

SURDEZ GENÉTICA PELA MUTAÇÃO DA CONEXINA 26: UMA REVISÃO DE LITERATURA DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO

AUTORES

BORMIO, Luiza Maria Garcia

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos - Unilago

EL HASSAN, Soraia

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – Unilago

RIBEIRO, Lucas Andriani

Médico no Programa Mais Médicos, Reginópolis, São Paulo, Brasil

RESUMO

Dentre as deficiências sensoriais mais incapacitantes e prejudiciais ao desenvolvimento humano destaca-se a surdez. Mutações nos genes da conexina 26, proteína indispensável ao funcionamento da orelha interna, representam principal causa da deficiência auditiva genética. Intimamente relacionada à comunicação celular, permite reciclagem de íons e fluidos cocleares, mantenedores da função auditiva, possuindo papel extremamente importante na homeostase iônica coclear e no processo fisiológico do potencial endococlear. Dessa forma, tais mutações ocasionam defeitos estruturais e funcionais nas junções GAP, gerando concentrações constantemente altas de íons no meio intracelular, prejudicando o mecanismo que permite rápida resposta das células ciliadas a novos estímulos sonoros. Diagnóstico precoce das deficiências auditivas, significa benefícios para a qualidade de vida desse paciente, como o desenvolvimento da linguagem, das relações interpessoais e tratamento eficaz. Testes genéticos, paulatinamente, ocuparam espaço num pré-natal de qualidade, por possibilitarem, juntamente com triagem auditiva, a identificação e localização de determinado gene envolvido em algum tipo de surdez familiar, possibilitando aconselhamento genético e tratamento precoce adequado. Apesar dos avanços da genética, a terapia gênica permanece longe de apresentar aplicação na prática terapêutica. Atualmente, o implante coclear é recurso possível e acessível para pacientes que apresentem perda auditiva bilateral severa e/ou profunda, que não iriam se beneficiar com o aparelho de amplificação sonora individual, mas, como todo procedimento cirúrgico, diversas dúvidas e angústias surgem para os familiares dos pacientes que se submeterão à esse tratamento, evidenciando a necessidade de que haja um debate profundo sobre não apenas o manejo dos pacientes, mas também de seus pais.

PALAVRAS-CHAVE

Surdez não sindrômica; conexina 26; GJB2; implante coclear; 35delG.

ABSTRACT

Deafness is the most common sensory deficiency and one of the most disabling to human development. Mutations in the connexin 26 genes represent the main cause of genetic hearing loss. Connexin 26 is an indispensable protein for the perfect operation of the inner ear. It is closely related to cellular communication, keeping the recycling of cochlear ions and fluids, for the maintenance of the auditory function, representing an important factor in the cochlear ion homeostasis and in the physiological process of the endocochlear potential. Thus, mutations in the connexin 26 gene causes structural and functional defects in the GAP junctions, leading to constantly high concentrations of ions in the intracellular space and damaging the mechanism that allows a fast response of ciliated cells to new sound stimuli. The early diagnosis of the auditory deficiencies give us several benefits for the patients' quality of life. The language development, the social relationships and the effective treatment are some of them. Day by day, genetic tests are gaining space in the routine of a good prenatal care. The identification of the location of a particular gene involved in some type of family deafness helps both the diagnosis and the following-up of these patients, enabling genetic counseling and appropriate treatment. The genetic tests at the hearing screening, has been calling the attention of professionals in the area of diagnosis and rehabilitation of hearing loss. Even with the significant improvement in genetic science in the last few years, gene therapy is still far from being applied in therapeutic practice. Nowadays, the cochlear implant is a possible and accessible treatment for patients with severe and/or deep bilateral hearing loss, who would not benefit from the individual sound amplification device, but, as any surgical procedure, the parents may have lots of doubts and anxiety, exposing the need for a deep conversation about the management of patients, but also of their family.

KEY WORDS

Nonsyndromic deafness; connexin 26; GJB2; cochlear implant; 35delG.

1.INTRODUÇÃO

A surdez é a deficiência sensorial mais comum, e uma das mais incapacitantes ao desenvolvimento humano, uma vez que influencia diretamente nos processos de linguagem, fala, comunicação, aprendizagem, relações interpessoais e desempenho escolar, prejudicando, assim, o futuro profissional e pessoal dos afetados.

É definida como a ausência ou diminuição da capacidade de ouvir determinados sons, e pode ser dividida em duas classificações: perda auditiva condutiva, sendo geralmente causada por obstruções do ouvido externo como tampões de cera, infecções no conduto externo, tímpano rompido ou perfurado; e perda auditiva sensorial, que abrange danos nas células ciliadas da cóclea (MONTEIRO, R., SILVA, D.N.H., RATNER, C., 2017). Dentre suas causas, temos as origens infecciosas, uso de fármacos ototóxicos, idade avançada, exposição contínua a ruídos e congênitas.

