no mesênquima circundante. Só no último mês da vida fetal, o mesênquima desaparece, ficando os ossículos individualizados. Nessa ocasião, o espaço previamente ocupado pelo mesênquima é invadido pelo epitélio que recobre o divertículo da primeira bolsa faríngea, formando a cavidade timpânica. Esta e os ossículos do ouvido ficam, conseqüentemente, recobertos por epitélio.

A orelha externa se forma quando o primeiro sulco faríngeo dá origem, na sua porção dorsal, ao meato auditivo externo. Este se aprofunda, adquire a forma de funil e fica revestido por epitélio de origem ectodérmica; o mesmo epitélio revestirá a superfície externa do tímpano, o qual é revestido internamente pelo epitélio da orelha média. Entre esses dois epitélios, persiste uma porção de tecido conjuntivo responsável pela resistência e elasticidade do tímpano. O pavilhão desenvolve-se à custa de proliferações do mesênquima das regiões dorsais do primeiro e segundo arcos branquiais.

A Tabela 1 mostra as diferentes fases embriológicas da orelha.

Tabela 1: Embriologia da orelha (adaptado de Northern e Downs, 1989)

Semana de Gestação	Orelha interna	Orelha média	Orelha externa
3 ^a	Placóide auditivo; buraco auditivo	Início do desenvolvimento do recesso tubotimpânico	
4 ^a	Vesícula auditiva (otocisto); divisão cocleovestibular		Início da formação de espessamentos de tecidos
5 ^a			Início do meato auditivo primário
6 ^a	Presença do utrículo e do sáculo; começo dos canais semicirculares		Evidência das seis saliências; início da formação das cartilagens
7 ^a	Presença de uma volta coclear; células sensoriais no utrículo e no sáculo		Movimento dorsolateral dos pavilhões auriculares
8 ^a	Presença do ducto de união; células sensoriais nos canais semicirculares	Presença cartilaginosa da bigorna e do martelo; formação da metade inferior da cavidade timpânica	O terço cartilaginoso externo está formado
9 ^a		Presença das três camadas de tecido na membrana timpânica	
11 ^a	Presença de 2,5 voltas cocleares; ligamento do oitavo nervo ao ducto coclear		
12 ^a	Células sensoriais na cóclea; labirinto membranoso completo; começo da ossificação da cápsula ótica		
15 ^a		O estribo cartilaginoso está formado	
16 ^a		Início da ossificação do martelo e da bigorna	
18 ^a		Início da ossificação do estribo	
20 ^a	Maturação da orelha interna, que atinge tamanho adulto		O pavilhão auricular atinge a forma adulta, embora continue a crescer até os 9 anos de idade
21 ^a	Desintegração do meato, expondo a membrana timpânica		
30 ^a		Pneumatização do tímpano	O canal auditivo externo continua a amadurecer até os 7 anos de idade
32 ^a		Completa-se a ossificação do martelo e da bigorna	
34 ^a		Desenvolvem-se as células aéreas das mastóides	

(Continuação)

(Continuação)

Tabela 1: Embriologia da orelha (adaptado de Northern e Downs, 1989)

Semana de Gestação	Orelha interna	Orelha média	Orelha externa
35 ^a		Pneumatização do antro	
37 ^a		Pneumatização do epítímpano; o estribo continua a se desenvolver até a idade adulta; a membrana timpânica muda de posição relativa durante os 2 primeiros anos de vida	

1.5 Aspectos anatomofisiológicos da orelha

De acordo com Russo e Santos (1993), o ouvido propriamente dito (sendo substituído pelo termo “orelha”) está em sua maior parte contido no osso temporal e tem como principais funções o **equilíbrio** e a **audição**. Tanto um papel quanto o outro, desempenhados por este órgão, são de vital importância para o homem. O primeiro para que ele se mantenha em pé e possibilite locomoção e, o segundo, para que possa desenvolver sua linguagem e realizar adequadamente o processo da comunicação oral.

O osso temporal, um dos ossos do crânio, localiza-se na face lateral da caixa craniana, e é sem dúvida um dos ossos mais complexos, tanto no aspecto anatômico como no funcional. Em seu interior aloja-se parte da orelha externa, a orelha média, a orelha interna, parte do nervo facial (VII par), parte do nervo vestibulo-coclear (VIII par), porções da artéria carótida interna e o seio sigmóideo com o bulbo da veia jugular. Este osso articula-se com os ossos esfenóide, parietal,

occipital, zigomático e com a mandíbula. Na sua face externa existe um orifício, chamado conduto auditivo externo, o qual estabelece a comunicação entre o meio externo e a cavidade timpânica.

Orelha externa

Parte da orelha externa se encontra alojada dentro do osso temporal e parte não. A orelha externa é constituída pelo pavilhão auricular ou orelha, pelo conduto auditivo externo com suas porções óssea e cartilaginosa, e pela membrana timpânica. O pavilhão auricular é constituído por um apêndice cartilaginoso coberto por pele, situado na face lateral do crânio. Sua função é coletar as ondas sonoras e “afunilá-las” para o conduto auditivo externo. O pavilhão auricular apresenta algumas pregas e sulcos que recebem os seguintes nomes: hélix – a mais externa; anti-hélix – a mais interna; tragus – fica sobre o conduto auditivo externo; antitragus – encontra-se no final da hélix; concha – região mais profunda que fica entre a anti-hélix e a abertura do conduto auditivo externo; lóbulo – apêndice de tecido adiposo que fica na região inferior do pavilhão auricular (Figura 1).

Figura 1: Principais estruturas anatômicas do pavilhão auricular

O conduto auditivo externo tem como função principal conduzir o som até a membrana timpânica. Serve também para estabelecer comunicação entre o mecanismo auditivo (orelha média) e o meio externo. Situado entre a membrana timpânica e o pavilhão auricular, o conduto auditivo externo tem a forma de “S” deitado. Na sua porção cartilaginosa, apresenta pêlos, glândulas sebáceas e ceruminosas e, na sua porção óssea é revestido apenas por pele.

A membrana timpânica encontra-se na porção final do conduto auditivo externo, separando-o da orelha média. É uma estrutura delgada, côncava e semitransparente. Tem a forma de um cone, cujo ápice está voltado para dentro da orelha média. Mede aproximadamente 1.5 cm de diâmetro e está dividida em duas partes – parte tensa, que ocupa a maior área e é constituída por 4 camadas de tecido,

e parte flácida ou membrana de Schrapnell, que ocupa a porção mais superior da membrana e é constituída por 2 camadas de tecidos. Está firmemente fixada à parede do conduto auditivo externo fibroso, denominado anel timpânico.

Orelha média

A cavidade timpânica ou orelha média é um espaço dentro da porção petrosa do temporal preenchido por ar. Apresenta seis paredes que são praticamente paralelas entre si, dando a esta cavidade um formato de cubo alongado.

A parede ossicular, que é constituída por três ossículos (martelo, bigorna e estribo), encontra-se suspensa dentro da cavidade timpânica (Figura 2).

Figura 2: Cadeia ossicular

Estes três ossículos, considerados os menores do corpo humano, funcionam como uma ponte que liga a membrana timpânica à orelha interna. Estão mantidos em posição por uma série de ligamentos muito delgados e por dois músculos. A contração reflexa destes músculos é a resultante motora de um sistema de transmissão de sons que se inicia no pavilhão auricular. Todas as vezes que um fluxo de energia sonora penetra no conduto auditivo externo, provoca uma mudança na posição da membrana timpânica, que passa a vibrar. Esta vibração é transmitida à cadeia ossicular que, através do estribo, transmite para a janela oval e para os líquidos do ouvido interno. Esta alteração na dinâmica dos líquidos produz uma modificação na posição das estruturas sensoriais (órgão de Corti) que, dessa forma, sofrem modificações de seu potencial bioelétrico de repouso, e acabam por disparar o impulso nervoso. Se o estímulo sonoro apresentar intensidade superior a 70-90 dB acima do limiar mínimo de audição do indivíduo, um circuito nervoso denominado arco reflexo estapédio-coclear entra em ação. Este circuito nervoso se inicia com a transmissão do impulso através da orelha interna e nervo coclear. Ao atingir o tronco cerebral, um sinal de alerta é disparado e o circuito passa a ativar seu mecanismo de proteção que ocorre com a estimulação do nervo facial e que, por sua vez, vai provocar a contração do músculo estapédio e alterar o padrão de vibração do estribo sobre a janela oval e, dessa forma prevenir lesões das estruturas da orelha média e orelha interna.

A tuba auditiva é um canal que estabelece a ligação entre a cavidade timpânica e a parte nasal da faringe. Formada por tecido ósseo e por tecido

cartilagenoso, é inteiramente revestida por epitélio ciliado e tem como função, manter o equilíbrio das pressões de ar entre a orelha média e a orelha externa, propiciando a renovação de ar da cavidade timpânica, todas as vezes que ocorre a deglutição. A manutenção da pressão do ar dentro da orelha média em equilíbrio com a pressão do ar na orelha externa é condição básica para que ocorra uma boa transmissão da onda sonora através das estruturas do sistema tímpano-ossicular. Qualquer alteração neste sistema e/ou nesta cavidade acarretará um aumento da imitância acústica, e em perda de audição.

A orelha média tem um papel muito importante na transmissão do fluxo de energia aérea, vinda pela orelha externa para os líquidos da orelha interna sem que haja perda ou alterações nas suas características físicas. Se a orelha média não existisse, haveria uma perda de 99% dessa energia, devido à diferença de densidade dos meios existentes entre o ar e o líquido.

Orelha interna

A orelha interna está contida na porção petrosa do osso temporal e se constitui por uma série de canais e passagens dentro do osso que recebeu o nome de labirinto ósseo. Este apresenta as porções vestíbulo, cóclea e canais semicirculares (aqueduto coclear, aqueduto vestibular e meato acústico interno). É preenchido por um líquido denominado perilinfa, que tem constituição química semelhante a do líquido céfalo-raquidiano, apresentando maior concentração de sódio do que de potássio. Dentro do labirinto ósseo, encontramos uma série de dutos membranosos

onde estão alojadas as estruturas sensoriais de recepção dos estímulos auditivos e posturais. Está também preenchido por um líquido denominado endolinfa, que tem constituição química diferente da perilinfa, pois apresenta maior concentração de potássio. O labirinto membranoso é constituído pelas seguintes estruturas: ducto e saco endolinfático, sáculo, utrículo, ductos semicirculares e ducto coclear.

O vestíbulo é uma cavidade ovóide, que estabelece contato com a orelha média, através da janela oval. Apresenta aberturas que correspondem à origem e término dos canais semicirculares e à abertura do aqueduto vestibular. O labirinto membranoso, que está contido no vestíbulo é constituído por duas estruturas, o sáculo e utrículo. O sáculo e o utrículo possuem cada um, um espessamento chamado mácula, formado de células neuroepiteliais ciliadas, encimadas pela membrana dos estacônios ou otolitos, que são cristais de carbonato de cálcio. As máculas são estimuladas pela gravidade.

A parte anterior do labirinto ósseo assume uma configuração especial de caracol e recebe o nome de cóclea. É espiralada, enrolada em torno de um eixo, o modíolo, por onde transita o nervo coclear e que contém o gânglio espiral e perfaz, na espécie humana, duas espiras e meia (Figura 3).

Figura 3: Labirinto ósseo

A parte do labirinto membranáceo, que corresponde à cóclea, denomina-se ducto coclear. Este é preenchido por endolinfa e tem a função de regular a pressão endolinfática. A estria vascular deve ser a fonte de secreção de endolinfa. O ducto perilinfático ou aqueduto coclear estabelece conexão entre a rampa do tímpano e o espaço subaracnóideo e é responsável pelo controle da pressão e concentração de proteínas da perilinfa.

A membrana basilar possui estrutura complexa e sobre ela, dispõe-se um conjunto de células altamente complexas, que constitui o órgão sensorial da audição – órgão espiral ou órgão de Corti. Este constitui-se por células ciliadas sensoriais e por células de sustentação. Há dois tipos de células ciliadas: as internas, dispostas em uma fileira, situada entre o limbus espiralis e o túnel de Corti, e as externas, dispostos em três fileiras, no lado externo do túnel.

As células ciliadas internas têm função transdutora, transformando as ondas da perilinfa em energia eletroquímica. Possuem em sua base “doses” de acetilcolina, que seriam liberadas para a transmissão do impulso.

As ciliadas externas têm função eferente, controlando a excitação das internas pela interferência do sistema nervoso central. Também possuem “doses” de acetilcolina, que estão situadas no polo oposto ao das células internas.

O número total de células ciliadas na espécie humana é da ordem de quinze mil e de neurônios de primeira ordem ou células do gânglio espiral, trinta mil. A superfície anterior das células ciliadas contém cílios, que ficam imersos numa massa gelatinosa, a membrana tectória, que se insere em ambos os lados do órgão de Corti. Os movimentos da membrana basilar determinam flexões nos cílios, despolarizando as células que, então, transmitem suas informações para as células ganglionares, no modíolo e, destas, para o nervo acústico. Conclui-se, então, que o envio de estímulos, através do nervo acústico depende, essencialmente, dos movimentos da membrana basilar, e estes, por sua vez, resultam, exclusivamente, dos movimentos produzidos na perilinfa da cóclea, pelas vibrações da base do estribo. Russo e Santos (1993) comentam que, segundo a teoria da localização proposta por Békèsy, os sons mais agudos movem menor porção da membrana e os picos de vibração estão próximos do estribo, na base da cóclea, e os mais graves movimentam toda a membrana, com picos mais próximos do helicotema no ápice da cóclea. Esta teoria explica, em parte, a capacidade de discriminação de variações de frequência.

A partir do nervo acústico, o estímulo caminha pelas fibras auditivas até os núcleos geniculados mediais, e daí para os lobos temporais, na região audiossensorial e áreas audiopsíquicas, com função de síntese e interpretação.

Existem vários mecanismos envolvidos no processamento das aferências auditivas: processos enzimáticos como as enzimas glicolíticas do órgão de Corti; enzimas oxidativas na estria vascular e do sistema colinérgico na cóclea; processos eletrolíticos como o gradiente catiônico da endolinfa; neurotransmissores como o ácido glutâmico e aspártico e as sinapses.

Ao nascimento, regiões do tronco cerebral já localizam e reconhecem alguns sons básicos, porém as áreas centrais de projeção dos órgãos dos sentidos estão pouco desenvolvidas, o que vem a acontecer plenamente até os cinco anos. O controle dos órgãos fonoarticulatórios dependem do amadurecimento dos pares cranianos. No caso da audição, o amadurecimento do nervo auditivo, no recém-nascido é parcial até a porção alta do tronco cerebral, tendo avançado pela radiação acústica talâmica. Os lobos temporais completam seu desenvolvimento até os cinco anos e estão relacionados com a discriminação auditiva. As fibras das áreas de audição, associadas com as motoras da fala, mostram parcial desenvolvimento no segundo semestre de vida e estão diretamente relacionadas com fenômenos de auto-imitação silábica, início da expressão oral. Dos dois aos cinco anos, ocorre a fusão da fala e pensamento, organizando-se a linguagem.

Como visto, cada uma das partes que compõem a orelha tem sua função dentro do processo de equilíbrio e de audição do ser humano. Portanto, se

uma destas partes sofrer alterações, seja por fator genético ou ambiental, acarretará em deficiências auditivas variáveis, dependendo da época, agente e local da lesão.

A Figura 4 mostra um esquema representando o caminho sonoro no sistema vestibulo-coclear.

Figura 4: Esquema mostrando o caminho da recepção sonora.

1.6 Deficiência auditiva não síndrômica

Entende-se por deficiência auditiva não síndrômica, aquela perda auditiva isolada, ou seja, sem associação a outras anomalias congênitas. De acordo com Verhoeven et al (1997), perda auditiva não síndrômica é uma deficiência sensorial muito comum. Ela pode ser classificada em dois grupos: pré-lingüístico e pós-lingüístico. Segundo Castro Júnior et al (1980), o período pré-lingüístico corresponde a fase em que ocorre a aquisição de linguagem, compreendendo o período do nascimento aos dois anos de idade e, o período pós-lingüístico corresponde a fase de maturação e consolidação definitiva da linguagem, compreendendo o período de dois anos em diante. A perda auditiva pré-lingüística ocorre com uma frequência de 1:1.000 nascimentos e tem origem monogênica em 50% dos casos (Morton, 1991). Perda auditiva pré-lingüística tem modelo de herança autossômico recessivo em 75% dos casos e padrão de herança autossômico dominante em 20%-25% (Cohen e Gorlin, 1995). Entretanto, perda auditiva pré-lingüística faz parte de uma pequena porcentagem do total da população, pois a perda auditiva pós-lingüística é muito mais frequente. Em muitos casos, a perda auditiva pós-lingüística é, provavelmente, uma doença multifatorial causada pela interação de fatores genéticos e ambientais, embora existam famílias com perda auditiva pós-lingüística com traços puramente genéticos. Com raras exceções, estas famílias têm modelo de herança autossômico dominante (Cohen e Gorlin, 1995).

1.6.1 Aspectos epidemiológicos e etiológicos

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a deficiência auditiva afeta cerca de 10% da população mundial sendo, atualmente, a principal causa de deficiência física crônica sem tratamento no mundo (Bento, 1996).

Aproximadamente 1 em cada 1.000 crianças é afetada por deficiência auditiva profunda nos Estados Unidos (Newton, 1985; Morton, 1991). A deficiência auditiva atinge, também, 5% das pessoas com menos de 45 anos e 30% dos indivíduos com mais de 70 anos de idade (Nance e Sweeney, 1975; Cohen e Gorlin, 1995; van Camp et al, 1997). Em aproximadamente 50% dos casos com perda auditiva profunda na infância, existe, provavelmente, uma predisposição genética (Brown, 1969; Morton, 1991). De acordo com Nadol (1993) e Gorlin (1995b), a presbiacusia é a causa mais comum de perda auditiva em adultos. Fatores genéticos são também observados nesta faixa etária.

Segundo Bento (1996), estima-se que 350.000 indivíduos sejam afetados pela deficiência auditiva severa a profunda no Brasil. Este mesmo autor comenta que, apesar do avanço diagnóstico nos dias de hoje, quando se trata de deficiência auditiva congênita ou adquirida antes da criança iniciar a fala, o diagnóstico, no Brasil, é realizado, em média, aos dois anos de idade, enquanto que, nos Estados Unidos, este diagnóstico é feito aos seis meses de idade. É evidente que a precocidade do diagnóstico é essencial para que o tratamento seja instituído o mais cedo possível, visando um resultado final melhor. O diagnóstico etiológico torna-se

difícil de ser estabelecido, em função de sua grande heterogeneidade. Alguns trabalhos realizados no Brasil, com crianças até 12 anos de idade, mostraram diferentes etiologias da deficiência auditiva (Tabela 2). Trabalhos realizados nos Estados Unidos mostram números discrepantes em relação aos dados brasileiros (Tabela 3). Em países em desenvolvimento, como o Brasil, causas infecciosas ainda são bastante comuns, mas esse número tende a diminuir com a melhoria gradativa das condições de saúde pública. Assim a etiologia genética tende a se tornar cada vez mais importante entre os nossos casos de deficiência auditiva (Lubianca Neto e Pereira, 1999).

Tabela 2: Achados etiológicos de deficiência auditiva no Brasil (Bento, 1996)

Etiologia	Frequência
Causas desconhecidas	26%
Rubéola materna	18%
Meningite bacteriana	9%
Outras viroses	9%
Consangüinidade	7%
Ototóxicos	6%
Anóxia perinatal	6%
Icterícia neonatal	5%
Alterações genéticas conhecidas	5%
História familiar positiva	5%
Outras causas conhecidas	4%

Tabela 3: Achados etiológicos de deficiência auditiva nos Estados Unidos (Bento, 1996)

Etiologia	Frequência
Causas desconhecidas	35%
Víroses	7%
Ototóxicos	2%
Anóxia neonatal	8%
Icterícia	8%
Alterações genéticas conhecidas	22%
História familiar positiva	18%

A classificação etiológica geralmente baseia-se nos registros da audiologia clínica, mas valiosas informações foram obtidas de pesquisas otorrinolaringológicas e genéticas e, em alguns casos, pela tomografia da orelha interna (Parving, 1984). Embora tais pesquisas não-audiológicas ofereçam significativa informação ao audiologista, ainda existem problemas para a identificação precisa da deficiência auditiva na criança. Assim, são comuns as referências de que cerca de 25 a 50% das crianças não tenham determinada a causa da deficiência auditiva (Dias e Andrea, 1990; Van Rijn, 1991).

Os transtornos congênitos da audição são de origem pré-natal, e uma importante causa são as infecções fetais. A mais conhecida infecção fetal causadora de deficiência auditiva é a rubéola mas, com a introdução dos programas de vacinação, a incidência de rubéola fetal como causa de deficiência auditiva na criança sofreu significativa redução nas duas últimas décadas (Parving, 1993). Todavia, a rubéola, a doença de inclusão citomegálica e outras infecções fetais devem ser sempre lembradas na avaliação da etiologia da deficiência auditiva

congenita na infância. A prematuridade é considerada, também, um fator de risco. Melhorias nos cuidados neonatais intensivos permitem que sobrevivam bebês de peso muito baixo ao nascimento (<1500 g), inclusive os que sofreram complicações severas durante o período neonatal. No entanto, o número de crianças com deficiências permanentes da audição que podem ser atribuídas a fatores perinatais permaneceu inalterado durante as duas últimas décadas, respondendo por cerca de 10-13% da deficiência auditiva na criança (Parving, 1993). A meningite na segunda infância pode levar a grave deficiência auditiva e, por isso, todas as crianças devem ser submetidas a testes da audição logo após a recuperação da doença.

Souza (1995) descreveu os fatores de risco para as deficiências auditivas, listadas abaixo:

- história familiar de deficiência auditiva infantil;
- infecções congênitas (rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus e herpes);
- anomalias craniofaciais ou síndrome congênita;
- peso de nascimento menor do que 1.500g;
- hiperbilirrubinemia maior do que 20mg/100ml de soro;
- medicação ototóxica por mais de 5 dias (aminoglicosídeos, diuréticos);
- meningite bacteriana / encefalite viral;
- sofrimento neonatal (apgar aos 5 minutos de 0 a 3, ausência de respiração espontânea em 10 minutos e hipotonia persistente por 2 horas);
- ventilação mecânica por mais de 10 dias;
- septicemia neonatal grave.

Um dos maiores desafios dos profissionais desta área está nos 20-40% dos casos de deficiência auditiva na infância com etiologia desconhecida. É imprescindível uma minuciosa anamnese do paciente, onde os pais fornecem elementos importantes para o esclarecimento de sua etiologia. Esta informação, associada ao exame audiológico pode estabelecer um diagnóstico da deficiência auditiva na criança. A inclusão de procedimentos não-audiológicos, tais como testes sorológicos, raios-X, exames oftalmológicos, avaliação genética, ou seja, uma ampla cooperação interdisciplinar é de significativa importância para o diagnóstico etiológico da perda auditiva em uma criança (Parving, 1984). No entanto, para se obter informações válidas dos fatores que causam a perda de audição, do ponto de vista epidemiológico, exames sistemáticos devem ser aplicados a um número representativo de crianças portadoras de deficiência auditiva, conseguindo-se desta forma, dados epidemiológicos precisos, não só sobre a prevalência e características dos transtornos da audição, mas também sobre a etiologia dessa deficiência, das quais, em última análise, depende a prevenção primária.

1.6.2 Classificação da deficiência auditiva

De acordo com Russo e Santos (1993), a deficiência auditiva pode ser classificada quanto à lateralidade (unilateral ou bilateral), intensidade ou gravidade (parcial ou total), ou natureza, agrupando-se em: deficiência auditiva condutiva

(onde a disfunção ocorre na orelha média e/ou externa), deficiência auditiva perceptiva ou neurosensorial (onde a disfunção provém de alguma região entre os receptores da orelha interna e as regiões de audição do cérebro), deficiência auditiva mista (onde aparecem componentes condutivos e neurosensoriais em uma mesma orelha), perda auditiva central (aquela que atinge a via auditiva central, ou seja, a porção do nervo coclear e de suas conexões) e perda auditiva funcional (quando o comportamento auditivo não está de acordo com os limiares tonais apresentados). Ainda segundo os mesmos autores, a deficiência auditiva classifica-se em congênita ou não congênita e, quanto ao momento em que ocorre, em pré-natal, peri-natal ou pós-natal. Com relação à intensidade, Davis e Silvermann (1970) citado por Russo e Santos (1993, pág. 207) classifica a deficiência auditiva em: leve, quando ocorre uma perda de 26 a 40 dB (neste caso, a criança percebe praticamente todos os sons da fala); moderada, quando a perda é de 41 a 70 dB (a criança percebe poucos sons da fala quando em intensidade normal); severa, com perda de 71 a 90 dB (não há percepção do som da fala, quando em intensidade normal) e profunda, com perda acima de 91 dB (a criança não ouve voz humana nem outros sons). Esses critérios variam de um trabalho para outro.

Paparella e Shumrick (1980) propuseram uma classificação, segundo o momento em que a deficiência auditiva ocorre e enfatiza a importância do diagnóstico diferencial entre a deficiência auditiva presente ao nascimento e a deficiência auditiva que ocorre durante o desenvolvimento (Figura 5).

Deficiência auditiva congênita		Deficiência auditiva tardia	
Genética	DA isolada	Genética	DA isolada
	DA associada a outras anomalias		DA associada a outras anomalias
	Anomalias cromossômicas		
Não Genética	DA isolada	Não Genética	Distúrbios inflamatórios
			Ototoxicose
			Desordens neoplásicas
	Lesões traumáticas		
	Distúrbios metabólicos		
	Insuficiência vascular		
	Distúrbio do SNC		
DA associada a outras anomalias			

DA= deficiência auditiva; SNC=sistema nervoso central

Figura 5: Classificação da deficiência auditiva (Paparella e Shumrick, 1980)

1.6.3 Deficiência auditiva não sindrômica de etiologia genética

Muitos genes contribuem para o desenvolvimento e funcionamento normal da orelha (principalmente da orelha interna). Conseqüentemente, defeitos em qualquer um desses genes poderão levar à deficiência auditiva.

As informações que se tem sobre os aspectos genéticos da deficiência auditiva referem-se, sobretudo, à deficiência auditiva pré-lingüística e, neste caso, a etiologia genética associa-se, freqüentemente, à deficiência auditiva neurosensorial. Estima-se que uma, em cada grupo de 1.000 crianças, manifesta deficiência auditiva severa ou profunda ao nascimento ou, precocemente, no período pré-lingüístico, e

que, em 50% desses casos – pelo menos em países desenvolvidos – a causa seja genética, consistindo, principalmente, de mecanismo mendeliano simples (Nadol, 1993).

Segundo Arnos (1994), mais de 200 formas de surdez genética são conhecidas, nas quais incluem-se deficiências auditivas isoladas e associadas a uma variedade de outras anomalias, compondo quadros clínicos de síndromes genéticas específicas. Segundo alguns autores (Reardon, 1990; Marazita et al, 1993 e Gorlin et al, 1995), aproximadamente 70% dos casos são deficiência auditiva não sindrômica.

Diferentes modelos de herança são citados, como monogênica: autossômica dominante, recessiva e ligada ao sexo dominante ou recessiva, mitocondrial e, ainda, decorrente de alteração cromossômica (Cohen e Gorlin, 1995).

1.6.3.1 Deficiência auditiva de transmissão autossômica dominante

As formas de deficiência auditiva não sindrômica de transmissão autossômica dominante são todas do tipo neurossensorial. Podem ser congênitas, com perda unilateral ou bilateral leve e, frequentemente, progressiva e de início pós-lingüístico (Guilford et al, 1994). Muitas famílias com perda auditiva não sindrômica foram descritas e em quase sua totalidade, pertenciam ao padrão de herança autossômico dominante (Gorlin, 1995b). De acordo com Cremers et al (1987) e Higashi (1988), a classificação é feita segundo a idade de início (congênita severa;

progressiva de início precoce) e as alterações audiométricas (unilateral; baixa, média e alta frequência). Liu e Xu (1994) realizaram uma análise de audiogramas de pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica, encontrando três tipos de audiogramas no grupo de herança autossômica dominante – curva com inclinação abrupta, curva plana e curva com suave inclinação. O delineamento claro destas curvas não foi conclusivo, uma vez que algumas destas configurações podem ter outros fatores etiológicos. Estes mesmos autores ainda relatam que curva em U foi identificada somente no grupo autossômico dominante. As diversas situações clínicas encontradas caracterizam uma grande heterogeneidade genética.

1.6.3.2 Deficiência auditiva de transmissão autossômica recessiva

Todos os tipos de deficiência auditiva de transmissão autossômica recessiva, assim como a autossômica dominante, são todas neurossensoriais, limitando a diferenciação clínica entre eles. Segundo Guilford et al (1994) e Claros et al (1996), devido ao fato de iniciar-se no período pré-lingüístico e, geralmente, de grau profundo, a deficiência auditiva recessiva tende a ser mais grave do que a deficiência auditiva dominante. Liu e Xu (1994), em uma análise de audiogramas de indivíduos com deficiência auditiva não sindrômica, citam dois tipos de curvas no grupo autossômico recessivo – curva residual e curva com inclinação abrupta. Ampla

heterogeneidade genética e probabilidades de uma maior incidência em determinadas populações (efeito fundador, endogamia, consangüinidade) são encontradas.

1.6.3.3 Deficiência auditiva de transmissão ligada ao cromossomo X

A deficiência auditiva herdada através do modelo de herança ligada ao X é rara. É estimada em cerca de 5% a 6% de todos os homens com perda auditiva (Reardon, 1990) e, aproximadamente, 1.0% de todas as deficiências auditivas congênitas (Morton, 1991). Neste caso, encontra-se, também, ampla heterogeneidade, com formas congênitas, de início na fase pré-lingüística e uma forma moderada rara que se desenvolve na segunda década e de progressão lenta (Cremers et al, 1987). Konigsmark e Gorlin (1976) classificaram a deficiência auditiva não síndrômica ligada ao X em quatro formas distintas: tipo congênito neurossensorial, tipo neurossensorial com início tardio, tipo neurossensorial progressivo e perda auditiva mista com fixação do estapédio.

1.6.3.4 Deficiência auditiva de transmissão mitocondrial

Herança mitocondrial, padrão de herança na qual o DNA mitocondrial (mtDNA) é transmitido exclusivamente pelas mulheres, tem sido mencionada em

algumas famílias com deficiência auditiva não síndrômica (Gold e Rapin, 1994; Reardon e Harding, 1995). Estivill et al (1998) estudaram 70 famílias espanholas com deficiência auditiva neurossensorial (36 congênitas e 34 com início tardio) e encontraram mutação no gene 12SrRNA (A1555G) do mtDNA em 19 famílias com perda auditiva transmitida através da mãe. Em 17.7% dos pacientes portadores de deficiência auditiva e mutação A1555G no mtDNA há referência de tratamento com aminoglicosídeos. A idade de início da perda auditiva foi mais baixa (início aos 5 anos) naqueles tratados com aminoglicosídeos do que naqueles que não receberam o medicamento (início aos 20 anos). Este estudo realizado por Estivill et al (1998), mostrou que a mutação A1555G é o principal fator de perda auditiva hereditária progressiva e que o tratamento com aminoglicosídeos pode alterar a penetrância, fazendo com que a manifestação da deficiência auditiva ocorra precocemente.

1.6.3.5 Outras formas de deficiência auditiva

Outras formas de deficiência auditiva genética não síndrômica, como a doença de Ménière, a otosclerose, a aplasia de Mondini, a aplasia de Michel, a aplasia de Scheibe e a aplasia de Alexander são citadas.

A doença de Ménière é caracterizada por apresentar perda auditiva com início entre 20 a 60 anos de idade com presença de zumbido. Este é acompanhado ou seguido por episódios recorrentes de vertigem e vômito. A perda

auditiva é do tipo neurosensorial, uni ou bilateral, porém, mais severa em uma orelha do que em outra. Em muitos casos, a perda auditiva é progressiva por várias décadas e piora assimetricamente. O grau é de leve a severo. Cerca de 85% dos casos são esporádicos, porém, herança autossômica recessiva e dominante foram descritas (Martini, 1982; Oliveira e Braga, 1992).

A otosclerose, considerada uma das causas mais frequentes de perda auditiva no adulto, é do tipo condutiva, progressiva e, geralmente, bilateral. Na maioria das vezes, esta doença se manifesta na segunda, terceira ou quarta década de vida e ocorre com maior frequência em mulheres e na raça branca (Russo e Santos, 1993). Braga et al (1998) comentam que, em mulheres mais jovens, o defeito está associado com a gravidez, o que sugere uma possível origem hormonal. Sua tendência à agregação familiar sugere a presença de um gene autossômico dominante.

Uma outra forma de deficiência auditiva é a aplasia de Mondini, que é um tipo de malformação que apresenta, geralmente, a cóclea achatada, com desenvolvimento somente da espira basal (Papparella, 1973 citado por Russo e Santos, 1993). As estruturas vestibulares também podem estar mal desenvolvidas. Parece haver uma interrupção no desenvolvimento da cóclea no período gestacional, no qual esta se apresenta como um tubo curto e curvado (por volta da sexta semana gestacional). As estruturas vestibulares podem estar reconhecíveis em alguns casos; em outros, não existe labirinto membranoso. Este tipo de malformação pode não ser

bilateral, com a possibilidade da outra orelha ter sempre algum tipo de alteração. A aplasia de Mondini é transmitida por um gene autossômico dominante.

Aplasia de Michel é um quadro caracterizado pela falta total de desenvolvimento da orelha interna. As orelhas externa e média podem estar normalmente formadas e, aparentemente, capazes de funcionar. O diagnóstico absoluto só pode ser feito com estudos histológicos *post mortem*, e a deficiência auditiva de Michel é considerada como de transmissão autossômica dominante (Paparella, 1980).

Na aplasia de Scheibe, uma outra forma de deficiência auditiva isolada, o labirinto ósseo, o utrículo e os canais semicirculares membranosos estão completamente formados; no entanto, o ducto coclear e o sáculo estão representados por um amontoado de células indiferenciadas. A aplasia de Scheibe é a mais comum de todas as deficiências auditivas congênitas hereditárias, com transmissão autossômica recessiva. O diagnóstico seguro é realizado através de estudos histológicos *post mortem* (Paparella, 1980).

Uma última forma de deficiência auditiva isolada é a Aplasia de Alexander (Paparella, 1973 citado por Russo e Santos, 1993). Este tipo de deficiência auditiva é caracterizada pela aplasia do ducto coclear, com perda auditiva nas frequências altas. O padrão de herança genética não está definido.

Na Tabela 4, encontram-se listadas vinte e três tipos clínicos distintos de deficiência auditiva genética não síndrômica, descritas por Gorlin et al (1995).

Tabela 4: Relação dos diferentes tipos clínicos de deficiência auditiva genética não síndrômica e padrão de herança (Gorlin et al, 1995)

Tipo clínico	Etiologia
Neurosensorial severa a profunda	Autossômica recessiva
Neurosensorial moderada	Autossômica recessiva
Neurosensorial progressiva precoce	Autossômica recessiva
Congênita retrococlear	Autossômica recessiva
Neurosensorial progressiva em altas frequências	Autossômica recessiva
Neurosensorial severa	Autossômica dominante
Neurosensorial progressiva	Autossômica dominante
Neurosensorial unilateral	Autossômica dominante
Neurosensorial para baixas frequências	Autossômica dominante
Neurosensorial progressiva para baixas frequências de início na infância	Autossômica dominante
Neurosensorial para médias frequências	Autossômica dominante
Neurosensorial progressiva com disfunção vestibulo-coclear	Autossômica dominante
Mista progressiva	Autossômica dominante
Neurosensorial congênita	Ligada ao X
Neurosensorial precoce	Ligada ao X
Neurosensorial moderada	Ligada ao X
Neurosensorial mista progressiva com jorro perilinfático	Ligada ao X
Neurosensorial para altas frequências	Ligada ao X
Menière	Aut. Recessiva? dominante?
Otosclerose	Autossômica dominante
Condutiva com malformação ossicular familiar e orelha externa normal	Autossômica dominante
Mondini	Autossômica dominante
Neurosensorial mitocondrial	Mitocondrial

Diversos trabalhos relacionados com estimativas da deficiência auditiva não síndrômica nos diferentes padrões de herança genética têm sido realizados.

Chung et al (1959) foram os primeiros a estimar as frequências de diferentes modelos de herança com indivíduos portadores de perda auditiva profunda

na infância. Entre os portadores de deficiência auditiva, de etiologia monogênica, cerca de 1% é devido à herança ligada ao X; 22%, autossômica dominante e 77%, autossômica recessiva.

Variabilidade na estimativa da deficiência auditiva não síndrômica tem sido observada. Padrão de herança autossômica dominante tem sido encontrada em 10% a 30% dos pacientes, herança autossômica recessiva em 47% a 80% e herança ligada ao X em 2% a 3% (Konigsmark, 1969; Nance e McConnell 1973, citado por Majumder et al, 1989; Marazita et al, 1993; Cohen e Gorlin, 1995; Claros et al, 1996; Dallapiccola et al, 1996).

Guiral et al (1996) avaliaram 8 famílias com deficiência auditiva não síndrômica, das quais 4 tiveram padrão de transmissão autossômica, uma ligada ao X e 3 não tiveram padrão de herança genética determinada.

Petit (1996) e van Camp et al (1997) mencionam que cerca de 85% dos casos de deficiência auditiva pré-lingüística não síndrômica manifestam-se como formas autossômicas recessivas. Formas autossômicas dominantes respondem por 12% a 14% dos casos e 1% a 3% são heranças mendelianas ligadas ao cromossomo X. Formas herdadas exclusivamente através da mãe são também descritas, correspondendo à herança mitocondrial. Ainda de acordo com estes mesmos autores, formas autossômicas recessivas são mais graves, sendo responsáveis pela maioria das formas de deficiência auditiva congênita. Formas autossômicas dominantes foram mais observadas nos casos de deficiência auditiva pós-lingüística. Estas últimas são,

geralmente, progressivas, menos graves (pelo menos no início do aparecimento) e podem mostrar associação de deficiência tanto condutiva quanto neurossensorial.

No Brasil, Castro Júnior et al (1980) apresentaram um estudo de 234 pacientes, onde a rubéola do primeiro trimestre de gestação e a deficiência auditiva hereditária constituíram a maioria das deficiências auditivas congênitas (88.5%). Em 73% da amostra, a deficiência auditiva era profunda, 11% severa, 13% moderada e 3% com limiares eletrofisiológicos dentro da normalidade. A grande maioria destes pacientes apresentaram perda auditiva bilateral. A prevalência foi do sexo masculino, com 56% dos casos. Salerno et al (1985), numa casuística de 3.106 indivíduos, avaliados no período de dois anos, em Brasília-DF (Brasil), encontraram 782 pacientes portadores de deficiência auditiva. Desta amostra, observaram 8.3% de deficiência auditiva congênita, dos quais, 53.7% eram filhos de casal consanguíneo. Em 30.7% o grau era profundo, 8.1% severo, 24.2%, moderado e 36.9% de grau leve. Em 55.6%, os pacientes eram do sexo masculino e 44.4% do sexo feminino. Castagno e Carvalho (1985), realizaram um estudo com 57 pacientes portadores de deficiência auditiva, pertencentes a uma escola especial em Pelotas-RS (Brasil) e estimaram que 73.5% era congênita. Destes, seis pacientes apresentaram perda auditiva de etiologia genética, de herança autossômica recessiva. Da casuística, 47.4% pertenceram ao sexo masculino. O estudo de Martins et al (1992), realizado em Botucatu-SP (Brasil), com 80 pacientes portadores de deficiência auditiva neurossensorial, na faixa etária de 0 a 12 anos, mostrou 67.5% de indivíduos do sexo masculino e 32.5% do feminino. Do total da amostra, 30% apresentaram perda

auditiva congênita, sendo bilateral em 71.3%. Longhitano (1995) comparou duas casuísticas brasileiras, um grupo retrospectivo e outro prospectivo. Juntando-se os dois grupos, os casos de deficiência auditiva isolada predominaram sobre os síndrômicos, com 59.6%. Entre síndrômicos e não síndrômicos, foram observadas porcentagens de 49.9% de herança autossômica recessiva, 10.6% de herança autossômica dominante e 1.6% ligada ao X.

1.6.3.6 Aspectos moleculares

A heterogeneidade genética da deficiência auditiva não síndrômica acarreta uma complicação séria para o mapeamento gênico em famílias afetadas, tornando muito difícil a realização da análise de ligação genética necessária à identificação de marcadores de DNA estreitamente ligados aos genes determinantes da deficiência auditiva, os quais podem representar o ponto de partida para o isolamento destes genes (Brown et al, 1991). Esta dificuldade resulta da observação de que famílias que apresentam fenótipos idênticos ou similares podem não apresentar o mesmo gene mutante.

Segundo Reardon (1992), a maioria dos tipos de surdez com etiologia genética, síndrômicos e não síndrômicos, resulta de mutações gênicas simples.

As mutações de genes que codificam proteínas componentes do aparato de transdução que afetam a estrutura do estereocílio, que estejam envolvidas

na liberação da vesícula sináptica ou que participem no transporte de potássio, podem resultar em perda auditiva. O número total de genes responsáveis por perdas auditivas não síndrômicas é estimado entre 30 e 100 genes (Lubianca Neto e Pereira, 1999).

Convencionou-se, arbitrariamente, chamar diferentes localizações cromossômicas das formas não síndrômicas de deficiência auditiva genética de **DFN** (oriunda do inglês *deafness*), acrescida do sufixo **A** para a forma de transmissão dominante (DFNA) e **B** para a forma de transmissão recessiva (DFNB). O prefixo DFN, isoladamente, indica a forma de transmissão ligada ao cromossomo X (Lubianca Neto e Pereira, 1999).

De acordo com levantamento realizado na Home Page – van Camp e Smith (2000), apesar de nem todos os genes serem ainda totalmente conhecidos, foram descritas 33 formas de perda auditiva não síndrômica de transmissão autossômica dominante (DFNA); 28 de transmissão autossômica recessiva (DFNB) e 8 de transmissão ligada ao cromossomo X (DFN). Mutações mitocondriais são designadas pelo local da mutação (A1555G, 7445C). Duas formas de transmissão mitocondrial, que predisõem à perda auditiva relacionada com a idade, foram descritas.

Inúmeras formas genéticas distintas de deficiência auditiva autossômica dominante não síndrômica e o número de *loci* envolvidos foram apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5: Genes mapeados causadores de deficiência auditiva genética não sindrômica de transmissão autossômica dominante (van Camp et al, 1997; Lubianca Neto e Pereira, 1999; van Camp e Smith, 2000)

Locus	Localização	Gene	Marcadores	Início	Tipo	Referência	OMIM
DFNA1	5q31	HDIA1	D5S640, D5S410, D5S412	Pós-lingüístico	Progressiva	Léon et al, 1992 Lynch et al, 1997	124900
DFNA2	1p34	GJB3 KCNQ4	D1S255, MYCL1, D1S193	Pós-lingüístico	Progressiva	Coucke et al, 1994 Xia et al, 1999 Kubisch et al, 1999	600101
DFNA3	13q12	GJB2 GJB6	D13S143, D13S175, D13S292	Pré-lingüístico	Estável	Chaib et al, 1994 Denoyelle et al, 1998 Grifa et al, 1999	601544
DFNA4	19q13	?	D19S208, D19S224, ApoC2	Pós-lingüístico	Progressiva	Chen et al, 1995	600652
DFNA5	7p15	DFNA5	D7S629, D7S673, D7S529	Pós-lingüístico	Progressiva	Van Camp et al, 1995 Van Laer et al, 1998	600994
DFNA6	4p16.3	?	D4S1614, D4S412, D4S432	Pós-lingüístico	Progressiva	Lesperance et al, 1995	600965
DFNA7	11q21-q23	?	D1S194, D1S196, D1S210	Pós-lingüístico	Progressiva	Fagerheim et al, 1996	601412
DFNA8	11q22-24	TECTA	D11S4111, D11S925, D11S934	Pré-lingüístico	Estável	Kirschhofer et al, 1996 Verhoeven et al, 1998	601543
DFNA9	14q12-q13	COCH	D14S54, D14S121, D14S49	Pós-lingüístico	Progressiva	Manolis et al, 1996 Robertson et al, 1998	601369
DFNA10	6q22-q13	?	D6S267, D6S407, D6S472	Pós-lingüístico	Progressiva	O'Neill et al, 1996	601316
DFNA11	11q12.3-q21	MYO7A	D11S911, D11S527, D11S937	Pós-lingüístico	Progressiva	Tamagawa et al, 1996 Liu et al, 1997	601317
DFNA12	11q22-q24	TECTA	D11S4111, D11S925, D11S934	Pré-lingüístico	Estável	Verhoeven et al, 1997 Verhoeven et al, 1998	601842
DFNA13	6p21	?	D6S1051, D6S1680, D6S1666	Pós-lingüístico	Progressiva	Brown et al, 1997	601868
DFNA14	4p16	?	D4S2925, D4S3023, D4S431, D4S2935			Van Camp et al, 1999	
DFNA15	5q31	POU4F3	D5S436, D5S210			Vahava et al, 1998	602459 602460
DFNA16	2q24	?	D2S2380, D2S335			Fukushima et al, 1999	603964
DFNA17	22q	?	D22S280, D22S282			Lalwani et al, 1999	603622
DFNA18	3q22	?				Boensch et al, 1998	

(Continuação)

(Continuação)

Tabela 5: Genes mapeados causadores de deficiência auditiva genética não síndrômica de transmissão autossômica Dominante (van Camp et al, 1997; Lubianca Neto e Pereira, 1999; van Camp e Smith, 2000)

Locus	Localização	Gene	Marcadores	Início	Tipo	Referência	OMIM
DFNA19	10	?	The Molecular Biology of Hearing and Deafnes, Bathesda, October 8-11, 1998 (Green et al, abstract 107)				
	17q25	?	D17S1806, D17S928			Friderici et al, 1999	
DFNA20							
DFNA21				-----			
DFNA22				-----			
DFNA23	14q	?				Salam et al, 1999	
DFNA24	4q	?				Hafner et al, 1999	
DFNA25	12q21-24	?				Greene et al, 1999	
DFNA26	17q25	?	D17S784, D17S914, D17S970			R. Smith, unpublished	
DFNA27	4q12	?	D4S428, D4S392			Fridell et al, 1999	
DFNA28	8q22	?	GAAT1A4, D8S1132			Anderson et al, 1999	
DFNA29				-----			
DFNA30	15q26	?	D15S130, D15S127			Mangino et al, 1999	
DFNA31				-----			
DFNA32				-----			
DFNA33				-----			

DFNA=forma de deficiência auditiva genética não síndrômica de transmissão autossômica dominante; ?=desconhecido
 OMIM= On line Mendelian Inheritance Man

Na Tabela 6 estão listados os genes mapeados com o padrão de herança autossômica recessiva.

Tabela 6: Genes mapeados causadores de deficiência auditiva genética não sindrômica de transmissão autossômica recessiva (van Camp et al, 1997; Lubianca Neto e Pereira, 1999; van Camp e Smith, 2000)

<i>Locus</i>	<i>Localização</i>	<i>Gene</i>	<i>Marcadores</i>	<i>Início</i>	<i>Tipo</i>	<i>Referência</i>	<i>OMIM</i>
DFNB1	13q12	GJB2	D13S143, D13S175, D13S292	Pré-lingüístico	Estável	Guilford et al, 1994 Kelsell et al, 1997	220290
DFNB2	11q13.5	MYO7A	D11S911, D11S527, D11S937	Pré e pós- lingüístico	Inespecífica	Guilford et al, 1994 Liu et al, 1997 Weil et al, 1997	600060
DFNB3	17p11.2	MYO15	D17S122, D17S805, D17S842	Pré-lingüístico	Estável	Friedman et al, 1995 Wang et al, 1998	600316
DFNB4	7q31	PDS	D7S501, D7S496, D7S523	Pré-lingüístico	Estável	Baldwin et al, 1995 Li et al, 1998	600791
DFNB5	14q12	?	D14S79, D14S253, D14S286	Pré-lingüístico	Estável	Fukushima et al, 1995	600792
DFNB6	3p14-p21	?	D3S1767, D3S1289, D3S1582	Pré-lingüístico	Estável	Fukushima et al, 1995	600971
DFNB7	9q13-q21	?	D9S50, D9S301, D9S166	Pré-lingüístico	Estável	Jain et al, 1995	600974
DFNB8	21q22	?	D21S212, D21S1225, D21S1575	Pós-lingüístico	Progressiva	Veske et al, 1996	601072
DFNB9	2p22-p23	OTOF	D2S144, D2S171, D2S158, D2S174	Pré-lingüístico	Estável	Chaib et al, 1996 Yasunaga et al, 1999	601071
DFNB10	21q22.3	?	D21S168, D21S1260, D21S1259	Pré-lingüístico	Estável	Bonné-Tamir et al, 1996	601072
DFNB11	9q13-q21	?	D9S50, D9S301, D9S166	Pré-lingüístico	Estável	Scott et al, 1996	600974
DFNB12	10q21-q22	?	D10S68, D10S535, D10S580	Pré-lingüístico	Estável	Chaib et al, 1996	601386

(Continuação)

(Continuação)

Tabela 6: Genes mapeados causadores de deficiência auditiva genética não sindrômica de transmissão autossômica recessiva (van Camp et al, 1997; Lubianca Neto e Pereira, 1999; van Camp e Smith, 2000)

<i>Locus</i>	<i>Localização</i>	<i>Gene</i>	<i>Marcadores</i>	<i>Início</i>	<i>Tipo</i>	<i>Referência</i>	<i>OMIM</i>
DFNB13	7q34-q36	?	D7S661, D7S498			Mustapha et al, 1998	603098
DFNB14	7q31	?	D7S527, D7S3074			Mustapha et al, 1998	603678
DFNB15	3q21-q25 19p13	?	D3S1309, D3S1593, D3S1553, D19S591, D19S592, D19S221	Pré-lingüístico	Estável	Chen et al, 1997	601869
DFNB16	15q21-q22	?	THBS1, D15S132, D15S123			Campbell et al, 1997	603720
DFNB17	7q31	?	D7S2487, D7S655, D7S480			Greinwald et al, 1998	603010
DFNB18	11p14-p15.1	?	D11S902, D11S921, D11S861			Jain et al, 1998	602092
DFNB19	18p11	?	D18S62, D18S843, D18S378			The Molecular Biology of Hearing and Deafness meeting Bethesda, October 8-11, 1998 (Green et al, abstract 108)	
DFNB20	11q25-qter	?	D11S969, D11S439			Moynihan et al, 1999	604060
DFNB21	11q	TECTA	D11S4111, D11S925, D11S934			Mustapha et al, 1999	603629
DFNB22				-----			
DFNB23	10p11.2-q21	?	D10S220, D10S1762, D10S1652			Richard Smith (não publicado)	
DFNB24	11q23	?	D11S2017, D11S1986, D11S1992			Richard Smith (não publicado)	
DFNB25	4p15.3-q12	?	D4S1632, D4S405, D4S428			Richard Smith (não publicado)	
DFNB26	4q2 modif. 1q22-23	?	D4S424, D4S1604, D1S1153, D1S1679			Riazzuddin et al, 1999	
DFNB27				-----			
DFNB28	22q13	?	D22S283, D22S423, D22S274			Kanaan et al, 1999	

DFNB=forma de deficiência auditiva genética não sindrômica de transmissão autossômica recessiva; ?=desconhecido
OMIM=On line Mendelian Inheritance Man

Na tabela 7 são apresentados os genes mapeados com padrão de herança ligada ao X.

Tabela 7: Genes mapeados causadores de deficiência auditiva genética não síndrômica de transmissão ligada ao cromossomo X (van Camp et al, 1997; Lubianca Neto e Pereira, 1999; van Camp e Smith, 2000)

<i>Locus</i>	<i>Localização</i>	<i>Gene</i>	<i>Marcadores</i>	<i>Início</i>	<i>Tipo</i>	<i>Referência</i>	<i>OMIM</i>
DFN1	Xq22	DDP	DXS101	Pós-lingüístico	Progressiva	Tranebjaerg et al, 1995	304700
DFN2	Xq22	?	COL4A5	Pré-lingüístico	Estável	Tyson et al, 1996	304500
DFN3	Xq21.1	POU3F4	DXS26, DXS995, DXS232	Pré-lingüístico	Estável	De Kok et al, 1995	304400
DFN4	Xq21.2	?	DXS997, DXS992	Pré-lingüístico	Estável	Lalwani et al, 1994	300030
DFN5				a confirmar			
DFN6	Xp22	?	DXS8036, DXS8022, DXS8019	Pós-lingüístico	Progressiva	del Castillo et al, 1996	300066
DFN7				-----			
DFN8				-----			

DFN=forma de deficiência auditiva genética não síndrômica de transmissão ligada ao cromossomo X; ?=desconhecido
OMIM=On line Mendelian Inheritance Man

A Tabela 8 mostra dois genes mapeados, responsáveis pela deficiência auditiva mitocondrial.