Estima-se que uma em cada mil (0,1%) crianças nascem surdas ou se tornarão portadores de surdez profunda ou severa antes que a linguagem seja adquirida (período pré-lingual) (GODINHO, R., KEOGH, I., EAVEY, R., 2003), entre 2-4 crianças em cada 1000 irão desenvolver a surdez ou algum déficit auditivo antes de atingir a vida adulta (GODINHO, R., KEOGH, I., EAVEY, R., 2003), e nos países desenvolvidos, mais de 50% da surdez infantil está associada a causas genéticas (GODINHO, R., KEOGH, I., EAVEY, R., 2003). Até a sétima década, mais de 60% da população terá uma perda auditiva maior que 25dB (GODINHO, R., KEOGH, I., EAVEY, R., 2003).

Nos últimos anos, o estudo da genética por trás da surdez tem avançado imensamente, com o isolamento e estudo de diversos genes relacionados à perda auditiva (SCHMIDT, P.M.S., TOCHETTO, T.M., 2009). Neste artigo, falaremos sobre a principal causa genética, que se mostrou de extrema relevância nos últimos anos, a mutação no gene da Conexina 26 (GJB2 - Cx26). Mutações neste gene são responsáveis por 80% dos casos com

herança recessiva e uma mutação específica (35delG) é a que mais encontramos relacionada aos casos de surdez de origem genética (PFEILSTICKER, L.N., et. al., 2004).

Estudar suas causas, seus diferentes tipos e tratamentos, não apenas faz parte de um dos temas mais importantes atualmente dentro da otologia, mas também nos ajuda a definir como será o futuro dessa área tão importante para a otorrinolaringologia e para a sociedade.

2.REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SURDEZ

A surdez, quando ocorre de maneira isolada, ou seja, sem nenhum outro sintoma, é chamada de perda auditiva não síndrômica (GODINHO, R., KEOGH, I., EAVEY, R., 2003), podendo ser congênita ou de aparecimento tardio (MAGNI, C., 2007). As perdas auditivas não síndrômicas são a causa de em torno de 70% das surdez genéticas, sendo elas predominantemente monogênicas e de alta heterogenicidade, sendo estimado que o número de genes envolvidos nesse tipo de surdez esteja entre 50 e 100 (GODINHO, R., KEOGH, I., EAVEY, R., 2003). A quantidade de genes que estão diretamente ligados ao correto funcionamento do ouvido interno é gigantesca e como reflexo desse complexo conjunto de fatores necessários ao perfeito funcionamento do aparelho auditivo, defeitos em qualquer um desses genes poderão acarretar em algum grau de surdez, ou até mesmo à total incapacidade auditiva (BRAGA, M.C.C., ABREU-SILVA, R.S., LEZIROVITZ, K., MINGRONI-NETTO, R.C., 2001).

Os loci dominantes possuem o prefixo DFNA, os recessivos DFNB e os ligados ao cromossomo x DFN, sendo todos esses numerados de acordo com a época de sua descoberta (BRAGA, M.C.C., ABREU-SILVA, R.S., LEZIROVITZ, K., MINGRONI-NETTO, R.C., 2001).

A identificação do primeiro locus relacionado à surdez não-síndrômica autossômica recessiva (DFNB1) ocorreu no ano de 1994, sendo sua localização no braço longo do cromossomo 13 (PIATTO, V.B., OLIVEIRA, C.A., ALEXANDRINO, F., et. al., 2005). Em 1997, o gene GJB2, responsável pela codificação da proteína conexina 26 (Cx26), foi também identificado no cromossomo 13. (PIATTO, V.B., OLIVEIRA, C.A., ALEXANDRINO, F., et. al., 2005). Mutações no gene GJB2 são responsáveis por 50% das perdas auditivas pré-linguais (SCHMIDT, P.M.S., TOCHETTO, T.M., 2009) e responsáveis por cerca de 80% das surdez genéticas com padrão recessivo. Entre 75 a 80% das mutações encontradas nesse gene tratam-se de uma específica, com padrão de herança recessivo, a qual nomeamos de 35delG. Essa mutação é a mais comumente envolvida nos casos de surdez de etiologia genética, e nela encontramos a perda de uma base de guanina da sequência de DNA do gene da conexina, na posição 35.

2.2 CONEXINA 26 E SUA IMPORTÂNCIA NO PROCESSO DE AUDIÇÃO

A proteína Conexina 26 é indispensável ao funcionamento normal da orelha interna. É, nos humanos, codificada pelo gene GJB2 (MAGNI, C., 2007). Defeitos nesse gene levam à forma mais comum de surdez congênita nos países desenvolvidos, denominada DFNB1 (também conhecida como surdez da conexina 26 ou surdez relacionada ao GJB2). Uma mutação bastante comum é a exclusão de uma guanina de uma sequência de seis, resultando em desvio de quadro e término da proteína no aminoácido número 13. (MAGNI, C., 2007) Ter duas cópias dessa mutação resulta em surdez (MAGNI, C., 2007).