Tabela 8: Genes mapeados causadores de deficiência auditiva genética não síndrômica de transmissão mitocondrial (van Camp et al, 1997; Lubianca Neto e Pereira, 1999; van Camp e Smith, 2000)

<i>Gene</i>	<i>Mutação</i>	<i>Início</i>	<i>Tipo</i>	<i>Referência</i>	<i>OMIM</i>
12SrRNA	1555A > G	Pós-lingüístico	Progressiva	Prezant et al, 1993	580000 561000
TRNA-Ser (UCN)	7445A > G	Pós-lingüístico	Progressiva	Reid et al, 1994	590080

OMIM=On line Mendelian Inheritance Man

O mapeamento e a caracterização molecular dos genes responsáveis pela perda auditiva e a identificação dos seus produtos e funções correspondentes terão grande contribuição no tocante à compreensão da patogênese da deficiência auditiva. Estes conhecimentos terão grande valia, pois poderão ser utilizados no diagnóstico pré-natal, na detecção de heterozigotos para genes recessivos, no diagnóstico e tratamento dos afetados e na prática do aconselhamento genético.

1.6.4 Deficiência auditiva não sindrômica de etiologia ambiental

Existe uma grande dificuldade na distinção entre a deficiência auditiva geneticamente determinada e deficiência auditiva congênita adquirida. Para que seja possível o estabelecimento da etiologia da deficiência auditiva, diversas etapas devem ser seguidas, mas todas elas se iniciam na anamnese, obtida através do contato do examinador com a família do paciente ou com o próprio paciente. Perdas auditivas congênitas, desencadeadas durante o período pré-natal devido a infecções e outras causas ambientais, podem ser atribuídas erroneamente a causas genéticas. A deficiência auditiva adquirida tem distribuição sazonal, temporal e sócio-econômica, com variações causadas por epidemias, nível de desenvolvimento, etc. (Braga, 1998). A Tabela 9 mostra os agentes etiológicos mais comuns causadores de deficiência auditiva.

Tabela 9: Fatores ambientais causadores de deficiência auditiva nos diferentes estágios do desenvolvimento da criança

Período	Fatores ambientais
Pré-natal	Infecção materna (rubéola, citomegalovírus, toxoplasmose, sífilis) Terapia materna com drogas ototóxicas (talidomida, quinino) Irradiação durante a gravidez
Peri-natal	Icterícia (kernicterus) Trauma (parto fórceps) Anóxia
Pós-natal	Infecções da orelha média (otites) Meningoencefalite (meningocócica, pós-sarampo) Meningite Sarampo Parotidite epidêmica (caxumba) Traumatismo Drogas (antibióticos aminoglicosídeos: estreptomicina, quinino, gentamicina, garamicina, etc.)

1.6.4.1 Deficiência auditiva pré-natal

As doenças infecciosas são a causa primária das alterações auditivas no período pré-natal (Elango, 1993). Os efeitos de infecções no feto variam de acordo com a idade gestacional e com o grau de maturação dos diferentes órgãos (Linden et al, 1996).

Estima-se que a rubéola congênita seja responsável por cerca de 20% das hipoacusias neurossensoriais congênitas adquiridas, chegando a representar 5 a 10% das causas de deficiência auditiva neurossensorial (Linden et al, 1996). A rubéola congênita pode acometer vários órgãos da criança e a gravidade está relacionada com a época da infecção materna. Quanto mais precoce, maior número de órgãos serão comprometidos, levando a danos severos (deficiência auditiva, anomalias cardíacas, alterações neurológicas e oculares) muitas vezes incompatíveis com o desenvolvimento adequado destas crianças (Elango, 1993). Segundo Miller et al (1982), a frequência de infecção congênita, após rubéola materna com exantema, foi maior do que 80% quando contraída durante as primeiras doze semanas de gestação, 54% na décima terceira a décima quarta semanas e 25% no final do segundo trimestre gestacional. Alterações ocorreram em todas as crianças infectadas antes da décima primeira semana (principalmente deficiência auditiva e cardiopatia congênita) e em 35% daqueles infectados na décima terceira a décima sexta semanas (somente deficiência auditiva). Em uma análise de 20 crianças portadoras de rubéola congênita, Grellet et al (1995) observaram que 80% destas crianças apresentaram alterações auditivas. Estes mesmos autores verificaram que quando a infecção ocorria no terceiro trimestre, não acarretava alterações auditivas; enquanto que no primeiro trimestre, provocava alta porcentagem de perdas profundas da audição.

A deficiência auditiva é a manifestação mais comum da rubéola congênita e, em contraste com outras infecções, ela pode ocorrer isoladamente (Mauracher et al, 1993). Os defeitos dependem da organogênese (catarata e algumas

lesões cardíacas), sendo incomuns após infecções além de oito semanas de gestação. Entretanto, o órgão de Corti é vulnerável aos efeitos do vírus nas primeiras dezesseis semanas. A deficiência auditiva pode ser periférica (neurossensorial) ou central e é comumente bilateral.

Segundo Bluestone e Stool (1990), citado por Linden et al (1996), acredita-se que os casos de deficiência auditiva por rubéola congênita possam ter uma base genética, haja visto que existe um aumento na incidência de perda auditiva neurossensorial, por esta mesma causa, em famílias com uma predisposição genética à deficiência auditiva neurossensorial. A hipótese é que a predisposição à deficiência auditiva seja aumentada pela presença de ambos os fatores etiológicos.

A doença de inclusão citomegálica é, atualmente, considerada a mais freqüente das infecções congênitas, sendo responsável por grande número de casos de deficiência auditiva e mental (Stagno et al, 1985). Ao contrário da previsibilidade da rubéola congênita, pouco se conhece sobre a atuação do citomegalovírus na gravidez. Pode causar vários e diferentes graus de deficiência auditiva, entre outras seqüelas (microcefalia, hidrocefalia, calcificações intracranianas, atrofia óptica, distúrbios de linguagem, atraso mental, icterícia) em crianças sintomáticas e assintomáticas. A deficiência auditiva, geralmente neurossensorial, bilateral e simétrica, ocorre em 30% dos recém-nascidos sintomáticos e 10% dos assintomáticos.

A toxoplasmose congênita é outra doença infecto-contagiosa importante como causa de deficiência auditiva. Braga et al (1998) mencionam que,

em mulheres grávidas infectadas, o protozoário (*Toxoplasma gondii*) pode atravessar a barreira placentária, determinando o aparecimento de lesões congênicas graves no feto, como lesão coclear associada a problemas oculares, calcificações encefálicas, atraso mental e distúrbio de comportamento.

A lues, tanto congênita como adquirida, pode apresentar, além de outras características, anomalias do sistema nervoso central, como disfunção vestibular e perda auditiva neurossensorial (Northern e Downs, 1989). Os afetados pela forma congênita, podem apresentar defeitos ósseos e atraso mental. Segundo os autores supra-citados, o problema auditivo pode não aparecer com o nascimento. A perda auditiva, usualmente repentina, bilateral e simétrica, instala-se, geralmente, no início da infância, causando dano que varia do grau severo ao profundo. Essa perda, em geral, não é acompanhada de manifestações vestibulares marcantes. Devido à atrofia nervosa, a audição precária pouco será auxiliada pelos aparelhos auditivos.

Dentre os agentes não infecciosos, certas drogas usadas durante a gestação, podem, ocasionalmente, causar danos à cóclea e/ou à porção vestibular da orelha interna, causando perda auditiva neurossensorial permanente, acompanhada, freqüentemente, de vertigem, náusea ou instabilidade no andar. Northern e Downs (1989) mencionam que agentes químicos como monóxido de carbono, mercúrio, tabaco, arsênico e álcool são considerados importantes causas de perda auditiva. Citam também, que antibióticos, diuréticos e medicamentos antimaláricos são tidos como potencialmente tóxicos para os sistemas vestibulo-coclear e rins. A ingestão de drogas ototóxicas por uma mulher grávida pode ter como consequência, uma criança

portadora de deficiência auditiva, a qual pode ocorrer de forma isolada ou associada a outras anomalias. Entre as drogas mais conhecidas como responsáveis de deficiência auditiva no período pré-natal estão a cloroquina, a talidomida, o quinino, os salicilatos e os antibióticos aminoglicosídeos (kanamicina e neomicina como os mais ototóxicos). Existe considerável variação individual na suscetibilidade a essas drogas ototóxicas, que causa, geralmente, perdas auditivas bilaterais simétricas de diversos graus, diferentes configurações de curvas audiométricas e gravidade.

A radiação é outra causa de deficiência auditiva. Se a mãe for exposta a altas doses de raio-X, principalmente no primeiro trimestre gestacional, pode ocorrer lesão das estruturas nervosas do feto. Nestes casos, a criança pode apresentar deficiência auditiva, atraso mental, paralisia cerebral, etc. (Russo e Santos, 1993).

1.6.4.2 Deficiência auditiva peri-natal

Alguns fatores como incompatibilidade do fator Rh, prematuridade e subnutrição podem levar à perda auditiva no período peri-natal.

De acordo com Northern e Downs (1989), a incompatibilidade do fator Rh envolve a destruição das células sanguíneas de fator Rh positivo do feto pelos anticorpos da mãe. Esta condição é responsável por, aproximadamente, 3% das perdas auditivas profundas entre as crianças deficientes auditivas em idade escolar. Os sinais clínicos aparecem imediatamente após o nascimento (nível elevado de

bilirrubina, icterícia, possível dano cerebral). A maioria das crianças com kernicterus (termo usado quando a patologia atinge o cérebro) morre durante a primeira semana e 80% das que sobrevivem apresentam deficiência auditiva parcial ou completa. Outras seqüelas são paralisia cerebral, atraso mental, epilepsia, afasia e distúrbio de comportamento. Os relatos sobre a causa da deficiência auditiva associada à incompatibilidade do fator Rh são contraditórios, indicando patologias dos núcleos cocleares, da cóclea e/ou envolvimento do sistema nervoso. As avaliações audiométricas mostram típicas perdas neurossensoriais de moderada a profunda. Matkin e Carhart (1968) mencionam que a perda auditiva é, geralmente, neurossensorial, bilateral e simétrica.

A deficiência auditiva peri-natal pode ter como causas, outros fatores como prematuridade, baixo peso, anóxia, hipóxia, trabalho de parto prolongado, expulsão muito rápida, subnutrição, fórceps, etc. Nestes casos, a perda auditiva é, em geral, bilateral e simétrica (Russo e Santos, 1993).

1.6.4.3 Deficiência auditiva pós-natal

Otitis médias, meningite, sarampo, caxumba e drogas ototóxicas são fatores predisponentes à deficiência auditiva no período pós-natal.

As infecções crônicas de orelha média (otites médias) podem ser de vários tipos, podendo causar perda auditiva condutiva, de leve a moderada, em crianças.

A meningite, em especial a bacteriana, costuma ser responsável por neurites e conseqüentes perdas auditivas neurosensoriais definitivas (Lopes Filho, 1997), contribuindo com 9-10% das perdas auditivas tardias (Braga et al, 1999). De acordo com Longhitano (1995), dos pacientes acometidos, 18.1% tornam-se deficientes auditivos, sendo 3.6% portadores de perda auditiva neurosensorial de severa a profunda bilateral. Seqüelas comuns da meningite são, além da deficiência auditiva, comprometimento neurológico e intelectual.

O sarampo é uma infecção que pode tanto afetar a orelha média, originando um quadro de otite média com perda auditiva, como pode afetar a orelha interna, dando origem à deficiência auditiva neurosensorial de severa a profunda, geralmente bilateral.

A caxumba é uma infecção viral que pode provocar sérias lesões a orelha interna. Sua maior incidência parece ocorrer na população com mais de 11 anos de idade e com maior frequência durante o inverno ou início da primavera. Os primeiros sinais são perda auditiva súbita profunda, geralmente unilateral, podendo estar associada a náusea, vômito e vertigem. A caxumba é, provavelmente, a causa mais comum de deficiência auditiva neurosensorial unilateral adquirida na infância (Russo e Santos, 1993).

As estruturas da orelha externa, média e interna podem sofrer lesões causadas por traumatismos cranianos ou por exposição a ruídos intensos. As perdas auditivas conseqüentes de traumas otológicos podem variar muito, dependendo das estruturas que estão envolvidas ou lesadas. Nos casos de perfuração traumática da membrana timpânica, a perda auditiva pode estar classificada como de grau leve. Quando a orelha média é comprometida, é provável uma perda auditiva moderada. Por outro lado, quando o trauma craniano provoca uma fratura no osso temporal, em sua porção petrosa, ocorre uma perda auditiva neurosensorial profunda, geralmente, uma anacusia (Russo e Santos, 1993).

As drogas denominadas ototóxicas podem causar lesões nas estruturas da orelha interna quando ingeridas em qualquer período da vida do indivíduo. Alguns fatores, denominados fatores de risco, podem estar correlacionados com a ototoxicidade de algumas drogas em alguns indivíduos. Os principais aspectos são o nível de concentração da droga na corrente sanguínea; o uso de droga ototóxica em fase anterior; a função renal; a idade e a existência de perda auditiva prévia. Nesse caso, a perda auditiva é neurosensorial, geralmente bilateral, podendo ser temporária ou permanente (Russo e Santos, 1993). Castro Júnior et al (1980) afirmaram que a maior susceptibilidade aos ototóxicos no Brasil é devido à desnutrição, desidratação e toxemia, pois manteriam mais altos níveis plasmáticos dos medicamentos. A aspirina, o quinino e os diuréticos, segundo Northern e Dows (1989), são as únicas drogas que causam perdas auditivas temporárias, passíveis de recuperação quando se retira a medicação. Recentemente, de la Cruz e Bance (1999) mencionaram que a

carbamazepina é tida como um indutor de perda auditiva temporária, quando administrada em altas doses.

Uma outra forma de deficiência auditiva não sindrômica e, talvez, a mais frequente, localizada na orelha interna, é a presbiacusia. A perda auditiva, nestes casos, é bilateral e a idade de início é muito variável. Embora seja um problema muito comum em indivíduos acima de 60 anos, o processo da perda auditiva em função da idade pode começar a qualquer momento. Há uma progressiva diminuição de audição para os sons agudos. A presbiacusia pode ser agravada por doenças sistêmicas como diabetes, alcoolismo, alterações metabólicas, etc. (Lopes Filho, 1997). Jerger e Jerger (1989) relatam que as teorias sobre presbiacusia incluem tanto fatores ambientais como genéticos. As teorias orientadas pelos fatores ambientais salientam que o envelhecimento do sistema auditivo é, principalmente, devido ao “desgaste”. Uma perda gradual da função pode ocorrer por efeitos cumulativos de influências ambientais, como por exemplo, infecções, toxinas e traumas. As teorias orientadas pelos fatores genéticos salientam que o envelhecimento é, principalmente, devido aos processos hereditários. As mudanças graduais regressivas na função celular, na estrutura celular e no número de células podem ocorrer devido aos efeitos de fatores genéticos naturais de cada indivíduo.

1.6.5 Aconselhamento genético

O aconselhamento genético é um processo de comunicação que visa, especialmente, orientar casais sobre risco de doença genética em descendentes e fornecer-lhes informações pertinentes, expostas de forma simples, sincera e direta (Silva e Duarte, 1995). Segundo estes mesmos autores, a essência do processo de aconselhamento genético é a mesma, tanto envolvendo deficientes auditivos, como pessoas portadoras de outras anomalias genéticas. No entanto, tratando-se de deficiência auditiva, dois aspectos específicos fundamentais devem ser considerados: a questão sócio-cultural e a heterogeneidade etiológica.

Assim como mencionaram Arnos et al (1992), a deficiência auditiva como cultura é uma consequência natural do agrupamento de crianças surdas em escolas especiais e do uso de uma linguagem gestual comum, a linguagem dos sinais. Nos Estados Unidos, 90% dos adultos deficientes auditivos casam-se com pessoas também deficientes auditivas, havendo casais que manifestam predileção por filhos deficientes auditivos (Arnos et al, 1994). Desta forma, os interesses individuais dos consulentes podem não se incorporar com a noção geral de que, nestes casos, o objetivo primordial do aconselhamento genético é, em princípio, a prevenção da deficiência auditiva (Silva e Duarte, 1995).

A outra questão relevante no aconselhamento genético, é a heterogeneidade etiológica da deficiência auditiva. Uma grande parcela dos afetados é representada por casos esporádicos de deficiência auditiva isolada (Silva e Duarte,

1995). Nos casos em que apenas uma criança é afetada na família, sem anomalias associadas que permitam o diagnóstico de síndrome específica e sem história de consanguinidade, torna-se praticamente impossível definir se o paciente apresenta deficiência auditiva de etiologia genética ou ambiental. Nestas circunstâncias, um levantamento minucioso de dados sobre antecedentes gestacionais e intercorrências pós-natal pode auxiliar na exclusão ou não da influência de fatores ambientais. Quando tais fatores são excluídos, o aconselhamento genético é complicado pela presença da heterogeneidade genética. Desta forma, é de extrema importância fornecer, aos consulentes, riscos empíricos, calculados com base em pesquisas populacionais sobre a ocorrência e recorrência da perda auditiva.

De acordo com Braga et al (1999), mesmo em um país como o Brasil, onde a deficiência auditiva de etiologia ambiental predomina, a frequência de casos de etiologia genética é significativa (16%). Em uma população brasileira, estes mesmos autores observaram que o risco de recorrência para irmãos de casos afetados isolados é de 3%, quando as causas ambientais da deficiência auditiva não podem ser excluídas; mas, aumenta para 21% quando são eliminadas. Quando a consanguinidade parental está presente, os respectivos riscos aumentam para 17% e 25%.

Portanto, devido à possibilidade de etiologia genética para a deficiência auditiva, é relevante que as famílias de afetados recebam orientação quanto aos riscos de repetição do problema em filhos e outros parentes próximos. Geralmente, os médicos que acompanham as crianças encaminham suas famílias

para serviços de aconselhamento genético. A decisão de ter ou não filhos é da competência exclusiva dos casais sob risco; entretanto, estes casais devem estar supridos de informações suficientes que lhes permitam tomar decisões que julgarem melhores.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

A deficiência auditiva constitui uma importante categoria de defeitos congênitos que podem se manifestar isoladamente ou fazendo parte do espectro fenotípico de várias síndromes. São clinicamente heterogêneas e apresentam-se desde um grau leve até o profundo; uni ou bilateral; neurosensorial, condutiva ou mista. Diante da inexistência de pesquisa com pacientes cadastrados no CEDALVI, no tocante à etiologia da deficiência auditiva e considerando a importância diagnóstica dos quadros com envolvimento de perda auditiva no que se refere ao prognóstico, abordagem terapêutica, prevenção e aconselhamento genético, estabelecemos como principais objetivos para o presente trabalho, os seguintes tópicos:

- investigar, sob o ponto de vista genético-clínico, uma amostra de pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica;
- estabelecer, na amostra, as frequências quanto ao tipo, grau, simetria, lateralidade e progressão da deficiência auditiva não sindrômica;
- determinar, na amostra, a razão sexual dos portadores desta deficiência;
- estabelecer a etiologia da deficiência auditiva não sindrômica na amostra;
- estimar a frequência dos tipos e dos graus da deficiência auditiva em cada padrão de herança genética encontrado;

- estimar a frequência das anomalias maiores e menores presentes (porém, sem constituir síndromes, seqüências ou associações) nos portadores de deficiência auditiva de etiologia genética;
- descrever e analisar os pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica da presente amostra;
- fornecer meios para a realização do aconselhamento genético, através do estabelecimento dos padrões de herança genética da deficiência auditiva;
- proporcionar orientação prospectiva quanto aos cuidados e evolução dos pacientes.

PACIENTES ESTUDADOS E MÉTODO

3 PACIENTES ESTUDADOS E MÉTODO

3.1 Casuística

No período de dezoito meses, foram encaminhados 306 pacientes para avaliação no ambulatório de Genética do Centro de Atendimento aos Distúrbios da Audição, Linguagem e Visão – CEDALVI – HRAC – Bauru, por profissionais da equipe multidisciplinar. Estes pacientes foram avaliados sob ponto de vista genético-clínico, dos quais 278 pacientes eram portadores de deficiência auditiva, 27 portadores de distúrbio de linguagem e 1 portador de deficiência visual.

O fator determinante exigido para que pertencessem a este estudo foi a presença da **deficiência auditiva**, devidamente documentada por profissionais da área de Fonoaudiologia e Otorrinolaringologia da citada instituição. Após avaliação dos pacientes portadores de deficiência auditiva, selecionou-se, de acordo com o critério estabelecido, aqueles portadores de deficiência auditiva isolada, podendo apresentar até duas anomalias menores, ou uma anomalia maior, ou uma anomalia maior e uma menor, sem constituir síndrome, seqüência ou associação e não explicadas em base familiar. O critério utilizado para definir anomalias menores e maiores foram baseados em Marden et al (1964), que consideram maiores, aquelas anomalias que causam alterações estéticas ou funcionais. Anomalias menores não exigem cirurgias mais complexas, nem têm significado médico, nem estético.

Dos 278 pacientes portadores de deficiência auditiva, 144 preencheram os critérios estabelecidos na metodologia, fazendo parte da casuística do presente trabalho.

3.2 Avaliação genético-clínica

Todos os pacientes foram avaliados, pessoalmente, pelo pesquisador. O método de estudo foi o da aplicação da anamnese genético-clínica, a qual pressupõe estudo detalhado dos pacientes e das respectivas famílias. Este estudo foi obtido mediante entrevista com os pais, incluindo informações sobre procedência, naturalidade, sexo, raça, idade dos pais na época da concepção, tempo gestacional, intercorrências gestacionais (sangramento, uso de substâncias químicas, exposição à radiação, traumas físicos e psíquicos, doenças crônicas e infecciosas), condições peri-natais e levantamento do histórico familiar (consangüinidade, recorrência e presença de outras anomalias) de, pelo menos, três gerações.

Dados referentes à deficiência auditiva, quanto ao tipo, grau, lateralidade e simetria foram obtidos através de análise das avaliações audiológicas (audiometria tonal, audiometria com reforço visual e audiometria condicionada), constantes no prontuário do paciente. A classificação quanto ao grau da perda auditiva foi baseada no International Bureau for Audiophonology (BIAP) (BIAP, 1996), que considera de 0 a 20 dB: normal, de 20 a 40 dB: leve, de 40 a 70 dB:

moderada, de 70 a 90 dB: severa e acima de 90 dB: profunda. Dados sobre início e progressão da perda auditiva foram obtidos através da anamnese genético-clínica.

Neste estudo, analisou-se: razão sexual, recorrência familiar da deficiência auditiva, consangüinidade, frequência de anomalias maiores e menores associadas à deficiência auditiva e intercorrências gestacionais. A análise estatística da razão sexual envolveu teste de diferenças entre proporções, calculando-se a estatística do qui-quadrado (X^2) e seu valor p ao nível de probabilidade de 0.05 (5%).

Procurou-se estabelecer, para cada caso, a provável etiologia genética ou ambiental da perda auditiva.

Considerou-se como etiologia ambiental, de acordo com Northern e Downs (1989) e Lopes Filho (1997), aqueles casos onde houve referência sobre alguns dos seguintes aspectos:

- 1) Período pré-natal: infecção materna (rubéola, citomegalovírus, toxoplasmose, lues), terapia materna com drogas ototóxicas (talidomida, quinino), irradiação durante a gravidez.
- 2) Período peri-natal: icterícia (kernicterus), trauma (parto fórceps), anóxia.
- 3) Período pós-natal: infecções da orelha média (otites), meningoencefalite (meningocócica, pós-sarampo), meningite, sarampo, parotidite epidêmica (caxumba), traumatismo, drogas (antibióticos aminoglicosídeos: gentamicina, garamicina, etc.).

Para os casos com história gestacional negativa para os aspectos acima relacionados, classificou-se os pacientes de acordo com dados de heredograma,

considerando-se os seguintes critérios para se estabelecer os modelos de herança genética (Gorlin et al, 1995):

- 1) Padrão de herança monogênica: herança autossômica dominante, recessiva, ligada ao X recessiva e dominante
- 2) Herança multifatorial
- 3) Outros modelos de herança: dissomia uniparental, “imprinting” genômico, herança mitocondrial

Para a presente casuística, os critérios utilizados para determinação dos modelos de herança foram:

- Herança autossômica dominante
 - pelo menos um dos genitores portador de deficiência auditiva;
 - situações onde os pais são normais, porém ocorre manifestação da perda auditiva em avós e/ou em tios e/ou em primos.
- Herança autossômica recessiva
 - pelo menos um irmão portador de deficiência auditiva não adquirida;
 - presença de consangüinidade parental.
- Padrão de herança indefinido
 - casos isolados, sem evidência de influência de fatores ambientais, com dois ou mais prováveis modelos de herança genética.

Os heredogramas da presente casuística foram elaborados segundo as normas do American Journal of Medical Genetics (2000). Exames subsidiários,

quando necessários, foram realizados nos serviços especializados do HRAC.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Estudo dos pacientes

A deficiência auditiva não síndrômica acomete cerca de 70% dos indivíduos com perda auditiva, geneticamente determinada. É uma condição heterogênea e, tanto o diagnóstico clínico quanto genético não são facilmente realizados.

Dos 306 pacientes atendidos no ambulatório de Genética Clínica do CEDALVI, no período de dezoito meses, 278 eram portadores de deficiência auditiva, 27 portadores de distúrbio de linguagem e 1 portador de deficiência visual. Dos 278 pacientes portadores de deficiência auditiva, constatou-se que 144 eram portadores de deficiência auditiva isolada (não síndrômica), os quais preencheram os critérios mínimos estabelecidos na metodologia, fazendo parte da casuística do presente trabalho e, 134 portadores de deficiência auditiva associada a outras anomalias, sugerindo quadros síndrômicos. Destes últimos, 78 pacientes tiveram diagnóstico esclarecido (29 síndromes conhecidas) e os demais casos não tinham, até o momento, um diagnóstico definido.

Dos 144 pacientes portadores de deficiência auditiva isolada, 83 (57.6%) pertenceram ao sexo feminino e 61 (42.4%) ao masculino. A análise estatística mostrou associação não significativa entre a ocorrência de deficiência

auditiva não sindrômica e o sexo dos propósitos ($X^2 = 3.36$; $p < 0.05$). Este resultado é discordante aos dados da literatura, que mostram desvio da razão sexual para o sexo masculino em portadores de deficiência auditiva (Castro Júnior et al, 1980; Salerno et al, 1985; Martins et al, 1992) . Já os trabalhos de Castagno e Carvalhal (1985) e de Elango (1993) não mostraram diferença significativa na razão sexual.

Anomalias menores/maiores associadas à deficiência auditiva sem, no entanto, representar síndrome, seqüência ou associação, foram observadas em 25 pacientes da presente casuística. Todos estes pacientes apresentaram deficiência auditiva não sindrômica de etiologia genética. Este item será abordado no próximo tópico.

Em 56.3% (81/144) dos casos da presente casuística, observou-se recorrência familiar da deficiência auditiva. Destes, recorrência horizontal foi observada em 25 famílias e vertical, em 56. Não há, na literatura pertinente, dados absolutos sobre recorrência familiar da deficiência auditiva. Consanguinidade ocorreu em 8.3% dos casos avaliados, sendo concordante com o valor de 8.0% encontrado por Bento et al (1986).

Analisando a etiologia da deficiência auditiva nos 144 pacientes do presente estudo, concluiu-se que 95.8% tinham, seguramente, etiologia genética e 4.2% ambiental (Tabela 10 e Figura 6). Dados divergentes são encontrados na literatura pertinente, onde fatores genéticos foram observados em 20% a 60%, fatores ambientais em 30% a 40% e causas desconhecidas em 20% a 40% (Fraser, 1964; Parving, 1984; Reardon e Pembrey, 1990 e Marazita et al, 1993). A discordância

entre os dados da presente casuística e os da literatura, no que tange à etiologia genética e ambiental, pode ser explicada pelos diferentes critérios de seleção. A presente casuística foi composta por pacientes, previamente triados pelas áreas de Pediatria e Clínica Geral do CEDALVI, onde pacientes que apresentaram influência evidente de fatores ambientais não foram encaminhados ao serviço de Genética Clínica. Desta forma, justifica-se o aumento do número de casos com deficiência auditiva de etiologia genética e, em contrapartida, a diminuição dos pacientes portadores de deficiência auditiva de etiologia ambiental. Por outro lado, o padrão de herança indefinido incluiu, no presente trabalho, os casos onde mais de um modelo de herança poderia ser atribuído (autossômica dominante ou recessiva; autossômica recessiva ou ligada ao X; ligada ao X ou autossômica dominante; etc.) sem, no entanto, apresentar qualquer evidência de fatores ambientais. Possivelmente, para estas situações, a grande maioria dos autores consideraram estes casos como sendo de etiologia desconhecida (Fraser, 1964; Parving, 1984 e Marazita et al, 1993).

A Tabela 10 mostra dados gerais relacionados ao estudo etiológico dos pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica.

Tabela 10: Dados relacionados ao estudo etiológico de pacientes portadores de deficiência auditiva não síndrômica da presente casuística

ETIOLOGIA						
Genética			Ambiental			Total
HAD	HAR	Padrão Indeterminado	Prematuridade	Medicamentos	Infecções	
31	33	74	1	2	3	144

HAD=herança autossômica dominante; HAR=herança autossômica recessiva

Figura 6: Gráfico mostrando os valores encontrados nos diferentes grupos etiológicos de deficiência auditiva não síndrômica observados na amostra.

4.1.1 Pacientes portadores de deficiência auditiva não síndrômica de etiologia genética

Perda auditiva genética pode ser amplamente classificada como deficiência auditiva síndrômica e não síndrômica. A forma mais comum de perda auditiva é a não síndrômica e sua caracterização clínica e etiológica não é facilmente realizável.

A presença de outro(s) indivíduo(s) afetado(s) nas famílias além do(s) propósito(s) sugere, fortemente, etiologia genética, porém não se pode afirmar que a presença de um quadro isolado em uma família seja suficiente para excluir esta causa. Irmãos afetados, assim como a presença de consangüinidade parental, ressaltam a importância dos genes recessivos como responsáveis por quadros de deficiência auditiva.

Dos 138 pacientes portadores de deficiência auditiva não síndrômica de etiologia genética, 58 eram do sexo masculino e 80 do sexo feminino. A análise estatística mostrou associação não significativa entre a ocorrência de deficiência auditiva não síndrômica de etiologia genética e o sexo dos propósitos ($X^2 = 3.81$; $p < 0.05$). Padrão de herança autossômica dominante e recessiva foram observados em 22.5% e 23.9%, respectivamente. Em 53.6% dos casos, o padrão de herança não pôde ser definido. Consangüinidade foi observada em 12 casos (8.7%); recorrência familiar em 82 famílias (59.4%) e intercorrências pré, peri e pós-natais em 3 pacientes (2.2%).

Dos 138 pacientes, 93 deles (67.4%) tiveram a perda auditiva notada na fase pré-linguística e 45 (32.6%), no período pós-linguístico. Encontrou-se curva audiométrica simétrica em 63 casos (45.7%) e perda auditiva bilateral (simétrica e assimétrica) em 132 (95.7%). Em relação à progressão, 7 pacientes (5.1%) apresentaram perda auditiva progressiva.

Dados referentes ao estudo genético-clínico dos pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica de etiologia genética foram apresentados na Tabela 11 e Figuras 7, 8, 9, 10, 11 e 12.

Tabela 11: Dados referentes ao pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica de etiologia genética

		Modelos de Herança			Total
		Herança Autossômica Dominante	Herança Autossômica Recessiva	Padrão indefinido	
Total		31/138 (22.5%)	33/138 (23.9%)	74/138 (53.6%)	138
Razão Sexual	Masculino	11	13	34	58/138 (42.0%)
	Feminino	20	20	40	80/138 (58.0%)
Consangüinidade	Sim	00	12	00	12/138 (8.7%)
	Não	31	21	74	126/138 (91.3%)
Recorrência familiar	Sim	26	25	30	81/138 (58.7%)
	Não	05	08	44	57/138 (41.3%)
Intercorrências pré, peri e pós-natais relacionadas à DA	Sim	04	01	00	05/138 (3.6%)
	Não	27	32	74	133/138 (96.4%)
Período em que a DA foi notada	0-2 anos	05	30	58	93/138 (67.4%)
	> 2 anos	26	03	16	45/138 (32.6%)
Tipo	Neurosensorial	30	33	74	137/138 (99.3%)
	Conductiva	00	00	00	00/138 (0%)
	Mista	01	00	00	01/138 (0.7%)
Simetria da curva audiométrica	Simétrica	09	19	35	63/138 (45.7%)
	Assimétrica	22	14	39	75/138 (54.3%)
Lateralidade	Bilateral	29	33	70	132/138 (95.7%)
	Unilateral	02	00	04	06/138 (4.3%)
Progressão	Estacionária	29	29	73	131/138 (94.9%)
	Progressiva	02	04	01	07/138 (5.1%)

DA=deficiência auditiva

Figura 7: Gráfico mostrando os valores relacionados aos padrões de herança genética.

Figura 8: Gráfico mostrando os valores relacionados à razão sexual observados no presente grupo.

Figura 9: Valores encontrados no presente grupo, relacionados à consangüinidade parental, recorrência familiar e intercorrências pré, peri e pós-natais.

Figura 10: Gráfico mostrando valores referentes ao período em que a perda auditiva foi notada nos pacientes portadores de deficiência auditiva de etiologia genética.

Figura 11: Valores relacionados aos tipos de deficiência auditiva encontrados no presente grupo.

Figura 12: Gráfico mostrando valores referentes à simetria da curva audiométrica, lateralidade e progressão da deficiência auditiva, observados no presente grupo.

A Tabela 12 mostra os diversos graus da deficiência auditiva relacionados à simetria da curva audiométrica encontrados no presente grupo. Em 63 pacientes portadores de deficiência auditiva com curva audiométrica simétrica, ou seja, 126 orelhas, a perda auditiva severa a profunda foi a mais freqüente (38.1%). Em 75 pacientes portadores de deficiência auditiva com curva audiométrica assimétrica, num total de 144 orelhas (em 6 pacientes, a avaliação audiológica foi normal em uma das orelhas), a perda auditiva severa a profunda (33.3%) foi a mais freqüente.

Tabela 12: Diferentes graus da perda auditiva e simetria da curva audiometria encontrada no presente grupo.

Graus da deficiência auditiva	Simetria da curva audiometria		Total
	Simétrica	Assimétrica	
Leve	00	01	01
Moderada	00	06	06
	01	02	03
Profunda	36	12	48
Leve-Moderada	02	11	13
Leve-Severa	10	12	22
Leve-Profunda	01	11	12
Moderada-Severa	15	21	36
Moderada-Profunda	11	18	29
Severa-Profunda	48	48	96
Anacusia	02	02	04
Total de orelhas	126	144	270

Em relação ao modelo de herança em indivíduos portadores de deficiência auditiva, encontrou-se estimativas de 22.5% para herança autossômica dominante, 23.9% para autossômica recessiva e 53.6% para padrão de herança indefinido (Tabela 11). A literatura é divergente quanto a estes dados, embora o modelo de herança autossômica recessiva seja sempre predominante em relação aos demais. Taxas de 77% para herança autossômica recessiva, 22% para autossômica dominante e 1% para herança ligada ao X foram citadas por vários autores (Chung et al, 1959; Konigsmark, 1969; Cohen e Gorlin, 1995; Nance e McConnell, 1973; Claros et al, 1996). Marazita et al (1993) relataram que dos casos estudados, 47.1% mostraram padrão de herança autossômica recessiva e 15,7% herança autossômica dominante. Estas diferenças se devem aos diferentes critérios metodológicos utilizados na seleção dos pacientes e na definição dos padrões de herança, especialmente, no tocante à consideração feita sobre o padrão de herança indefinido. Dados brasileiros sobre padrão de herança genética da deficiência auditiva não sindrômica são escassos. Longhitano (1995) estudou uma amostra de 228 pacientes brasileiros portadores de deficiência auditiva sindrômica e não sindrômica e, considerando a amostra como um todo, encontrou 49.9% de herança recessiva, 10.6% de herança dominante e 1.6% de herança ligada ao X. No entanto, não analisou, separadamente, os grupos de pacientes não sindrômicos e sindrômicos, o que não permitiu uma comparação com os dados obtidos no presente trabalho.

No grupo de pacientes em estudo, independentemente do modelo de herança, a maior frequência encontrada em relação ao tipo, grau e lateralidade da

deficiência auditiva foi neurosensorial, de severa a profunda e bilateral (Tabela 12 e 13). Em trabalhos de literatura, encontrou-se, como a mais freqüente, perda auditiva neurosensorial profunda bilateral (Salerno et al, 1979; Castro Júnior et al, 1980; Bento et al, 1986; Longhitano, 1995). Gorlin et al (1995) relataram que a deficiência auditiva neurosensorial é a mais freqüente, principalmente, nas de etiologia genética e não sindrômica. Perda auditiva do tipo condutivo não foi encontrado nesta casuística. Este tipo é mais comum em quadros sindrômicos, onde, geralmente, podem ocorrer malformações de orelha externa e média (Fraser, 1964). A freqüência dos tipos e graus da deficiência auditiva simétrica e assimétrica nos diferentes modelos de herança genética foi apresentada na Tabela 13.

Tabela 13: Freqüência dos tipos e graus da deficiência auditiva simétrica e assimétrica nos diferentes modelos de herança genética (o número correspondente aos tipos referem-se ao número de pacientes e o número correspondente aos graus referem-se ao número de orelhas)

Modelos de Herança	Tipos			Graus										
	NS	C	MI	L	M	S	P	L-M	L-S	L-P	M-S	M-P	S-P	AN
HAD	30	00	01	01	06	00	03	08	10	06	07	08	11	00
HAR	33	00	00	00	00	00	12	00	01	03	09	08	31	02
Padrão Indefinido	74	00	00	00	00	03	33	05	11	03	20	13	54	02
Total	137	00	01	01	06	03	48	13	22	12	36	29	96	04

HAD=herança autossômica dominante; HAR=herança autossômica recessiva; NS=neurosensorial; C=condutiva; MI=mista; L=leve; M=moderada; S=severa; P=profunda; L-M=leve a moderada; L-S=leve a severa; L-P=leve a profunda; M-S=moderada a severa; M-P=moderada a profunda; S-P=severa a profunda; AN=anacusia

Anomalias menores e/ou maiores associadas à deficiência auditiva não sindrômica foram observados em 25 dos 138 pacientes portadores de perda auditiva de etiologia genética (Tabela 14).

Tabela 14: Relação de anomalias associadas à deficiência auditiva não sindrômica de etiologia genética

Nº e grau de anomalias associadas à DA	Nº de pacientes
1 anomalia menor	16/138 (11.6%)
2 anomalias menores	03/138 (2.2%)
1 anomalia maior	02/138 (1.4%)
1 anomalia maior e 1 anomalia menor	04/138 (2.9%)
Total	25/138 (18.1%)

DA=deficiência auditiva

Destes 25 pacientes, 16 apresentaram uma anomalia menor, 3 apresentaram duas anomalias menores, 4 apresentaram uma anomalia menor e uma maior e 2 apresentaram uma anomalia maior. Das anomalias menores, orelhas proeminentes (3.6%) e clinodactilia do 5º dígito (2.9%) foram as mais frequentes. Estrabismo (anomalia maior) foi observado em 3 pacientes (2.2%). No entanto, estas anomalias menores/maiores presentes no grupo (Tabelas 14, 15 e 16) não representaram síndromes, associações ou seqüências, segundo os critérios estabelecidos pelo Grupo de Trabalho Internacional (GTI) citados por Optiz (1984), sendo, portanto, uma associação ao acaso.

As Tabelas 15 e 16 mostram, respectivamente, a frequência das anomalias menores e anomalias maiores presentes no grupo de pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica de etiologia genética. No grupo de pacientes com deficiência auditiva não sindrômica de etiologia ambiental não se observou associação a anomalias menores e/ou maiores.

Tabela 15: Frequência das anomalias menores presentes no grupo de pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica de etiologia genética (138 pacientes)

Anomalias menores	Frequência (%)
Implantação anômala de cabelos na região frontal	2/138 (1.4%)
Epicanto	1/138 (0.7%)
Fendas palpebrais pequenas	1/138 (0.7%)
Fendas palpebrais oblíquas para baixo	1/138 (0.7%)
Ptose palpebral leve	1/138 (0.7%)
Hipoplasia da asa nasal	1/138 (0.7%)
Micrognatia discreta	2/138 (1.4%)
Prognatismo discreto	1/138 (0.7%)
Assimetria de orelhas	1/138 (0.7%)
Orelhas proeminentes	5/138 (3.6%)
Anti-hélix simplificado	1/138 (0.7%)
Lóbulo anômalo	1/138 (0.7%)
Prega palmar única	3/138 (2.2%)
Clinodactilia do 5º dígito	4/138 (2.9%)
Genu valgo	1/138 (0.7%)

Tabela 16: Frequência das anomalias maiores presentes no grupo de pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica de etiologia genética (138 pacientes)

Anomalias maiores	Frequência (%)
Assimetria facial	1/138 (0.7%)
Hipertelorismo ocular	1/138 (0.7%)
Estrabismo	3/138 (2.2%)
Fissura de palato	1/138 (0.7%)

4.1.1.1 Pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica de etiologia genética com transmissão autossômica dominante

Em uma família portadora de perda auditiva com padrão de herança autossômico dominante causada por um gene com penetrância completa, onde vários membros sejam afetados, a identificação do modelo de transmissão é relativamente fácil se a árvore genealógica, ou heredograma, for informativa. Os traços dominantes são expressados quando um único gene anormal está presente e, em perda auditiva com herança autossômica dominante clássica, um indivíduo pode ser afetado em decorrência de uma mutação nova ou por ter herdado um gene deletério. Neste último caso, em um heredograma, um dos genitores é afetado e, por sua vez, também tem um genitor afetado e, assim por diante até onde o distúrbio possa ser localizado ou até a ocorrência de uma mutação original.

Na presente casuística, modelo de herança autossômico dominante foi observado em 31 pacientes examinados, pertencentes a 29 famílias. Destes pacientes, 11 eram do sexo masculino e 20 do feminino (Tabela 11). Encontrou-se maior frequência de perda auditiva pós-linguística (83.9%) e predominância do tipo neurosensorial, sendo apenas um paciente portador de deficiência auditiva mista. Curva audiométrica assimétrica, perda auditiva bilateral e não progressiva foram as mais frequentes (Tabela 11 e 12). Os dados referentes à evolução da perda auditiva, muito provavelmente, não representem um valor real, uma vez que as informações foram obtidas através dos pais, em avaliação única. Controles audiométricos periódicos poderiam mostrar resultado diferente. Os graus da deficiência auditiva, neste grupo, variaram desde leve até profunda, sendo de severa a profunda a mais frequente (18.3%), seguida de leve a severa (16.6%) (Tabela 13).

Recorrência da deficiência auditiva estava presente em 27 famílias. Destas, 18 apresentaram, pelo menos, um dos genitores afetado, evidenciando a presença de um gene com caráter tipicamente dominante (casos 1 a 20). Em 9 famílias (casos 21 a 29), observou-se vários indivíduos afetados além do propósito; porém, alguns heredogramas mostraram “salto” aparente de gerações, sugerindo presença de gene dominante com penetrância incompleta. Caso isolado, em prole grande, foi observado em duas famílias (casos 30 e 31).

No tipo de perda auditiva neurosensorial dominante, existem subtipos, os quais são diferenciados pela média do tempo de início da deficiência e configuração do audiograma. Os subtipos são: deficiência auditiva neurosensorial

dominante para baixa frequência, deficiência auditiva neurossensorial dominante para média frequência e deficiência auditiva neurossensorial progressiva dominante para alta frequência (Konigsmark e Gorlin, 1976). Esta última, provavelmente, seja a mesma condição clínica descrita por Gorlin et al (1995), a qual denominou-se deficiência auditiva neurossensorial progressiva dominante, onde ocorrem perdas em frequências altas. Ainda de acordo com Konigsmark e Gorlin (1976), a maioria das perdas auditivas não sindrômicas progressivas pós-linguísticas são autossômicas dominantes. O tempo de início, o tipo de audiograma e o grau da progressão são, usualmente, bem estabelecidos e auxiliam na diferenciação entre os vários tipos.

Dados quanto ao tipo, grau, lateralidade, simetria da curva audiométrica e início da perda auditiva encontrados nos pacientes com deficiência auditiva deste grupo foram compatíveis com dados da literatura, embora na sua maioria, a perda auditiva seja progressiva (Guilford et al, 1994; van Laer et al, 1999).

As particularidades dos pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica de transmissão autossômica dominante foram descritas e discutidas a seguir.

Caso 1 (RG 89.512-1; Figura 13 – II-2), sexo masculino, 66 anos de idade, filho de pais não consangüíneos, cuja mãe apresentou perda auditiva a partir dos 55 anos de idade, é portador de deficiência auditiva neurossensorial, não progressiva, severa a profunda à direita e leve a severa à esquerda, bilateral, assimétrica e pós-linguística (observada aos 46 anos de idade). A análise da curva audiométrica mostrou, à direita, queda mais acentuada em 4000 Hz, na intensidade 115 dB e à esquerda, curva descendente com queda mais acentuada em 8000 Hz, entre 85 e 95 dB (Fig. 14). Não há referências sobre intercorrências pré, peri e pós-natais. O paciente tem dois filhos (III-1 e III-2), com idades de 40 e 38 anos, os quais não haviam tido queixa de perda auditiva até a ocasião da avaliação.

Figura 13: Heredograma do caso 1

Figura 14: Audiograma do caso 1

Caso 2 (RG 89.012-2; Figura 15 – II-5), sexo feminino, com 84 anos de idade, filha de pais não consanguíneos, cujo pai era portador de deficiência auditiva de início tardio, apresentou perda auditiva neurossensorial, não progressiva, leve a severa, bilateral, assimétrica e pós-linguística. A análise do audiograma mostrou, para ambas as orelhas, curva descendente com queda mais acentuada em 6000 Hz, entre as intensidades 70 e 80 dB (Figura 16). Intercorrências pré, peri e pós-natais não foram referidas. Segundo informações, além do pai (I-1), a paciente tinha mais duas irmãs falecidas (II-2 e II-3) com características similares em relação à perda auditiva. A paciente não teve filhos e, até o momento, seus sobrinhos não apresentaram queixas auditivas.

Figura 15: Heredograma do caso 2

Figura 16: Audiograma do caso 2

Nos casos 1 e 2, pelas respectivas anamnese e análise dos heredogramas (Figuras 13 e 15), tratam-se de dois casos de deficiência auditiva, com início tardio, de caráter dominante. Três possibilidades devem ser consideradas e discutidas: presbiacusia, doença de Ménière e otosclerose. A presbiacusia, embora tenha particularidades como acometimento de idosos, início tardio e bilateral, características estas encontradas nos pacientes em questão, sua etiologia não é considerada genética por grande parte dos autores (Russo e Santos, 1993, Gorlin et al, 1995). A história familiar dos casos 1 e 2 fala contra esta possibilidade diagnóstica. A doença de Ménière tem início em torno de 20 a 60 anos de idade, com presença de zumbido, seguido ou acompanhado por episódios recorrentes de vertigem e vômito. A perda auditiva é uni ou bilateral, geralmente progressiva, com grau de leve a severo e assimétrico. Cerca de 85% dos casos são esporádicos, porém transmissão autossômica dominante e recessiva foram descritas (Gorlin et al, 1995). Embora ambos os casos em estudo apresentem perda auditiva neurosensorial bilateral com padrão autossômico dominante, história de vertigens e vômitos e progressão da perda auditiva não foram relatadas. E, finalmente, a otosclerose, considerada uma das causas mais frequentes de perda auditiva no adulto é, geralmente, bilateral; porém, tipo condutivo e perda auditiva progressiva, descritas neste quadro, não estão presentes nos pacientes em discussão. A análise do audiograma do caso 1 (Figura 14) mostrou-se compatível com perda auditiva neurosensorial dominante de alta frequência, descrita por Higashi (1988), somente em relação à orelha esquerda. À direita, a configuração do audiograma se mostrou

linear com importante entalhe em 4000 Hz. Já para o caso 2, a configuração do audiograma (Figura 16) mostrou-se compatível para ambas as orelhas. Considerando o heredograma e a configuração do audiograma, mesmo não sendo totalmente compatível com o caso 1, conclui-se que se trata de perda auditiva neurossensorial dominante para alta frequência e, portanto, risco de 50% de recorrência para os descendentes dos afetados.

Caso 3 (RG 80.970-5; Figura 17 – III-4), sexo feminino, 23 anos de idade, filha de casal não consanguíneo, cujo pai é afetado, apresentou deficiência auditiva neurossensorial, não progressiva, leve a severa à direita e leve a profunda à esquerda, assimétrica e pós-linguística. A análise do audiograma mostrou, à direita, queda mais acentuada nas frequências 1000, 2000, 3000 e 4000 Hz, entre 80 e 95 dB e à esquerda, queda mais acentuada nas frequências 1000, 2000 e 3000 Hz, entre 80 e 100 dB (Figura 18). Intercorrências pré, peri e pós-natais não foram relatadas. Na família da paciente, além do pai (II-3), outros indivíduos portadores de deficiência auditiva (I-1, II-2 e III-5) foram encontrados.

Figura 17: Heredograma do caso 3

Figura 18: Audiograma do caso 3

Analisando-se o heredograma (Figura 17) do presente caso, observa-se evidente presença de um gene autossômico dominante, abrangendo três gerações, com quatro indivíduos, além da propósita, portadores de deficiência auditiva. Embora não se tenha maiores informações sobre as características da perda auditiva de cada um deles, é provável que se trate de um mesmo gene, determinando deficiência auditiva pós-lingüística. De acordo com o audiograma (Figura 18), a curva é compatível com deficiência auditiva autossômica dominante para médias frequências (curva em U), descrita por Liu e Xu (1994) e Gorlin et al (1995).

Caso 4 (RG 89.910-0; Figura 19 – IV-2), sexo feminino, 7 anos de idade, filha de casal não consanguíneo, cuja mãe é afetada, apresentou deficiência auditiva neurossensorial, não progressiva, moderada a severa bilateral, assimétrica e pós-linguística. A análise do audiograma mostrou, para ambas as orelhas, queda em 2000 Hz, porém entre as intensidades 85 e 95 dB para a orelha direita e entre 70 e 80 dB para a orelha esquerda (Figura 20). Há referência de aspiração de líquido amniótico e convulsão aos dois dias de vida, permanecendo internada por dez dias. Há relato sobre o uso de medicamentos no período de internação, porém sem referência de nomes. Nesta família, quatro gerações (I-2, I-3, II-4, II-5, II-6, II-7) foram afetadas.

Figura 19: Heredograma do caso 4

Figura 20: Audiograma do caso 4

O heredograma (Figura 19) da família da presente paciente mostra recorrência típica de herança autossômica dominante, abrangendo quatro gerações de uma deficiência auditiva de início pós-lingüístico. Embora a propósita tivesse passado por intercorrências nos dois primeiros dias de vida, muito provavelmente esse fato não foi significativo quanto à etiologia da deficiência auditiva, uma vez que sua perda auditiva tenha sido notada a partir dos quatro anos de idade. Pelo fato de existirem, segundo informações, perdas auditivas de graus e lateralidade variados (I-2, I-3, II-4, II-5, II-6 e II-7 com perda auditiva leve e III-11 com perda auditiva unilateral à esquerda), deve-se pensar na possibilidade de ter sido determinada por um gene com penetrância completa e expressividade variável. A avaliação audiométrica (Figura 20) mostrou queda na frequência 2000 Hz, sugerindo perda auditiva neurosensorial dominante para médias frequências, descrita por Gorlin et al (1995), apesar da configuração da curva audiométrica não ter sido compatível com o modelo descrito por estes mesmos autores.

Caso 5 (RG 81.044-4; Figura 21 – II-6), sexo feminino , 42 anos de idade, filha de pais não consangüíneos, cuja mãe é afetada, apresentou deficiência auditiva neurossensorial, progressiva, moderada a severa à direita e moderada à esquerda, assimétrica e pós-linguística. A análise do audiograma mostrou, à direita, curva com queda em 6000 Hz, entre as intensidades 70 e 80 dB e à esquerda, queda em 4000 Hz entre 65 e 75 dB (Figura 22). Relato sobre intercorrências pré, peri e pós-natais não foi mencionado. A propósita apresenta, além da mãe (I-2), um irmão (II-4) e uma irmã (II-5) portadores de deficiência auditiva.

Figura 21: Heredograma do caso 5

Figura 22: Audiograma do caso 5

A perda auditiva, neste caso, foi observada em quatro indivíduos, incluindo a propósita. Segundo informações, os irmãos (Figura 21; II-4 e II-5) apresentam deficiência auditiva com as mesmas características da paciente (moderada a severa); porém, a mãe (I-2) apresenta perda auditiva de grau mais leve. Existe a possibilidade de, neste caso, o gene ter se expressado de forma variável, mostrando mudanças em sua função auditiva. Pelo audiograma (Figura 22), observa-se quedas nas frequências altas, porém, as demais frequências também são comprometidas. Se se considerar somente o fato de apresentar queda em alta frequência, acredita-se que se trate de uma perda auditiva neurossensorial dominante para alta frequência, descrita por Konigsmark e Gorlin (1976) e Gorlin et al (1995).

Caso 6 (RG 89.366-8; Figura 23 – IV-9), sexo feminino, 12 anos de idade, filha de casal não consanguíneo, cujo pai é afetado, apresentou deficiência auditiva neurossensorial, não progressiva, leve a moderada à direita e leve à esquerda, assimétrica e pós-linguística. A análise do audiograma mostrou, à direita, curva com queda na frequência 8000 Hz, entre as intensidades 50 e 60 dB e à esquerda, queda em 3000 Hz, entre 35 e 45 dB (Figura 24). Não houve referências quanto às intercorrências pré, peri e pós-natais. Nesta família houve envolvimento de quatro gerações com outros indivíduos portadores de deficiência auditiva (I-1, II-1, II-1, III-2 III-3, III-4, III-5, III-7, IV-7 e IV-8).