A Conexina 26 está intimamente relacionada à comunicação celular (os chamados gap junctions), que nada mais são que canais os quais promovem a rápida remoção de íons potássio das células ciliadas sensoriais permitindo a reciclagem desses íons nos fluidos cocleares, para a manutenção da função auditiva (SCHMIDT, P.M.S., TOCHETTO, T.M., 2009), possuindo um papel de suma importância na função fisiológica relacionada à homeostase iônica coclear e no processo fisiológico do potencial endococlear (SCHMIDT, P.M.S., TOCHETTO, T.M., 2009). Portanto, as mutações no gene da Cx26 causam defeitos estruturais e funcionais nessas junções comunicantes, levando a concentrações constantemente altas de potássio intracelular; prejudicando o mecanismo que permite a rápida resposta das células ciliadas a novos estímulos sonoros, resultando em perda auditiva (SCHMIDT, P.M.S., TOCHETTO, T.M., 2009). Acredita-se que de 10-20% das perdas auditivas neurossensoriais sejam consequências de defeitos nessa proteína.

Avaliação microscópica do osso temporal de um paciente com surdez que apresentava mutação 35delG heterozigótica revelou ausência de degeneração neural, células do gânglio espiral preservadas, degeneração quase total das células ciliadas do órgão de Corti, membrana tectorial desconectada, agenesia da estria vascular e um grande cisto na escala média na região da estria vascular (SCHMIDT, P.M.S., TOCHETTO, T.M., 2009).

2.3 CONEXINA 26 E GRAUS DE DEFICIÊNCIA AUDITIVA

Com os avanços da medicina e dos exames genéticos os quais identificam mutações no gene da conexina 26, muito se tem pesquisado sobre os graus de surdez e sua relação com essas mutações. Em relação a mais comum dentre todas, 35delG, não foi encontrada alguma correlação com severidade ou progressão da perda auditiva, mas casos de surdez tardia, confirmados na terceira década de vida, foram relatados, bem como diferentes graus de surdez em indivíduos da mesma família, com o mesmo genótipo (MARLIN, S., FELDMANN, D., BLONS, H., et. al., 2005).

256 pacientes participantes, com perda auditiva e presença de mutação do GJB2, ou mutação do GJB2 associada à deleção GJB6, tiveram suas características clínicas analisadas e correlacionadas ao seu genótipo (MARLIN, S., FELDMANN, D., BLONS, H., et. al., 2005). 29 mutações diferentes foram identificadas, sendo 69% delas 35delG. Comparando a perda auditiva entre irmão genotipicamente semelhantes, em 49 famílias, notou-se variabilidade na severidade em 18 dessas famílias, ou o equivalente a 37%, o que acarretou na conclusão de que o genótipo pode afetar de forma significativa a surdez, mas os fatores ambientais e outros fatores genéticos podem influir no grau e na evolução da perda auditiva (MARLIN, S., FELDMANN, D., BLONS, H., et. al., 2005). Embora não seja possível, através do genótipo, classificar previamente o grau da deficiência auditiva, homozigotos para 35delG possuem incidência de perda auditiva pré-lingual significativa: 26 a 30% irão desenvolver surdez severa, e outros 30 a 57% apresentarão a forma profunda. Perdas auditivas de severa a profunda estão presentes em 1 a cada 1000 neonatos, sendo presumivelmente genética e herdada de forma autossômica recessiva em 50% dessas (LEFEBVRE, P.P., VAN DE WATER, T.R., 2000).

Apesar da mutação 35delG ter sido a primeira descrita, e ser a principal mutação relacionada ao gene da conexina 26, mais de 50 mutações foram relatadas, sendo as de herança recessiva mais comuns, e as de herança dominante pouco associadas à perda de audição (MORLÉ, L., BOZON, M., ALLOISIO, N., et. al., 2000). Por isso, torna-se extremamente necessário o estudo e a identificação das possíveis alterações genéticas da conexina 26, para melhor entendimento da correlação entre este gene e a expressão fenotípica da surdez nos indivíduos portadores (LOEFFLER, J., NEKAHM, D., HIRST-STADLMANN, A., et. al., 2001).

Uma nova mutação autossômica dominante do gene GJB2, conhecida por G12R, foi descrita em estudo e encontrada em 5 membros de três gerações de uma família cubana (CAMACHO, J., GUTIERREZ, L.D., RUBIO,

C., et. al., 2018). Esses indivíduos eram portadores da perda auditiva neurosensorial congênita não síndrômica, de grau profundo (CAMACHO, J., GUTIERREZ, L.D., RUBIO, C., et. al., 2018).