Figura 23: Heredograma do caso 6

Figura 24: Audiograma do caso 6

Relato de que os dez membros (Figura 23), excluindo a propósita (IV-9), tiveram diferentes graus de deficiência auditiva sugere a presença de um gene com expressividade variável. Analisando-se a configuração do audiograma (Figura 24) do presente caso, observou-se compatibilidade da curva da orelha direita com a curva descrita por Liu e Xu (1994), caracterizada como curva com suave inclinação e citada como de deficiência auditiva autossômica dominante.

Caso 7 (RG 90.378-7; Figura 25 – III-5), sexo feminino, 52 anos de idade, filha de casal não consanguíneo, cujo pai era afetado, apresentou deficiência auditiva neurossensorial, não progressiva, leve a profunda à direita e moderada a profunda à esquerda, assimétrica e pós-linguístico. A análise do audiograma mostrou, à direita, curva descendente com queda mais acentuada na frequência de 4000 Hz, em 110 dB e à esquerda, curva descendente com queda mais acentuada na frequência 6000 Hz, entre as intensidades 95 e 105 dB (Figura 26). Não houve menção sobre intercorrências pré, peri e pós-natais. Além da propósita e do pai (II-24), um irmão (III-7) e uma sobrinha (IV-15) apresentaram deficiência auditiva.

Figura 25: Heredograma do caso 7

Figura 26: Audiograma do caso 7

Três gerações com quatro indivíduos afetados, incluindo a paciente, foram observados nesta família (Figura 25). Presença de um gene autossômico dominante é evidente. Maiores informações sobre características da perda auditiva dos demais indivíduos afetados não foram obtidos. Embora a perda auditiva da propósita não seja progressiva, a configuração do audiograma (Figura 26) mostrou compatibilidade com perda auditiva neurossensorial dominante em altas frequências (Higashi, 1988).

Caso 8 (RG 92.484-9; Figura 27 – IV-8), sexo masculino, 15 anos de idade, filho de casal não consanguíneo, cujo pai é afetado, apresentou deficiência auditiva neurossensorial, não progressiva, leve a severa bilateral, simétrica e pós-linguística. A análise do audiograma mostrou, em ambas as orelhas, curva com queda nas frequências 1000 a 8000 Hz, entre as intensidades 40 e 80 dB (Figura 28). Referências sobre intercorrências pré, peri e pós-natais não foram mencionadas. Outros indivíduos, tanto na família paterna, quanto materna, apresentaram perda auditiva (I-1, II-2, II-8, II-9, III-1, III-2, III-3 e III-9).

Figura 27: Heredograma do caso 8

Figura 28: Audiograma do caso 8

Este caso faz parte de uma família com vários outros indivíduos afetados, tanto do lado paterno quanto materno. É provável que o gene responsável pela perda auditiva do propósito tenha origem paterna, pois o pai é afetado, enquanto que a mãe, não. O heredograma (Figura 27) sugere a possibilidade deste gene ter uma penetrância reduzida, uma vez que casais não afetados tiveram filhos afetados (I-1; I-3, I-4). Em relação à curva audiométrica (Figura 28), considerando-se que ocorrem quedas mais acentuadas em altas frequências, pôde-se concluir que, embora não progressiva, seja uma perda auditiva neurossensorial dominante em altas frequências (Higashi, 1988). Liu e Xu (1994) descrevem este tipo de curva tanto para herança autossômica dominante quanto recessiva. O heredograma pôde excluir esta última.

Caso 9 (RG 92.375-3; Figura 29 – III-1), sexo feminino, 4 anos e 8 meses de idade, filha de casal não consanguíneo, cujo pai é afetado (II-8), apresentou deficiência auditiva neurossensorial, não progressiva, leve a moderada à direita e moderada à esquerda, assimétrica e pós-linguística. A análise do audiograma mostrou, à direita, curva com queda mais acentuada em 6000 Hz e 8000 Hz entre as intensidades 60 e 70 dB e à esquerda, curva sem variações significativas com quedas nas frequências 4000 e 8000 Hz (Figura 30). Não houve menção sobre intercorrências pré, peri e pós-natais. Não houve outros casos de deficiência auditiva na família.

Figura 29: Heredograma do caso 9

Figura 30: Audiograma do caso 9

A propósita apresenta pai (Figura 29, II-8) portador de perda auditiva (sem informações sobre as características da deficiência). A configuração da curva audiométrica (Figura 30) da orelha direita da propósita mostrou quedas em altas frequências, embora não progressiva. Existe discreta semelhança entre a curva audiométrica da propósita com a curva descrita por Higashi (1988) como de perda auditiva neurossensorial dominante para altas frequências. Por outro lado, Liu e Xu (1994) descrevem uma curva de suave inclinação, caracterizada como de herança autossômica dominante, semelhante à configuração da curva audiométrica apresentada pela presente paciente.

Caso 10 (RG 92.389-3; Figura 31 – III-4), sexo feminino, 49 anos, filha de casal não consanguíneo, cuja mãe era afetada, apresentou deficiência auditiva neurossensorial, progressiva, leve a severa bilateral, assimétrica e pós-linguística. A análise do audiograma mostrou, à direita, curva descendente com quedas mais acentuadas nas frequências 4000, 6000 e 8000 Hz, entre as intensidades 70 e 90 dB e à esquerda, curva descendente, mantendo-se estável nas frequências 4000, 6000 e 8000 Hz (Figura 32). Não houve intercorrências pré, peri e pós-natais. Além da propósita e da mãe (II-2), foram relatados dois irmãos(III-2 e III-6), duas irmãs (III-5 e III-8) e quatro sobrinhos(IV-6, IV-8, IV-10 e IV-15) com perda auditiva.

Figura 31: Heredograma do caso 10

○ Orelha direita X Orelha esquerda

Figura 32: Audiograma do caso 10

Trata-se de um caso típico de deficiência auditiva de transmissão autossômica dominante, com dez indivíduos afetados, abrangendo três gerações (Figura 31). Embora não tenha sido possível se obter maiores informações a respeito das características da deficiência auditiva dos demais membros da família, a análise da configuração da curva audiométrica da propósita (Figura 32) reforçou as informações contidas no heredograma sobre a presença de um gene autossômico dominante, uma vez que Higashi (1988) descreveu perda auditiva neurosensorial dominante para altas frequências e Liu e Xu (1994) relataram curva com inclinação abrupta, caracterizando herança autossômica dominante.

Caso 11 (RG 90.291-8; Figura 33 – III-1), sexo masculino, 6 anos e 11 meses de idade, filho de casal não consanguíneo, cujo pai é afetado, apresentou deficiência auditiva neurossensorial, não progressiva, leve a moderada bilateral, simétrica e pós-linguística. A análise do audiograma mostrou, em ambas as orelhas, curva descendente com queda em 6000 e 8000Hz, entre as intensidades 50 e 65 dB (Figura 34). Intercorrências pré, peri e pós-natais não foram referidas. Heredograma da família mostra duas gerações com indivíduos afetados (Figura 33).

Figura 33: Heredograma do caso 11

Figura 34: Audiograma do caso 11

O propósito tem pai (II-5) igualmente afetado como mostra o heredograma (Figura 33). A configuração da curva audiométrica (Figura 34) mostra semelhanças com dados da literatura, onde perda auditiva neurossensorial para altas frequências e curva com inclinação suave são mencionadas como de perda auditiva autossômica dominante (Higashi, 1988, Liu e Xu, 1994, Gorlin et al, 1995).

Caso 12 (RG 92.396-6; Figura 35 – III-2), sexo feminino, 48 anos de idade, filha de casal não consanguíneo, cujo pai é afetado, apresentou deficiência auditiva neurossensorial, não progressiva, leve a moderada à direita e moderada à esquerda, assimétrica e pós-linguística. A análise do audiograma mostrou, à direita, entalhe na frequência 6000 Hz, entre as intensidades 65 e 75 dB e à esquerda, curva sem variações significativas (Figura 36). Citações sobre intercorrências pré, peri e pós-natais não foram feitas. Além da propósita e do pai (II-1), existem outros indivíduos afetados na família, abrangendo quatro gerações (Figura 35).

Figura 35: Heredograma do caso 12

Figura 36: Audiograma do caso 12

Neste caso, observa-se, nitidamente, pelo heredograma (Figura 35), a presença de um gene autossômico dominante, abrangendo quatro gerações. Graus variados e épocas diferentes de início da deficiência auditiva foram encontrados nesta família. A análise da configuração da curva audiométrica (Figura 36) mostrou curva quase plana com entalhe em frequência alta (6000 Hz) e não conclusiva, uma vez que foge aos padrões descritos na literatura (Higashi, 1988, Liu e Xu, 1994, Gorlin et al, 1995). Por outro lado, a história familiar não deixa dúvidas quanto ao modelo de herança genética.

A propósita apresenta pai (Figura 37, II-10) igualmente afetado e avó materna (I-2) com deficiência auditiva de características desconhecidas. A configuração da curva audiométrica (Figura 38) mostra queda abrupta, principalmente nas frequências médias e altas, discordantes com dados da literatura (Higashi, 1988, Liu e Xu, 1994 e Gorlin et al, 1995). No entanto, deficiência auditiva do tipo neurossensorial unilateral, presente na paciente em questão, foi descrita por Gorlin et al (1995) como autossômica dominante.

Caso 14 (RG 82.172-1; Figura 39 –III-5), sexo feminino, 30 anos de idade, filha de casal não consanguíneo, cuja mãe é afetada (II-2), apresentou deficiência auditiva neurossensorial, não progressiva, profunda à direita e severa a profunda à esquerda, simétrica e pós-linguística. Não houve menção sobre intercorrências pré, peri e pós-natal. A análise do audiograma mostrou, em ambas as orelhas, curva com quedas em 250, 500 e 1000 Hz, entre as intensidades 80 e 120 dB, e ausência de respostas nas demais frequências (Figura 40). Não houve menção sobre intercorrências pré, peri e pós-natais. Outros indivíduos afetados estão presentes nesta família, abrangendo três gerações (Figura 39).

Figura 39: Heredograma do caso 14

○ Orelha direita X Orelha esquerda

Figura 40: Audiograma do caso 14

Caso 15 (RG 80.003-1; Figura 41 – III-4), sexo feminino, 28 anos de idade, filha de casal não consanguíneo, cujo pai é afetado (II-7), apresentou deficiência auditiva neurosensorial, não progressiva, moderada a profunda bilateral, simétrica e pós-linguística. A análise do audiograma mostrou, em ambas as orelhas, curva com queda nas frequências de 250, 500 e 1000 Hz, entre as intensidades 60 e 115 dB, e ausência de resposta nas demais frequências (Figura 42). Intercorrências pré, peri e pós-natais não foram mencionadas. Além do pai (II-7), a propósita apresenta um tio paterno (II-6) e uma sobrinha (III-1) portadores de deficiência auditiva.

Figura 41: Heredograma do caso 15

Figura 42: Audiograma do caso 15

Nos casos 14 e 15, os heredogramas (Figuras 39 e 41) sugerem a presença de um gene autossômico dominante com penetrância completa. No caso 14, nove indivíduos (incluindo a propósita), abrangendo três gerações, eram afetados (Figura 39). No caso 15, outros 3 afetados em duas gerações foram relatados (Figura 41). Em ambas as famílias, não se obteve informações precisas sobre as características da perda auditiva de cada indivíduo afetado. As configurações da curva audiométrica, de ambos os casos (Figuras 40 e 42), mostram queda nas frequências médias e ausência de respostas nas frequências altas, dados estes não conclusivos, considerando os trabalhos de Higashi (1988), Liu e Xu (1994) e Gorlin et al (1995). No entanto, a história familiar de cada caso não deixa dúvidas quanto ao modelo de herança genética.

Caso 16 (RG 90.384-1; Figura 43 – IV-2), sexo masculino, 8 anos e 10 meses de idade, filho de casal não consanguíneo, cuja mãe é afetada (III-2), apresentou deficiência auditiva mista, não progressiva, leve a severa bilateral, simétrica e pós-linguística. A análise do audiograma mostrou, em ambas as orelhas, curva descendente com queda mais acentuada em 8000 Hz, entre as intensidades 75 e 90 dB (Figura 44). Há referência de otites recorrentes desde os 4 anos de idade. Intercorrências pré e peri-natais não foram mencionadas. Outros nove indivíduos, além do propósito e da mãe, apresentaram perda auditiva, abrangendo quatro gerações (Figura 43).

Figura 43: Heredograma do caso 16

Figura 44: Audiograma do caso 16

Trata-se de uma família com onze indivíduos afetados, distribuídos em quatro gerações (Figura 43). Neste caso, observando-se a recorrência vertical, fica evidente a presença marcante de um gene autossômico dominante, com penetrância completa, embora não se tenha informações precisas sobre as características da perda auditiva dos demais membros da família. Este é o único caso, de toda a casuística, a apresentar uma perda auditiva do tipo misto, ou seja, a presença do tipo neurosensorial e condutivo. É possível que o componente condutivo esteja presente, devido aos antecedentes de otites recorrentes. Muito provavelmente, este quadro interferiu durante a avaliação audiométrica e, se não o fosse, o propósito apresentaria somente uma perda auditiva neurosensorial. A configuração da curva audiométrica do paciente em questão (Figura 44) é favorável àquelas citadas na literatura, pois trata-se de uma curva com quedas mais acentuadas nas altas frequências (embora não progressiva), caracterizando uma perda auditiva neurosensorial dominante para altas frequências (Higashi, 1988); e uma curva com inclinação abrupta (Liu e Xu, 1994), característica de autossômica dominante.

Caso 17 (RG 90.344-2; Figura 45 – III-7), sexo feminino, 31 anos de idade, filha de casal normal e não consanguíneo, apresentou perda auditiva neurossensorial, não progressiva, severa a profunda à direita e moderada a severa à esquerda, assimétrica e pós-linguística. A análise do audiograma mostrou, à direita, limiar na intensidade 90 dB, na frequência 250 Hz e ausência de respostas nas demais frequências e, à esquerda, queda na frequência de 6000 e 8000 Hz entre 60 e 80 dB (Figura 46). Não houve relatos sobre intercorrências pré, peri e pós-natais. Perda auditiva moderada a severa à direita e moderada a profunda à esquerda foi diagnosticada na V-1 (filha da propósita) e perda auditiva leve foi referida no III-10 (suposto pai de V-1).

Figura 45: Heredograma do caso 17

○ Orelha direita X Orelha esquerda

Figura 46: Audiograma do caso 17

A propósita (Figura 45, III-7) e o suposto pai de sua filha (III-10), primos em primeiro grau, apresentam diferentes situações clínicas em relação à deficiência auditiva. A princípio, em ambos, a deficiência auditiva seria determinada por gene autossômico dominante, uma vez que se trata de casos isolados de prole grande. Esta possibilidade é reforçada pelo fato de V-1, filha de III-7, ser igualmente afetada e, neste caso, a consangüinidade parental seria fortuita. Desta forma, a paciente em questão seria portadora de um gene autossômico dominante, produto de uma mutação nova, com risco alto de transmissão para seus descendentes. A configuração da curva audiométrica (Figura 46), neste caso, não foi conclusiva considerando os padrões citados na literatura.

Caso 18 (RG 93.727-4; Figura 47 – III-1), sexo feminino, 13 anos de idade, filha de casal não consanguíneo, cujo pai é afetado (II-17), apresentou deficiência auditiva neurossensorial, não progressiva, leve a moderada bilateral, assimétrica e pós-linguística. Não houve referências sobre intercorrências pré, peri e pós-natais. A análise do audiograma mostrou, à direita, curva com queda nas frequências 3000 e 4000 Hz, entre as intensidades 65 e 75 dB e à esquerda, queda em 6000 Hz, entre 70 e 80 dB (Figura 48). O pai da propósita apresenta perda auditiva neurossensorial não progressiva, leve a moderada bilateral, assimétrica e pós-linguística, com queda mais acentuada nas frequências 4000, 6000 e 8000 Hz, entre as intensidades 25 e 60 dB, na orelha direita e queda mais acentuada em 3000, 4000 e 6000 Hz, entre 20 e 60 dB, na orelha esquerda (Fig. 53). Além do pai, a paciente apresenta duas irmãs (III-2 e III-3) portadoras de deficiência auditiva, as quais fazem parte desta casuística.

Figura 47: Heredograma do caso 18

Figura 48: Audiograma do caso 18

Caso 19 (RG 93.728-2; Figura 49 – III-2), sexo feminino, 7 anos e 9 meses de idade, filha de casal não consanguíneo, irmã do caso 18 (III-1), apresentou deficiência auditiva neurossensorial, não progressiva, moderada a severa bilateral, assimétrica e pós-linguístico. A análise do audiograma mostrou curva, à direita, queda na frequência 6000 Hz, entre as intensidades 75 e 85 dB e à esquerda, queda em 8000 Hz, entre 70 e 80 dB (Figura 50). Vários episódios de ameaças de aborto, a partir do segundo mês gestacional, foram relatados. O heredograma mostra a recorrência familiar mencionada (Figura 49).

Figura 49: Heredograma do caso 19

Figura 50: Audiograma do caso 19

Caso 20 (RG 94.129-8; Figura 51 – III-3), sexo feminino, 3 anos e 6 meses de idade, filha de casal não consanguíneo, irmã do caso 18 (III-1) e 19 (III-2), apresentou deficiência auditiva neurossensorial, não progressiva, moderada bilateral, assimétrica e pós-linguística. Não foi possível concluir a análise do audiograma, devido ao fato de não terem sido testadas as frequências 3000, 6000 e 8000 Hz (Figura 52). Intercorrências pré, peri e pós-natais relevantes não foram mencionadas.

Figura 51: Heredograma do caso 20

Figura 52: Audiograma do caso 20

Figura 53: Audiograma do pai dos casos 18, 19 e 20

Observando-se os heredogramas (Figuras 47, 49 e 51), fica evidente a presença de um gene autossômico dominante com penetrância completa. Na literatura, como já mencionado, três subtipos de deficiência auditiva neurosensorial dominante são encontrados: para baixa, média e alta frequência (Konigsmark e Gorlin, 1976; Higashi, 1988; Gorlin et al, 1995). Curvas do tipo inclinação abrupta, inclinação suave, plana, curva em U e ascendente são citadas, na literatura, como exemplos de traçados observados em avaliações audiométricas de pacientes portadores de deficiência auditiva com transmissão autossômica dominante (Higashi, 1988 e Liu e Xu, 1994). Usualmente, os genes podem se comportar de modo mais ou menos uniforme dentro das famílias. No entanto, é comum que, na maioria das vezes, independente da frequência inicial, a progressão da doença acabe invadindo outras frequências. Na presente família, o comportamento gênico difere daquelas encontradas na literatura (Higashi, 1988), pois o pai tem um tipo clássico, não progressivo, de deficiência auditiva para altas frequências (Figura 53) e, embora as

filhas tenham perda maior em altas frequências (Figuras 48, 50 e 52), as demais também são comprometidas.

Caso 21 (RG 90.505-4; Figura 54 – II-17), sexo masculino, 31 anos, filho de casal normal e não consanguíneo, apresentou perda auditiva neurossensorial, não progressiva, moderada a severa à direita e leve a moderada à esquerda, assimétrica e pré-linguística. A análise do audiograma mostrou, em ambas as orelhas, curva em U com queda mais acentuada nas frequências 2000, 3000 e 4000 Hz, entre as intensidades 75 e 85 dB, na orelha direita e queda mais acentuada em 2000 Hz, entre 65 e 75 Hz, na orelha esquerda (Figura 55). Intercorrências pré, peri e pós-natais não foram mencionadas. Uma tia materna (I-3), uma irmã (II-16), e um sobrinho (III-4) com perda auditiva foram referidos. Não se tem informações sobre avós maternos.

Figura 54: Heredograma do caso 21

Figura 55: Audiograma do caso 21

Caso 22 (RG 83.155-7; Figura 56 – III-6), sexo masculino, 26 anos de idade, filho de pais normais e não consangüíneos, apresentou perda auditiva neurossensorial, não progressiva, moderada unilateral esquerda, assimétrica e pós-linguística. A análise do audiograma mostrou curva com queda mais acentuada nas frequências 2000 e 6000 Hz, entre as intensidades 65 e 75 dB (Figura 57). Não houve relato sobre intercorrências pré, peri e pós-natais. Além do propósito, houve referência de uma irmã (III-4), um irmão (III-5) e um sobrinho (IV-3) (pais normais) portadores de deficiência auditiva. Informações sobre avós maternos e paternos foram ausentes.

Figura 56: Heredograma do caso 22

Figura 57: Audiograma do caso 22

A presença de irmãos afetados, no caso 21 (Figura 54) e caso 22 (Figura 56), sugeriria, a princípio, herança autossômica recessiva; no entanto, o aparecimento de um sobrinho, em ambos os casos, com perda auditiva (filhos de pais normais), avanta a possibilidade da presença de um gene dominante, com penetrância incompleta. Literatura pertinente não revela evidências maiores sobre grau de penetrância dos genes responsáveis pela deficiência auditiva. Stolbova e Valvoda (1985) relataram portadores de genes responsáveis pela perda auditiva neurossensorial progressiva dominante e que apresentavam audição e curva audiométrica normais. A possibilidade de que na família do propósito existam indivíduos portadores normais deve ser considerada. A configuração da curva em U do caso 21 (Figura 55), e da curva plana do caso 22 (Figura 57), conforme descrita por Liu e Xu (1994), são sugestivas de herança autossômica dominante.

Caso 23 (RG 80.179-8; Figura 58 – III-7), sexo feminino, 27 anos de idade, filha de casal normal e não consanguíneo, apresentou deficiência auditiva neurossensorial não progressiva, moderada a profunda à direita e severa a profunda à esquerda, simétrica e pós-linguística. A análise do audiograma mostrou, à direita, curva descendente entre as intensidades 65 e 115 dB e ausência de respostas nas frequências 3000 a 8000 Hz e, à esquerda, curva descendente entre 70 e 120 dB e ausência de respostas em 4000, 6000 e 8000 Hz (Figura 59). Intercorrências pré, peri e pós-natais não foram referidas. Recorrência familiar encontra-se representada abaixo (Figura 58).

Figura 58: Heredograma do caso

Figura 59: Audiograma do caso 23

Caso 24 (RG 80.069-4; Figura 60 – III-9), sexo feminino, 24 anos de idade, irmã do caso 23 (III-7), filha de casal normal e não consanguíneo, apresentou perda auditiva neurossensorial, não progressiva, leve a profunda à direita e moderada a profunda à esquerda, assimétrica e pós-linguística. A análise do audiograma mostrou curva descendente em ambas as orelhas, com queda mais acentuada na frequência 3000 Hz, na intensidade 120 dB e ausência de respostas em 4000, 6000 e 8000 Hz (Figura 61). Relato de catapora aos 3 anos de idade, sem intercorrências pré e peri-natais.

Figura 60: Heredograma do caso 24

Figura 61: Audiograma do caso 24

Os casos 23 (Figura 58, III-7) e 24 (Figura 60, III-9) são irmãs. A existência de genitores normais e “salto” de gerações sugere a presença de um gene autossômico dominante com penetrância incompleta. Embora as pacientes em questão tenham características distintas da perda auditiva e não se tenha informações quanto às características da perda auditiva dos demais afetados, a possibilidade da existência de indivíduos portadores (com audição normal) do gene responsável pela perda auditiva neurosensorial dominante deve ser considerada (Stolbova e Valvoda, 1985). A intercorrência pós-natal (catapora aos 3 anos de idade) mencionada no caso 24 não é fator relevante diante da história familiar. No caso 23, a configuração da curva audiométrica (Figura 59) não mostrou similaridade com as descritas na literatura, embora tivesse apresentado quedas mais acentuadas em altas frequências; enquanto no caso 24, a configuração (Figura 61) mostrou-se compatível com perda auditiva neurosensorial dominante para altas frequências.

Caso 25 (RG 83.567-6; Figura 62 – III-1), sexo feminino, 30 anos de idade, filha de casal normal e não consanguíneo, apresentou deficiência auditiva neurossensorial, não progressiva, leve bilateral, assimétrica e pós-linguística. A análise do audiograma mostrou curva com quedas nas frequências 2000, 3000, 4000 e 6000 Hz (Figura 63). Intercorrências pré, peri e pós-natais foram negadas. Houve relato de outros indivíduos com deficiência auditiva (Figura 62).

Figura 62: Heredograma do caso 25

Figura 63: Audiograma do caso 25

Presença de genitores normais e “salto” de gerações (Figura 62) são favoráveis à herança autossômica dominante com penetrância incompleta. Neste caso, é sugestiva a presença de indivíduos portadores com audição normal (Stolbova e Valvoda, 1985). A configuração da curva audiométrica (Figura 63) mostrou similaridade com aquela compatível com perda auditiva neurosensorial dominante para altas frequências, descrita por Higashi (1988).

Caso 26 (RG 87.606-2; Figura 64 – IV-1), sexo masculino, 15 anos de idade, filho casal normal e não consanguíneo, apresentou deficiência auditiva neurossensorial, não progressiva, severa a profunda à direita e moderada a profunda à esquerda, assimétrica e pré-linguística. A análise do audiograma mostrou, à direita, curva com queda mais acentuada nas frequências 1000, 2000 e 3000 Hz, entre 110 e 115 dB com ausência de respostas em 4000, 6000 e 8000 Hz e à esquerda, queda mais acentuada na frequência 1000 Hz entre 95 e 105 dB, na orelha esquerda (Figura 65). Referências sobre intercorrências pré, peri e pós-natais não estavam presentes. Além do propósito, há relato de perda auditiva em outros cinco indivíduos na família (Figura 64).

Figura 64: Heredograma do caso 26

Figura 65: Audiograma do caso 26

Este caso, envolve uma situação um pouco distinta com a presença de genitores normais, “salto” de gerações (Figura 64) e deficiência auditiva com situações clínicas diferentes, ou seja, segundo informações, somente o propósito (IV-1) e um primo materno (IV-3) foram portadores de deficiência auditiva pré-linguística não progressiva, enquanto os demais apresentaram perda auditiva pós-linguística progressiva. Nesta família, o comportamento gênico não foi uniforme, devendo-se considerar a presença de gene autossômico dominante com penetrância incompleta e expressividade variável. A configuração da curva audiométrica (Figura 65) mostra quedas em todas as frequências, porém mais acentuadas nas frequências médias, compatível com o tipo de perda auditiva neurosensorial dominante para médias frequências.

Caso 27 (RG 80.742-7; Figura 66 – III-19), sexo feminino, 16 anos de idade, filha de casal não consanguíneo, cujo pai é afetado (II-6), apresentou deficiência auditiva neurossensorial, não progressiva, moderada a profunda bilateral, assimétrica e pós-linguística. A análise do audiograma mostrou, à direita, curva descendente com queda na frequência de 6000 Hz, na intensidade 110 dB e, à esquerda, queda em 4000 Hz na intensidade 95 dB e ausência de respostas em 6000 e 8000 Hz (Figura 67). Não houve intercorrências pré, peri e pós-natais. Presença de outros indivíduos com perda auditiva estão representados no heredograma (Figura 66).

Figura 66: Heredograma do caso 27

Figura 67: Audiograma do caso 27

Presença de gene autossômico dominante com penetrância incompleta é uma possibilidade a ser considerada neste caso, uma vez que não houve referências sobre perda auditiva em nenhum dos avós paternos (Figura 66, I-1 e I-2). De acordo com informações, pelo fato do indivíduo II-3 e II-6 serem portadores de perda auditiva profunda, acredita-se que este gene tenha sido transmitido através de antecedentes, dos quais não se teve informações. É muito provável que um dos avós paternos (I-1 ou I-2) seja portador do gene dominante responsável pela perda auditiva neurossensorial sem, no entanto, apresentar queixa auditiva (Stolbova e Valvoda, 1985). A configuração da curva audiométrica (Figura 67) mostra quedas em altas frequências, similar com a descrita por Higashi (1988), caracterizando curva com queda abrupta descrita por Liu e Xu (1994). Estas duas citações falam a favor de perda auditiva neurossensorial dominante.

Caso 28 (RG 88.839-7; Figura 68 – IV-1), sexo masculino, 14 anos de idade, filho de casal não consanguíneo, cuja mãe é afetada (III-10), apresentou deficiência auditiva neurossensorial, não progressiva, severa a profunda bilateral, assimétrica e pré-linguística. A análise do audiograma mostrou, à direita, curva com queda nas frequências 1000 a 6000 Hz, entre as intensidades 110 e 120 dB e ausência de resposta em 8000 Hz e, à esquerda, queda em 1000, 2000 e 3000 Hz, entre 110 e 120 dB e ausência de resposta em 8000 Hz (Figura 69). Intercorrências pré, peri e pós-natais não foram relatadas. Existem outros indivíduos portadores de deficiência auditiva na presente família (Figura 68).

Figura 68: Heredograma do caso 28

Figura 69: Audiograma do caso 28

O comportamento gênico, neste caso, não se mostra uniforme, principalmente no que tange à sua expressividade, pois tanto perda auditiva pré quanto pós-linguística estão presentes nesta família (Figura 68). Se se tomar como base o trabalho de Stolbova e Valvoda (1985), provavelmente, muitos indivíduos seriam portadores do gene responsável pela perda auditiva dominante sem, no entanto, apresentar queixa auditiva. Quedas, principalmente em médias frequências, são mostradas na configuração da curva audiométrica (Figura 69) deste paciente, o qual é favorável ao tipo descrito por Gorlin et al (1995), compatível com perda auditiva neurossensorial dominante. Muito provavelmente, os indivíduos III-20, IV-3 e IV-4, portadores de deficiência auditiva (não especificada) não apresentem o mesmo gene, em função da distância do grau de parentesco.

Caso 29 (RG 90.470-8; Figura 70 – III-7), sexo masculino, 15 anos de idade, filho de casal normal e não consanguíneo, apresentou deficiência auditiva neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, simétrica e pós-linguística. A análise do audiograma mostrou curvas entre as intensidades 75 e 100 dB (Figura 71). Não houve referências quanto às intercorrências pré, peri e pós-natais. Outros membros afetados na família estão representados no heredograma (Figura 70).

Figura 70: Heredograma do caso 29

Figura 71: Audiograma do caso 29

Pais normais e parentes próximos (Figura 70) com perda auditiva sugeriram a possibilidade da presença de um gene autossômico dominante com penetrância incompleta. Embora informações quanto às características da perda auditiva dos demais afetados não sejam muito similares (perda auditiva leve ou moderada), a possibilidade da existência de indivíduos com audição normal e portadores do gene responsável pela perda auditiva neurosensorial dominante com expressividade variável, deve ser considerada (Stolbova e Valvoda, 1985). Neste caso, a configuração da curva audiométrica (Figura 71) não acrescentou informações, visto que mostrou curvas irregulares, sem similaridades com a literatura.

Caso 30 (RG 91.283-2; Figura 72 – II-1), sexo masculino, 29 anos de idade, filho de casal normal e não consanguíneo, apresentou deficiência auditiva neurosensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, simétrica e pré-lingüístico. A análise do audiograma mostrou, em ambas as orelhas, curva descendente entre as intensidades 70 e 120 dB, com queda acentuada na frequência 1000 Hz e ausência de respostas em 6000 e 8000 Hz (Figura 73). Intercorrências pré, peri e pós-natais não foram mencionadas. O paciente em questão é o único caso de uma prole de nove filhos (Figura 72).

Figura 72: Heredograma do caso 30

Figura 73: Audiograma do caso 30

Caso 31 (RG 92.640-0; Figura 74 – III-7), sexo masculino, 11 anos de idade, filho de casal normal e não consanguíneo, apresentou deficiência auditiva neurossensorial, não progressiva, profunda bilateral, simétrica e pré-lingüística. A análise do audiograma mostrou, à direita, curva entre as intensidades 100 e 120 dB e ausência de respostas nas frequências 250, 3000, 4000, 6000 e 8000 Hz e, à esquerda, curva entre as intensidades 95 e 120 dB e ausência de respostas nas frequências 3000, 4000, 6000 e 8000 Hz (Figura 75). Não houve referências quanto à intercorrências pré, peri e pós-natais. Trata-se de um caso isolado entre oito irmãos (Figura 74).

Figura 74: Heredograma do caso 31

Figura 75: Audiograma do caso 31

Os casos 30 e 31 apresentaram perda auditiva grave e pré-lingüística, usualmente encontrados em portadores de deficiência auditiva de etiologia autossômica recessiva. Porém, o fato de ambos serem os únicos afetados, pertencentes a prole grande (Figuras 72 e 74) e influências ambientais estarem descartadas, sugeriu fortemente a possibilidade de tratar-se de um gene dominante, decorrente de mutação nova. As configurações da curva audiométrica (Figuras 73 e 75) não foram informativas, uma vez que nenhuma delas mostrou similaridade com as descritas na literatura.

4.1.1.2 Pacientes portadores de deficiência auditiva não síndrômica de etiologia genética com transmissão autossômica recessiva

De um modo geral, as doenças autossômicas recessivas são menos comuns do que as autossômicas dominantes, compreendendo um terço dos fenótipos mendelianos identificados (Thompson et al, 1993). O mesmo não acontece, quando se refere à deficiência auditiva, onde a frequência de indivíduos com perda auditiva não síndrômica autossômica recessiva é maior do que a frequência encontrada para autossômica dominante (47% a 80% para autossômica recessiva e 10 a 30% para autossômica dominante) (Cohen e Gorlin, 1995).

Na presente casuística, modelo de herança autossômico recessivo foi observado em 33 pacientes (pertencentes a 26 famílias), onde ausência de influências ambientais descartou etiologia não genética e audição normal dos pais, avós e outros parentes (que não irmãos) excluiu a possibilidade de herança autossômica dominante. O fato de meninos e meninas serem igualmente afetados, descartou a possibilidade de um padrão recessivo ligado ao X. Por outro lado, a presença de irmãos afetados e/ou consanguinidade parental é compatível com padrão autossômico recessivo.

Os dados condizentes aos pacientes portadores de deficiência auditiva não síndrômica de herança autossômica recessiva, da presente casuística, encontram-se na Tabela 17.

Tabela 17: Achados dos pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica autossômica recessiva

Casos (RG)	Sexo	Idade	Descrição da DA	R	C (F)	Representação do heredograma
Caso 32 (91.289-1)	Masc	28a	DA neurossensorial progressiva, moderada a severa bilateral, simétrica, pré-lingüística	+	+(1/16)	■ ● ↗■
Caso 33 (90.477-5)	Fem	7a 1m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	+	+(1/16)	○ ● ↗●
Caso 34 (85.811-0)	Fem	9a 3m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	+	+(1/128)	↗● ●
Caso 35 (90.443-0)	Fem	47a	DA neurossensorial não progressiva, moderada a severa à direita e leve a severa à esquerda, assimétrica, pré-lingüística	+	+(1/64)	● ○ ■ □ ○ ↗●
Caso 36 (92.651-5)	Fem	54a	DA neurossensorial progressiva, moderada a profunda bilateral, assimétrica, pós-lingüística	+	+(1/16)	○ ■ □ ↗● ○ ■ ○
Caso 37 (92.260-9)	Fem	9a 6m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, assimétrica, pré-lingüística	+	+(1/16)	□ □ ■ ○ □ □ ↗● ○ ○
Caso 38 (90.958-0)	Masc	2a 8m	DA neurossensorial não progressiva, moderada a severa à direita e moderada a profunda à esquerda, simétrica, pré-lingüística	+	+(1/16)	■ ■ ↗
Caso 39 (89.912-7)	Masc	37a	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda à direita e profunda à esquerda, simétrica, pré-lingüística	+	+(1/32)	○ ■ ○ □ ● ○ □ □ ↗

(Continuação)

(Continuação)

Tabela 17: Achados dos pacientes portadores de deficiência auditiva não síndrômica autossômica Recessiva

Casos (RG)	Sexo	Idade	Descrição da DA	R	C (F)	Representação do heredograma
Caso 40 (89.987-9)	Fem	24a	DA neurossensorial não progressiva, anacusia à direita e severa a profunda à esquerda, assimétrica, pré-lingüística	+	+(1/16)	
Caso 41 (87.629-1)	Fem	5a 7m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	+	+(1/16)	
Caso 42 (91.244-1)	Masc	3a 10m	DA neurossensorial não progressiva, moderada a severa à direita e severa a profunda à esquerda, assimétrica, pré-lingüística	+	+(1/16)	
Caso 43 (85.887-0)	Masc	7a 6m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	+	-	
Caso 44 (91.343-3)	Fem	53a	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda à direita e profunda à esquerda, simétrica, pré-lingüística	+	-	
Caso 45 (91.338-3)	Fem	52a	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda à direita e profunda à esquerda, assimétrica, pré-lingüística		-	
Caso 46 (91.336-7)	Fem	45a	DA neurossensorial não progressiva, moderada a severa à direita e severa a profunda à esquerda, assimétrica, pré-lingüística		-	
Caso 47 (91.335-9)	Masc	43a	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, assimétrica, pré-lingüística		-	

(Continuação)

(Continuação)

Tabela 17: Achados dos pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica autossômica Recessiva

Casos (RG)	Sexo	Idade	Descrição da DA	R	C (F)	Representação do heredograma
Caso 48 (89.601-2)	Fem	40a	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda à direita e profunda à esquerda, assimétrica, pré-lingüística	+	-	■ ○ ↗ ● ○ ● ■
Caso 49 (90.029-9)	Fem	37a	DA neurossensorial não progressiva, moderada a severa bilateral, simétrica, pré-lingüística		-	■ ○ ● ↗ ○ ● ■
Caso 50 (90.028-1)	Fem	33a	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, assimétrica, pré-lingüística		-	■ ○ ● ● ↗ ○ ● ■
Caso 51 (91.293-3)	Fem	4a 6m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, assimétrica, pré-lingüística	+	-	○ ● ↗ ■
Caso 52 (91.281-6)	Masc	3a 2m	DA neurossensorial não progressiva, profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística		-	○ ● ↗ ■
Caso 53 (91.009-0)	Masc	7a 8m	DA neurossensorial não progressiva, profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	+	-	○ ■ ↗ ●
Caso 54 (91.006-6)	Fem	4a 8m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística		-	○ ■ ↗ ●
Caso 55 (90.924-6)	Fem	7a 11m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda à direita e profunda à esquerda, simétrica, pré-lingüística	+	-	○ ↗ ● ●

(Continuação)

(Continuação)

Tabela 17: Achados dos pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica autossômica Recessiva

Casos (RG)	Sexo	Idade	Descrição da DA	R	C (F)	Representação do heredograma
Caso 56 (90.879-7)	Masc	36a	DA neurossensorial não progressiva, profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	+	-	○ ○ ○ □ □ ■ ■
Caso 57 (89.338-2)	Masc	34a	DA neurossensorial não progressiva, anacusia à direita e profunda à esquerda, simétrica, pré-lingüística	+	-	○ ○ ■ □ ○ ● ● □ □
Caso 58 (90.160-1)	Masc	7a	DA neurossensorial não progressiva, moderada a profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	+	-	● ○ ○ ■ ○ ○ ■ □ ■
Caso 59 (91.067-8)	Fem	14a	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	+	-	● ■
Caso 60 (80.334-0)	Masc	27a	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda à direita e moderada a severa à esquerda, assimétrica, pré-lingüística	+	-	□ ○ ■ ■
Caso 61 (89.155-5)	Fem	4a 2m	DA neurossensorial não progressiva, moderada a profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	+	-	■ ●
Caso 62 (91.314-6)	Masc	10ª 4m	DA neurossensorial progressiva, leve a profunda bilateral, assimétrica, pós-lingüística	+	-	○ ○ □ ○ ● ■
Caso 63 (83.107-7)	Fem	40a	DA neurossensorial progressiva, moderada a profunda à direita e leve a profunda à esquerda, assimétrica, pós-lingüística	+	-	□ ○ ○ ○ ■ ● ○ ○ ○

(Continuação)

(Continuação)

Tabela 17: Achados dos pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica autossômica Recessiva

Casos (RG)	Sexo	Idade	Descrição da DA	R	C (F)	Representação do heredograma
Caso 64 (90.010-9)	Fem	3a 2m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	-	+ (1/16)	○ ○ ● ↗

RG=registro geral do paciente; DA=deficiência auditiva; R=recorrência familiar; C=consangüinidade; F=coeficiente de endocruzamento; Masc=masculino; Fem=feminino; a=anos; m=meses.

A seguir, as figuras mostram os audiogramas pertinentes aos pacientes do presente grupo.

Figura 76: Audiograma do caso 32

Figura 77: Audiograma do caso 33

Figura 78: Audiograma do caso 34

Figura 79: Audiograma do caso 35

Figura 80: Audiograma do caso 36

Figura 81: Audiograma do caso 37

Figura 82: Audiograma do caso 38

Figura 83 : Audiograma do caso 39

Figura 84: Audiograma do caso 40

Figura 85: Audiograma do caso 41

Figura 86: Audiograma do caso 42

Figura 87: Audiograma do caso 43

Figura 88: Audiograma do caso 44

Figura 89: Audiograma do caso 45

Figura 90: Audiograma do caso 46

Figura 91: Audiograma do caso 47

Figura 92: Audiograma do caso 48

Figura 93: Audiograma do caso 49

Figura 94: Audiograma do caso 50

Figura 95: Audiograma do caso 51

Figura 96: Audiograma do caso 52

Figura 97: Audiograma do caso 53

Figura 98: Audiograma do caso 54

Figura 99: Audiograma do caso 55

Figura 100: Audiograma do caso 56

Figura 101: Audiograma do caso 57

Figura 102: Audiograma do caso 58

Figura 103: Audiograma do caso 59

Figura 104: Audiograma do caso 60

Figura 105: Audiograma do caso 61

Figura 106 : Audiograma do caso 62

Figura 107: Audiograma do caso 63

Figura 108: Audiograma do caso 64

Dos 33 pacientes (26 famílias), 13 eram do sexo masculino e 20 do feminino (Tabela 11). Consanguinidade parental estava presente em 12 dos 33 pacientes ($F=1/16$ em 9 casos e em 3 outros: $F=1/32$, $F=1/64$ e $F=1/128$). Analisando-se somente os casos de casamentos entre primos primeiros encontrados na presente casuística, obteve-se uma frequência de 6.3% (9/144), valor alto quando comparado à frequência de casamentos entre primos primeiros da população

brasileira, que é de 1.02% (Bassi, 1983 citado por Freire-Maia, 1990). Recorrência familiar horizontal foi encontrada em 25 (casos 32 a 63). Destas, 11 famílias apresentaram consangüinidade parental (casos 32 a 42) e as demais (casos 43 a 63), apenas recorrência familiar. O caso 64 apresentou consangüinidade parental, sem recorrência familiar. Literatura pertinente não traz estudos relacionados à recorrência de deficiência auditiva.

Intercorrência peri-natal foi referida em um único paciente (caso 41), com história de cianose ao nascimento e uso de medicamentos (não especificados) nos primeiros dias de vida. Neste caso, descartou-se a possibilidade de etiologia ambiental, uma vez que os dados referidos foram inconsistentes e, por outro lado, a presença de consangüinidade parental foi favorável à etiologia genética com transmissão autossômica recessiva.

No presente grupo, perda auditiva pré-lingüística foi a mais freqüente, dado este concordante com a literatura, onde estudos mostram que a deficiência auditiva autossômica recessiva, na sua grande maioria, manifesta-se antes da aquisição da fala (Gorlin et al, 1995). A maior freqüência foi a do tipo neurossensorial e a do grau severo a profundo, seguido do profundo (Tabelas 12 e 13). De fato, a forma autossômica recessiva de deficiência auditiva são formas mais graves e atribuídas à maioria das perdas auditivas congênitas profundas, pois são quase que exclusivamente de defeitos cocleares (Campbell et al, 1997). Todos os casos tiveram perda auditiva bilateral e não progressiva, o que foi concordante com

dados da literatura (Konigsmark e Gorlin, 1976; Salerno et al, 1979; Jerger e Jerger, 1989).

Curva audiométrica simétrica, perda auditiva bilateral e não progressiva foram as mais frequentes (Tabela 11), dados estes, concordantes com os da literatura (Gorlin et al, 1995). Os graus da perda auditiva, neste grupo, variaram desde leve a severa até profunda, sendo de severa a profunda a mais frequente (Tabela 13).

Ao se analisar os audiogramas, notou-se grande variabilidade nas configurações das curvas audiométricas. Em se tratando de modelo de herança genética em perda auditiva, Liu e Xu (1994) descreveram dois tipos de audiogramas encontrados entre os pacientes portadores de deficiência auditiva autossômica recessiva: residual e inclinação abrupta. Baseando-se no estudo destes autores, os casos 39, 41, 43, 44, 48, 50, 51, 52, 53, 55 e 56 tiveram configuração da curva audiométrica semelhantes à curva residual e os casos 38, 61, 62 e 63 semelhantes à curva com inclinação abrupta. Nos demais casos, as curvas audiométricas mostraram as mais variadas configurações, sem similaridade com as da literatura.

Tomando-se como parâmetro os cinco tipos de perda auditiva autossômica recessiva descrita por Gorlin et al (1995) (Tabela 8), os casos 36, 62 e 63 apresentaram perda auditiva neurosensorial progressiva em altas frequências e os casos 33, 34, 36, 41, 43, 47, 50, 51, 54, 55 e 64 apresentaram perda auditiva neurosensorial severa a profunda.

Embora os demais casos deste grupo (32, 35, 37, 38, 40, 42, 45, 49, 57, 59, 60 e 61) não tivessem similaridade com as configurações da curva audiométrica descrita por Liu e Xu (1994) e nem com os tipos descritos por Gorlin et al (1995), não deixaram dúvidas quanto ao modelo de herança estabelecido, uma vez que foi relevante a história familiar encontrada em cada um destes casos.

Nos casos 44, 45, 46 e 47, casos 48, 49 e 50, casos 51 e 52 e casos 53 e 54, verificou-se grande variabilidade intrafamiliar nas configurações da curva audiométrica, o mesmo não ocorrendo com os graus da deficiência auditiva presentes entre os irmãos. Isso, provavelmente, não se explique pelo fato da audiometria ser um exame subjetivo, o qual pode sofrer variações de acordo com o examinador, aparelho utilizado, etc., pois as diferenças das curvas foram muito grandes.

4.1.1.3 Pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica de etiologia genética com padrão de herança indefinido

Os modelos de herança genética são relativamente fáceis de serem estabelecidos, quando se tem subsídios para tal, ou seja, uma anamnese completa, envolvendo, principalmente, informações fidedignas sobre a história familiar (heredograma). No entanto, nem sempre estes dados podem oferecer recursos suficientes para se chegar a uma conclusão no que tange ao padrão de herança.

Na presente casuística, modelo de herança genética indefinido foi observado em 74 pacientes (casos 65 a 138) (Tabela 18). Destes, 34 eram do sexo masculino e 40 do feminino (Tabela 11). Recorrência familiar foi observada em 30 famílias (casos 65, 66 e 108 a 138). Foram encontrados 41 pacientes portadores de deficiência auditiva, os quais eram casos isolados na família (casos 67 a 107). No presente grupo, não foram mencionadas intercorrências pré, peri e pós-natais. Houve maior frequência de perda auditiva pré-lingüística (78.4%) e somente o tipo neurosensorial foi observado. Não houve desvio significativo em relação à simetria da curva audiométrica. Perda auditiva não progressiva (98.6%), bilateral (94.6%) e severa a profunda (37.5%) foram as mais encontradas neste grupo de pacientes (Tabelas 11 e 13).

Pelo fato dos 74 pacientes não apresentarem evidência de influências ambientais, foram considerados portadores de deficiência auditiva de etiologia genética sem, no entanto, definir-se um padrão de herança. Pode-se, na verdade, considerar como padrão de herança provisoriamente indefinido, uma vez que reavaliações posteriores podem, eventualmente, detectar nascimentos de outros afetados na família. Por outro lado, o avanço na área molecular será de grande auxílio no esclarecimento etiológico da deficiência auditiva destes pacientes. Até o momento, foram descritos 33 *loci* gênicos para deficiência auditiva não sindrômica autossômica dominante; 28 *loci* gênicos para autossômica recessiva, 8 *loci* gênicos para ligada ao cromossomo X e 2 mutações no cromossomo mitocondrial para

deficiência auditiva não sindrômica de transmissão materna (van Camp et al, 1997; Lubianca Neto e Pereira, 1999; van Camp e Smith, 2000).

Dados referentes aos pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica com padrão de herança indefinido encontram-se na Tabela 18.

Tabela 18: Achados dos pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica com padrão de herança indefinido

Casos (RG)	Sexo	Idade	Descrição da DA	R	C (F)	Representação do heredograma
Caso 65 (90.856-8)	Masc	17a 9m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	+	-	○ ↗ ■ ■
Caso 66 (90.857-6)	Masc	16a 4m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda à direita e profunda à esquerda, assimétrica, pré-lingüística		-	○ ■ ↗ ■
Caso 67 (88.183-3)	Fem	2a 2m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	-	-	↗ ● ●
Caso 68 (88.184-8)	Fem	2a 2m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda à direita e moderada a profunda à esquerda, simétrica, pré-lingüística	-	-	● ↗ ●
Caso 69 (92.257-9)	Fem	5a 4m	DA neurossensorial não progressiva, profunda à direita e moderada a severa à esquerda, assimétrica, pós-lingüística	-	-	↗ ●
Caso 70 (90.912-2)	Masc	4a 11m	DA neurossensorial não progressiva, moderada a profunda à direita e moderada a severa à esquerda, assimétrica, pós-lingüística	-	-	↗ ■
Caso 71 (90.301-9)	Masc	7a 6m	DA neurossensorial não progressiva, moderada a severa bilateral, simétrica, pré-lingüística	-	-	↗ ■
Caso 72 (92.372-9)	Fem	4a 2m	DA neurossensorial não progressiva, moderada a profunda à direita e severa à esquerda, assimétrica, pré-lingüística	-	-	↗ ●

(Continuação)

(Continuação)

Tabela 18: Achados dos pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica com padrão de herança indefinido

Casos (RG)	Sexo	Idade	Descrição da DA	R	C (F)	Representação do heredograma
Caso 73 (89.248-3)	Fem	3a 6m	DA neurossensorial não progressiva, moderada a severa bilateral, assimétrica, pré-lingüística	-	-	
Caso 74 (86.185-5)	Fem	8a 4m	DA neurossensorial não progressiva, severa à direita e moderada a severa à esquerda, simétrica, pré-lingüística	-	-	
Caso 75 (89.511-3)	Fem	2a 11m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	-	-	
Caso 76 (90.258-6)	Fem	3a 6m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, assimétrica, pré-lingüística	-	-	
Caso 77 (92.940-9)	Masc	4a 7m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	-	-	
Caso 78 (92.678-7)	Fem	4a 8m	DA neurossensorial não progressiva, profunda à direita e severa a profunda à esquerda, assimétrica, pré-lingüística	-	-	
Caso 79 (93.081-4)	Masc	3a 10m	DA neurossensorial não progressiva, profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	-	-	
Caso 80 (93.242-6)	Fem	10a 6m	DA neurossensorial não progressiva, moderada a severa à direita e severa à esquerda, assimétrica, pré-lingüística	-	-	

(Continuação)

(Continuação)

Tabela 18: Achados dos pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica com padrão de herança indefinido

Casos (RG)	Sexo	Idade	Descrição da DA	R	C (F)	Representação do heredograma
Caso 81 (92.326-5)	Masc	10a 2m	DA neurossensorial não progressiva, profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	-	-	
Caso 82 (89.242-4)	Fem		DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	-	-	
Caso 83 (89.529-6)	Masc	4a 5m	DA neurossensorial não progressiva, moderada a profunda bilateral, simétrica, pós-lingüística	-	-	
Caso 84 (90.363-9)	Fem	6a 8m	DA neurossensorial não progressiva, leve a severa bilateral, simétrica, pré-lingüística	-	-	
Caso 85 (90.340-0)	Fem	7a 10m	DA neurossensorial não progressiva, leve a severa à direita e moderada a profunda à esquerda, assimétrica, pré-lingüística	-	-	
Caso 86 (92.368-0)	Masc	10a 1m	DA neurossensorial não progressiva, moderada a profunda bilateral, assimétrica, pré-lingüística	-	-	
Caso 87 (92.003-7)	Fem	10a 3m	DA neurossensorial não progressiva, leve a severa à direita e leve a moderada à esquerda, assimétrica, pós-lingüística	-	-	
Caso 88 (89.973-9)	Masc	11a 11m	DA neurossensorial não progressiva, leve a severa bilateral, simétrica, pré-lingüística	-	-	

(Continuação)

(Continuação)

Tabela 18: Achados dos pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica com padrão de herança indefinido