Em japoneses que possuem perda auditiva não-sindrômica de herança autossômica recessiva, a mutação GJB2 foi analisada, confirmando, assim, que esta mutação é uma causa considerável de perda auditiva nesta população. (ABE, S., USAMI, S., SHINKAWA, H., KELLEY, P.M., KIMBERLING, W.J., 2000). Em japoneses que possuem perda auditiva não-sindrômica de herança autossômica recessiva, a mutação GJB2 foi analisada, confirmando, assim, que esta mutação é uma causa considerável de perda auditiva nesta população. Dentre as três mutações mais frequentes, temos a 235delC como sendo a de maior prevalência (73%), e a mutação mais comum deste gene, 35delG, não foi encontrada neste estudo, evidenciando que combinações específicas de mutações do gene GJB2 existem em populações diferentes (ABE, S., USAMI, S., SHINKAWA, H., KELLEY, P.M., KIMBERLING, W.J., 2000).

2.4 DIAGNÓSTICO DAS PERDAS AUDITIVAS

A realização do diagnóstico precoce das deficiências auditivas, possui diversos benefícios para a qualidade de vida desse paciente. O desenvolvimento da linguagem, a maneira como o indivíduo se relaciona e o tratamento eficaz, são alguns deles. A infância é um período de grande plasticidade do sistema nervoso central, permitindo melhores conexões nervosas e resultados no desenvolvimento geral desse paciente (COLELLA-SANTOS, M.F., FRANÇOZO, M.F.C., COUTO, C.M., 2011)

O teste da orelhinha, ou teste das emissões otoacústicas, é normalmente realizado entre o segundo e o terceiro dia de vida do recém-nascido, podendo ser realizado até o terceiro mês. Neste exame, de extrema importância, são gerados sons dentro da cóclea, de maneira espontânea ou como resposta a um estímulo acústico. Existem dois tipos de emissões otoacústicas resultantes das atividades do ouvido interno: as espontâneas, as quais são captadas se apresentação de estímulo sonoro, mas não possuem utilização clínica, uma vez que estão presentes entre 40-60% dos indivíduos com audição normal, e as evocadas, as quais podem ser obtidas como resposta à presença de um som. (GUEDES, M.C., PASSOS, S.N., GOMEZ, M.V.S.G., BENTO, R.F., 2002).

Desde a sua descoberta, as emissões otoacústicas são amplamente utilizadas em triagens neonatais, auxiliando no diagnóstico de alterações neurais, no seguimento da função coclear em tratamentos com fármacos ototóxicos ou em exposição a agentes prejudiciais à cóclea (GUEDES, M.C., PASSOS, S.N., GOMEZ, M.V.S.G., BENTO, R.F., 2002). Um dos principais, senão o principal, benefícios das emissões otoacústicas, é sua capacidade de investigar de forma prática e não invasiva, os primeiros estágios do processamento do som ao nível da atividade biomecânica das células ciliadas externas. Muito se sabe sobre a suscetibilidade deste receptor celular aos efeitos adversos de viroses, doenças bacterianas, alterações genéticas e agentes externos (GUEDES, M.C., PASSOS, S.N., GOMEZ, M.V.S.G., BENTO, R.F., 2002).

No final do século XX, com o projeto genoma, a ciência adquiriu maior entendimento sobre os processos biológicos e a genética envolvida neles. Foi o marco de uma nova era, que trouxe avanços e respostas para diversas áreas da ciência, como a biologia e a medicina (LUBIANCA NETO, J.F., KURC, M., 2011). Os testes genéticos, aos poucos, foram ocupando importante espaço na rotina de um pré-natal de qualidade. A identificação da localização de determinado gene envolvido em algum tipo de surdez familiar, facilita tanto o campo diagnóstico quanto na avaliação desses pacientes, possibilitando aconselhamento genético e tratamento precoce e adequado. A incorporação de testes genéticos somados a triagem auditiva, vem ganhando a atenção de profissionais da área do diagnóstico e da reabilitação da perda auditiva (LUBIANCA NETO, J.F., KURC, M., 2011).

Apesar de todo avanço na área da genética, e todo conhecimento adquirido em relação à surdez genética não sindrômica, a busca por genes responsáveis por essa perda auditiva ainda representa um grande desafio (LUBIANCA NETO, J.F., KURC, M., 2011). A primeira localização cromossômica de um gene relacionado a surdez não sindrômica aconteceu em 1992, mas apenas em 1997 conseguiu-se descrever a primeira mutação genética. Sabe-se que esse tipo de perda auditiva é forma mais prevalente tanto na população quanto na clínica diária, chegando a 70% dos casos, o que torna o estudo detalhado de sua etiologia imprescindível no avanço do diagnóstico correto, e na realização de testes para mutações de genes específicos, o que contribuiria para um aconselhamento genético adequado e melhor escolha da terapêutica para as famílias acometidas (LUBIANCA NETO, J.F., KURC, M., 2011). Em torno de 85% das surdezes pré-linguais não sindrômicas se manifestam na forma autossômica recessiva, as formas dominantes representam de 12 a 14% e o restante, de 1 a 3%, são heranças mendelianas ligadas ao cromossomo x. Formas herdadas unicamente através da mãe, classificadas como herança mitocondrial, associadas ou não à herança dominante, também foram descritas (LUBIANCA NETO, J.F., KURC, M., 2011). Em relação ao fenótipo, as formas autossômicas recessivas são as mais graves, representando a causa de praticamente todas as formas de surdezes hereditárias, e em sua grande parte devidas a defeitos cocleares (LUBIANCA NETO, J.F., KURC, M., 2011). As apresentações autossômicas dominantes aparentemente contribuem de forma mais significativa para as formas de surdez pós-lingual, as quais geralmente são progressivas, aparecendo apenas na segunda ou terceira década de vida (LUBIANCA NETO, J.F., KURC, M., 2011). Como seu aparecimento se dá quando o indivíduo já passou pelo processo de alfabetização e aprendeu a conviver em sociedade, os danos para o indivíduo são menores. Elas também tendem a ser menos graves, ao menos em seus anos iniciais, e podem mostrar uma associação de perda auditiva condutiva e neurossensorial (LUBIANCA NETO, J.F., KURC, M., 2011).

Foi estimado o número total de genes envolvidos nas perdas auditivas não sindrômicas em aproximadamente 100 genes, porém, nosso conhecimento molecular dos processos de transcrição gênica e sinalização envolvidos na audição ainda não é totalmente compreendido (LUBIANCA NETO, J.F., KURC, M., 2011).

Até os dias atuais, 116 loci envolvidos nas formas de surdez não sindrômicas foram mapeados, e desses, 44 representam perdas auditivas não sindrômicas de transmissão autossômica dominante (DFNA), 61 de transmissão autossômica recessiva (DFNB), 5 de transmissão ligada ao cromossomo x (DFN) e 2 de transmissão mitocondrial, além de 2 loci de genes modificadores, sendo 1 de herança ligada ao cromossomo Y e um de locus de neuropatia auditiva (AUN) (LUBIANCA NETO, J.F., KURC, M., 2011). Apesar de existirem 5 loci para DFN mapeados, muitos ainda não se confirmam, havendo apenas 2 confirmados e com o gene sequenciado, localizado no braço longo do cromossomo X, na banda 21 e cujo gene é o POU3F4 (LUBIANCA NETO, J.F., KURC, M., 2011).

2.5 EPIDEMIOLOGIA DA SURDEZ

Como já citamos no presente artigo, a surdez é a deficiência sensorial mais comum e mais incapacitante ao ser humano. No Brasil não dispomos de dados epidemiológicos generalizáveis sobre números de afetados por esta deficiência, mas sabemos que a prevalência da deficiência auditiva hereditária alcança números significativos. (LUBIANCA NETO, J.F., KURC, M., 2011)

Nos países desenvolvidos em torno de 60% das perdas auditivas graves pré-linguais são genéticas, sendo de 20-30% de todas as perdas neurossensoriais encontradas ao nascimento são consequência de mutações do gene da conexina 26, geralmente segregando herança autossômica recessiva (LUBIANCA NETO, J.F., KURC, M., 2011). A perda hereditária neurossensorial estimada, foi de 27 a cada 1000 pessoas, já a hereditária não sindrômica

autossômica dominante ocorre em aproximadamente 1 a cada 40.000 pessoas (LUBIANCA NETO, J.F., KURC, M., 2011).

Segundo publicação de 1º de abril de 2020 da Organização Mundial da Saúde, até 2050 aproximadamente 2,5 bilhões de pessoas apresentarão algum grau de perda auditiva e 700 milhões irão necessitar de reabilitação (OMS, 2021). Cerca de 1 bilhão de jovens adultos correm o risco de perder a audição permanentemente por causas evitáveis, como uso de fones de ouvido em volumes superiores ao recomendado (OMS, 2021). A OMS estima, ainda, que a deficiência auditiva não tratada gera um custo global anual de 980 bilhões de dólares, incluindo custos do setor de saúde (excluindo o custo dos aparelhos auditivos), suporte educacional, perda de produtividade e custos sociais. 57% desses custos são atribuídos a países de baixa e média renda (OMS, 2021).

2.6 TRATAMENTO DA SURDEZ GENÉTICA NÃO SINDRÔMICA

Apesar dos avanços significativos da genética nos últimos anos, a terapia gênica ainda está muito longe de apresentar aplicação na prática terapêutica. Atualmente, o implante coclear é um recurso possível e acessível para pacientes que apresentem perda auditiva bilateral severa e/ou profunda, que não iriam se beneficiar com o aparelho de amplificação sonora individual (AASI) (BERNARDES, R., BORTONCELLO, S., CHRISTIANI, T.V., et. al., 2006).