Casos (RG)	Sexo	Idade	Descrição da DA	R	C (F)	Representação do heredograma
Caso 89 (91.203-4)	Masc	17a	DA neurossensorial não progressiva, moderada a severa à direita e severa a profunda à esquerda, assimétrica, pré-lingüística	-	-	↗■ □
Caso 90 (92.407-5)	Masc	3a 3m	DA neurossensorial não progressiva, moderada a severa bilateral, simétrica, pré-lingüística	-	-	↗■ □
Caso 91 (90.068-0)	Fem	7a	DA neurossensorial não progressiva, profunda à direita e leve a severa à esquerda, assimétrica, pré-lingüística	-	-	↗● ○
Caso 92 (92.637-7)	Masc	10a	DA neurossensorial não progressiva, moderada a profunda à direita e severa a profunda à esquerda, assimétrica, pré-lingüística	-	-	↗■ □
Caso 93 (92.419-9)	Masc	3a 9m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, assimétrica, pré-lingüística	-	-	○ ↗■
Caso 94 (91.947-0)	Masc	11a 11m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, assimétrica, pré-lingüística	-	-	○ ↗■
Caso 95 (89.212-2)	Masc	3a 8m	DA neurossensorial não progressiva, profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	-	-	○ ↗■
Caso 96 (88.497-9)	Fem	6a 6m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	-	-	↗● ○

(Continuação)

(Continuação)

Tabela 18: Achados dos pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica com padrão de herança indefinido

Casos (RG)	Sexo	Idade	Descrição da DA	R	C (F)	Representação do heredograma
Caso 97 (90.066-4)	Fem	10a 8m	DA neurossensorial não progressiva, profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	-	-	
Caso 98 (85.109-4)	Masc	16a	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda à direita e profunda à esquerda, assimétrica, pré-lingüística	-	-	
Caso 99 (91.678-1)	Masc	5a 5m	DA neurossensorial não progressiva, moderada a severa bilateral, simétrica, pré-lingüística	-	-	
Caso 100 (86.609-1)	Fem	10a	DA neurossensorial não progressiva, anacusia unilateral à direita, assimétrica, pós-lingüística	-	-	
Caso 101 (89.345-5)	Fem	5a	DA neurossensorial não progressiva, moderada a profunda à direita e leve a severa à esquerda, assimétrica, pós-lingüística	-	-	
Caso 102 (90.323-3)	Masc	3a 2m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, assimétrica, pré-lingüística	-	-	
Caso 103 (90.618-2)	Masc	2a 6m	DA neurossensorial não progressiva, profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	-	-	

(Continuação)

(Continuação)

Tabela 18: Achados dos pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica com padrão de herança indefinido

Casos (RG)	Sexo	Idade	Descrição da DA	R	C (F)	Representação do heredograma
Caso 104 (88.748-8)	M	7a 3m	DA neurossensorial não progressiva, profunda à direita e severa a profunda à esquerda, assimétrica, pré-lingüística	-	-	○ ○ ↗■
Caso 105 (93.116-0)	M	12a 6m	DA neurossensorial não progressiva, leve a profunda à direita e leve a severa à esquerda, simétrica, pós-lingüística	-	-	○ ○ ↗■
Caso 106 (80.013-9)	F	18a	DA neurossensorial não progressiva, leve a moderada bilateral, assimétrica, pré-lingüística	-	-	□ ↗● ○ □
Caso 107 (92.164-5)	M	41a	DA neurossensorial progressiva, leve a severa à direita e moderada a severa à esquerda, simétrica, pós-lingüística	-	-	□ ↗■ □ □
Caso 108 (86.756-1)	M	2a 9m	DA neurossensorial não progressiva, profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	+	-	↗■
Caso 109 (83.174-3)	F	10 a 1m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, assimétrica, pré-lingüística	+	-	↗● ○
Caso 110 (83.175-1)	F	10a 3m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística		-	↗● ○
Caso 111 (91.342-1)	F	3a 10m	DA neurossensorial não progressiva, leve a severa à direita e moderada a profunda à esquerda, assimétrica, pré-lingüística	+	-	○ ○ ↗●

(Continuação)

(Continuação)

Tabela 18: Achados dos pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica com padrão de herança indefinido

Casos (RG)	Sexo	Idade	Descrição da DA	R	C (F)	Representação do heredograma
Caso 112 (81.403-2)	Fem	12a 8m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda à direita e moderada a severa à esquerda, assimétrica, pós-lingüística	+	-
Caso 113 (91.354-5)	Fem	8a 4m	DA neurossensorial não progressiva, leve a moderada unilateral à direita, assimétrica, pós-lingüística	+	-
Caso 114 (84.398-9)	Fem	11a 8m	DA neurossensorial não progressiva, leve a profunda à direita e moderada a severa à esquerda, assimétrica, pós-lingüística	+	-
Caso 115 (93.151-9)	Masc	2a 6m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	+	-
Caso 116 (89.507-5)	Fem	10a 3m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda à direita e moderada a profunda à esquerda, assimétrica, pré-lingüística	+	-
Caso 117 (90.939-4)	Masc	12a 3m	DA neurossensorial não progressiva, moderada a profunda à direita e moderada a severa à esquerda, assimétrica, pós-lingüística	+	-
Caso 118 (86.724-1)	Masc	14a	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	+	-

(Continuação)

(Continuação)

Tabela 18: Achados dos pacientes portadores de deficiência auditiva não síndrômica com padrão de herança indefinido

Casos (RG)	Sexo	Idade	Descrição da DA	R	C (F)	Representação do heredograma
Caso 119 (89.596-2)	Fem	8a 6m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda à direita e profunda à esquerda, assimétrica, pré-lingüística	+	-	
Caso 120 (89.597-0)	Fem	8a 6m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda à direita e profunda à esquerda, simétrica, pré-lingüística		-	
Caso 121 (89.291-2)	Masc	8a 4m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda unilateral à direita, assimétrica, pós-lingüística	+	-	
Caso 122 (88.938-5)	Masc	12a	DA neurossensorial não progressiva, leve a moderada à direita e moderada a severa à esquerda, assimétrica, pós-lingüística	+	-	
Caso 123 (89.959-3)	Fem	21a	DA neurossensorial não progressiva, leve a profunda unilateral à direita, assimétrica, pós-lingüística	+	-	
Caso 124 (85.712-2)	Fem	10a 3m	DA neurossensorial não progressiva, moderada a severa bilateral, simétrica, pós-lingüística	+	-	
Caso 125 (92.409-1)	Masc	4a 5m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	+	-	

(Continuação)

(Continuação)

Tabela 18: Achados dos pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica com padrão de herança indefinido

Casos (RG)	Sexo	Idade	Descrição da DA	R	C (F)	Representação do heredograma
Caso 126 (91.986-1)	Fem	2a 11m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, assimétrica, pré-lingüística	+	-	
Caso 127 (92.262-5)	Fem	2a 4m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, assimétrica, pré-lingüística	+	-	
Caso 128 (87.280-6)	Fem	4a 4m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda à direita e profunda à esquerda, simétrica, pré-lingüística	+	-	
Caso 129 (86.599-0)	Masc	2a 10m	DA neurossensorial não progressiva, profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	+	-	
Caso 130 (90.266-7)	Fem	3a 11m	DA neurossensorial não progressiva, profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	+	-	
Caso 131 (89.892-9)	Masc	27a	DA neurossensorial não progressiva, anacusia à direita e profunda à esquerda, simétrica, pré-lingüística	+	-	
Caso 132 (90.512-7)	Fem	10m	DA neurossensorial não progressiva, profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	+	-	
Caso 133 (90.200-4)	Fem	3a 8m	DA neurossensorial não progressiva, profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	+	-	

(Continuação)

(Continuação)

Tabela 18: Achados dos pacientes portadores de deficiência auditiva não sindrômica com padrão de herança indefinido

Casos (RG)	Sexo	Idade	Descrição da DA	R	C (F)	Representação do heredograma
Caso 134 (91.395-2)	Masc	19a	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, simétrica, pré-lingüística	+	-
Caso 135 (86.991-0)	Fem	7a	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, assimétrica, pré-lingüística	+	-
Caso 136 (90.293-4)	Masc	3a 10m	DA neurossensorial não progressiva, severa a profunda bilateral, assimétrica, pré-lingüística	+	-
Caso 137 (83.332-0)	Fem	11a 4m	DA neurossensorial não progressiva, profunda bilateral, assimétrica, pré-lingüística	+	-
Caso 138 (89.815-5)	Fem	38a	DA neurossensorial não progressiva, profunda à direita e severa a profunda à esquerda, assimétrica, pré-lingüística	+	-

RG=registro geral do paciente; DA=deficiência auditiva; R=recorrência familiar; C=consangüinidade; F=coeficiente de endocruzamento; Masc=masculino; Fem=feminino; a=anos; m=meses.

Casos 65 e 66

Em ambos os casos, os propósitos (sexo masculino) apresentaram um irmão igualmente afetado e pais normais (Tabela 18); portanto, herança recessiva, autossômica ou ligada ao X, devem ser consideradas. Na herança recessiva, os genitores de um indivíduo afetado são heterozigotos (portadores) e o risco de seus

filhos receberem o alelo recessivo de cada genitor e, em consequência, serem afetados, é de 25% (ambos os sexos têm a mesma probabilidade de serem afetados). Uma mutação ligada ao X expressa-se fenotipicamente em todos os homens que a recebem e apenas nas mulheres que são homozigóticas para a mutação. Consequentemente, os distúrbios recessivos ligados ao X, geralmente, restringem-se aos homens e quase não são vistos nas mulheres. As configurações das curvas audiométricas de ambos os casos não se mostraram congruentes com as descritas na literatura. Nestes casos, é possível que testes moleculares auxiliem no esclarecimento da etiologia da deficiência auditiva. Cerca de 28 genes recessivos e 8 genes ligados ao X foram identificados até o momento (Van Camp et al, 1997, Van Camp e Smith, 1999; Lubianca Neto e Pereira, 1999).

Casos 67 a 107

- **Casos 67 e 68:** São gêmeas monozigóticas, segundo informações obtidas. Os gêmeos monozigóticos se originam de um único zigoto que se divide em dois embriões separados num estágio inicial (nos primeiros 8 dias após a fertilização). Os gêmeos monozigóticos são sempre do mesmo sexo e apresentam marcadores genéticos idênticos, mas nem sempre são fenotipicamente idênticos em todos os aspectos. Por se tratar de filhas únicas, casos isolados na família e portadoras de deficiência auditiva grave, etiologia autossômica recessiva foi considerada. Gorlin et al (1995) referem que, graus mais graves de perda auditiva, na sua maioria, condiz com transmissão autossômica recessiva. Embora não seja usual deficiência auditiva

grave nas formas autossômicas dominantes, a possibilidade de, neste caso, ter ocorrido uma mutação nova deve ser considerada. As configurações da curva audiométrica, bastante similares entre si, não sugeriram nenhum dos modelos de herança.

- **Casos 69 a 84:** Tratam-se de filhos únicos e casos isolados na família, dado não suficiente para descartar a etiologia genética. Duas possibilidades em relação ao padrão de herança devem ser consideradas, herança autossômica dominante (mutação nova) e herança autossômica recessiva.

Os casos 69 e 70 apresentaram perda auditiva menos grave e pós-lingüística, dados estes encontrados, usualmente, em pacientes portadores de deficiência auditiva autossômica dominante. Os casos 71, 72, 73 e 74, embora apresentassem perda auditiva menos grave, compatível com modelo de herança autossômica dominante, apresentaram perda auditiva pré-lingüística, observada em portadores de deficiência auditiva autossômica recessiva.

Nos casos 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81 e 82, a perda auditiva foi de severa a profunda e profunda e pré-lingüística, o que fala a favor de modelo de herança autossômico recessivo. Em relação às configurações da curva audiométrica, as dos casos 83 e 84 foram similares à curva de inclinação suave, observada em portadores de deficiência auditiva com transmissão autossômica dominante e as dos casos 78, 79 e 80 mostraram similaridade com a curva residual, observada em portadores de deficiência auditiva com transmissão autossômica recessiva. Os demais

casos deste subgrupo apresentaram curvas irregulares, sem significado relevante no que se refere aos modelos de curvas e padrões de herança descritos na literatura.

- **Casos 85 a 99:** Referem-se a pacientes portadores de deficiência auditiva, sem recorrência familiar e todos eles apresentaram um único irmão ou irmã normal. Modelos de herança autossômica recessiva ou dominante (mutação nova) podem ser supostos para todos estes casos. No que se refere às configurações da curva audiométrica, os casos 86, 87 e 88 apresentaram curvas congruentes com o modelo de curva com inclinação suave e os casos 89 e 90 curvas similares à curva plana, sugerindo herança autossômica dominante. Destes, os casos 87, 88 e 90 apresentaram grau menos grave de perda auditiva, reforçando este modelo de herança. O caso 91 mostrou-se compatível com a curva residual, sugerindo herança autossômica recessiva. Seu grau de perda auditiva era profunda à direita e moderada a severa à esquerda. Os demais casos (85, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 e 99) mostraram configurações de curvas irregulares, não sugerindo nenhum padrão de herança. Nos casos 93, 94, 95, 96, 97 e 98, o grau de perda auditiva foi grave, comumente encontrado em portadores de deficiência auditiva com transmissão autossômica recessiva.

- **Casos 100 a 105:** Tratam-se de casos isolados de deficiência auditiva em uma prole de três filhos e, a princípio, tanto etiologia autossômica dominante (mutação nova) quanto autossômica recessiva são possíveis. Os casos 100, 101, 102 e 103 apresentaram configurações da curva audiométrica irregulares, não compatíveis com modelos de herança propostos em literatura. Já o caso 104 teve curva residual,

sugestivo de modelo de herança autossômica recessiva e o caso 105, curva com inclinação abrupta, descrita tanto como de herança autossômica dominante, como de recessiva. Grau de deficiência auditiva grave, compatível com etiologia autossômica recessiva foi observado no caso 104.

• **Casos 106 e 107:** Tratam-se de dois pacientes, não aparentados, portadores isolados de deficiência auditiva em uma prole de quatro filhos. Um único afetado em uma prole de quatro filhos, pode ser desfavorável à condição autossômica recessiva, porém, não se pode descartá-la. Por outro lado, a análise dos heredogramas (Tabela 18) também sugere que a deficiência auditiva possa ser devido a um gene autossômico dominante, produto de mutação nova. O caso 106 apresentou perda auditiva não progressiva leve a moderada bilateral que, de acordo com Gorlin et al (1995), condiz com transmissão autossômica dominante. A configuração do audiograma deste paciente, com quedas em médias frequências, reforça esta possibilidade. Já no caso 107, as características da perda auditiva e configuração da curva não auxiliaram no esclarecimento do modelo de herança.

Casos 108 a 138

Tratam-se de pacientes, cujas famílias apresentaram outros indivíduos afetados, porém com grau distante de parentesco. Muitas afecções genéticas segregam-se nitidamente dentro das famílias; ou seja, o fenótipo anormal é claramente distinguível do normal. Na experiência clínica, contudo, alguns distúrbios não se expressam em pessoas geneticamente predispostas e outros possuem uma

expressão extremamente variável em termos da intensidade clínica ou idade de início, ou ambas. A expressão de um genótipo anormal pode ser modificada por outros *loci* genéticos ou por fatores ambientais. Estas diferenças da expressão, típicas das doenças autossômicas dominantes, mas de modo algum restritas a elas, muitas vezes acarretam dificuldades no diagnóstico e interpretação do heredograma.

Os pacientes deste subgrupo são os únicos afetados na irmandade. Com exceção dos casos 108, 119, 124, 131, 132, 134 e 136, os quais são filhos únicos e do caso 129 que teve 7 irmãos não afetados, todos os demais apresentaram de um a dois irmãos normais. Todos os pacientes apresentaram recorrência da perda auditiva em parentes distantes. De acordo com Mitchell e Christensen (1996), pais, irmãos e filhos são considerados parentes em primeiro grau; meio-irmãos, sobrinhos (as), tios (as) e avós são parentes em segundo grau e, primos e meio-tios (as) são parentes em terceiro grau. Nesta série de pacientes, todos apresentaram pelo menos outro afetado na família, dos quais 30 casos apresentaram parentes em terceiro grau portadores de deficiência auditiva e apenas 1 com parentes em segundo grau (caso 125). Quanto maior o grau de parentesco, menor a probabilidade do gene responsável por certa doença, presente na família, ser transmitido para outras gerações. Na herança autossômica dominante, o risco cai pela metade a cada grau de afastamento do parentesco e na herança autossômica recessiva, praticamente nenhum outro parente, além dos irmãos, está sob risco (Thompson et al, 1993).

- **Caso 108:** Apresentou um primo materno portador de deficiência auditiva leve e outros três primos maternos de segundo grau e um de terceiro grau portadores

de deficiência auditiva não especificada. Para este caso, aventou-se as seguintes possibilidades: autossômica dominante com penetrância incompleta, uma vez que os pais são normais, uma tia materna normal teve um filho afetado e existem outros indivíduos afetados na família; modelo de herança autossômica dominante (por mutação nova) ou autossômica recessiva. Tipo, grau, período em que a deficiência auditiva foi notada e a configuração da curva audiométrica (curva residual), apresentados pelo paciente, foram compatíveis com as características do modelo de herança autossômica recessiva, propostas na literatura (Liu e Xu, 1994; Gorlin et al, 1995).

• **Casos 109, 110, 111, 112:** Os casos 109 e 110 são primas paternas em primeiro grau. Nos casos em questão, o fato das pacientes serem filhas de pais (irmãos entre si) normais, sugeriu tratar-se de herança autossômica dominante com penetrância incompleta. Deve-se, ainda, considerar a possibilidade de ambos serem casos isolados e, portanto, a deficiência auditiva poderia ser decorrente de mutação nova ou, ainda, tratar-se de herança autossômica recessiva. A análise do tipo, grau e período em que a perda auditiva foi notada nos casos 109 e 110 foi compatível com herança autossômica recessiva, porém a configuração da curva audiométrica não. Para os casos 111 e 112, ambos com parentes distantes afetados, herança autossômica dominante e autossômica recessiva foram aventadas. Características da deficiência auditiva não auxiliou no esclarecimento etiológico.

• **Casos 113, 114 e 115:** Para estes casos, outro afetado na família, porém com perda auditiva adquirida foi referido. Diante disto, trata-se de casos isolados e,

portanto, mutação nova e herança autossômica recessiva são possibilidades a serem consideradas. As configurações da curva audiométrica dos casos 113 e 114 mostraram-se irregulares, enquanto o caso 115 apresentou curva descendente sem, no entanto, mostrarem similaridades com os modelos descritos na literatura. O tipo, o grau e o período em que a deficiência auditiva foi notada sugerem herança autossômica dominante para os casos 113 e 114 e herança autossômica recessiva para o caso 115.

- **Casos 116, 117 e 118:** Provavelmente, os demais afetados presentes nas respectivas famílias destes casos não apresentem o mesmo gene responsável pela deficiência auditiva. No caso 116 e 117, bisavós paternos tiveram, respectivamente, quatro e dois filhos afetados, sugerindo herança autossômica recessiva ou ligada ao X. No caso 118, dois primos em terceiro grau (um menino e uma menina, irmãos entre si) apresentaram deficiência auditiva, o que sugere modelo de herança autossômica recessivo. Portanto, pode-se considerar os propósitos como casos isolados, onde a deficiência auditiva seria decorrente de uma mutação nova ou determinada por gene autossômico recessivo. Nos três casos, as configurações da curva audiométrica não se mostraram congruentes com aquelas propostas na literatura. No entanto, ao se analisar o tipo e o grau da deficiência auditiva, observou-se modelo de herança autossômica recessiva para os casos 116 e 118 e herança autossômica dominante para o caso 117 (Gorlin et al, 1995).

- **Casos 119 e 120:** Tratam-se de irmãs gêmeas, sem informações quanto à zigosidade. Embora haja outros afetados tanto no lado paterno, quanto no materno,

não parece estar diretamente relacionado ao caso em questão. Portanto, considerando-se que sejam casos isolados na família e desconhecendo-se a origem das gêmeas (mono ou dizigóticas), tanto mutação nova, caso sejam monozigóticas, quanto herança autossômica recessiva devem ser supostos. Embora as configurações da curva audiométrica não apresentassem similaridades com os modelos propostos na literatura, o tipo, o grau e o período em que a deficiência auditiva foi notada foram compatíveis com o padrão de herança autossômica recessiva (Gorlin et al, 1995).

- **Casos 121, 122, 123 e 124:** Todos apresentaram outros afetados na família e em grau distante de parentesco. As configurações da curva audiométrica nestes casos não resultou em informações relevantes, visto que todas apresentaram curvas com traçados irregulares, diferentes daquelas mais comuns. Com relação ao tipo, grau e período em que a deficiência auditiva foi notada, todos foram mais característicos de herança autossômica dominante. Observou-se, ainda, curva audiométrica assimétrica, outra característica de herança autossômica dominante, nos casos 121, 122 e 123.

- **Casos 125 a 137:** Analisando-se somente os heredogramas das famílias destes casos, duas possibilidades de herança genética foram consideradas: autossômica dominante (decorrente de mutação nova) e autossômica recessiva. Por tratarem-se de pacientes pertencentes a famílias com outros indivíduos afetados, porém com grau distante de parentesco, acredita-se que o gene responsável pela deficiência auditiva intra-familiar não seja o mesmo e, portanto, foram considerados casos isolados. Por outro lado, todos estes casos apresentaram perda auditiva grave e pré-lingüística,

usualmente observada em pacientes portadores de deficiência auditiva autossômica recessiva. Em relação às configurações da curva audiométrica, não se observou similaridade com os modelos propostos na literatura.

- **Caso 138:** Refere-se a uma paciente, filha de pais normais e única afetada em uma prole de oito. Um parente distante, igualmente afetado, muito provavelmente não apresente o mesmo gene responsável pela deficiência auditiva. A história familiar sugere fortemente modelo de herança autossômica dominante (mutação nova); porém, o grau e início da deficiência auditiva são usualmente observadas em pacientes portadores de deficiência auditiva autossômica recessiva. A configuração da curva audiométrica reforçou esta última possibilidade, mostrando traçado do tipo residual, modelo este proposto na literatura (Liu e Xu, 1994).

4.1.2 Pacientes portadores de deficiência auditiva de etiologia ambiental

O Brasil ainda é um país onde, apesar da melhoria gradativa das condições de saúde pública, causas infecciosas de perda auditiva são bastante comuns.

Embora isto aconteça, neste estudo, somente 6 pacientes (4.2%) apresentaram deficiência auditiva de etiologia ambiental (Tabela 19 e 20). Este achado, discordante dos da literatura, que variam de 20% a 60% (Castagno e Carvalhal, 1985; Martins et al, 1992; Spillmann, 1994; Gorlin et al, 1995; Bento, 1996; Lubianca Neto e Pereira, 1999), tem como justificativa a triagem prévia dos

pacientes, onde aqueles que apresentavam evidência de fatores ambientais não eram encaminhados ao serviço de Genética Clínica.

Dos 6 pacientes, 3 eram do sexo masculino e 3 do feminino. A perda auditiva, em todos os casos, foi do tipo neurosensorial (o mais freqüente em etiologia ambiental), bilateral e não progressiva. Dois casos tiveram perda auditiva simétrica e 4, assimétrica. Em 5 pacientes, o agente ambiental ocorreu antes destes completarem o primeiro ano de vida, portanto, uma deficiência auditiva pré-lingüística. O grau variou de leve a moderado até profundo; em parte, compatíveis com os estudos de Russo e Santos (1993), que referem graus graves de perda auditiva, dependendo do agente causal. Não se observou progressão da perda auditiva em nenhum deles.

A Tabela 19 mostra os dados referentes ao estudo genético-clínico dos pacientes com deficiência auditiva isolada de etiologia ambiental.

Tabela 19: Dados referentes aos pacientes portadores de deficiência auditiva não síndrômica de etiologia ambiental.

		Agentes causais			
		Prematuridade	Ototóxicos	Infecção	Total
Total		01/06	02/06	03/06	06
Razão Sexual	Masculino	01	01	01	03/06 (50.0%)
	Feminino	00	01	02	03/06 (50.0%)
Consangüinidade	Sim	00	00	00	00
	Não	01	02	03	06/06 (100%)
Recorrência familiar	Sim	00	00	01	01/06 (16.7%)
	Não	01	02	02	05/06 (83.3%)
Período em que a DA foi notada	Pré-linguístico	01	02	02	05/06 (83.3%)
	Pós-linguístico	00	00	01	01/06 (16.7%)
Tipo	Neurosensorial	01	02	03	06/06 (100%)
	Conductiva	00	00	00	00
	Mista	00	00	00	00
Grau	L-M	00	00	01	01/12 (8.3%)
	M-S	02	00	00	02/12 (16.7%)
	M-P	00	02	02	04/12 (33.3%)
	S-P	00	01	01	02/12 (16.7%)
	P	00	01	02	03/12 (25.0%)
Simetria da curva audiométrica	Simétrica	00	01	01	02/06 (33.3%)
	Assimétrica	01	01	02	04/06 (66.7%)
Lateralidade	Bilateral	01	02	03	06/06 (100%)
	Unilateral	00	00	00	00
Progressão	Estacionária	01	02	03	06/06 (100%)
	Progressiva	00	00	00	00

DA=deficiência auditiva

Em relação ao agente ambiental, observou-se prematuridade em 1 caso; uso de medicamentos em 2 pacientes e, meningite bacteriana em 3.

Intercorrências pré, peri e pós-natais, pertinentes à deficiência auditiva do presente grupo, foram relacionadas na Tabela 20.

Tabela 20: Intercorrências pré, peri e pós-natal relacionadas à deficiência auditiva no grupo estudado.

Casos (RG)	Intercorrências relacionadas à deficiência auditiva		
	Pré-natal	Peri-natal	Pós-natal
Caso 139 (85.630-4)	–	Prematuridade (idade gestacional: 26 semanas)	–
Caso 140 (82.218-3)	–	–	Uso de medicamento ototóxico (Garamicina) aos 4 meses de idade
Caso 141 (87.391-8)	–	–	Uso de vários medicamentos (não soube referir) aos 2 meses de idade, devido amigdalites e otites de repetição
Caso 142 (90.514-3)	–	–	Meningite por <i>H. Influenzae</i> aos 6 meses de idade
Caso 143 (90.999-8)	–	–	Meningite por <i>Meningococos</i> aos 2 meses de idade
Caso 144 (92.056-8)	–	–	Meningite por <i>Meningococos</i> aos 2 anos e 5 meses de idade
Total	00	01	05

Caso 139: Trata-se de um paciente prematuro de 6 meses, pesando 900 g. Ocorreram várias internações durante os dois primeiros anos de idade, devido às várias infecções contraídas neste período. Apresentou leve atraso no desenvolvimento neuro-motor, justificado provavelmente, pelas condições de nascimento (prematuridade e hipóxia neo-natal). A prematuridade é considerada um dos diversos fatores de risco de deficiência auditiva (Russo e Santos, 1993). A própria prematuridade e suas complicações, como baixo peso, subnutrição, infecções recorrentes com freqüentes internações hospitalares e uso de medicamentos acabam gerando risco maior de perda auditiva. A configuração da curva audiométrica mostrou quedas mais acentuadas em médias freqüências. A literatura não traz características da deficiência auditiva e modelos de configuração da curva audiométrica relacionadas à prematuridade.