Caso a perda auditiva tenha ocorrido antes do paciente adquirir a linguagem (pré-lingual), o que levaremos em consideração, principalmente, é a idade. Crianças com menor idade são melhores candidatas quando comparadas com crianças com maior idade e, como a perda auditiva tão precoce geralmente é congênita, de origem genética, com ausência de lesão física do aparelho auditivo, o implante coclear é o tratamento escolhido (BERNARDES, R., BORTONCELLO, S., CHRISTIANI, T.V., et. al., 2006).

Com o progresso da biologia molecular e o conhecimento de diversos genes envolvidos na perda auditiva, a identificação da etiologia da surdez se tornou mais efetiva. A alta prevalência de mutações no gene GJB2 e a facilidade de se estudar essa causa de perda auditiva, possibilita o correto diagnóstico e, conseqüentemente, rápida indicação de implante coclear para esses potenciais candidatos (BERNARDES, R., BORTONCELLO, S., CHRISTIANI, T.V., et. al., 2006).

Estudos puderam concluir que o implante coclear em pacientes deficientes auditivos com mutação no gene GJB2 possuem igual ou melhor discriminação de fala comparada a crianças surdas pré-linguais, com surdez de etiologia desconhecida e até mesmo com surdez congênita por causas virais, como, por exemplo, conseqüência do citomegalovírus. Quando o dano ocorre à nível genético, ou seja, diretamente no gene, a expressão desse dano não interfere na instalação do implante, isso porque a cóclea não está afetada como na surdez traumática ou na infecciosa, nas quais ocorre lesão da estrutura física da cóclea, impossibilitando, muitas vezes, que um maior número de eletrodos seja introduzido, pelo fato de a cóclea estar calcificada, por exemplo. Os danos genéticos causam alterações nas estruturas dos conexons, o que prejudica a comunicação intracelular, mas não compromete a estrutura física da cóclea, favorecendo um implante com sucesso (BERNARDES, R., BORTONCELLO, S., CHRISTIANI, T.V., et. al., 2006).

A viabilidade e os benefícios do rastreamento de mutações genéticas da conexina 26 já apresentam reflexos positivos na saúde pública. Testes moleculares juntamente com os audiológicos, auxiliam na detecção precoce da perda auditiva, o que é de extrema importância na condução desses pacientes, principalmente nos que apresentam surdez progressiva, pois a estimulação da linguagem nesses pacientes em seu período crítico faz com que as crianças aprendam a se comunicar antes que a surdez se torne mais grave e atrapalhe o processo natural e otimizado da fala (BERNARDES, R., BORTONCELLO, S., CHRISTIANI, T.V., et. al., 2006). Além disso,

atualmente, o diagnóstico preditivo naqueles indivíduos afetados por mutações no gene da conexina 26, mas ainda sem manifestações que acarretem perda auditiva de qualquer grau, é bastante possível, somando, assim, no âmbito social e familiar, seja em relação à prevenção da surdez ou no auxílio e minimização de custos destinados à educação especial desses pacientes, seu tratamento e decisão profissional (VIEIRA, S.S., BEVILACQUA, M.C., FERREIRA, N.M.L.A., DUPAS, G., 2014).

O implante coclear, eficaz e efetivo recurso para o desenvolvimento de habilidades comunicativas e sociais em crianças surdas, é um procedimento cirúrgico e cria diversas dúvidas para a família dos pacientes os quais serão submetidos ao tratamento. Através da implantação desse dispositivo, as crianças deficientes auditivas têm atingido níveis de competência linguística e acadêmica semelhantes a crianças com audição normal (VIEIRA, S.S., BEVILACQUA, M.C., FERREIRA, N.M.L.A., DUPAS, G., 2014). O implante coclear é formado por um componente externo, localizado na parte de trás do pavilhão auditivo, que capta, processa e codifica a energia sonora, e a envia ao receptor/estimulador interno via radiofrequência; e um componente interno implantado cirurgicamente sob a pele no osso mastoide, que possui um feixe de eletrodos inserido na cóclea a fim de estimular as fibras do nervo auditivo, o qual propagará impulsos neurais para a área do córtex cerebral (VIEIRA, S.S., BEVILACQUA, M.C., FERREIRA, N.M.L.A., DUPAS, G., 2014). Como, atualmente, a orientação dos profissionais é que o implante seja instalado o mais cedo possível, os pais se encontram a frente de uma importante decisão. Para a maioria, essa decisão não é algo simples, gerando estresse diante da complexidade em se decidir o que é melhor para a vida de seu filho. Além de não possuírem quaisquer garantias sobre o nível de benefício que suas crianças irão receber, outros fatores rodeiam seus pensamentos e interferem na decisão: qualidade, quantidade e diversidade de informações recebidas, conhecimento prévio sobre o implante coclear e a surdez, preferência e expectativas de desenvolvimento da linguagem oral e/ou de sinais, aspectos bioéticos, preservação da audição residual devido à expectativa de desenvolvimento de novas tecnologias, restrições de atividades diárias e baixa eficácia do implante em alguns casos, cuidados e gastos monetários com o dispositivo e habilitação pós-implante (VIEIRA, S.S., BEVILACQUA, M.C., FERREIRA, N.M.L.A., DUPAS, G., 2014). Decidir por realizar o procedimento, para muitos pais, é sentenciar o filho a usar um aparelho para o resto de sua vida, e limitar seu dia-a-dia devido ao componente eletromagnético interno, que restringe e modifica o acesso a determinados lugares e atividades (VIEIRA, S.S., BEVILACQUA, M.C., FERREIRA, N.M.L.A., DUPAS, G., 2014). Talvez, a parte mais penosa no processo de decisão parenteral, seja o medo dos riscos inerentes a qualquer procedimento cirúrgico e possíveis complicações (VIEIRA, S.S., BEVILACQUA, M.C., FERREIRA, N.M.L.A., DUPAS, G., 2014). A instalação do implante coclear bilateral, atualmente, se tornou opção fortemente recomendada, fazendo com que os pais não apenas necessitem decidir pelo implante em si, mas, também, se farão a implantação bilateral, e, ainda, se será realizado de forma sequencial ou simultânea. Alguns estudos evidenciaram que existe uma relativa facilidade e rapidez em se decidir pelo segundo implante, fato que se deve aos conhecimentos adquiridos sobre neuroplasticidade, audição binaural e benefícios advindos do implante bilateral (como melhor identificação de ruídos, localização mais apurada de sons e melhora do desenvolvimento como um todo através dessa tecnologia) (VIEIRA, S.S., BEVILACQUA, M.C., FERREIRA, N.M.L.A., DUPAS, G., 2014).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização desta revisão de literatura foram utilizados artigos presentes na base de dados sciELO, artigos publicados pela Organização Mundial de Saúde, e capítulo sobre surdez hereditária da segunda edição do

Tratado de Otorrinolaringologia. As palavras-chaves utilizadas para a busca dos artigos foram “surdez genética”, “conexina 26”, “surdez não síndrômica” e “GJB2”. Os artigos utilizados como referência compreendem o período entre 2000 e 2018, os quais apresentam detalhes do diagnóstico, das causas e do seguimento de pacientes portadores da surdez genética não síndrômica relacionada à mutação da conexina 26, nos idiomas português e inglês.

4. CONCLUSÕES

A presente dissertação apresentou uma revisão de literatura sobre surdez genética não síndrômica relacionada a mutações no gene da conexina 26.

Podemos concluir que a surdez é uma das mais incapacitantes deficiências sensoriais humanas, trazendo prejuízos sociais, psicológicos e intelectuais aos seus portadores, evidenciando, assim, a necessidade crescente de que seja dada maior atenção e maior disponibilização de recursos referentes a prevenção, quando possível, e no rápido diagnóstico e tratamento, podendo, assim, garantir aos seus portadores, uma vida mais próxima da normalidade.

Foi constatado que o Brasil ainda sofre com a falta de dados estatísticos sobre deficientes auditivos, diagnósticos e qualidade de vida desses pacientes após o implante coclear, assim como, também, o número de trabalhos publicados na área da surdez genética são escassos, evidenciando a necessidade de se estudar e publicar mais sobre essa importante causa de surdez.

Ficou claro, após a análise de publicações referentes ao assunto, a importância dos avanços na genética não apenas para tornar cada vez mais eficaz o diagnóstico, mas também para que exista, futuramente, tratamento a nível genético dessa deficiência, possibilitando, assim, que os prejuízos na fala, na educação e nas relações sociais desses indivíduos sejam minimamente comprometidos.

Além da evidente necessidade de se olhar com atenção para os portadores de deficiência auditiva, o presente artigo evidencia a importância do suporte psicológico aos familiares desses pacientes, os quais normalmente se encontram bastante angustiados por falta de conhecimento na área, e amedrontados com os resultados e os possíveis prejuízos na qualidade de vida após o tratamento com implante coclear.

Desta forma, o objetivo de dissertação foi atingido, uma vez que os artigos selecionados representam significativa amostra a respeito da pesquisa científica que vem sendo realizada sobre o tema, e a análise desta fornece uma base confiável sobre surdez genética pela conexina 26. Contudo, é válido evidenciar as limitações do estudo, podendo ser uma fonte para novas pesquisas futuras acerca deste tema.

5. REFERÊNCIAS

ABE, S., USAMI, S., SHINKAWA, H., KELLEY, P.M., KIMBERLING, W.J. Prevalent connexin 26 gene (*GJB2*) mutations in Japanese. **J Med Genet**, vol. 37, pag. 41-43, 2000.

ANGELO, T.C.S., MORET, A.L.M., COSTA, O.A., NASCIMENTO, L.T., ALVARENGA, K.F. Qualidade de vida em adultos usuários de implante coclear. **CoDAS**, 28(2):106-112, 2016.

BERNARDES, R., BORTONCELLO, S., CHRISTIANI, T.V., SARTORATO, E.L., SILVA, R.C., PORTO, P.R.C. Estudo molecular em crianças candidatas e submetidas ao implante coclear. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** vol. 72, n.3, São Paulo, May/June, 2006.

BRAGA, M.C.C., ABREU-SILVA, R.S., LEZIROVITZ, K., MINGRONI-NETTO, R.C. Atualização em genética da surdez não-sindrômica. **Rev. Med.**, São Paulo, pág. 14-23, jan./mar., 2001.

CAMACHO, J., GUTIERREZ, L.D., RUBIO, C., et. al. Multiple Hereditary Exostoses: Report of an EXT2 Gene Mutation in a Colombian Family. **J Pediatr Genet**, vol. 7, pag. 122-124, 2018.

COLELLA-SANTOS, M.F., FRANÇOZO, M.F.C., COUTO, C.M., LIMA, M.C.M.P., TAZINAZZIO, T.G., CASTILHO, A.M., SARTORATO, E.L. Estudo audiológico e genético de lactentes de alto risco. **Braz. J. Otorhinolaryngol.** (Impr.) vol.77 no.6 São Paulo Nov./Dec. 2011.

GODINHO, R., KEOGH, I., EAVEY, R. Perda auditiva genética. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** vol. 69, n. 1, São Paulo, Jan./Feb. 2003.

GUEDES, M.C., PASSOS, S.N., GOMEZ, M.V.S.G., BENTO, R.F. Estudo da reprodutibilidade das emissões otoacústicas em indivíduos normais. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** vol.68 no.1 São Paulo May 2002.

LEFEBVRE, P.P., VAN DE WATER, T.R., Connexins, hearing and deafness: clinical aspects of mutations in the connexin 26 gene. **Research Relíews**, vol. 32, pag.159-162, 2000.

LOEFFLER, J., NEKAHM, D., HIRST-STADLMANN, A., et. al. Sensorineural hearing loss and the incidence of Cx26 mutations in Austria. **European Journal of Human Genetics**, vol. 9, pag. 226-230, 2001.

LUBIANCA NETO, J.F., KURC, M. **Surdez Hereditária. Tratado de Otorrinolaringologia**. 2ª ed. São Paulo: Rocca, v. 2, p. 191-212, 2011.

MAGNI, C. **Deficiência auditiva não-sindrômica: avaliação genética (genes de conexinas) e fenotípica (clínica e audiológica)**. Tese Doutorado. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2007.

MARLIN, S., FELDMANN, D., BLONS, H., et. al. GJB2 and GJB6 Mutations. Genotypic and Phenotypic Correlations in a Large Cohort of Hearing-Impaired Patients. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, 131(6):481-487, 2005.

MONTEIRO, R., SILVA, D.N.H., RATNER, C. Surdez e Diagnóstico: narrativas de surdos adultos. **Psic.: Teor. e Pesq.**, Brasília, Vol. 32 n. esp., pp. 1-7, 2017.

MORLÉ, L., BOZON, M., ALLOISIO, N., et. al. A novel C202F mutation in the connexin26 gene (*GJB2*) associated with autosomal dominant isolated hearing loss. **J Med Genet**, vol. 37pag. 368-370, 2000.

OMS: surdez e perda auditiva: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>

PFEILSTICKER, L.N., et. al. A investigação genética na surdez hereditária não-sindrômica. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** vol. 70, n. 2, 182-6, mar./abr. 2004.

PIATTO, V.B., OLIVEIRA, C.A., ALEXANDRINO, F., PIMPINATI, C.J., SARTORATO, E.L. Prospects for genetic hearing loss screening: 35delG mutation tracking in a newborn population. **J. Pediatr.** (Rio J.) vol.81 no.2 Porto Alegre Mar./Apr. 2005.

SCHMIDT, P.M.S., TOCHETTO, T.M. Investigação genética da surdez hereditária: mutação do gene da Conexina 26. **Rev. soc. bras. fonoaudiol.** vol.14, n. 1, São Paulo, 2009.

SCHMIDT, P.M.S., TOCHETTO, T.M. Investigação genética da surdez hereditária: mutação do gene da Conexina 26. **Rev Soc Bras Fonoaudiol.** vol. 14 n. 1, pag. 142-7, 2009.

VIEIRA, S.S., BEVILACQUA, M.C., FERREIRA, N.M.L.A., DUPAS, G. Implante coclear: a complexidade envolvida no processo de tomada de decisão pela família. **Rev. Latino-Am. Enfermagem.** maio-jun., 22(3):415-24, 2014.