Casos 140 e 141: Ambos os casos apresentaram história sobre o uso de medicamentos nos primeiros meses de vida. O caso 140 foi tratado com aminoglicosídeo, devido a uma infecção intestinal contraída aos 4 meses de idade. No caso 141, houve referência a vários episódios de otite e amigdalite até os 8 meses de idade, com uso de vários antibióticos não especificados.

Além dos antibióticos aminoglicosídeos (gentamicina, garamicina, estreptomicina, kanamicina, neomicina, trobamicina, etc.), outros antibióticos (como a eritromicina), drogas antimaláricas, diuréticos e antineoplásicos são considerados potencialmente ototóxicos (Russo e Santos, 1993). Todas estas substâncias causam

lesão coclear e alteração de equilíbrio. Em ambos os casos, a perda auditiva foi neurosensorial e bilateral, como descrito na maioria dos casos portadores de deficiência auditiva de etiologia ambiental (Russo e Santos, 1993). Estes mesmos autores mencionam que a maioria apresenta perda auditiva profunda e severa. A configuração da curva audiométrica, em ambos os casos, não mostrou similaridade com os modelos descritos por Russo e Santos (1993).

Casos 142, 143 e 144: Os pacientes 142 e 143 contraíram meningite bacteriana antes do primeiro ano de vida e o paciente 144, aos 2 anos e cinco meses de idade. Este último apresentou outros cinco indivíduos na família com perda auditiva, sugerindo, a princípio, etiologia genética com padrão de herança autossômica dominante e penetrância incompleta do gene (pois nenhum dos genitores era afetado); porém, estes cinco parentes afetados apresentaram perda auditiva tardia (início aos 40 anos de idade). A perda auditiva do propósito (caso 144) foi notada dois meses após alta hospitalar, o que justifica o fato deste paciente ter uma deficiência auditiva de etiologia ambiental e não de etiologia genética. Segundo Nadol Junior (1993), a meningite bacteriana pode resultar em déficit auditivo devido à degeneração das células ciliadas e danos ao nervo auditivo em 5% a 35% dos pacientes. É considerada a maior causa de deficiência auditiva neurosensorial profunda adquirida na infância. O agente causal mais comum é o *Haemophilus influenzae* (caso 142), que passa das meninges à orelha interna, através do aqueduto coclear e do meato acústico interno para os vasos e nervos. De acordo com Russo e Santos (1993), em geral, a

deficiência auditiva é neurosensorial, de severa a profunda. Os três casos apresentaram deficiência auditiva neurosensorial, e os graus variaram de leve a moderada, moderada a severa, severa a profunda e profunda. Embora a meningite possa deixar outras seqüelas como comprometimento neurológico e da inteligência, os presentes casos apresentaram somente perda auditiva. A configuração da curva audiométrica do caso 142 (ambas as orelhas) e 144 (apenas orelha direita) foram similares à encontrada por Russo e Santos (1993) em portadores de deficiência auditiva decorrente de meningite; enquanto a do caso 143 não mostrou similaridade.

**CONSIDERAÇÕES
FINAIS**

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como visto, existe grande heterogeneidade genética na deficiência auditiva não síndrômica, o que dificulta o diagnóstico e, conseqüentemente, o aconselhamento genético.

Muitas vezes, a história familiar e/ou história pré, peri e pós-natais auxiliam na determinação da etiologia da deficiência auditiva, bem como na definição do padrão de herança genética. No entanto, nem sempre isto é possível, principalmente, quando se tem informações divergentes, no que se refere à etiologia desta deficiência, sobre grau, início da perda auditiva, evolução, história familiar, etc.

Existem dezenas de tipos de perda auditiva neurossensorial não síndrômica com diferentes idades de início, manifestações e evolução (Konigsmark e Gorlin, 1976; Gorlin et al, 1995). Até o momento, foram determinados 33 *loci* gênicos para deficiência auditiva não síndrômica autossômica dominante, 28 *loci* gênicos para autossômica recessiva, 8 *loci* gênicos para ligada ao X e 2 mutações no cromossomo mitocondrial para deficiência auditiva não síndrômica de transmissão materna (van Camp e Smith, 2000) (Tabelas 4, 5, 6 e 7). Mesmo fazendo parte do mesmo modelo de herança, mutações distintas podem levar à diferenças quanto à idade de início, tipo de frequência envolvida e evolução da perda auditiva. As funções destes genes causadores de deficiência auditiva são diversas e incluem fatores de transcrição, componentes citoesqueléticos e funções desconhecidas (van

Laer et al, 1999). Achados interessantes incluem padrão de expressão inusitado de alguns destes genes e a descoberta de que, em alguns deles, variantes alélicas podem causar qualquer perda auditiva isolada ou sindrômica.

No presente estudo, dos 31 casos portadores de deficiência auditiva não sindrômica de herança autossômica dominante, 5 apresentaram perda auditiva pré-lingüística e 26 pós-lingüística. Considerando o grupo de genes mapeados, perda auditiva não sindrômica pós-lingüística tem sido relatada associada a diferentes alterações gênicas (DFNA1, DFNA2, DFNA4, DFNA5, DFNA6, DFNA7, DFNA9, DFNA10, DFNA11 e DFNA13) (van Camp e Smith, 2000). Naqueles pacientes que apresentaram perda auditiva autossômica dominante pré-lingüística, é provável que, pelo menos um dos genes DFNA3, DFNA8 e DFNA12 estejam envolvidos. Praticamente todos os genes que têm sido localizados para perda auditiva autossômica dominante são caracterizados por perda auditiva pós-lingüística, que é progressiva por natureza.

Ao contrário da deficiência auditiva autossômica dominante, a forma autossômica recessiva causa, geralmente, perda auditiva pré-lingüística, não progressiva severa a profunda ou profunda. Dos 28 *loci* determinados para deficiência auditiva não sindrômica autossômica recessiva, apenas um único *locus*, o DFNB1, está presente em pelo menos 50% dos tipos de perda auditiva (Maw et al, 1995; van Camp e Smith, 1998). Mutações no gene para conexina 26 (GJB2) (cerca de 40 descritas), são as causas mais comuns de perda auditiva nas populações americanas e européias. Um largo espectro de mutações em GJB2 tem sido

encontrado e estas mutações associam-se à deficiência auditiva não síndrômica autossômica recessiva (DFNB1) e autossômica dominante (DFNA3) (Cohn e Kelley, 1999). Uma única mutação no gene GJB2 do locus DFNB1 (35delG), é responsável por 80% de perda auditiva autossômica recessiva (Denoyelle et al, 1997; Zelante et al, 1997; Kelley et al, 1998).

Estudos recentes mostram que a descoberta da mutação em GJB2, responsável pela perda auditiva, tem implicações profundas no diagnóstico precoce da deficiência auditiva em geral (Cohn e Kelley, 1999).

Muito provavelmente, a análise molecular nos pacientes portadores de deficiência auditiva autossômica recessiva do presente trabalho detecte a mutação em GJB2. Nos casos com padrão de herança indefinido, onde a frequência de perda auditiva pré-lingüística foi alta, da mesma forma, a análise molecular poderia detectar também esta mutação.

O avanço na área molecular, permitindo a identificação precoce da deficiência auditiva, em uma criança, fornecerá subsídios, não somente em relação à etiologia que possibilita aconselhamento genético adequado, mas também quanto ao seu prognóstico. Crianças diagnosticadas e sucessivamente tratadas com aparelho de amplificação sonora antes dos seis meses de idade, terão muito mais chances de desenvolvimento normal da fala e linguagem (Yoshinaga-Itano et al, 1998).

O aconselhamento genético dos pacientes do presente estudo baseou-se, essencialmente, na história familiar (heredograma), uma vez que estes não foram submetidos, até o momento, à análise molecular. Para os casos de perda auditiva de

etiologia autossômica dominante, orientou-se risco de 50% para os casais, quando um dos genitores era afetado; ou risco baixo, no caso de mutação nova. Nos casos de deficiência auditiva de etiologia autossômica recessiva, informou-se sobre risco de recorrência de 25% para os casais. Já para os casos de perda auditiva de padrão indefinido, os casais receberam orientações pertinentes às várias possibilidades de padrão de herança genética existentes em cada caso. A alta incidência de perda auditiva não síndrômica e a possibilidade de ser diagnosticada pelos métodos moleculares, renovam-se as perspectivas quanto à mudança da prática do diagnóstico da mesma, bem como em relação ao aconselhamento genético.

A amostra estudada no presente trabalho poderá contribuir no sentido de identificação de famílias com deficiência auditiva não síndrômica, possibilitando pesquisas futuras na determinação de genes adicionais causadores de deficiência auditiva e elucidação de suas funções na orelha interna.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Os resultados encontrados no presente estudo permitem concluir que:

- deficiência auditiva neurossensorial, severa a profunda, assimétrica, bilateral e não progressiva foram as mais frequentes;
- deficiência auditiva de etiologia genética foi predominante em relação à etiologia ambiental;
- dos portadores de deficiência auditiva genética, padrão de herança indefinido foi o mais freqüente, seguido pelo de herança autossômica recessiva e herança autossômica dominante;
- as anomalias maiores e menores presentes nos portadores de perda auditiva não sindrômica não tiveram associação com esta deficiência;
- o heredograma é elemento importante como auxílio no diagnóstico etiológico da deficiência auditiva;
- a configuração da curva audiométrica é importante como avaliação subsidiária ao auxílio no diagnóstico etiológico, porém não o determina;
- nas situações de deficiência auditiva onde não é possível se estabelecer a etiologia, o aconselhamento genético é dificultado;
- a análise molecular é o exame subsidiário que, na maioria das vezes, auxiliará o esclarecimento do diagnóstico etiológico definitivo da deficiência auditiva, principalmente nos casos com padrão de herança indefinido.

**REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adams J 1814 *apud* Gorlin RJ. Genetic hearing loss-a brief history. In: Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen Junior MM, editors. *Hereditary hearing loss and its syndromes*. Oxford: Oxford University Press; 1995. p. 3.

Arnos KS, Cunningham M, Israel J, Marazita ML. Innovative approach to genetic counseling services for the deaf population. *Am J Med Genet* 1992; 44:345-51.

Arnos KS. Hereditary hearing loss. *N Engl J Med* 1994; 331:469-70.

Bassi RMA 1983 *apud* Freire-Maia N. Casamentos consanguíneos no Brasil. *Rev Bras Biol* 1990; 50:863-6.

Bento RF, Silveira JAM, Martucci Jr O, Moreira E. Etiologia da deficiência auditiva. Estudo eletrofisiológico de 136 casos. *Folha Med* 1986; 93:359-66.

Bento RF. Surdez sensorineural profunda. *Diagn Tratam* 1996; 2:12-13.

BIAP recommendation nº 02/1 bis. Audiometric classification of hearing impairments. [online] 1996 Oct 26. Available from: URL: <http://www.biap.org>.

Bluestone CD, Stool SE 1990 *apud* Linden A, Franke LA, Schlatter D, Kersting D, Crestani J, Keffer CP, Mello LR. Surdez por rubéola congênita: doença subvalorizada. *Rev HCPA* 1996; 16:271-5.

Braga MMC. Cálculo de riscos em doenças geneticamente heterogêneas: desenvolvimento de método e aplicação no caso da surdez congênita [dissertação]. Universidade de São Paulo: São Paulo; 1998.

Braga MMC, Otto PA, Spinelli M. Recurrence risks in cases of nonsyndromic deafness. *Braz J Dysmorphol Speech Dis* 1999; 2:33-40.

Brown KS. Genetic and environmental factors in profound prelingual deafness. *Med Clin N Amer* 1969; 53:741-72.

Brown SDM, Brown KA, Stutcliffe MJ, Cavana JS, Greenfield AJ, Steell KP. Reverse genetic approaches to cloning deafness genes. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 630:93-9.

Campbell DA, McHale DP, Brown KA, Moynihan LM, Houseman M, Karbani G et al. A new locus for non-syndromal, autosomal recessive, sensorineural hearing loss (DFNB16) maps to human chromosome 15q21-q22. *J Med Genet* 1997; 34:1015-17.

Carter CO. Genetic of severe congenital deafness. *Develop Med Child Neurol* 1982; 24:525-32.

Castagno LA, Carvalhal MA. Childhood sever and profound sensorineural deafness. *Folha Med* 1985; 91:397-400.

Castro Junior NP, Lopes Filho OC, Figueiredo MS, Redondo MC. Deficiência auditiva infantil: aspectos de incidência, etiologia e avaliação audiológica. *Rev Bras Otorrinolaring* 1980; 46:228-36.

Chung CS, Robison OW, Morton NE. A note on deaf mutism. *Ann hum Genet* 1959; 23:357-66.

Claros P, Antich J, Claros Jr A, Demenech AC. Consejo genético a los sordos profundos. *Acta Otorrinolaringol* 1996; 47:169-74.

Cohen Junior MM, Gorlin RJ. Epidemiology, etiology and genetic patterns. In: Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen Junior MM, editors. *Hereditary hearing loss and its syndromes*. Oxford: Oxford University Press; 1995. p. 9-21.

Cohn ES, Kelley PM. Clinical phenotype and mutations in connexin 26 (DFNB1/GJB2), the most common cause of childhood hearing loss. *Am J Med Genet (Semin Med Genet)* 1999; 89:130-6

Cremers CWRJ, Van Rijn PM, Ter Haar B. Autosomal recessive progressive high-frequency sensorineural deafness in childhood. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113:1319-24.

Dallapiccola B, Mingarelli R, Gennarelli M, Novelli G. Genetic aspects of deafness. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1996; 16:79-90.

Davis GL. Congenital cytomegalovirus and hearing loss: clinical and experimental observations. *Laryngoscope* 1979; 89:1681-8.

Davis H, Silvermann SR 1970 *apud* Russo ICP, Santos TMM. *A prática da audiologia clínica*. 4 ed. São Paulo: Cortez; 1993. p. 207.

de la Cruz M, Bance M. Carbamazepine – induced sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck surg* 1999; 125:225-7.

Dias O, Andrea M. Childhood deafness in Portugal – Aetiological factors and diagnosis of hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinol* 1990; 18:247-55.

Dow GS, Poynter CI 1930 *apud* Gorlin RJ. Genetic hearing loss-a brief history. In: Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen Junior MM, editors. *Hereditary hearing loss and its syndromes*. Oxford: Oxford University Press; 1995. p. 3.

D'Souza SW, McCartney E, Nolan M, Taylor IG. Hearing, speech, and language in survivors of severe perinatal asphyxia. *Arch Dis Child* 1981; 56:245-52.

Elango S. Actiology of deafness in children from a school for the deaf in Malaysia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1993; 27:21-7.

Estivill X, Govea N, Barcelo A, Perello E, Badenas C, Romero E et al. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment with aminoglycosides. *Am J Hum Genet* 1998; 62:27-35.

Fay EA 1898 *apud* Gorlin RJ. Genetic hearing loss-a brief history. In: Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen Junior MM, editors. *Hereditary hearing loss and its syndromes*. Oxford: Oxford University Press; 1995. p. 3.

Fraser GR. Profound childhood deafness. *J Med Genet* 1964; 1:118-51.

Fraser JG. Deafness and chronic otitis media. *Br Med J* 1970; 2:95-7.

Gold M, Rapin I. Non-mendelian mitochondrial inheritance as a cause of progressive sensorineural hearing loss. *Int J Ped Orl* 1994; 30:91-104.

Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen Junior MM, editors. *Hereditary hearing loss and its syndromes*. New York: Oxford University Press; 1995.

Gorlin RJ. Genetic hearing loss – a brief history. In: Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen Junior MM, editors. *Hereditary hearing loss and its syndromes*. Oxford: Oxford University Press; 1995a. p. 3-4.

Gorlin RJ. Genetic hearing loss with no associated abnormalities. In: Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen Junior MM, editors. *Hereditary hearing loss and its syndromes*. Oxford: Oxford University Press; 1995b. p. 43-61.

Grellet M, Granzotti JA, Rocha KW, Motonaga SM. Surdez na rubéola congênita: aspectos audiológicos, oftalmológicos e cardíacos. *Rev Bras Med Otorrinolaringol* 1995; 2:164-70.

Guilford P, Ayadi H, Blanchard S, Chaib H, Le Paslier D, Weissenbach J et al. A human gene responsible for neurosensory, non-syndromic recessive deafness is a candidate homologue of the mouse sh-L gene. *Hum Mol Genet* 1994; 3:989-93.

Guiral H, Flores JC, Risco J, Figuerola E, Pellicer F. Sorderas familiares no
sindrómicas. Revisión y estudio genético. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1996; 47:272-6.

Hartmann A 1880 *apud* Gorlin RJ. Genetic hearing loss-a brief history. In: Gorlin
RJ, Toriello HV, Cohen Junior MM, editors. *Hereditary hearing loss and its
syndromes*. Oxford: Oxford University Press; 1995. p. 3.

Higashi K. Heterogeneity of dominant high-frequency sensorineural deafness. *Clin
Genet* 1988; 33:424-8.

Instructions for contributors: Pedigree symbols. *Am J Med Genet* 2000; 90:90-3.

Jerger J, Jerger S. Alterações auditivas: um manual para avaliação clínica. Tradução
de Deli M. Navas, Heliane Campanatti e Maria Valéria Schmidt Goffi. Rio de
Janeiro: Atheneu; 1989. Tradução de: Auditory Disorders.

Katz J, editor. Handbook of Clinical Audiology. Maryland: Williams & Wilkins. 4th
ed.; 1994.

Konigsmark BW. Hereditary deafness in man. *N Engl J Med* 1969; 281:713-20.

Konigsmark BW, Gorlin RJ, editors. *Genetic and metabolic deafness*. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1976.

Kramer W 1863 *apud* Gorlin RJ. Genetic hearing loss-a brief history. In: Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen Junior MM, editors. *Hereditary hearing loss and its syndromes*. Oxford: Oxford University Press; 1995. p. 3.

LDDDB, London dysmorphology data base [CD-ROM]. Baraitser M, Winter RM. Oxford University Press. Londres: Oxford Medical Data Base; 1996.

Linden A, Franke LA, Schlatter D, Kersting D, Crestani J, Keffer CP, Mello LR. Surdez por rubéola congênita: doença subvalorizada. *Rev HCPA* 1996; 16:271-5.

Liu X, Xu L. Nonsyndromic hearing loss: an analysis of audiograms. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103:428-33.

Longhitano SB. *Estudo genético-clínico de pacientes portadores de deficiência auditiva genética*. Dissertação de Mestrado, Escola Paulista de Medicina, UFSP. São Paulo, 1995.

Lopes Filho OC. Deficiência auditiva. In: Lopes Filho OC, editor. *Tratado de fonoaudiologia*. São Paulo: Roca; 1997. p. 3-24.

Lubianca Neto JF, Pereira AC. O que há de novo no campo da genética molecular da surdez: descoberta de genes para surdez. *Rev Bras Otorrinolaringol* 1999; 65: 106-13.

Majumder PP, Ramesh A, Chinnappan D. On the genetics of prelingual deafness. *Am J Hum Genet* 1989; 44:86-99.

Marazita ML, Ploughman LM, Rawlings B, Remington E, Arnos KS, Nance WE. Genetic epidemiological studies of early-onset deafness in the U.S. school-age population. *Am J Med Genet* 1993; 46:486-91.

Marden PM, Smith DW, McDonald MJ. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations: a study of 4,412 babies by surface examination for anomalies and buccal smear for Sex chromatin. *J Pediatr* 1964; 64:357-71.

Martini A. Hereditary Ménière disease: Report of two families. *Am J Otolaryngol* 1982; 3:163-7.

Martins RHG, Heshikiz, Tamashiro IA. Disacusia neurosensorial em crianças. *Folha Med* 1992; 105:245-7.

Matkin ND, Carhart R. Hearing acuity and Rh incompatibility: electrodermal thresholds. *Arch Otolaryngol* 1968; 87:383-8.

Mauracher CA, Mitchell LA, Tingle AJ. Selective tolerance to the E1 protein of rubella virus in congenital rubella syndrome. *J Immunol* 1993; 151:2041-9.

Maw MA, Allen-Powell DR, Goodey RJ, Stewart IA, Nancarrow DJ, Hayward NK et al. The contribution of the DFNB1 locus to neurosensory deafness in a caucasian population. *Am J Hum Genet* 1995; 57:629-35.

Mitchell LE, Christensen K. Analysis of the recurrence patterns for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in the families of 3,073 Danish probands. *Am J Med Genet* 1996; 61:371-6.

Morton NE. Genetic epidemiology of hearing impairment. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 630:16-31.

Miller E, Craddock-Watson JE e Pallock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at suggestive stages of pregnancy. *Lancet* 1982; 781-4.

Nadol Junior JB. Hearing loss. *New Engl J Med* 1993; 329:1092-102.

Nance WE, Sweeney A. Symposium on sensorineural hearing loss in children: early detection and intervention: genetic factors in deafness of early life. *Otolaryng Clin N Amer* 1975; 8:19-48.

Nance WE. The genetic analysis of profound prelingual deafness. In: Gorlin RJ, Ruben RJ, Schuknecht HF, editors. *Morphogenesis and malformation of the ear*. 2nd ed. New York: Alan R. Liss; 1980. p. 263-9.

Nance WE, McConnel FE 1973 *apud* Majumder PP, Ramesh A, Chinnappan D. On the genetics of prelingual deafness. *Am J Hum Genet* 1989; 44:86-99.

Newton, VE. Aetiology of bilateral sensorineural hearing loss in young children. *J Laryngol Otol* 1985; Suppl 10:1-57.

Northern JL, Downs MP. *Audição em crianças*. 3 ed. São Paulo: Manole; 1989. p. 25-53.

Oliveira CA, Braga, AM. Ménière's syndrome inherited as an autosomal dominant trait. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101:590-4.

Opitz JM. *Tópicos recentes de genética clínica*. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética; 1984.

Paparella M 1973 *apud* Russo ICP, Santos TMM. *A prática da audiologia clínica*. 4 ed. São Paulo: Cortez; 1993.

Paparella MM, Shumrick DA. Sensorineural hearing loss in children-nongenetic. In: Paparella MM, Shumrick DA, editors. *Otolaryngology*. 2nd ed. London: W. B. Saunders Company Philadelphia; 1980.

Parving A , Vejtorp M, Moller K, Jensen JH. Congenital hearing loss and rubella infection. *Acta Otolaryngol* 1980; 90:262-6.

Parving A. Aetiological diagnosis in hearing-impaired children – clinical value application of a modern examination programme. *Int J Pediatr Otorhinol* 1984; 7:29-38.

Parving A. Congenital hearing disability – epidemiology and identification: a comparison between two health authority districts. *Int J Pediatr Otorhinol* 1993; 27: 29-46.

Petit C. Genes responsible for human hereditary deafness: symphony of a thousand. *Nature Genet* 1996; 14:385-391.

Reardon W. Sex-linked deafness: Wilde revisited. *J Med Genet* 1990; 27:376-9.

Reardon W, Pembrey M. The genetics of deafness. *Arch Dis Child* 1990; 65:1196-7.

Reardon W, Roberts S, Phelps PD, Thomas NS, Beck L, Isaac R et al. Phenotypic evidence for a common pathogenesis in X-linked deafness pedigrees and in Xq13-q21 deletion related deafness. *Am J Med Genet* 1992; 44:513-7.

Reardon W, Harding AE. Mitochondrial genetics and deafness. *J Audiol Med* 1995; 4:40-51.

Ruben RJ, Levine R, Baldinger E, Silver M, Umano H, Fishman G et al. Moderate to severe sensorineural hearing impaired child: analysis of etiology, intervention, and outcome. *Laryngoscope* 1982; 92:38-46.

Russo ICP, Santos TMM. *A prática da audiologia clínica*. 4 ed. São Paulo: Cortez; 1993.

Salerno R, Tannuri V, Stablum G, Ceci MJ. Avaliação audiométrica de 840 casos de surdez na criança. *Rev Bras Otorrinolaringol* 1979; 45:208-14.

Salerno R, Stablun G, Ceci MJ, Silva MAC. Deficiência auditiva na criança. *Rev Bras Otorrinolaringol* 1985; 51:23-32.

Schenck séc. XVII *apud* Gorlin RJ. Genetic hearing loss-a brief history. In: Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen Junior MM, editors. *Hereditary hearing loss and its syndromes*. Oxford: Oxford University Press; 1995. p. 3.

Silva EO, Duarte AR. Surdez genética: uma revisão sucinta. *J Pediatr* 1995; 71:297-302.

Souza LCA. Diagnóstico precoce da surdez infantil e estratégias terapêuticas. *J Pediatr* 1995; 71:96-100.

Spillmann T. Genetic diseases of hearing. *Curr Opin Neurol* 1994; 7:81-7.

Stagno S, Whitley RJ. Herpesvirus infection of pregnancy. Part I: cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med* 1985; 313:1270-4.

Stolbova D, Valvoda M. Detection of normal-hearing carriers of the gene for the autosomal dominant progressive sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol* 1985; 99:509-15.

Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. Genética médica. 5 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A.; 1993.

van Camp G, Willems PJ, Smith RJH. Nonsyndromic hearing impairment: unparalleled heterogeneity. *Amer J hum Genet* 1997; 60:758-64.

van Camp G, Smith RJH. Hereditary hearing loss homepage. [on line] 2000 May 15
Available from: URL: <http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh>.

van Laer L, McGuirt WT, Yang T, Smith RJ, Van Camp G. Autosomal dominant nonsyndromic hearing impairment. *Am J Med Genet (Semin Med Genet)* 1999; 89:167-74.

van Rijn PM, Cremers CW. Causes of childhood deafness at a Dutch school for hearing – impaired. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991; 100:903-8.

Verhoeven K, van Camp G, Govaerts PJ, Balemans W, Schattelman I, Verstreken M et al. A gene for autosomal dominant nonsyndromic hearing loss (DFNA12) maps to chromosome 11q22-24. *Am J Hum Genet* 1997; 60:1168-73.

Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, Mehl AL. Language of early-and-later-identified children with hearing loss. *Pediatrics* 1998; 116:1-71.

ANEXOS

ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL
DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS
Rua Siervo Marcione, 3-20 - Caixa Postal. 620 - Telefone (0142) 24-3177 - CEP 17043-900
BAURU - S.P. - Brasil

Of. N° 130/98-CEP-UEP

Bauru, 17 de novembro de 1998.

Prezada Senhora

Comunicamos que em reunião do Comitê de Ética em Pesquisa realizada em 30/09/98, o projeto de pesquisa abaixo:

Título: Estudo genético-clínico de uma amostra de pacientes portadores de deficiência auditiva.

Pesquisadora: Nancy Mizue Kokitsu Nakata

Curso: Mestrado

Após análise, o projeto de pesquisa foi **aprovado**, pois o mesmo enquadra-se dentro dos princípios de ética que orientam as pesquisas em seres humanos.

Atenciosamente

PROF. DR. ANTONIO GABRIEL ATTA
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa