



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ

FIOCRUZ

**Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina
Investigativa**

TESE DE DOUTORADO

**CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA, CLÍNICA E GENÉTICA DA
DEFICIÊNCIA AUDITIVA NA BAHIA**

GABRIELLE NOVAIS MANZOLI

**Salvador – Brasil
2015**

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz / FIOCRUZ - Salvador - Bahia.

Manzoli, Gabrielle Novais.

M296c Caracterização demográfica, clínica e genética da deficiência auditiva na
Bahia. / Gabrielle Novais Manzoli. - 2015.
127 f. : il.

Orientador: Profa. Dra. Angelina Xavier Acosta, Laboratório Avançado
de Saúde Pública.

Tese (Doutorado em Patologia Humana) – Universidade Federal da
Bahia. Faculdade de Medicina. Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas
Gonçalo Moniz, 2015.

1. Deficiência auditiva. 2. Bahia. 3. Fatores de risco. 4. Genética. I.Título.

....

CDU 616.28-008.14

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**

**Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina
Investigativa**

**CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA, CLÍNICA E GENÉTICA DA
DEFICIÊNCIA AUDITIVA NA BAHIA**

GABRIELLE NOVAIS MANZOLI

Orientadora: Prof^a Angelina Xavier Acosta

Coorientadora: Prof^a Kiyoko Abe Sandes

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa para a obtenção do grau de Doutor.

**Salvador – Brasil
2015**

" CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA, CLÍNICA E GENÉTICA DA DEFICIÊNCIA AUDITIVA NA BAHIA."

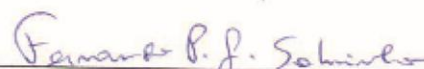
GABRIELLE NOVAIS MANZOLI

FOLHA DE APROVAÇÃO

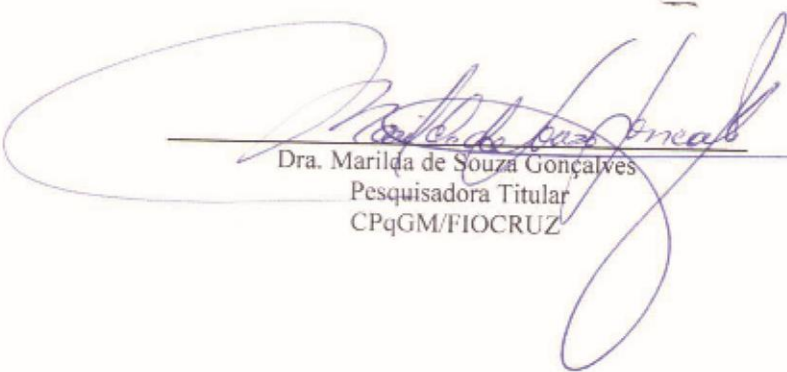
COMISSÃO EXAMINADORA



Dra. Luciene da Cruz Fernandes
Professora Adjunta
UFBA



Dr. Fernando Pena Gaspar Sobrinho
Professor Auxiliar
UNEB



Dra. Marilda de Souza Gonçalves
Pesquisadora Titular
CPqGM/FIOCRUZ

AGRADECIMENTOS

Às orientadoras, Angelina Xavier Acosta e Kiyoko Abe-Sandes, pela orientação, pelos ensinamentos e princípios passados, pela confiança, pela paciência e pela amizade.

Ao Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz/Fiocruz pela possibilidade de desenvolver esse trabalho. À coordenação de ensino pelo suporte burocrático durante a execução do presente trabalho. À equipe da plataforma de sequenciamento do CPqGM pelo apoio no sequenciamento das amostras. Aos funcionários da biblioteca Eurydice Pires de Sant`Anna do CPqGM, especialmente à Ana Maria Fiscina, pelo apoio prestado, com muita eficiência, desde os momentos iniciais até a conclusão da tese.

Ao Dr. Roberto Meyer Nascimento e a Dr^a Ivana Nascimento pela oportunidade de desenvolver este estudo no Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular - Labimuno/ICS -UFBA.

À toda equipe do Labimuno/ICS que facilitou a realização da investigação molecular nos pacientes incluídos nesse trabalho. Em especial à Taisa, Letícia, Selma e Polyanna que deram grande suporte na realização dessas análises.

À toda equipe do Cepred que facilitou a realização desse trabalho, disponibilizando os prontuários com a maior antecedência possível, ficando atenta aos pacientes que poderiam ser incluídos na investigação molecular, ajustando seus atendimentos e encaminhando os pacientes para a entrevista sobre a investigação molecular etc.

À toda equipe do Cedeba que disponibilizou em seu laboratório sala com estrutura adequada para realização da coleta de sangue nos pacientes incluídos para investigação molecular. Agradeço em especial aos profissionais do laboratório que com sua boa vontade em muitos momentos nos auxiliaram na coleta.

À equipe do *John P. Hussman Institute for Human Genomics* da *University of Miami* pelo apoio e recepção positiva durante a realização do doutorado sanduiche. Em especial à Dr^a Ibis Menendez, ao Dr. Mustafa Tekin e demais integrantes do seu grupo de pesquisa pelo grande apoio e parceria estabelecida na investigação molecular dos pacientes com deficiência auditiva incluídos neste trabalho e pela possibilidade de desenvolvermos outros trabalhos em conjunto.

À Temis Maria Felix por estabelecer os primeiros contatos com o grupo do Dr. Tekin e por seguir apoiando a realização deste trabalho.

Aos pacientes pela colaboração e confiança no trabalho desenvolvido.

Às estudantes Suzane Amorim e Alice Sarno, que contribuíram com análises de prontuários e inclusão de pacientes para investigação molecular; e Tereza Gabriele que acompanhou a investigação molecular. Todas foram de grande importância tanto para a realização deste trabalho quanto para meu crescimento enquanto pesquisadora.

Às bancas examinadoras deste trabalho pela disponibilidade em avaliar e contribuir para sua melhoria.

Ao grupo INAGEMP pelo apoio e colaboração nesse trabalho.

Ao CNPQ pelo apoio para realização do doutorado sanduiche que possibilitou grande amadurecimento profissional e o estabelecimento de parceria de pesquisa com grupo de destaque internacional na área de deficiência auditiva genética da *University of Miami*.

A minha família que é minha base, força e incentivo para alcançar meus (nossos) objetivos. Em especial à minha mãe e à minha irmã que me deram força para seguir nos momentos difíceis da realização deste trabalho; e aos meus tios/pais Renato Brasileiro e Lêda Novais, por acreditarem, apoiarem e incentivarem o meu crescimento acadêmico.

MANZOLI, Gabrielle Novais. Caracterização demográfica, clínica e genética da deficiência auditiva na Bahia. 127 f. il. Tese (Doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2015.

RESUMO

Dados do censo demográfico brasileiro de 2010 demonstram que 5,5% da população baiana possui alguma dificuldade auditiva (DA) (IBGE, 2010). No entanto, dados mais detalhados sobre a DA no estado da Bahia são muito escassos. Por isso, tem-se como objetivo desse trabalho traçar o perfil dos pacientes encaminhados para concessão de aparelhos de amplificação sonora individual em uma unidade do SUS de referência estadual do estado da Bahia, analisando as diferentes variáveis: faixa etária, sexo, escolaridade, tipo e grau da perda auditiva, histórico familiar da DA, consanguinidade entre os pais e relato de fatores associados com a DA. Para isso foi realizado estudo observacional de corte transversal, com análise de 2.711 prontuários do setor de reabilitação auditiva Cepred no período de um ano, entre os anos 2012 e 2013. Foram identificados possíveis casos de etiologia genética, cuja base molecular foi investigada através da análise das mutações: c.35delG no gene *GJB2* (rs80338939), as deleções del(*GJB6*-13S1830) e del (*GJB6*-D13S1854), que envolvem o gene *GJB6*, e a mutação m.1555A>G, que ocorre no genoma mitocondrial no gene *MT-RNR1* (rs267606617). Após estas análises os casos sem mutação ou genótipo patogênicos identificados foram investigados, por sequenciamento, quanto à presença de mutações patogênicas no éxon 2 do gene *GJB2*. Assim, foi possível verificar que os indivíduos encaminhados para protetização no Cepred em sua maioria residem em Salvador e são do sexo feminino, idosos, com DA predominantemente neurosensorial, de grau moderado e que relatam exposição a fatores de risco para DA que podem ser prevenidos a partir de campanhas de conscientização ou vacinação. O fator de risco mais encontrado na amostra foi a história familiar de DA. Os dados sobre residência dos indivíduos destacam a necessidade de se caracterizar serviços de atenção à saúde auditiva de outras localidades para melhor descrição dos casos de DA da Bahia. A mutação c.35delG no gene *GJB2* foi encontrada entre os indivíduos com DA pré-lingual selecionados a partir dos prontuários do Cepred e ela foi mais frequente entre os pacientes que residem em Salvador. As mutações del (*GJB6*-13S1830) e del (*GJB6*-D13S1854) no gene *GJB6*, A1555G no gene *MT-RNR1* não foram detectadas nos pacientes estudados nesta amostra.

Palavras-chave: Deficiência auditiva. Bahia. Fatores de risco. Genética

MANZOLI, Gabrielle Novais. Demographic, clinical and genetics characterization of hearing impairment in Bahia, Brazil. 127 f. il. Tese (Doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2015.

ABSTRACT

Brazilian demographic census showed that 5.5% of Bahia's population has some hearing difficulty (HI) (IBGE, 2010). However, there are not detailed data about the HI in Bahia. So, present study objectived establish the profile of patients referred for granting individual sound amplification devices in a SUS unit of state of Bahia reference, analyzing the different variables: age, gender, education, type and degree of hearing loss, family history of AD, consanguinity between parents and account factors associated with AD. For that, it was conducted a one year observational cross-sectional study, for analysis of 2711 medical records of the hearing rehabilitation sector of the Cepred. According medical records it was possible suggest genetic etiology on some cases. The genetic etiology was confirmed molecularly. First, it was investigated four mutations: c.35delG *GJB2* (rs80338939) gene, the deletion del (*GJB6*-13S1830) and del (*GJB6*-D13S1854), involving *GJB6* gene and mutation m.1555A>G, which occurs in the mitochondrial genome in *MT-RNR1* gene (rs267606617). After this, the cases that pathogenic genotype were not identified, were investigated by sequencing for the presence of pathogenic mutations in exon 2 of the *GJB2* gene. Thus, it was observed that individuals referred for granting individual sound amplification from Cepred mostly reside in Salvador and are female, elderly, with predominantly sensorineural hearing loss, moderate and reporting exposure to risk factors for HI can be prevented to from awareness and vaccination campaigns. HI family history was the most frequent risk factor. Data on residence of individuals highlight the need to characterize care services to the hearing health of other places for better description of the HI cases in Bahia. The c.35delG mutation in the *GJB2* gene was found among individuals with pre-lingual selected from the Cepred records and it was more frequent among patients residing in Salvador. Mutations del (*GJB6*-13S1830) and del (*GJB6*-D13S1854) in *GJB6* gene A1555G in *MT-RNR1* gene were no detected in the patients studied in this sample.

Keys word: Deafness. Bahia. Risk factors. Genetic

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Ilustração esquemática da orelha humana.....	13
Quadro 1	Classificação do tipo de perda auditiva de acordo com Silman e Silverman (1997)	16
Quadro 2	Classificação da configuração da curva audiométrica segundo Silman e Silverman (1997).....	18
Quadro 3	Caraterização de algumas síndromes que incluem a DA entre suas características clínicas.....	22
Figura 2	Mapa com delimitação dos 9 Núcleos Regionais de Saúde (Macrorregiões) do Estado da Bahia (SESAB, 2015).....	25
Figura 3	Mapa com delimitação das 28 Regiões de Saúde do Estado da Bahia (SESAB, 2015).....	26
Quadro 4	Descrição dos estabelecimentos de Serviço de Atenção à Saúde Auditiva na Média e na Alta Complexidade cadastrados no CNES até o ano de 2012.....	28
Figura 4	Fluxo de atendimento do setor de reabilitação auditiva do CEPRED	30
Figura 5	Fluxograma dos indivíduos com critério para investigação molecular da etiologia genética da DA não-sindrômica...	48
Quadro 5	Caracterização das síndromes relatadas nos prontuários do Cepred segundo a literatura... ..	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Caracterização sociodemográfica da amostra	38
Tabela 2	Caracterização socioeconômica e educacional da Amostra	39
Tabela 3	Caraterização da perda auditiva dos pacientes atendidos na pré-moldagem e no teste do AASI no CEPRED entre os anos 2012 e 2013	41
Tabela 4	Proporção dos diferentes graus de perda auditiva segundo diferentes critérios de classificação nas orelhas direitas e esquerdas dos usuários do Cepred no período de um ano estabelecido entre os anos de 2012 e 2013	43
Tabela 5	Caraterização dos casos com sinais ou quadro clínico que podem estar associados a DA	44
Tabela 6	Caraterização dos casos com sinais ou quadro clínico que podem estar associados a perda auditiva sindrômica	46
Tabela 7	Caracterização sociodemográfica dos indivíduos com critério de inclusão e comparação com os dados da amostra total	49

Tabela 8	Relação dos 11 municípios baianos com maior contribuição de casos com critério para investigação molecular da DA não-sindrômica genética e suas respectivas Regiões de Saúde	50
Tabela 9	Caracterização socioeconômica e educacional da amostra com possível DA genética	52
Tabela 10	Caraterização da perda auditiva dos usuários atendidos na pré-moldagem e no teste do AASI no Cepred entre os anos 2012 e 2013 com critério para investigação molecular da etiologia genética	54
Tabela 11	Descrição dos resultados da análise dos prontuários do Cepred para municípios baianos com maior (9% e 8%) e menor (3%) prevalência da DA segundo censo demográfico de 2010*	64
Tabela 12	Descrição dos resultados da análise dos prontuários do Cepred para municípios baianos com maior e menor prevalência da DA segundo censo demográfico de 2010	67
Tabela 13	Frequência do genótipo c.35delG homozigoto em diferentes estudos brasileiros	78

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	ASPECTOS FISIOLÓGICOS BÁSICOS DA AUDIÇÃO.....	12
1.2	DEFICIÊNCIA AUDITIVA (DA).....	14
1.2.1	Classificação do tipo da DA	15
1.2.2	Classificação do grau da DA	16
1.2.3	Fatores etiológicos ambientais	17
1.2.4	Fatores genéticos e investigação molecular	19
1.2.4.1	DA não-sindrômica.....	19
1.2.4.2	DA sindrômica.....	21
1.3	DADOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	21
1.4	ATENÇÃO À SAÚDE AUDITIVA NO BRASIL, NA BAHIA E O CEPRED.....	23
1.4.1	O Cepred	27
2	OBJETIVOS	31
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	32
3.1	DESENHO DE ESTUDO.....	32
3.2	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	34
3.3	EXTRAÇÃO DO DNA.....	34
3.4	INVESTIGAÇÃO MOLECULAR.....	34
3.4.1	Investigação de mutações associadas com DA na Bahia	34
3.4.1.1	DA pré-lingual	34
3.4.1.2	Indivíduos com DA pós-lingual familiar	35
3.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	35
4	RESULTADOS	37
5	DISCUSSÃO	60
6	CONCLUSÃO	82

REFERÊNCIAS	83
APÊNDICE	93
ANEXO	114

1 INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS FISIOLÓGICOS BÁSICOS DA AUDIÇÃO

O sistema auditivo é constituído por orelha e vias auditivas e integra um sistema especializado de comunicação que permite monitorar os eventos ambientais que possam representar situações de perigo, sendo assim um importante elemento de proteção à integridade física diante dos sons de alerta. A integridade desse sistema é um dos pré-requisitos para a aquisição e o desenvolvimento adequado da linguagem oral. É por meio da interação com outras pessoas que as crianças adquirem a linguagem, entendem seu universo, seus pares, desenvolvem e organizam pensamentos e sentimentos, e ganham conhecimento (HILÚ, ZEIGELBOIM, 2007; MUNHOZ *et al.*, 2003).

A orelha se divide em três partes: externa, média e interna; e sua função é converter o som em impulso nervoso (Figura 1A) e serve a dois sistemas importantes ao desenvolvimento humano: o aparelho auditivo e o vestibular. Ambos estão completamente formados e funcionando normalmente ao final do 6º mês de gestação indicando que são fundamentais para o desenvolvimento neuropsicomotor da criança (GUYTON, 1988; MUNHOZ *et al.*, 2003; MENEZES *et al.*, 2005).

As orelhas externa e média constituem o *aparelho de condução* ou *transmissão*, captando e conduzindo, através de vibrações mecânicas dos seus componentes, a energia sonora até a orelha interna (MENEZES *et al.*, 2005). A orelha externa é constituída pelo pavilhão auricular, meato acústico externo e face externa da membrana do tímpano, cuja função é amplificar a pressão e favorecer a localização dos sons (MUNHOZ *et al.*, 2003). A orelha média é constituída pela *membrana timpânica* (tímpano) e pelo *sistema ossicular* (Figura 1A), composto por três ossículos: martelo, bigorna e estribo (GUYTON, 1984).

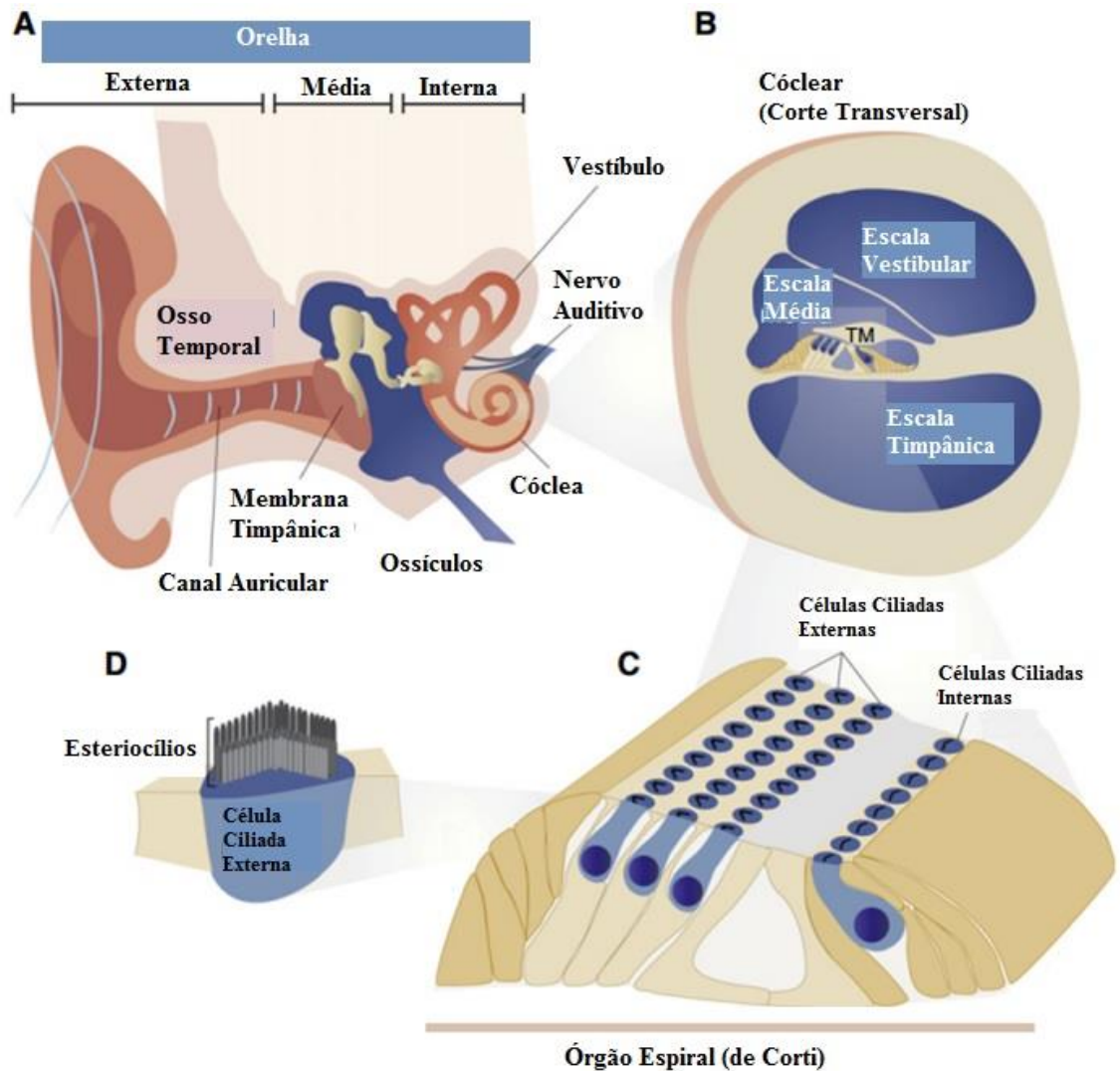


Figura 1: Ilustração esquemática da orelha humana. A. Orelhas externas, média e interna. B. Corte transversal do ducto coclear. C. Órgão Espiral (de Corti), com destaque para as células ciliadas externas e internas. D. Destaque para os esteriocílios das células ciliadas externas. FONTE: Adaptada de Dror, Avraham (2010).

A orelha interna é o *aparelho de percepção*, que, do ponto de vista da função auditiva, transforma as vibrações transmitidas pelos ossículos em impulsos elétricos codificados e os encaminha ao sistema nervoso central para sua interpretação (MENEZES *et al.*, 2005).

A orelha interna dos mamíferos é composta por dois órgãos sensoriais: a cóclea, responsável pela audição, e o vestíbulo, co-responsável pelo equilíbrio (Figura 1A) (FRIEDMAN, AVRAHAM, 2009).

A cóclea é um sistema composto por três tubos diferentes (escala vestibular, escala média e escala timpânica) enrolados paralelamente, adquirindo o aspecto de concha de caracol (Figura 1B). As escalas são separadas entre si pela membrana de Reissner (membrana vestibular) ou pela membrana basilar. A cóclea é constituída também por um líquido especial denominado endolinfa, rico em potássio (K^+), necessário para o funcionamento normal das células ciliadas receptoras do som (GUYTON, 1984; MUNHOZ *et al.*, 2003). Essas células estão localizadas no órgão espiral (de Corti), órgão receptor que gera impulsos nervosos em resposta à vibração da membrana basilar, que previamente respondem às ondas que se propagam na endolinfa a partir dos movimentos dos ossículos (GUYTON, 1984).

1.2 DEFICIÊNCIA AUDITIVA (DA)

A capacidade de comunicação é um traço distintivo da espécie humana, contribuindo para o bem-estar e sobrevivência de qualquer indivíduo. A audição é considerada a “pedra angular” sobre a qual se constrói o sistema da comunicação humana (NORTHERN, DOWNS, 1989).

A DA é o déficit sensorial mais comum, afetando mais de 250 milhões de pessoas no mundo, e é definida como uma diminuição da capacidade para perceber o som, em que há um desvio ou alteração das estruturas ou na sua função, fora dos limites da normalidade (PETIT, 1996; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2007).

Os termos deficiência auditiva e surdez podem ser sinônimos. Sobretudo do ponto de vista orgânico ambos podem ser empregados para descrever qualquer tipo de perda, desde a leve até a profunda, em uma ou em ambas orelhas. Entretanto, há quem os diferencie. Neste sentido está a compreensão da surdez baseada em uma perspectiva histórica e cultural, segundo a qual as diferenças de audição podem ser vivenciadas de diferentes formas. Assim, há grupos que não se consideram deficientes, utilizam uma língua de sinais, valorizam sua história, arte e literatura e propõem uma pedagogia própria para a educação das crianças surdas, se autodenominando, portanto, de surdos. Enquanto os deficientes auditivos seriam as pessoas que têm perda auditiva e que não se identificam com a cultura e a comunidade surda (BISOL, VALENTINI, 2011).

Outro ponto de vista considera a expressão clínica e utiliza diferentes termos para exprimir as várias formas de DA, sendo eles: hipoacusia, disacusia, surdez e anacusia. Neste contexto o termo surdez é empregado para descrever as perdas de audição maiores que 93 dB nas frequências de 500, 1.000 e 2.000 Hz, que correspondem a perda profunda (CAMPOS, 1994).

O presente trabalho, considerando maior enfoque biológico da condição, se aterá ao ponto vista orgânico e o termo deficiência auditiva (DA) será utilizado para descrever qualquer tipo de perda auditiva, inclusive a surdez como abordada por Campos (1994).

A classificação da DA baseia-se em diversos critérios, entre eles: tipo (região acometida), gravidade, idade de início (congenita ou adquirida; pré-lingual ou pós-lingual), associação com outros sinais ou quadro clínico (sindrômica ou não-sindrômica) e etiologia (SCHRIJVER, 2004). Em relação a etiologia ela pode ocorrer devido a fatores ambientais, genéticos ou combinação desses dois fatores.

1.2.1 Classificação do tipo de DA

Segundo Lopes-Filho (1997), o tipo de DA está relacionado ao segmento anatômico em que a lesão está situada, podendo assim ser classificada em DA condutiva, quando as ondas sonoras não atingem a orelha interna de forma adequada em função de alterações na orelha externa e/ou média (membrana do tímpano, cadeia ossicular, tuba auditiva etc); DA sensorineural, quando as causas estão localizadas na cóclea e/ou no nervo coclear (neste caso de DA o aparelho transmissor de som encontra-se normal) e DA mista, quando o deficiente auditivo possui componentes condutivos e neurosensoriais na mesma orelha.

A classificação do tipo de perda auditiva pode ser feita durante o exame clínico com o uso do diapasão (acumetria), entretanto na prática é feita, frequentemente, com base nos resultados da audiometria tonal limiar e leva em consideração a comparação dos limiares entre a via aérea e a via óssea de cada orelha. Assim, sem a comparação dos limiares aéreos e ósseos não é possível determinar o tipo de perda auditiva. Algumas classificações são reconhecidas e recomendadas por especialistas, a exemplo da classificação sugerida por Silman e Silverman (1997) (Quadro 1).

TIPO DE PERDA	CARACTERÍSTICAS
Perda Auditiva Condutiva	Limiars de via óssea menores ou iguais a 15 dBNA e limiars de via aérea maiores do que 25 dBNA, com gap aéreo-ósseo maior ou igual a 15 dB
Perda Auditiva Sensorineural	Limiars de via óssea maiores do que 15 dBNA e limiars de via aérea maiores do que 25 dBNA, com gap aéreo-ósseo de até 10 dB
Perda Auditiva Mista	Limiars de via óssea maiores do que 15 dBNA e limiars de via aérea maiores do que 25 dBNA, com gap aéreo-ósseo maior ou igual a 15 dB

Quadro 1: Classificação do tipo de perda auditiva, com base na audiometria tonal limiar, de acordo com Silman e Silverman (1997).

1.2.2 Classificação do grau da DA

O grau da perda auditiva está relacionado com a habilidade de ouvir a fala em ambiente silencioso. Assim como a classificação do tipo, a classificação do grau da perda auditiva é feita com base nos resultados da audiometria tonal limiar. Diferentes classificações são sugeridas, todas utilizam a média dos limiars tonais de via aérea em determinadas frequências para esse cálculo, sendo que a maioria considera a média dos limiars entre 500, 1.000 e 2.000 Hz. Não há recomendação de uma classificação em específico, ficando a escolha a critério do profissional, que deve referendar a classificação utilizada. Apesar das controvérsias, é fato que não é possível estabelecer o grau da perda por uma frequência isolada. Uma das mais conhecida é a classificação de Lloyd e Kaplan (1978): audição normal (≤ 25 dBNA), grau leve (26 - 40 dBNA), grau moderado (41 - 55 dBNA), grau moderadamente severo (56 - 70 dBNA), grau severo (71 - 90 dBNA) e grau profundo (≥ 91 dBNA).

Outras classificações possíveis são: as de Davis e Silvemann (1970), de Northern e Downs (1989) e a classificação recomendada para a descrição de dados genéticos e audiológicos para famílias com DA hereditária não-sindrômica (MAZZOLI *et al.*, 2003). As duas primeiras consideram a média dos limiars entre 500, 1.000 e 2.000Hz, enquanto a terceira média dos limiars entre 500, 1.000, 2.000 e 4.000Hz.

Segundo Davis e Silvemmann (1970) a DA pode ser classificada segundo o grau da perda em: normal (0 a 25 dBNA), leve (26 a 40 dBNA), moderada (41 a 70 dBNA), severa (71 a 90 dBNA), profunda (≥ 91 dBNA). Para classificação da perda é importante lembrar que deve-se considerar a idade do paciente avaliado e para analisar os resultados de crianças até 7 anos de idade, é recomendada a classificação de Northern e Downs (1984): audição normal (≤ 15 dBNA), discreta ou mínima (16 - 25 dBNA), grau leve (26 - 40 dBNA), grau moderado (41 - 65 dBNA), grau severo (66 - 95 dBNA), grau profundo (≥ 96 dBNA).

Quando se pretende descrever dados genéticos e audiológicos para famílias com DA hereditária não-sindrômica a classificação seria: leve (20-40 dBNA), moderada (41-70 dBNA), severa (71-95 dBNA), profunda (> 95 dBNA) (MAZZOLI *et al.*, 2003).

Soma-se à classificação do grau da perda auditiva a importância da classificação quanto à configuração ou morfologia da curva audiométrica, pois ela pode, muitas vezes, sugerir uma provável etiologia: curva plana (horizontal) pode sugerir estriovascularopatia e estriopresbiacusia; curva descendente, fases iniciais a doença de Menière; e curva descendente, processos vasculares e/ou degenerativos (presbiacusia) (MUNHOZ *et al.*, 2003). Essa classificação leva em consideração o desenho dos limiares de via aérea para cada orelha. A classificação quanto a configuração da curva sugerida por Silman e Silverman (1997), adaptada de Carhart (1945) e Lloyd e Kaplan (1978) está apresentada no Quadro 2.

1.2.3 Fatores etiológicos ambientais

As perdas auditivas podem ter etiologias diversas e ocorrer em diferentes momentos do desenvolvimento do indivíduo, de forma pré-natal, peri-natal ou pós-natal. Entre as etiologias pré-natais estão: infecções congênitas (rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes, HIV), consumo de álcool e drogas pela mãe durante a gravidez, e diabetes materna (LEWIS *et al.*, 2010; DIMATOS *et al.*, 2011; *American Speech-Language-Hearing Association – ASHA* (2011b); BRASIL, 2012).

TIPO DE CONFIGURAÇÃO	CARACTERÍSTICAS
Configuração ascendente	Melhora igual ou maior do que 5 dB por oitava em direção às frequências altas.
Configuração plana (horizontal)	Limiares alternando melhora ou piora de 5 dB por oitava em todas as frequências.
Configuração descendente leve	Piora entre 5 a 10 dB por oitava em direção às frequências altas.
Configuração descendente acentuada	Piora entre 15 a 20 dB por oitava em direção às frequências altas.
Configuração desce em rampa	Curva horizontal ou descendente leve com piora \geq 25 dB por oitava em direção às frequências altas.
Configuração em U	Limiares das frequências extremas melhores do que as frequências médias com diferença \geq 20 dB.
Configuração em U invertido	Limiares das frequências extremas piores do que as frequências médias com diferença \geq 20 dB.
Configuração em entalhe	Curva horizontal com descendência acentuada em uma frequência isolada, com recuperação na frequência imediatamente subsequente.

Quadro 2: Classificação da configuração da curva audiométrica segundo Silman e Silverman (1997) – adaptada de Carhart, 1945 e Lloyd e Kaplan, 1978.

Entre as possíveis etiologias (ou fatores de risco) peri-natais estão: prematuridade, baixo peso ao nascer, injúrias ao nascimento, anóxia, hiperbilirrubinemia. Enquanto que o fatores etiológicos pós-natais são: infecções pós-natais: sarampo, varicela, herpes zóster, caxumba, meningite, infecções otológicas; doenças hematológicas e/ou vasculares; neoplasias; doenças auto-imunes; presbiacusia; uso de medicamentos ototóxicos; traumas na cabeça ou orelha e exposição a ruído ou a químicos, entre os químicos pode-se citar solventes (tolueno, dissulfeto de carbono), fumos metálicos e gases asfixiantes (monóxido de carbono) (LEWIS *et al.*, 2010; LEWIS *et al.*, 2010; DIMATOS *et al.*, 2011; *American Speech-Language-Hearing Association*, 2011; BRASIL, 2012; YIENGPRUGSAWAN *et al.*, 2013).

Assim, é perceptível que o estilo de vida e o ambiente em que convive um indivíduo pode influenciar na ocorrência da DA e desta forma o conhecimento destes fatores, decisões e posturas tomadas frente aos fatores etiológicos ambientais podem prevenir ou retardar a ocorrência da DA (ZHAN *et al.*, 2011).

1.2.4 Fatores genéticos e investigação molecular

1.2.4.1 DA não-sindrômica

O avanço no conhecimento dos mecanismos moleculares envolvidos na DA tem melhorado a capacidade de identificar a etiologia genética desta condição (GREEN *et al.*, 1999). Até o momento, mutações em mais de 80 genes estão descritas como associadas à DA de origem genética, sendo que destes, mais de 50 são genes com mutações que levam a herança recessiva, entre estes está o gene *GJB2*, localizado no braço longo do cromossomo 13 (13q11-12), no qual já foram descritas mais de 100 mutações patogênicas e é responsável por cerca de 50% dos casos de DA não-sindrômica recessiva (BALLANA *et al.*, 2010; VAN CAMP, SMITH, 2010).

No entanto, os estudos realizados em indivíduos brasileiros demonstram que mutações no gene *GJB2* respondem por um número muito inferior, variando de 1% a 18%, dos casos de DA não-sindrômica recessiva (MELO *et al.*, 2014). Estudos realizados em outros países também demonstram que a investigação de mutações no gene *GJB2*, respondem menos, variando de 5% a 20%, que os 50% esperado. Frequências iguais ou próximas desta têm sido encontradas em lugares como Equador (50%) e Israel (43%) (KENNESON *et al.*, 2002; PAZ-Y-MIÑO *et al.*, 2014).

Estes dados demonstram a heterogeneidade gênica da DA associada a genética das populações e reforçam a necessidade de ampliar a investigação molecular genética para outros genes e realizar estudos em diferentes populações para determinar o *background* genético associado com DA em cada população e assim potencializar o diagnóstico etiológico e aconselhamento genético precoces e eficientes.

Diante disto, a análise genômica por sequenciamento do exoma dos genes relacionados com a DA não-sindrômica recessiva surge como uma estratégia importante para investigação da DA genética (DIAZ-HORTA *et al.*, 2012).

Nos países em desenvolvimento, há estudos escassos sobre a prevalência da DA genética (PIATTO *et al.*, 2005b). Apesar de haver estudos relacionados à DA genética no Brasil, dados epidemiológicos sobre essa condição ainda são escassos no país. Segundo Piatto *et al.* (2005a), é imprescindível que haja interesse em estabelecer a prevalência e os tipos de mutações que causam a DA não-sindrômica no Brasil.

A investigação molecular tem contribuído para o estabelecimento do diagnóstico etiológico da DA em indivíduos sem etiologia estabelecida, bem como para identificar as mutações causais em famílias com histórico de recorrência da DA. O estabelecimento desse diagnóstico possibilita a identificação de famílias candidatas a aconselhamento genético e também aperfeiçoa o aconselhamento em casos onde a etiologia genética tenha sido sugerida previamente devido à recorrência da DA na família. Além da contribuição para o aconselhamento genético, o adequado diagnóstico etiológico da DA possibilita a identificação da intervenção mais adequada e reabilitação precoce. É esperado que a identificação da etiologia genética associada ao aconselhamento genético das famílias contribua em longo prazo para redução considerável dos custos da reabilitação.

Estudos realizados no Brasil evidenciam a mutação c.35delG, bem como, outras mutações no gene *GJB2*, no gene *GJB6* e no gene mitocondrial *MT-RNR1* como mutações causais da DA genética no Brasil. No entanto, através da pesquisa de mutações nesses genes apenas uma parcela dos casos tem etiologia genética definida, variando a taxa de detecção de 6,5% a 18,2% (PIATTO *et al.*, 2004; OLIVEIRA *et al.*, 2007; BATISSOCO *et al.*, 2009; CORDEIRO-SILVA *et al.*, 2010).

Em estudo prévio realizado por nosso grupo de pesquisa, Manzoli *et al.* (2013) observou-se que as mutações c.35delG e p.R75Q, que ocorrem no gene *GJB2*, estão relacionados como causa da DA na Bahia. Esse estudo foi realizado em uma população específica correspondendo a pacientes de uma cidade do sertão baiano com elevado número de doenças de origem genética e com grande número de recorrência da DA na família dos pacientes incluídos, possibilitando a confirmação da etiologia genética em 35,8% dos indivíduos analisados e o aconselhamento genético mais adequado de suas famílias (MANZOLI *et al.*, 2013). A maior taxa de detecção no trabalho citado em relação aos demais estudos realizados no Brasil, provavelmente deve-se ao fato da população estudada ser bastante homogênea. Nesse caso, bem como nos casos dos estudos nacionais citados previamente, a taxa de detecção da investigação molecular da DA genética pode ser aumentada ao se investigar mutações em um número maior de genes.

Até o momento, não há outros dados moleculares sobre a DA genética não-sindrômica na Bahia.

1.2.4.2 DA sindrômica

Ainda sobre o ponto de vista da DA genética pode-se citar os casos de DA sindrômica. A DA associada a quadro sindrômico acomete tanto a via auditiva condutiva como a sensorineural, diferente da não-sindrômica, que afeta essencialmente a via sensório-neural (PIATTO *et al.*, 2005).

Entre as síndromes descritas mais de 400 incluem a DA entre suas características clínicas. Diferentes sinais ou características clínicas podem estar associadas à DA constituindo um quadro sindrômico, desde características facilmente perceptíveis, como algumas malformações congênitas, até características mais discretas, como alterações cardíacas. Essas síndromes podem ser herdadas com diferentes padrões, desde herança autossômica recessiva até padrão de herança materna, sendo que para algumas dessas síndromes existem genes candidatos que podem nortear a investigação molecular (Quadro 3). Entre as síndromes que incluem a DA em seu quadro clínico as síndromes de Usher, de Pendred e de Jervell e Lange-Nielsen são as mais frequentes (TORIELLO *et al.*, 2004; VAN CAMP, SMITH, 2010).

1.3 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que cerca de 278 milhões de pessoas sofrem de DA incapacitante e que 70% dessas vivem em países de baixa renda (CZECHOWICZ *et al.*, 2010). O censo demográfico brasileiro de 2010 identificou que 5,1% da população brasileira possui alguma dificuldade auditiva. Desses, 31,6% são da região nordeste (IBGE, 2010).

A DA acomete uma em cada mil crianças ao nascimento ou antes que a linguagem seja adquirida (pré-lingual). Além disso, é previsto que outras duas ou quatro crianças em cada mil se tornarão deficientes auditivos antes da vida adulta (PETIT, 1996).

Nos países desenvolvidos, a proporção de DA cuja etiologia é hereditária corresponde a cerca de 60%, enquanto que 30% dos casos são de DA adquirida e 10% de DA idiopática. A DA de causa genética pode ser sindrômica, quando associado à DA existem outros achados clínicos, ou não sindrômica, quando o indivíduo possui apenas a DA.

Síndrome	Características Clínicas Adicionais	Padrão de Herança	Gene
Síndrome de Alport	Problema renal e visual	LX, AR	COL4A3, COL4A4 e COL4A5
Síndrome Branchio-oto-renal	Malformações das orelhas, cistos ou fístulas branquiais, anomalias renais (hipoplasia, agenesia)	AD	EYA1, SIX5 e SIX1 e locus 1q31
Síndrome de Jervell & Lange-Nielsen	Alterações cardíacas (QT longo e arritmias ventriculares)	AR	KCNQ1 e KCNE1
Doença de Norrie	Alterações oftalmológicas (cegueira congênita), atraso mental	LX	NDP
Síndrome de Pendred	Bócio e defeito de organificação do iodo, anormalidades do ouvido interno	AR	SLC26A4 e FOXI1
Síndrome de Stickler	Face dismórfica, fenda palatina, intensa miopatia, hipotonia, artropatia, membros longos, alteração dos esmaltes dos dentes, astigmatismo etc	AD	COL2A1, COL11A1, COL11A2 e COL9A1
Síndrome de Treacher Collins	Fissuras palpebrais antimongolóides, orelhas malformadas e hipoplasia das eminências malares e zigomáticas, hipoplasia da maxila etc	AD	TCOF1
Síndrome de Usher	Alterações oftalmológicas (retinose pigmentar: cegueira, parcial ou total)	AR	<i>MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15, SANS, USH2A, VLGR1, WHRN e USH3A e loci 14q32, 21q21, 15q22-23 e 3p23-24.2.</i>
Síndrome de Waardenburg	<i>Distopia canthorum</i> , heterocromia da íris, alteração da pigmentação da pele e/ou cabelo (mecha branca no cabelo)	AD	PAX3, MITF, SNAI2, EDNRB, EDN3 e SOX10 e loci 1p21-p13.3 e 8p23

Quadro 3: Caracterização de algumas síndromes que incluem a DA entre suas características clínicas, com ênfase nas características clínicas que podem estar associadas a DA, no seu padrão de herança e nos genes candidatos para investigação molecular.

Entre os casos de etiologia hereditária as formas não-sindrômicas e sindrômicas são responsáveis por 70% e 30% dos casos, respectivamente (SKVORAK, MORTON, 1999; BITNER-GLINDZICZ, 2002; VAN LAER *et al.*, 2003). Dos casos não-sindrômicos cerca de 80% são herdados com padrão autossômico recessivo (KENNESON *et al.*, 2002) sendo a DA não-sindrômica recessiva a forma mais comum entre os casos genéticos de DA.

1.4 ATENÇÃO À SAÚDE AUDITIVA NO BRASIL, NA BAHIA E O CEPRED

O Ministério da Saúde, para o aprimoramento das ações de saúde auditiva do Sistema Único de Saúde (SUS), instituiu em 2004 a Política Nacional de Atenção à Saúde Auditiva – PNASA, que propôs a organização segundo os princípios do SUS de oferta da atenção à saúde auditiva em uma rede hierarquizada, regionalizada e integrada, visando o diagnóstico e reabilitação auditiva, a promoção e proteção, e a terapia fonoaudiológica de adultos e crianças. A regulamentação que institui a concessão de Aparelho de Amplificação Sonora Individual (AASI) e Implante Coclear teve início com a Portaria nº MS/GM nº 2.073, de 28 de setembro de 2004 (Portaria MS nº 2.073, de 2004) (Brasil, Ministério da Saúde, 2009).

Desde então esforços têm sido feitos no sentido de melhor adequar o atendimento aos pacientes com DA. Foram definidas ações específicas nos diferentes níveis de atenção para organização e implementação pelas Secretarias Estaduais da Saúde (Portaria SAS/MS nº 587, de 2004).

Em 2011 houve reorganização do modelo proposto em 2004 como o Plano Nacional dos Direitos da Pessoa com Deficiência “Viver sem Limite” (Decreto nº7.612, de 2011). Organizado em quatro eixos (acesso à educação, inclusão social, atenção à saúde e acessibilidade) esse plano tem como metas na área da saúde: ampliar o acesso e qualificar o atendimento às pessoas com deficiência no SUS, com foco na organização em rede e na atenção integral à saúde da pessoa com deficiência; ampliar a integração e articulação dos serviços de reabilitação com a rede de atenção primária e outros pontos de atenção especializada; desenvolver ações de prevenção e identificação precoce de deficiências na infância e vida adulta (LIMA JÚNIOR, BEVILACQUA, 2014).

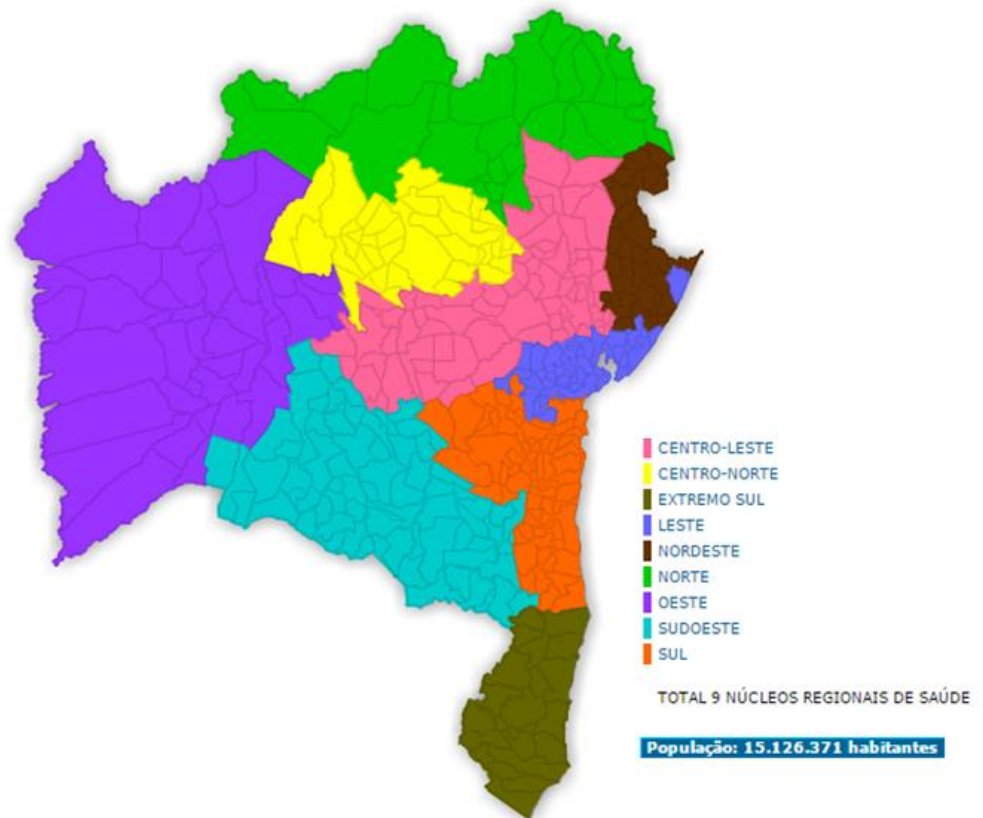
Neste sentido foram planejadas diversas ações incluindo a qualificação das equipes de atenção básica e criação de Centros Especializados em Reabilitação (CER) com a qualificação dos serviços já existentes (Cad. Cedes, Campinas, 2014).

Esses planos têm contribuído com a melhoria do atendimento no setor auditivo. Entre 2002 e 2005 houve no Brasil crescimento de 200% na oferta de serviços de diagnóstico, dispensação e acompanhamento dos indivíduos que fazem uso de próteses auditivas pelo SUS, enquanto que entre 2004 a 2011 houve aumento no número de serviços da rede de saúde auditiva especializada, com aumento dos procedimentos relacionados à adaptação de prótese auditiva (TEIXEIRA, 2007; BEVILACQUA *et al.*, 2011).

Visando a regionalização das ações e serviços de saúde com garantia de acesso à saúde resolutivo e com equidade a Bahia está subdividida atualmente em 9 Núcleos Regionais de Saúde (ainda comumente referidas atualmente como Macrorregiões) e 28 Regiões de Saúde (Figuras 2 e 3) (SESAB, 2015)

Nesse contexto que visa a melhoria do atendimento da pessoa com deficiência está o Centro Estadual de Prevenção e Reabilitação da Pessoa com Deficiência (Cepred).

NÚCLEOS REGIONAIS DE SAÚDE*



* As Macrorregiões e Microrregiões foram descontinuadas segundo Decreto Nº 7.508, de 28 de junho de 2011

** As Dires foram extintas atendendo à Lei Nº 13.204 de 11 de dezembro de 2014 e, no seu lugar, foram criados os Núcleos Regionais de Saúde - NRS.

Figura 2: Mapa com delimitação dos 9 Núcleos Regionais de Saúde (Macrorregiões) do Estado da Bahia (SESAB, 2015).

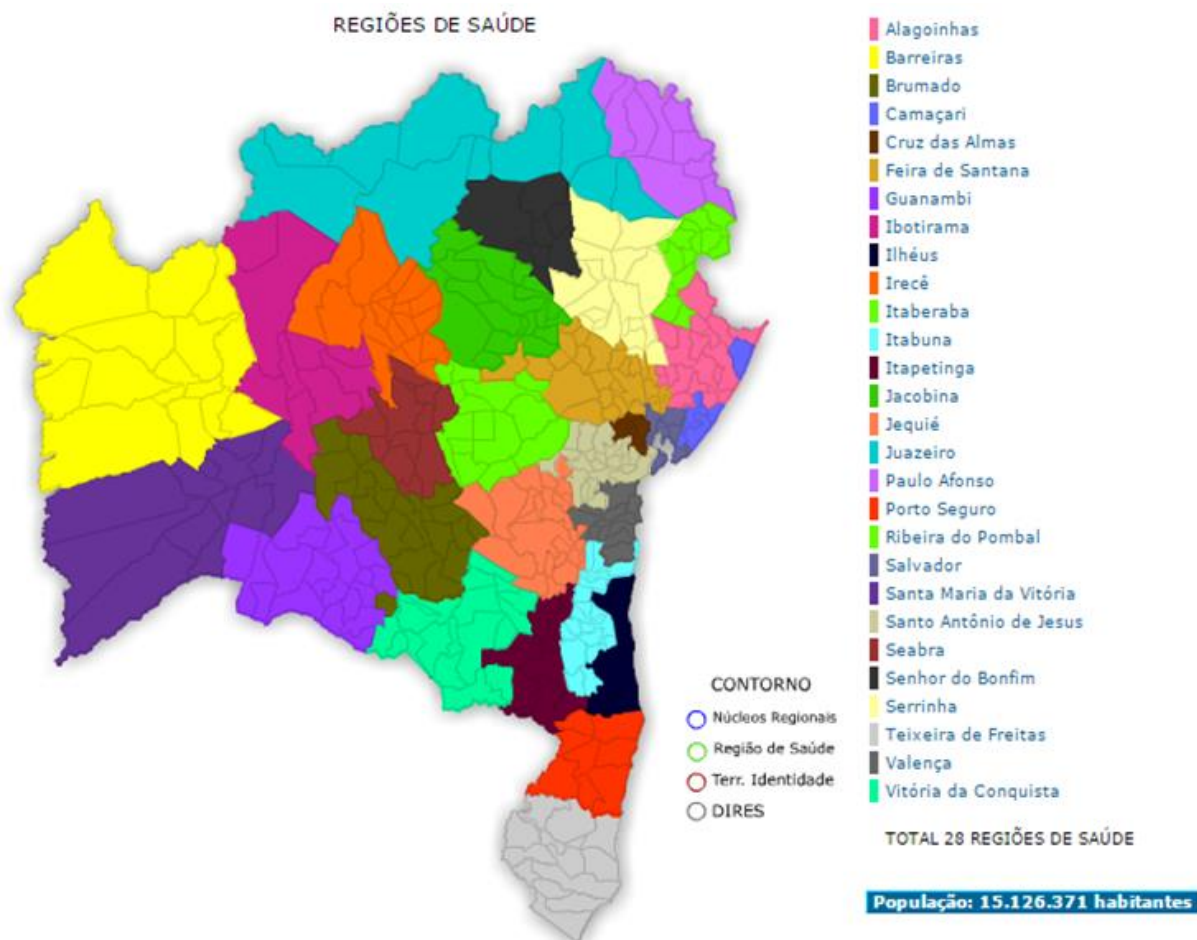


Figura 3: Mapa com delimitação das 28 Regiões de Saúde do Estado da Bahia (SESAB, 2015).

Além do Cepred há outros estabelecimentos de saúde que prestam atenção à saúde auditiva na Bahia. Segundo o cadastro nacional para o estado da Bahia, estavam cadastrados, em novembro de 2012, no Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde (CNES), três estabelecimentos de Serviço de Atenção à Saúde Auditiva na Média e na Alta Complexidade, todos localizados em cidades que compõem a Macrorregião Leste, sendo que dois possuem Natureza de organização do tipo Administração Direta da Saúde (MS, SES e SMS) e um do tipo Entidade Beneficente Sem Fins Lucrativos.

O estado possui ainda 10 estabelecimentos de Serviço de Atenção à Saúde Auditiva na Média Complexidade, dois localizados em cidades da Macrorregião Leste, dois na Macrorregião Centro-Leste, um nas Macrorregiões Norte, Oeste, Centro-Norte, Sudoeste, Sul

e Extremo Sul, sendo que não há estabelecimento desta complexidade na Macrorregião Nordeste (Quadro 4).

Entre os estabelecimentos de Serviço de Atenção à Saúde Auditiva na Média Complexidade da Bahia, dois possuem Natureza de organização do tipo Administração Direta da Saúde (MS, SES e SMS), um do tipo Entidade Beneficente Sem Fins Lucrativos e os outros sete do tipo Empresa Privada.

No tópico seguinte está detalhado o atendimento do Cepred.

1.4.1 O Cepred

Segundo o Regimento Interno do Cepred, o centro:

- está localizado na Núcleo Regional de Saúde Leste do estado da Bahia, especificamente no município de Salvador, é uma unidade do SUS que tem como objetivo desenvolver ações de prevenção secundária e reabilitação para pessoas com deficiência física, auditiva, intelectual, com ostomias e múltiplas deficiências. De acordo com o previsto pela Portaria 793, de 24 de abril de 2012 o Cepred está cadastrado como Centro Especializado em Reabilitação – CER III;
- compõe a Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência do Estado da Bahia, tendo como bases teóricas o Programa do Ministério da Saúde e o Programa de Atenção à Saúde da Pessoa com Deficiência da Secretaria da Saúde do Estado. Assim, o Cepred atua de forma integral, com enfoque interdisciplinar e tendo o sujeito e sua família como participantes do processo de reabilitação, na perspectiva da autonomia, independência e inclusão social;
- conta com três coordenações que prestam assistência aos usuários, sendo elas: a Coordenação de Atenção em Reabilitação Física (CARF); a Coordenação de Atenção em Reabilitação Auditiva (CORA); e a Coordenação de Concessão de Material e Equipamento de Reabilitação (CONCESS).

Nome do estabelecimento segundo CNES	Classificação do serviço	Município	Macrorregião	Natureza da organização	Gestão
Centro Estadual De Prevenção E Reabilitação De Deficiências	AC e MC	Salvador	Leste	Administração Direta da Saúde (MS,SES E SMS)	Estadual
Hospital Municipal De Simões Filho	AC e MC	Simões Filho	Leste	Administração Direta da Saúde (MS,SES E SMS)	Dupla
Hospital Santo Antonio	AC, MC	Salvador	Leste	Entidade Beneficente Sem Fins Lucrativos	Estadual
Cemerf Centro Mun Espec em Reabilitação Física e Auditiva	MC	Vitoria da Conquista	Sudoeste	Administração Direta da Saúde (MS,SES E SMS)	Municipal
Hospital Municipal de Teixeira de Freitas	MC	Teixeira de Freitas	Extremo Sul	Administração Direta da Saúde (MS,SES E SMS)	Municipal
União Metropolitana de Assistência Social e Educação	MC	Lauro de Freitas	Leste	Entidade Beneficente sem Fins Lucrativos	Municipal
Clifeliz Serviços Médicos e Odontológicos	MC	Lauro de Freitas	Leste	Empresa Privada	Municipal
Hospital Mater Dei	MC	Feira de Santana	Centro – Leste	Empresa Privada	Municipal
Hospital Otorrinos	MC	Feira de Santana	Centro – Leste	Empresa Privada	Municipal
Audifon	MC	Senhor do Bonfim	Norte	Empresa Privada	Municipal
Audio Barreiras Serviços Audiológicos	MC	Barreiras	Oeste	Empresa Privada	Municipal
Audio Clinica	MC	Irecê	Centro - Norte	Empresa Privada	Municipal
Cesai	MC	Itabuna	Sul	Empresa Privada	Estadual

Quadro 4: Descrição dos estabelecimentos de Serviço de Atenção à Saúde Auditiva na Média e na Alta Complexidade cadastrados no CNES até o ano de 2012.

AC: Alta Complexidade; MC: Média Complexidade

- e conta uma equipe multidisciplinar, constituída por: assistentes sociais, auxiliares de enfermagem, auxiliares de odontologia, enfermeiros, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, médicos de diversas especialidades (cirurgiões, fisiatras, geneticistas, neurologistas, neuropediatras, ortopedistas, otorrinolaringologistas, pediatras e psiquiatras), musicoterapeutas, nutricionistas, odontólogos, psicólogos, psicopedagogos, técnicos em higiene bucal e terapeutas ocupacionais; que realiza diagnóstico e tratamento da pessoa com deficiência, assim como, concessão;

Atualmente, mais de 96.000 usuários estão cadastrados no Cepred. Os usuários são admitidos por serviço de reabilitação e não por especialidade ou patologia. Cada usuário busca o Cepred por demanda individual podendo inicialmente ser encaminhado para assistência em uma coordenação específica, mas uma vez admitido no Cepred o usuário desta unidade, mesmo após aquisição da(s) prótese(s), por exemplo, pode retornar ao serviço para acompanhamento e reavaliação, no momento que achar necessário, independente do ano que foi cadastrado; inclusive para buscar assistência em coordenação diferente da que foi inicialmente assistido (Relatório de Gestão 2013;).

Desta forma, faz parte da rotina desta unidade o acompanhamento de pacientes admitidos em diferentes anos e em diferentes momentos da assistência.

A CORA é composta pelos núcleos de Avaliação e Diagnóstico; Reabilitação; e Regulação para Implante Coclear. O serviço de atenção em reabilitação auditiva tem como finalidade prestar assistência multiprofissional e interdisciplinar especializada a pessoas com DA. Desenvolve ações para o diagnóstico das perdas auditivas e reabilitação em recém-nascidos, crianças, jovens, adultos e idosos com perda auditiva, respeitando as especificidades na avaliação e reabilitação exigidas por cada um desses segmentos (Relatório de Gestão do Cepred - 2012/2013).

Os indivíduos assistidos pela CORA são inicialmente atendidos por assistentes sócias e por fonoaudiólogos, e neste momento são obtidas informações socio-demográficas e sobre a DA do paciente. Em caso dos exames prévios não válidos e sem alteração no meato acústico externo (MAE) são encaminhados para diagnóstico pela audiologia clínica. Aqueles com exames válidos, prévios ou feitos no centro (após o diagnóstico pelo audiologia clínica), e/ou com alteração no MAE são encaminhados para atendimento por otorrinolaringologista, fonoterapeutas e psicólogos. O otorrinolaringologista identifica e trata os casos passíveis de tratamento, sendo que os casos elegíveis para protetização são encaminhados para neurologia

e/ou pediatria, pré-moldagem e teste do Aparelho de Amplificação Sonora Individual (AASI), sendo que durante esse fluxo eles são constantemente avaliados quanto à adequação para protetização, como pode ser observado na Figura 4.

O fluxo do atendimento no setor de reabilitação auditiva do Cepred está esquematizado na Figura 4. Seguindo esse protocolo o Cepred concede aparelho de amplificação sonora individual (AASI), em média, a cerca de 2.780 usuários por ano.

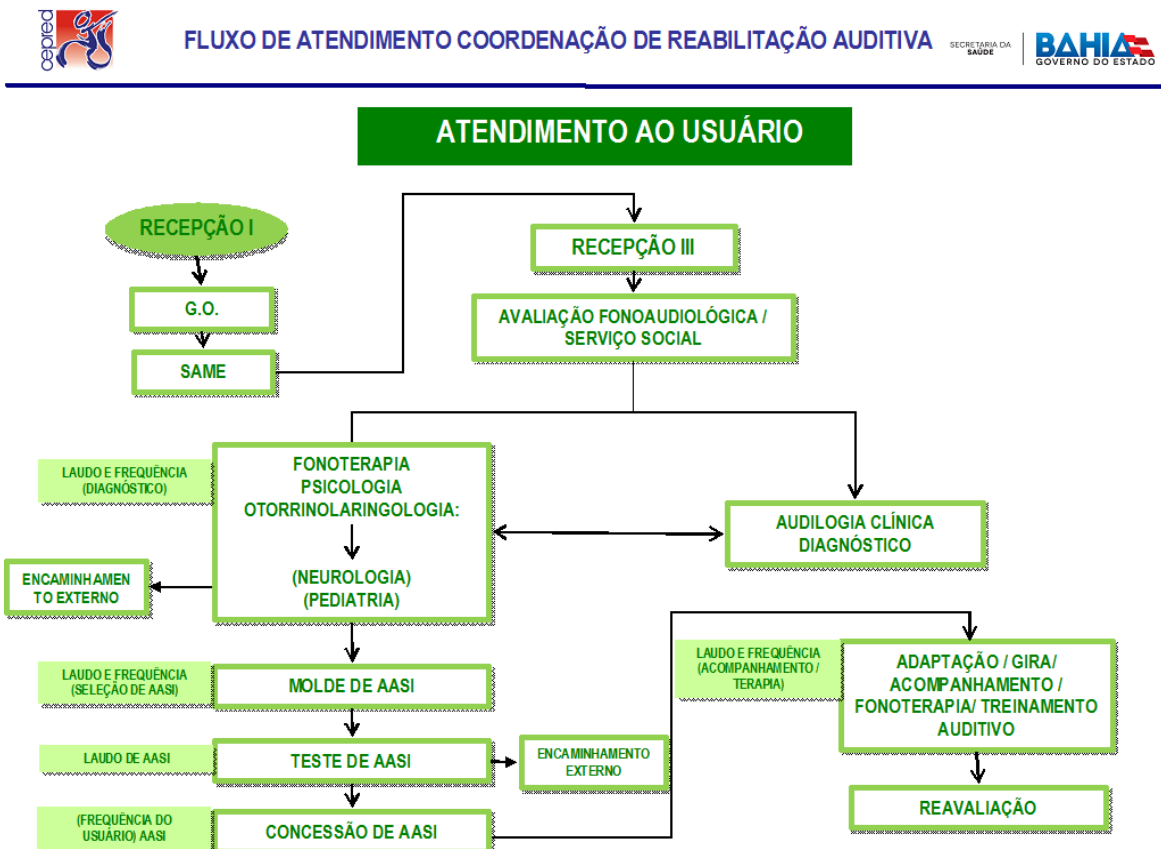


Figura 4: Fluxo de atendimento do setor de reabilitação auditiva do CEPRED.

G.O.: Grupo de Orientação; SAME: Serviço de Arquivo Médico e Estatística; AASI: Aparelho de Amplificação Sonora Individual; GIRA: Grupo Interdisciplinar de Reabilitação Auditiva.

2 OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Caracterizar clínica, demograficamente e geneticamente a DA na Bahia segundo dados do CEPRED.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar indivíduos com DA com indicação para AASI atendidos entre os anos de 2012 e 2013 em um serviço de referência de Salvador – BA, segundo dados socioeconômicos, sociodemográficos e clínicos;
- Identificar possíveis casos de DA não-sindrômica de etiologia genética;
- Investigar a base molecular da DA não-sindrômica em indivíduos com possível etiologia genética da DA e verificar a distribuição dessas mutações no estado.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 DESENHO DE ESTUDO

Este foi um estudo observacional de corte transversal, cuja obtenção dos dados de 2.711 prontuários ocorreu no período de um ano. É importante destacar que o número de prontuários analisados não foi predeterminado, mas reflete a metodologia descrita nos próximos parágrafos.

Para composição da amostra foram avaliados prontuários de indivíduos indicados para dois procedimentos, confecção do pré-molde e o teste do AASI (Figura 4), entre os anos de 2012 e 2013. Os indivíduos indicados para estes dois procedimentos correspondem aos indivíduos encaminhados para protetização auditiva. Sendo estes admitidos no Cepred em diferentes anos. Assim, os prontuários analisados contemplam tanto indivíduos admitidos recentemente quanto indivíduos atendidos em anos anteriores. A análise nesta fase da avaliação permitiu obtenção de dados mais completos de cada usuário do Cepred encaminhado para protetização, desde dados sociodemográficos até dados mais específicos sobre a DA, viabilizando uma caracterização mais detalhada destes usuários.

Foram coletados dados como: cidade de nascimento, cidade de residência, idade, faixa etária, sexo, renda familiar, escolaridade e dados referentes às características audiológicas: tipo e grau da perda, se perda bilateral ou unilateral, se progressiva ou não, idade de percepção/aquisição da DA, se relata características e sinais clínicos associados com DA, ou seja, de possível DA sindrômica, relato de ototoxicidade e se há recorrência da DA na família).

Essas informações são importantes para caracterizar os indivíduos atendidos neste serviço visando obter dados epidemiológicos sobre DA que possam auxiliar em programas na área da saúde auditiva, bem como para obter dados iniciais que possam nortear a investigação da etiologia genética da DA no estado da Bahia.

Em relação à faixa etária, os sujeitos foram divididos de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (2010): pré-escolares e crianças (até 12 anos de idade), adolescentes (13 a 18 anos de idade), adultos jovens (19 a 44 anos de idade), meia-idade (45 a 60 anos de idade) e idosos (mais de 60 anos de idade).

Para classificação segundo o grau da perda, foram obtidos os valores registrados nos audiogramas mais atuais para cada orelha e em seguida classificado segundo Davis, Silvemann (1970): normal (0 a 25 dBNA), leve (26 a 40 dBNA), moderada (41 a 70 dBNA), severa (71 a 90 dBNA), profunda (≥ 91 dBNA).

Para obtenção de dados iniciais sobre a DA genética não-sindrômica no estado da Bahia foram estabelecidos alguns critérios para a seleção de casos possivelmente genéticos. Assim, foram incluídos indivíduos de ambos os sexos que não possuíam características ou sinais clínicos que evidenciassem síndrome – como, por exemplo, heterocromia da íris ou do cabelo, relato de alterações cardíacas, indício de hipotireoidismo, doença renal, alterações neurológicas - e que possuem características para inclusão em algum dos grupos descritos abaixo:

➤ indivíduos com DA bilateral pré-lingual (congenita ou adquirida até os 3 anos de idade) **com** ou **sem** recorrência da DA na família, mas sem relato de meningite prévia a aquisição da DA;

➤ indivíduos com DA bilateral pós-lingual, adquirida entre 4 e 50 anos de idade, **com** histórico de DA na família, tendo estes familiares adquirido a DA também antes dos 50 anos de idade, e que não possuam relato de fatores ambientais (infecções, traumas, exposição a ruídos etc) previamente a aquisição da DA;

Os indivíduos que, segundo análise prévia dos prontuários, foram elegíveis para inclusão na investigação molecular da possível etiologia genética foram informados sobre a pesquisa e convidados a participar da mesma. Os usuários do Cepred com possível DA genética que aceitaram participar da investigação molecular responderam ao questionário para confirmação de dados clínicos (Anexo A), pessoais e de história familiar. Entre estes dados foram coletados os referentes à autodenominação, bem como às características fenotípicas (cor e textura dos cabelos, formato dos lábios e nariz e cor da pele) para classificação em relação a cor/raça de cada indivíduo incluído na investigação molecular, nas categorias: brancos, negros e mulatos (claro, médio e escuro) com base nos critérios descritos por Krieger (1965) e Parra *et al.* (2003). Deles foram coletados, em tubo com EDTA, 4mL de sangue, para extração do DNA e, subsequente, investigação molecular da etiologia genética da DA não-sindrômica.

3.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Complexo HUPES (Registro 24/2011) (Anexo B).

Os indivíduos com DA juntamente com seus genitores, responsáveis ou acompanhantes, foram informados sobre o projeto e convidados a participar deste. Os que aceitaram participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO C).

Em relação à análise dos prontuários, foi assinado, conforme solicitado pelo CEP o “Termo de compromisso para utilização de dados de prontuários” (ANEXO D).

3.3 EXTRAÇÃO DO DNA

Após coleta de sangue, realizou-se extração do DNA a partir dos leucócitos obtidos das amostras de sangue periférico por *kit* comercial (*PureLink® Genomic DNA*) de purificação de ácidos nucleicos.

3.4 INVESTIGAÇÃO MOLECULAR

3.4.1 Investigação de mutações associadas com DA na Bahia

Protocolos de investigação molecular diferenciados foram estabelecidos para investigação dos diferentes grupos: indivíduos com DA pré-lingual; indivíduos com DA pós-lingual.

Segue abaixo a descrição do protocolo utilizado para cada grupo segundo.

3.4.1.1 DA pré-lingual

Para os indivíduos com DA pré-lingual, tanto para os casos com recorrência na família quanto para os casos esporádicos, foram analisadas as mutações: c.35delG no gene *GJB2* (rs80338939), as deleções del(*GJB6-13S1830*) e del (*GJB6-D13S1854*), que envolvem o gene

GJB6, e a mutação m.1555A>G, que ocorre no genoma mitocondrial no gene *MT-RNR1* (rs267606617). Todas as amostras foram primeiramente analisadas para mutação c.35delG. As amostras sem mutação detectada ou heterozigotas para esta mutação foram posteriormente processadas para a análise das mutações del(*GJB6-13S1830*) e del (*GJB6-D13S1854*). Sequencialmente as amostras que não apresentaram alguma destas mutações, foram investigadas quanto à presença da mutação m.1555A>G no gene mitocondrial *MT-RNR1*. Após estas análises os casos sem mutação ou genótipo patogênicos identificados foram investigados, por sequenciamento, quanto à presença de mutações patogênicas no éxon 2 do gene *GJB2*.

Para análise destas mutações foram realizadas diferentes técnicas. A mutação c.35delG no gene *GJB2* foi analisada através de PCR seguido RFLP com a enzima *BstNI* (isoesquisômero da *MvaI*), as duas deleções no gene *GJB6* por PCR alelo específico em um mesmo ensaio multiplex, a mutação m.1555A>G no gene *MT-RNR1* por PCR seguido de RFLP com a enzima *BsmA1* e o sequenciamento do éxon 2 do gene *GJB2* com o *BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit*, da Applied Biosystems seguido de eletroforese capilar utilizando o sequenciador ABI 3100, da Applied Biosystems. Todos esses procedimentos foram realizados conforme descrito por Manzoli (2010).

3.4.1.2. Indivíduos com DA pós-lingual familiar

Essas amostras foram investigadas quanto à presença da mutação m.1555A>G que ocorre no genoma mitocondrial no gene *MT-RNR1*. Em seguida foram investigadas mutações no éxon 2 do gene *GJB2* por sequenciamento. As metodologias utilizadas para estas análises foram as descritas anteriormente para o grupo com DA pré-lingual.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos através dos prontuários e os dados moleculares foram armazenados em bancos de dados do *Software SPSS*, versão 13.0.

Para as variáveis categóricas foram obtidas frequências relativas e para as variáveis quantitativas foram obtidas medidas de tendência central e dispersão para as diferentes variáveis.

A análise foi realizada tanto para amostra total dos prontuários analisados, quanto para os diferentes grupos subestruturados: indivíduos com DA pré-lingual, indivíduos com DA pós-lingual, indivíduos com critério para investigação molecular; possibilitando uma comparação entre estes.

4. RESULTADOS

No período de um ano, estabelecido entre os anos de 2012 e 2013, foram analisados prontuários de 2.711 indivíduos atendidos no Serviço de Saúde Auditiva do Cepred. O foco da análise foram os prontuários dos usuários que estavam agendados tanto para o procedimento de pré-moldagem quanto para o teste do AASI, ou seja, de indivíduos encaminhados para protetização, pois segundo o protocolo do Cepred, nessas etapas os indivíduos já teriam informações audiológicas e de história clínica disponíveis no prontuário, favorecendo a obtenção dos dados necessários para caracterização.

Haja vista a necessidade de troca de AASI por parte de alguns usuários, os prontuários analisados representam usuários cadastrados no Cepred em diferentes anos, incluindo, portanto, dados de usuários mais antigos, com cadastro no ano de 1999, até de cadastrados no ano de 2013. Apesar disso, a maioria dos dados foi de usuários cadastrados em 2011, seguida dos cadastrados no ano 2012, correspondendo respectivamente a 36,0% e 26,1%, dos prontuários analisados. Desta forma, 37,7% dos prontuários continham dados de usuários cadastrados antes de 2011 (Apêndice A).

4.1 CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA

Dos prontuários analisados 58,6% corresponderam a indivíduos do sexo feminino. A média da idade no ano da análise dos prontuários foi de 57 anos (variando de 0 – 101 anos), sendo a maior contribuição de idosos (53,8%), seguida por indivíduos da meia idade, adultos jovens, pré-escolares e crianças, e adolescentes, que contribuíram respectivamente (Tabela 1). Em relação ao estado civil, a maioria (42,8%) era de casados, seguida de solteiros (33,5%), viúvos (17,8%) e divorciados/separados (5,9%) (Tabela 1).

Quanto à procedência, 65,3% dos prontuários analisados foram de usuários que residiam em Salvador e 29,4% de naturais de Salvador (Tabela 1). Dos 1.769 que residiam em Salvador, 41,7% nasceram nesta cidade, 48,7% nasceram em outras cidades baianas, e 9,1% em outro estado ou país. Essa informação não estava disponível em 0,5% dos casos.

Tabela 1: Caracterização sociodemográfica da amostra.

Variáveis	N*	n (%) ou média (mínimo - máximo) ± desvio-padrão
Sexo (feminino)	2711	1589 (58,6%)
Idade (anos)	2711	57 (0 – 101) ± 22,9
Faixa etária	2711	
Pré-escolares e crianças (0 – 12 anos)		146 (5,4%)
Adolescente (13 – 18 anos)		106 (3,9%)
Adultos Jovens (19 – 44 anos)		469 (17,3%)
Meia idade (45 – 60 anos)		531 (19,6%)
Idosos (mais de 60 anos)		1459 (53,8%)
Estado civil	2042	
Solteiro		684 (33,5%)
Casado		874 (42,8%)
Divorciado/Separado		120 (5,9%)
Viúvo		364 (17,8%)
Nasceu em Salvador	2703	795 (29,4%)
Reside em Salvador	2710	1770 (65,3%)
Nasceu e reside em Salvador	2703	735 (27,2%)
Residem em Salvador mas nasceu em outra cidade	2703	1030 (38,1%)

*Número de amostras disponíveis por variável analisada.

Foram analisados prontuários de usuários que residiam em 244 dos 417 municípios baianos. Os 10 municípios com maior quantitativo de indivíduos representados nos prontuários analisados, foram: Salvador (1.769), Camaçari (49), Juazeiro (48), Lauro de Freitas (34), Simões Filho (32), Alagoinhas (19), Candeias (19), Feira de Santana (19), São Sebastião do Passé (19) e Santo Amaro (18) (Apêndice B). Estes municípios integram cinco das 28 Regiões de Saúde da Bahia, sendo elas: Alagoinhas, Camaçari, Feira de Santana, Juazeiro e Salvador. Entre estas cinco, destaca-se a Região de Saúde Juazeiro, que é a constituída por municípios que mais distam de Salvador, cidade onde se localiza o Cepred.

A Região de Saúde Salvador contribuiu em maior proporção com os dados da amostra (69,2%). Seguida dela, em ordem decrescente de contribuição, estão as dez Regiões de Saúde que mais contribuíram com os dados do Cepred: Camaçari, Santo Antônio de Jesus, Feira de Santana, Juazeiro, Alagoinhas, Jequié, Itaberaba, Cruz das Almas, Serrinha e Jacobina. Para as demais Regiões de Saúde, a contribuição foi menor que 1,3% das informações (Apêndice B).

4.2 CARACTERIZAÇÃO SOCIOECONÔMICA E ASPECTOS EDUCACIONAIS

Ao avaliar as características econômicas dos indivíduos atendidos no Cepred no período do estudo, observou-se que entre os 77,1% dos prontuários que possuíam informação sobre renda, na maioria (80,3%) houve relato de renda familiar mensal de 1 a 3 salários mínimos (Tabela 2).

Tabela 2: Caracterização socioeconômica e educacional da amostra.

Variáveis	N*	n (%)
Escolaridade	1788	
Educação infantil/Primária/Pré-escola		22 (1,2%)
Não alfabetizado/Assina		204 (11,4%)
Alfabetizado/Lê e escreve		32 (1,8%)
Ensino fundamental/1º grau		992 (55,5%)
Ensino médio/2º grau		426 (23,8%)
Universitário/3º grau		109 (6,1%)
Outros recursos educacionais/Escola especial/Escola inclusiva		3 (0,2%)
Renda familiar	2092	
Sem rendimento		32 (1,5%)
Inferior a 1 Salário mínimo		164 (7,8%)
1 a 3 Salários mínimos		1680 (80,3%)
Mais que 3 salários mínimos		212 (10,1%)
Outros/variável		4 (0,2%)
Tipo de provimento	1987	
Não trabalha		121 (6,1%)
Aposentadoria/Pensão/Bolsa família etc		1264 (63,6%)
Mercado informal		248 (12,5%)
Mercado informal e salário		10 (0,5%)
Salário		296 (14,9%)
Relatou profissão		40 (2,0%)
Outro		8 (0,4%)
Condição do imóvel onde reside (próprio)	2166	1763 (81,4%)
Tipo do imóvel onde reside (casa ou apartamento)	2184	2162 (99,0%)
Infraestrutura completa do imóvel onde reside	2027	1713 (84,5%)

*Número de amostras disponíveis por variável analisada.

A maior parte tem como fonte de renda apenas a aposentadoria, pensão, bolsa família e/ou outro benefício do governo (63,6%), possui imóvel próprio (81,4%), reside em casa ou apartamento (99,0%) e o imóvel possui infraestrutura completa (rede de esgoto, água e

energia) (84,5%). Em relação à escolaridade, observou-se que a maioria (55,5%) estudou até o ensino fundamental/1º grau (Tabela 2).

4.3 CARACTERIZAÇÃO DA DEFICIÊNCIA AUDITIVA

A análise dos prontuários mostrou maior contribuição de DA pós-lingual (87,2%). A maioria dos usuários encaminhados para protetização no Cepred são idosos (32,4%). A DA foi mais frequente bilateralmente (95,8%). A percepção de progressão da perda foi relatada em 9,8% dos casos, 47,2% relatou queixa de zumbido e 0,9% relatou tontura. A contribuição dessas variáveis no subgrupo de indivíduos com perda pós-lingual assemelha-se com a observada na amostra total. Enquanto que no subgrupo com perda pré-lingual a contribuição foi diferenciada (Tabela 3).

4.3.1 Caracterização quanto ao tipo de perda auditiva

Observou-se DA, com classificação segundo o tipo da perda, em 86,2% (4.674/5.422) das orelhas analisadas. A DA sensorineural foi a mais frequente (73,0%), seguida da perda mista (24,7%) e, por fim, da condutiva (2,3%).

A perda sensorineural ocorreu bilateralmente em 70,5% dos casos de perda bilateral, enquanto neste grupo as perdas mista e condutiva ocorreram bilateralmente em, respectivamente, 21,2% e 1,3% dos usuários encaminhados para protetização.

Como a perda sensorineural se destaca em relação às demais, dados mais detalhados serão apresentados apenas em relação a este tipo de perda. Assim, tem-se que em 61,7% dos casos com perda unilateral direita e em 69,8% dos casos com perda unilateral esquerda a perda foi sensorineural (Tabela 3).

Ao analisar o tipo da perda entre os usuários com DA pós-lingual e os com DA pré-lingual, observou-se maior contribuição de perda sensorineural independente do grupo analisado.

Tabela 3: Caracterização da perda auditiva dos indivíduos atendidos na pré-moldagem e no teste do AASI no Cepred entre os anos 2012 e 2013.

Variáveis	Dados Gerais N= 2711		DA Pré-Lingual N= 344		DA Pós-Lingual N= 2336	
	N	% ou média (mínimo - máximo) ± desvio- padrão*	N*	% ou *	N*	% ou *
Idade de Aquisição/percepção de DA (anos)	2267	46 (0 - 98) ± 25,966	273	0,6 (0 - 6) ± 1,067	1994	52 (3 - 98) ± 20,996
Idade da percepção da DA (faixa etária)						
Pré-escolares e crianças (0 – 12)	2559	658 (25,7%)	341	341 (100,0%)	2201	301 (13,7%)
Adolescentes (13 – 18)	2559	66 (2,6%)	-	-	2201	65 (3,0%)
Adultos Jovens (19 – 44)	2559	520 (20,3%)	-	-	2201	519 (23,6%)
Meia idade (45 – 60)	2559	486 (19,0%)	-	-	2201	486 (22,1%)
Idosos (mais de 60 anos)	2559	829 (32,4%)	-	-	2201	830 (37,7%)
Intervalo entre percepção da DA e 1º atendimento no Cepred	2260	11 (0 - 87) ± 11,025	272	19 (0 - 67) ± 14,335	1988	10 (0 - 87) ± 9,969
DA Bilateral	2706	2592 (95,8%)	342	338 (98,8%)	2334	2227 (95,4%)
DA Sensorioneural						
Bilateralmente	2238	1577 (70,5%)	187	162 (86,6%)	2072	1403 (67,7%)
Unilateral (orelha direita)	47	29 (61,7%)	0	0 (0,0%)	45	28 (62,2%)
Unilateral (orelha esquerda)	43	30 (69,8%)	1	1 (100,0%)	41	28 (68,3%)
Percepção de progressão da DA	2702	265 (9,8%)	343	8 (2,3%)	2330	249 (10,7%)
Presença de zumbido	2695	1272 (47,2%)	342	16 (4,7%)	2324	1255 (54,0%)
Queixa de tontura	2695	24 (0,9%)	339	0 (0,0%)	2327	23 (1,0%)

*média (mínimo - máximo) ± desvio-padrão

Entre os usuários com DA pré-lingual, além da DA sensorineural ser a mais frequente, observou-se maior contribuição desse tipo de DA nas orelhas acometidas em relação aos demais grupos (Tabela 3).

4.3.2 Caracterização Quanto ao Grau da DA

Entre os dados totais e entre os indivíduos com DA pós-lingual observou-se que em relação ao grau da perda, independente da classificação utilizada, se a classificação disponível nos prontuários ou a obtida através dos dados da audiometria e classificada segundo Davis, Silverman (1970), a maior contribuição é de perda de grau moderado, seguida de grau leve. Entretanto no grupo com DA pré-lingual, observou-se contribuição diferente dos graus de perda, sendo a maior contribuição de grau profundo, seguido pelo grau severo (Tabela 4).

4.3.3 Relato de Fatores Associados com DA

Na maioria dos prontuários (78,3%) houve relato de outros fatores que podem estar associados com a DA, como etiologia ou como quadro clínico, neste caso indicando possível síndrome associado com a DA. Entre os fatores mais relatados estão: histórico de DA na família (32,5%), hipertensão e/ou colesterol elevado (30,8%), exposição prolongada à ruído intenso ou á químico (13,4%), presbiacusia (11,1%), otite média de repetição/persistente com efusão (9,8%) e sarampo (5,9%) (Tabela 5). Outros fatores foram relatados em menor proporção, como pode ser observado, também, na tabela 5.

Assim como na amostra total, observou-se relato de fatores associados com DA na maioria (80,4%) dos prontuários dos usuários com DA pós-lingual. Apresentando, entretanto, maior contribuição de hipertensão e/ou colesterol elevado (35,2%) que de histórico familiar de DA (33,8%). Enquanto os demais seguem ordem de contribuição semelhante à observada na amostra total, sendo: exposição prolongada à ruído intenso ou á químico (15,4%), presbiacusia (12,8%), otite média de repetição/persistente com efusão (10,2%) e sarampo (6,0 %) (Tabela 5).

Tabela 4: Proporção dos diferentes graus de perda auditiva segundo diferentes critérios de classificação nas orelhas direitas e esquerdas dos usuários do Cepred no período de um ano estabelecido entre os anos de 2012 e 2013.

Amostra Total				
Grau da perda	Orelha direita		Orelha esquerda	
	n(%) A (N=488)	n(%) B (N=1534)	n(%) A (N=494)	n(%) B (N=1533)
Normal	25 (5,1%)	129 (8,4%)	30 (6,1%)	154 (10,0%)
Leve	107 (21,9%)	258 (16,8%)	120 (24,3%)	279 (18,2%)
Moderada	190 (38,9%)	746 (48,6%)	173 (35,0%)	720 (47,0%)
Severa	74 (15,2%)	206 (13,4%)	75 (15,2%)	188 (12,3%)
Profunda	92 (18,8%)	195 (12,7%)	96 (19,4%)	192 (12,5%)
Grupo com DA Pós-lingual				
Grau da perda	Orelha direita		Orelha esquerda	
	n(%) A (N=361)	n(%) B (N=1333)	n(%) A (N=366)	n(%) B (N=1335)
Normal	24 (6,6%)	128 (9,6%)	29 (7,9%)	151 (11,3%)
Leve	104 (28,8%)	255 (19,1%)	115 (31,4%)	274 (20,5%)
Moderada	166 (46,0%)	702 (52,7%)	148 (40,4%)	672 (50,3%)
Severa	35 (9,7%)	155 (11,6%)	38 (10,4)	146 (10,9%)
Profunda	32 (8,9%)	93 (7,0%)	36 (9,8%)	92 (6,9%)
Grupo com DA Pré-lingual				
Grau da perda	Orelha direita		Orelha esquerda	
	n(%) A (N=118)	n(%) B (N=185)	n(%) A (N=120)	n(%) B (N=182)
Normal	1 (0,8%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Leve	3 (2,5%)	3 (1,6%)	4 (3,3%)	4 (2,2%)
Moderada	20 (17,0%)	37 (20,0%)	22 (18,3%)	44 (24,2%)
Severa	36 (30,5%)	48 (25,9%)	35 (29,2%)	42 (23,1%)
Profunda	58 (49,6%)	96 (51,9%)	59 (49,2%)	92 (50,5%)

A: Classificação expressa nos prontuários; B: Classificação segundo Davis e Silverman (1970).

Tabela 5: Caracterização dos casos com sinais ou quadro clínico que podem estar associados a DA.

Variáveis	% Dados gerais (N=2695)	% DA pré-lingual (N=339)	% DA pós-lingual (N=2327)
Relato de fatores que podem estar associados com DA	2110 (78,3%)	222 (65,5%)	1871 (80,4%)
Histórico de DA na família	876 (32,5%)	97 (28,7%)	786 (33,8%)
Consanguinidade entre os pais	62 (2,3%)	27 (8,0%)	33 (1,4%)
Meningite	48 (1,8%)	25 (7,4%)	23 (1,0%)
Rubéola	43 (1,6%)	39 (11,5%)	2 (0,1%)
Sarampo	159 (5,9%)	19 (5,6%)	140 (6,0%)
Caxumba	132 (4,9%)	5 (1,5%)	128 (5,5%)
Varicela	11 (0,4%)	4 (1,2%)	7 (0,3%)
Prematuridade	32 (1,2%)	25 (7,4%)	7 (0,3%)
Parto prolongado	8 (0,3%)	6 (1,8%)	2 (0,1%)
Icterícia ao nascimento	27 (1,0%)	18 (5,3%)	7 (0,3%)
Uso de medicação ototóxica	62 (2,3%)	20 (5,9%)	40 (1,7%)
Tratamento para câncer	19 (0,7%)	0 (0,0%)	21 (0,9%)
Exposição prolonga a ruído intenso ao a químico	361 (13,4%)	3 (0,9%)	358 (15,4%)
Otite média de repetição/persistente com efusão	264 (9,8%)	25 (7,4%)	237 (10,2%)
Trauma crânioencefálico ou acústico	124 (4,6%)	6 (1,8%)	10 (4,9%)
Presbiacusia	299 (11,1%)	0 (0,0%)	298 (12,8%)
Alterações cerebrovasculares	48 (1,8%)	0 (0,0%)	49 (2,1%)
Otosclerose	51 (1,9%)	0 (0,0%)	49 (2,1%)
Hipertensão ou colesterol elevado	830 (30,8%)	9 (2,7%)	819 (35,2%)
Relato de DA após gestação, parto ou pouco antes do parto	16 (0,6%)	0 (0,0%)	18 (0,8)
Anemia falciforme	(0,2%)	(0,0%)	5 (0,2%)

No subgrupo com DA pré-lingual a maioria dos prontuários (65,5%) também evidenciou relato de outros fatores que poderiam estar associados com a DA, no entanto, houve menor relato desses fatores que na amostra total e no grupo com DA pós-lingual. Os fatores mais relatados neste grupo foram: história de DA na família (28,7%), rubéola (11,5%), prematuridade (7,4%), meningite (7,4%), otite média de repetição/persistente com efusão (7,4%), uso de medicação ototóxica (5,9%), sarampo (5,6%) e icterícia ao nascimento (5,3%). A proporção destes (exceto otite média de repetição/persistente com efusão e sarampo) bem

como do relato de varicela (1,2%) foi mais expressiva neste grupo que nos outros grupos descritos previamente (Tabela 5).

É interessante ressaltar que na amostra do presente estudo observou-se maior relato de consanguinidade entre os pais no grupo com DA pré-lingual (8,0%) do que no grupo com DA pós-lingual (1,4%).

4.3.4 Identificação de Síndromes ou Características que Podem estar Associadas com Quadro Sindrômico

Em 21 prontuários (0,8%) foi relatada ou questionada a possibilidade da DA sindrômica (Apêndice C). Em um caso não houve definição da síndrome, no entanto, estava expresso que era caso sindrômico com histórico de outros casos semelhantes na família. Assim, foram relatadas ou suspeitadas 20 síndromes, sendo elas: Síndrome de Crouzon, Síndrome de Usher, Síndrome de Alstrom, Síndrome de Waardenburg, Síndrome de Turner, Síndrome de Treacher Collins, Síndrome de West, Síndrome de Melnick-Fraser (Síndrome Branquio-Oto-Renal), Síndrome de Cogan, Síndrome de Schinzel-Giedion, Síndrome de Pierre-Robin, Síndrome de Down, Hipomelanose de Ito ou (incontinência pigmentar acromiante), Esclerosteose, Trissomia do cromossomo 9, Síndrome otopalatodigital tipo II, displasia de Mondini (que apesar de não ser uma síndrome específica é um componente de quadros sindrômicos), Síndrome brânquio-óculo-facial (BOFS), Síndrome de Cornélia de Lange (CdLS) e Síndrome de Sjögren. Apenas a Síndrome de Waardenburg foi relatada em dois casos.

Dos 21 casos, 10 (47,0%) residiam em Salvador, 57,1% eram de casos aquisição pré-lingual, 40,0% tem histórico familiar e 25,0% com relato de consanguinidade entre os pais (Apêndices C e D).

O relato de características clínicas que podem estar associadas com quadro sindrômico ocorreu em outros 449 prontuários (12,2%), sendo diabetes a mais relatada (10,8%), seguidas de problemas de visão (1,6%), de tireóide (1,5%) e histórico de convulsão e/ou epilepsia (1,2%) (Tabela 6).

No grupo com DA pós-lingual foi relatada ou questionada síndrome associada com DA em nove prontuários (0,4%) (Tabela 6). Enquanto o relato de características clínicas que podem estar associadas com quadro sindrômico ocorreu em outros 396 prontuários (17,0%),

sendo diabetes a mais relatada (12,2%), seguidas de problemas na tireóide (1,7%) e de visão (1,5%).

No grupo com DA pré-lingual foram relatadas ou sugeridas síndromes em 12 prontuários (3,5%). Características clínicas que podem estar associadas com quadro sindrômico foi relatada em outros 46 prontuários (13,4%), sendo o histórico de convulsão e/ou epilepsia (3,8%) a mais relada, seguida de alteração do pavilhão auricular e/ou outra má formação congênita (2,9%), problemas de visão (1,8%) e diabetes (1,2%) (Tabela 6).

Tabela 6: Caracterização dos casos com sinais ou quadro clínico que podem estar associados a perda auditiva sindrômica.

Variáveis	Geral		Pré-lingual		Pós-lingual	
	N*	n (%) ou média (mínimo - máximo) \pm desvio-padrão	N*	n (%) ou média (mínimo - máximo) \pm desvio-padrão	N*	n (%) ou média (mínimo - máximo) \pm desvio-padrão
Síndrome relatada no prontuário	2708	22 (0,8%)	344	12 (3,5%)	2334	9 (0,4%)
Sinais ou sintomas que podem estar associados a síndrome	2705	446 (16,5%)	344	46 (13,4%)	2331	397 (17,0%)
Diabetes	2695	291 (10,8%)	339	4 (1,2%)	2327	284 (12,2%)
Problema de visão	2695	43 (1,6%)	339	6 (1,8%)	2327	35 (1,5%)
Problema na tireoide	2695	40 (1,5%)	339	2 (0,6%)	2327	40 (1,7%)
Convulsão e/ou epilepsia	2695	32 (1,2%)	339	13 (3,8%)	2327	19 (0,8%)
Alteração do pavilhão auricular e/ou outra má formação congênita	2695	16 (0,6%)	344	10 (2,9%)	2334	5 (0,2%)
Problema renal	2695	11 (0,4%)	344	0 (0,0%)	2327	12 (0,5%)
Alterações metabólicas	2695	1 (0,04%)	344	0 (0,0%)	2334	1 (0,04%)
Problema mental	2695	5 (0,2%)	344	3 (0,9%)	2334	2 (0,1%)
Alterações musculares	2695	3 (0,1%)	344	0 (0,0%)	2334	2 (0,1%)
Cardiopatia congênita	2695	3 (0,1%)	339	1 (0,3%)	2327	1 (0,04%)
Outros	2695	22 (0,8%)	344	11 (3,2%)	2334	9 (0,4%)

4.4 IDENTIFICAÇÃO DE POSSÍVEIS CASOS GENÉTICOS NÃO-SINDRÔMICOS E SELEÇÃO DE CASOS PARA INVESTIGAÇÃO MOLECULAR

Dentre 2.711 prontuários analisados, 372 (13,7% da amostra total) indivíduos possuíam DA sensorineural sem sinais ou características clínicas que sugerissem quadro sindrômico e sem outros fatores ambientais claramente associadas como causa da perda auditiva, sugerindo possível etiologia genética da DA. Sendo 224 com DA pré-lingual (8,4% da amostra total, 64,9% dos indivíduos com DA pré-lingual total e 60,2% dos casos com possível etiologia genética) e 148 com DA pós-lingual e com histórico familiar da DA (5,5% da amostra total, 6,3% dos indivíduos com DA pós-lingual total e 39,8% dos casos com possível etiologia genética) (Figura 5).

No grupo com histórico familiar de DA pode haver usuários cuja DA do(s) familiar(es) seja devido a presbiacusia ou outras causas, como as ambientais. O que interessava para a investigação molecular eram os casos provavelmente genéticos, mas nos prontuários não havia informação sobre as características da DA dos demais familiares afetados. Assim, no momento do contato com os usuários, ao informar sobre o projeto e questionar sobre o interesse em participar de investigação molecular, os usuários e/ou seus acompanhantes/familiares foram questionados sobre a idade de aquisição/percepção e possível causa da DA do usuário e dos outros familiares. Desta forma, indivíduos com histórico familiar de DA, exclusivamente, por presbiacusia ou que relataram algum outro fator não genético que poderia ser a causa da DA, bem como os que não souberam dar estas informações não foram incluídos para incluídos na investigação molecular.

Os usuários identificados como candidatos para investigação molecular, assim como observado na amostra total, também foram admitidos no Cepred em diferentes anos, incluindo, portanto, usuários mais antigos, com cadastro no ano de 1999, até de cadastrados no ano de 2012 (entre os usuários admitidos em 2013 nenhum possuiu critério para investigação molecular). A maioria foi admitida no Cepred em 2012 (26,3%), seguida dos cadastrados em 2011 (22,8%). Sendo que 50,7% dos prontuários continham dados de usuários cadastrados antes de 2011, ou seja, há uma demanda reprimida com possível etiologia genética entre os indivíduos encaminhados para protetização no Cepred (Apêndice E).

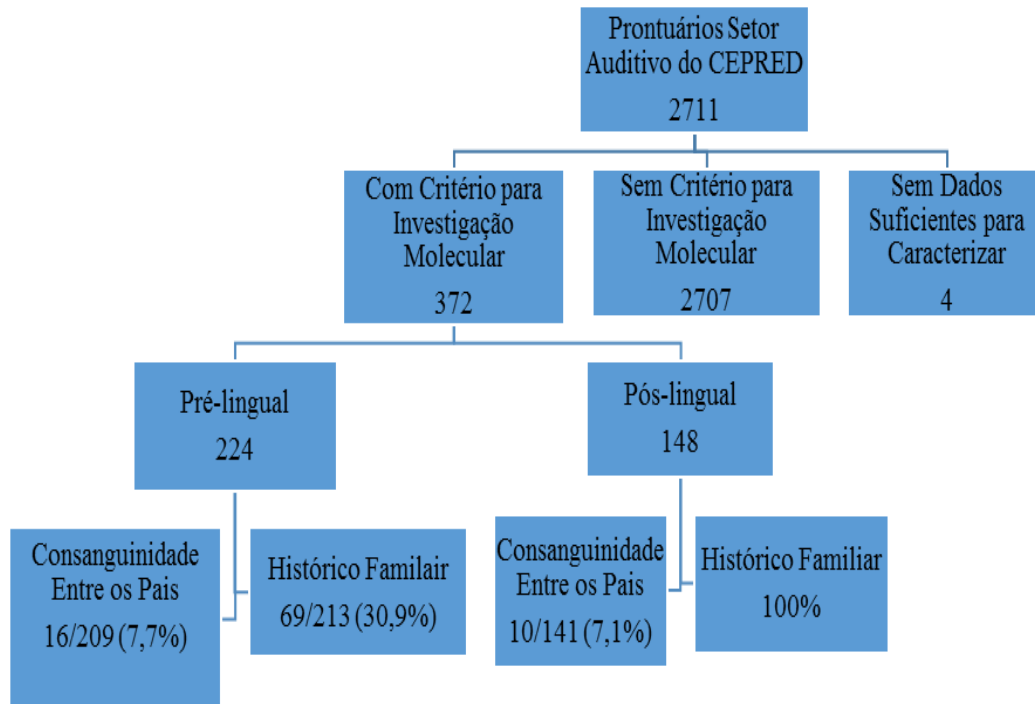


Figura 5: Fluxograma dos indivíduos com critério par investigação molecular da etiologia genética da DA não-sindrômica

4.4.1 Caracterização Sociodemográfica da Amostra com Critérios para Investigação Molecular da Etiologia Genética da DA Não-Sindrômica

Dos usuários com possível DA genética não-sindrômica, 54,0% são do sexo feminino. A média da idade, registrada no momento da análise de cada prontuário, foi de 31 anos (variando de 1 – 78 anos). Sendo a maior contribuição de adultos jovens (42,5%), seguida por indivíduos da meia idade, pré-escolares e crianças, adolescentes e idosos (Tabela 7). Em relação ao estado civil a maioria foi de solteiros (64,7%), seguida de casados (30,4%) (Tabela 7).

Quanto à procedência, 49,9% dos prontuários analisados foram de usuários que residem em Salvador e 32,4% de naturais de Salvador. Apesar disso, desses que residem em Salvador, 21,3% não nasceu nesta cidade (Tabela 7).

Tabela 7: Caracterização sociodemográfica dos indivíduos com possível DA genética e comparação com os dados da amostra total.

Variáveis	N*	n (%) ou média (mínimo - máximo) ± desvio-padrão	Diferença em relação à amostra total**
Sexo (feminino)	372	201 (54,0%)	-4,60%***
Idade (anos)	376	31 (1 – 78) ± 18,863	-
Faixa etária	372		
Pré-escolares e crianças (0 – 12 anos)		67 (18,0%)	13,20%
Adolescente (13 – 18 anos)		41 (11,0%)	7,00%
Adultos Jovens (19 – 44 anos)		158 (42,5%)	24,70%
Meia idade (45 – 60 anos)		76 (20,4%)	0,90%
Idosos (mais de 60 anos)		30 (8,1%)	-45,80%***
Estado civil	224		0,00%
Solteiro		145 (64,7%)	31,40%
Casado		68 (30,4%)	-13,50%***
Divorciado/Separado		5 (2,2%)	-2,78%***
Viúvo		6 (2,7%)	-15,12%***
Nasceu em Salvador	370	120 (32,4%)	3,00%
Reside em Salvador	371	185 (49,9%)	-15,70%***
Nasceu e reside em Salvador	367	106 (28,9%)	2,00%
Residem em Salvador mas nasceu em outra cidade	367	78 (21,3%)	-17,30%***

*Número de amostras disponíveis por variável analisada.

**Diferença entre a porcentagem observada nos indivíduos com possível DA genética e a porcentagem observada na amostra total.

***O sinal negativo significa que a proporção é menor que a amostra total.

Observou-se que 102 cidades baianas, menos da metade (41,8%) das cidades representadas na amostra total, possuem, segundo dados do Cepred e critérios estabelecidos no presente estudo, indivíduos com possível DA não-sindrômica de etiologia genética. Segundo esses dados, os 11 municípios com maior quantitativo de usuários com critério de inclusão para investigação molecular da etiologia genética da DA foram: Salvador (49,7%), Camaçari (1,9%), Simões Filho (1,9%), Juazeiro (1,6%), Macarani (1,6%), Alagoinhas (1,3%), Itaberaba (1,3%), Amargosa (1,1%), Lauro de Freitas (1,1%), São Sebastião do Passé (1,1%) e Valença (1,1%). Estes municípios integram 8 das 28 Regiões de Saúde da Bahia,

sendo elas: Alagoinhas, Camaçari, Itaberaba, Juazeiro, Ribeira do Pombal, Salvador, Santo Antônio de Jesus e Valença (Tabela 8).

Tabela 8: Relação dos 11 municípios baianos com maior contribuição de casos com critério para investigação molecular da DA não-sindrômica genética e suas respectivas Regiões de Saúde.

Município onde residem	Região de saúde	Com critério para avaliação molecular n (%)	Com critério para avaliação molecular - DA pré-lingual n (%)	Com critério para avaliação molecular - DA pós-lingual n (%)
Salvador	Salvador	185 (49,7%)	103 (46,2%)	82 (55,4%)
Camaçari	Camaçari	7 (1,9%)	4 (1,8%)	3 (2,0%)
Simões Filho	Camaçari	7 (1,9%)	4 (1,8%)	3 (2,0%)
Juazeiro	Juazeiro	6 (1,6%)	3 (1,3%)	3 (2,0%)
Macarani	Ribeira do Pombal	6 (1,6%)	6 (2,7%)	0 (0,0%)
Alagoinhas	Alagoinhas	5 (1,3%)	3 (1,3%)	2 (1,4%)
Itaberaba	Itaberaba	5 (1,3%)	2 (0,9%)	3 (2,0%)
Amargosa	Santo Antônio de Jesus	4 (1,1%)	3 (1,3%)	1 (0,7%)
Lauro de Freitas	Salvador	4 (1,1%)	2 (0,9%)	2 (1,3%)
São Sebastião do Passé	Salvador	4 (1,1%)	3 (1,3%)	1 (0,7%)
Valença	Valença	4 (1,1%)	2 (0,9%)	2 (1,3%)

A Região de Saúde Salvador contribuiu em maior proporção com os dados da amostra (54,0%). Seguida dela em ordem decrescente de contribuição estão as 10 Regiões de Saúde com maior proporção de casos com critério para investigação molecular da etiologia genética segundo dados dos prontuários do Cepred: Santo Antônio de Jesus (5,1%), Camaçari (4,3%), Ribeira do Pombal (4,3%), Itaberaba (3,2%), Feira de Santana (3,0%), Cruz das Almas (2,7%), Juazeiro (2,7%), Alagoinhas (2,4%), Jacobina (2,4%) e Valença (2,4%) (Apêndice F).

4.4.2 Caracterização Socioeconômica e Educacional da Amostra com Critérios para Investigação Molecular da Etiologia Genética da DA Não-Sindrômica

Ao comparar as características econômicas dos indivíduos com critério para a investigação molecular com os dados da amostra total, observou-se que há mais indivíduos sem renda ou com renda inferior a 1 salário mínimo, e menos indivíduos com renda de 1 a 3 salários mínimos ou com renda superior a 3 salários mínimos entre os indivíduos com possível etiologia genética não-sindrômica da DA (Tabela 9).

A estratificação em indivíduos com DA pré-lingual ou com DA pós-lingual familiar, demonstrou maior proporção de indivíduos com renda de 1 a 3 salários mínimos entre os usuários com DA pós-lingual familiar, enquanto a contribuição de indivíduos com renda inferior a 1 salário mínimo foi maior no grupo com DA pré-lingual (Tabela 9).

Foi evidenciada, entre os indivíduos com possível DA genética, igual contribuição de quem tem como fonte de renda apenas aposentadoria, pensão, bolsa família e/ou outro benefício do governo (32,6%) e quem recebem salário (32,6%). Destaca-se expressiva redução de indivíduos que dependem exclusivamente de aposentadoria, pensão, bolsa família e/ou outro benefício do governo e aumento nas demais categorias relacionadas a renda familiar ao se comparar com os dados da amostra total (Tabela 9). Continuando tal comparação, observa-se redução da proporção de indivíduos com imóvel próprio, bem como dos que informaram moradia com infraestrutura completa entre os indivíduos com critério para investigação molecular (Tabela 9).

Em relação à escolaridade, observou-se redução das diferentes categorias, exceto para “Ensino médio/2º grau”, na qual houve aumento da contribuição (Tabela 9).

4.4.3 Caracterização da Perda Auditiva do Indivíduos com Possível DA Genética Não-Sindrômica

A maior parte (76,8%) dos usuários com possível DA genética relatou perda ou percepção da perda auditiva na faixa etária de pré-escolares e crianças, seguida de adultos jovens (15,2%), meia idade (4,1%) e adolescentes (3,9%). A perda ou sua percepção neste grupo ocorreu em média aos 11 anos de idade, variando de 0 a 49 anos (Tabela 10). A média em anos entre a percepção e admissão no Cepred foi de 18 anos, variando 0 a 62 anos.

Tabela 9: Caracterização socioeconômica e educacional da amostra com possível DA genética.

Variáveis	Com critério para investigação molecular da DA genética		Diferença entre casos com critério e casos totais	Com critério para investigação molecular da DA genética pré-lingual		Com critério para investigação molecular da DA genética pós-lingual	
	N*	n (%)		N*	n (%)	N*	n (%)
Escolaridade	230			134		96	
Educação infantil/Primária/Pré-escola		7 (3,0%)	2,20%		6 (4,4%)		1 (1,0%)
Não alfabetizado/Assina		19 (8,3%)	-2,82%		10 (7,8%)		7 (7,4%)
Alfabetizado/Lê e escreve		3 (1,3%)	-0,50%		0 (0,0%)		3 (3,1%)
Ensino fundamental/1º grau		118 (51,3%)	-4,41%		74 (55,2%)		44 (45,8%)
Ensino médio/2º grau		69 (30,0%)	5,84%		37 (27,4%)		31 (32,3%)
Universitário/3º grau		11 (4,8%)	-1,37%		4 (3,0%)		10 (10,4%)
Outros recursos educacionais/Escola especial/Escola inclusiva		3 (1,3%)	1,07%		3 (2,2%)		0 (0,0%)
Renda familiar	269			163		106	
Sem renda		10 (3,7%)	2,50%		5 (3,1%)		5 (4,7%)
Inferior a 1 Salário mínimo		34 (12,6%)	4,61%		25 (15,3%)		9 (8,5%)
1 a 3 Salários mínimos		215 (79,9%)	-0,45%		128 (78,5%)		87 (82,1%)
Mais que 3 salários mínimos		10 (3,7%)	-6,43%		5 (3,1%)		5 (4,7%)
Outros/variável		0 (0,0%)	-0,24%		0 (0,0%)		0 (0,0%)
Tipo de provimento	230			134		96	
Não trabalha		21 (9,1%)	3,31%		15 (11,2%)		6 (6,3%)
Aposentadoria/Pensão/Bolsa família etc		75 (32,6%)	-31,13%		45 (33,5%)		31 (32,2%)
Mercado informal		48 (20,9%)	8,46%		26 (19,4%)		22 (23,0%)
Mercado informal e salário		2 (0,9%)	0,35%		1 (0,7%)		1 (1,0%)
Salário		75 (32,6%)	17,54%		43 (32,1%)		30 (31,3%)
Relatou profissão		7 (3,0%)	0,98%		3 (2,2%)		5 (5,2%)
Outro		2 (0,9%)	0,50%		1 (0,7%)		1 (1,0%)

*Número de amostras disponíveis por variável analisada.

A perda bilateral foi critério para estratificação do grupo com possível etiologia genética, assim todos esses casos possuíam DA em ambas orelhas. A perda foi sensorineural bilateralmente na maioria (79,5%) desses casos e nos demais o tipo da perda não foi relatado nos prontuários (Tabela 10).

A percepção de progressão da perda (6,2%), a queixa de zumbido (21,2%) e o relato de tontura (0,3%) ocorreram menos frequentemente entre os indivíduos com possível DA genética que na amostra total. Enquanto a proporção de consanguinidade foi maior entre os usuários com possível DA genética, independente se a perda ocorreu em período pós ou pré-lingual. Entretanto, o relato de zumbido e/ou de tontura foi mais frequente entre os indivíduos com possível DA genética e com aquisição pós-lingual (Tabela 10).

4.4.4 Caracterização dos Indivíduos Incluídos para Investigação Molecular da DA Genética Não-Sindrômica

Dos 372 usuários do Cepred com critério para investigação molecular (60,2% com DA pré-lingual e 39,8% com DA pós-lingual e histórico familiar da DA) foi possível entrar em contato com 203 (54,6%) para coleta de material biológico para realização de investigação molecular, dos quais 130 (64,0%) foram selecionados por possuírem DA pré-lingual e 73 (36,0%) por possuir DA pós-lingual com histórico familiar.

Cento e seis aceitaram participar da investigação molecular, o que corresponde a 28,5% do total de usuários com possível etiologia genética da DA identificados a partir da análise dos prontuários do setor auditivo do Cepred e a 52,2% dos identificados e informados sobre o projeto. Outra parte, 58 usuários (15,6% do total e 28,6% dos informados), não aceitou participar da investigação molecular por diferentes motivos: medo da coleta, por afirmarem que não poderiam coletar devido suas condições de saúde, por pressa, por receio de precisar se deslocar, até o Cepred ou outra lugar, em outro momento devido à pesquisa ou por afirmar que a etiologia não era genética; enquanto que 19,2% não foram incluídos por algum alguma dificuldade, como: por não serem oralizados, estarem sem acompanhante e com dificuldade de comunicação; indivíduos que teriam atendimento, no mesmo dia, e em seguida ao atendimento do Cepred, em outros locais e que, portanto, não puderam fazer coleta nem responder questionário, por receio de atrasar para o atendimento seguinte; usuários com

acompanhantes, mas que precisavam consultar outros familiares para confirmar participação etc.

Tabela 10: Caracterização da perda auditiva dos usuários atendidos na pré-moldagem e no teste do AASI no Cepred Entre os anos 2012 e 2013 com critério para investigação molecular da etiologia genética.

Variáveis	Dados Gerais		DA Pré-lingual		DA Pós-lingual	
	N	Percentual ou *	N	Percentual ou *	N	Percentual ou *
Idade de Aquisição/percepção de DA (anos)	281	11 (0 - 49) ± 16,625	183	0,6 (0 - 6) ± 1,122	98	30 (3 - 49) ± 14,749
Idade da percepção da DA (faixa etária)						
Pré-escolares e crianças (0 – 12)	362	278 (76,8%)	223	223 (100,0%)	139	55 (39,6%)
Adolescentes (13 – 18)	362	14 (3,9%)	-	-	139	14 (10,1%)
Adultos Jovens (19 – 44)	362	55 (15,2%)	-	-	139	55 (39,6%)
Meia idade (45 – 60)	362	15 (4,1%)	-	-	139	15 (10,8%)
Idosos (mais de 60 anos)	362	0 (0,0%)	-	-	139	0 (0,0%)
Intervalo entre percepção da DA e 1º atendimento no Cepred	279	18 (0 - 62) ± 13,195	182	20 (0 - 62) ± 13,605	97	13 (0 - 46) ± 11,097
DA sensorineural bilateralmente	308	245 (79,5%)	182	123 (67,6%)	126	122 (96,8%)
Percepção de progressão da DA	372	23 (6,2%)	222	2 (0,9%)	148	21 (14,2%)
Presença de zumbido	372	79 (21,2%)	224	9 (4,0%)	148	70 (47,3%)
Queixa de tontura	368	1 (0,3%)	220	0 (0,0%)	148	1 (0,7%)
Consanguinidade entre os pais	350	26 (7,4%)	209	16 (7,7%)	141	10 (7,1%)
Histórico de DA na família	361	217 (60,1%)	213	69 (32,4%)	148	148 (100,0%)

* Média (mínimo - máximo) ± desvio-padrão

Além disso, de 73 indivíduos com critério de DA pós-lingual e histórico familiar, 5 (6,9%) não sabiam informar sobre o período de aquisição do(s) outro(s) familiar(es) e,

portanto, não foram incluídos para a investigação molecular; outros 3 (4,0%) informaram não possuir outro caso de DA na família (1 indivíduo) ou que os outros casos eram de presbiacusia (2 indivíduos), por isso foram retirados do grupo de indivíduos com critério de inclusão para investigação molecular. Assim, pode-se prever que cerca 4,0%, dos usuários previamente incluídos entre os indivíduos com possível etiologia genética da DA por possuírem DA pós-lingual familiar, provavelmente não possuem DA familiar, como sugerido no prontuário, ou o outro familiar possui DA por presbiacusia. Desta forma, segundo os critérios do presente trabalho, não comporiam o grupo com possível etiologia genética e, por isto, não seriam incluídos para a investigação molecular.

Metade dos usuários que aceitaram participar da investigação molecular foram admitidos no Cepred recentemente, entre 2011 e 2012, e a outra metade incluída antes de 2011 (Apêndice G).

Dos prontuários analisados para os casos incluídos para investigação molecular metade foi do sexo feminino. Nesses casos a média da idade, no momento da análise dos prontuários, foi de 30 anos (variando de 2 – 64 anos). Sendo a maior contribuição de adultos jovens, seguida por indivíduos da meia idade, pré-escolares e crianças, adolescentes e idosos, respectivamente.

Em relação a caracterização sociodemográfica os usuários incluídos para investigação molecular não diferiram drasticamente do total de indivíduos com possível DA Genética identificados (Apêndice H).

A avaliação quanto a origem destes usuários demonstrou leve diferença em relação aos municípios que residem ao se comparar dados dos prontuários com dados obtidos pelo questionário aplicado durante o presente trabalho. Assim, os dados dos prontuários demonstram contribuição de 35 municípios para composição esta amostra, enquanto os dados dos questionários demonstram contribuição de 41 municípios, demonstrando tendência a maior/melhor representação da localidade quando se aplicou o questionário do projeto. Apesar disso, independente do objeto utilizado para aquisição dos dados, 8 municípios se destacam com maior contribuição, sendo eles em ordem decrescente de contribuição: Salvador, Camaçari, Paulo Afonso, São Sebastião do Passé, Amargosa, Cruz das Almas, Governador Mangabeira e Senhor do Bonfim (Apêndice I).

Este grupo foi representado por indivíduos que residem em cidades que constituem 19 das 28 Regiões de Saúde baianas. Como observado nos demais grupos caracterizados nas

seções anteriores, a Região de Saúde Salvador contribuiu em maior proporção com os dados desta amostra (54,0%). Entretanto, a ordem de contribuição das outras 8 Regiões de Saúde com maior proporção de casos incluídos para investigação molecular difere da observada no grupo no grupo total com possível DA genética. Há também leve diferença ao analisar os dados do questionário aplicado pelo projeto (Apêndice J).

Os usuários incluídos na investigação molecular em relação aos dados socioeconômicos e educacionais, de forma geral, assemelham-se ao grupo total de indivíduos com possível DA genética. Diferindo, entretanto, nas proporções de contribuição para cada categoria (Apêndice K).

Dos 106 indivíduos incluídos para investigação molecular 68 (64,2%) são casos de DA pré-lingual e 38 (35,8%) de DA pós-lingual com histórico familiar.

Em relação à caracterização da DA observa-se que, segundo os dados dos prontuários, esse grupo assemelha-se à amostra total, em relação às categorias mais frequentes, diferindo em relação às proporções observadas. Contudo, alguns dados mostram-se mais frequentes quando aplicado o questionário do presente trabalho. Neste caso, aplicando-se o questionário observou-se maior relato de queixa de zumbido, tontura, histórico familiar e consanguinidade do que o observado nos prontuários (Apêndice L).

4.4.4.1 Caracterização genética dos usuários do Cepred incluídos para investigação molecular

Dos 68 casos com DA pré-lingual incluídos para investigação molecular, 43 (64,2%) foram esporádicos, ou seja, não há histórico familiar de DA, 22 (32,8%) foram familiares e 2 (3,0%) não souberam informar se há outro familiar com DA. Foi relatada consanguinidade em 4 (6,0%) casos, todos estes foram casos familiares. Assim, em 18,2% dos casos familiares foi relatada consanguinidade entre os pais, enquanto nos casos esporádicos esta não foi relatada. Destes indivíduos 1 nasceu e reside em Campo Formoso, 2 nasceram em Santo Antônio de Jesus e residem em Varzedo e 1 nasceu e reside em Vera Cruz.

Esses dados foram obtidos dos prontuários e divergem em parte dos obtidos pelo questionário aplicado pelo projeto, segundo os quais 25 (36,8%) são esporádicos, 41 (60,3%) são familiares e 2 (2,9%) não souberam informar sobre este aspecto. A consanguinidade foi relatada em 7 (10,3%) casos pré-linguais, todos também em casos familiares. Assim a consanguinidade foi relatada em 7/41 (17,1%) dos casos familiares, enquanto no grupo com

DA esporádica, como observado nos dados dos prontuários, não foi relatada consanguinidade entre o pai dos usuários.

Em relação ao padrão de herança da DA o mais frequente foi o autossômico recessivo (69,8%), seguido do autossômico dominante (12,3%), sendo que em 12,3% dos casos as informações obtidas não são suficientes para classificar com segurança em relação ao padrão de herança, enquanto em 5,7% não houve informação mais detalhada sobre a família do usuário. O padrão de herança autossômico recessivo foi o mais frequente também tanto nos casos com DA pré-lingual (82,8%), quanto nos casos com DA pós-lingual familiar (58,3%), no entanto, a contribuição deste padrão de herança foi mais expressivo no grupo com DA pré-lingual. O padrão de herança autossômico dominante foi menos frequente ocorrendo apenas em 6,3% dos casos de DA pré-lingual e em 25,0% dos casos de DA pós-lingual familiar (Apêndices M, N e O).

A mutação c.35delG no gene *GJB2* foi encontrada em homozigose em 5/68 (7,4%) dos indivíduos incluídos para investigação molecular por relatarem DA pré-lingual. Segundo dados dos prontuários, em 1 (20,0%) destes casos a DA foi relatada como familiar e em 4 (80,0%) foram esporádicos. Assim, temos que este genótipo patogênico respondeu a causa da DA genética não-sindrômica pré-lingual em 4,5% dos casos familiares e em cerca de 9,3% dos casos esporádicos selecionados a partir dos dados dos prontuários do Cepred. É importante ressaltar que não houve registro de consanguinidade em nenhum destes casos. Segundo o questionário, o histórico familiar de DA foi relatado em dois casos com este genótipo, um caso não soube informar e o outros dois foram casos esporádicos. Assim como observado nos prontuários, nenhum indivíduo homozigoto para mutação c.35delG no gene *GJB2* relatou consanguinidade entre os pais.

Ainda segundo dados dos prontuários 1 deles nasceu e reside em Ribeira do Pombal, 3 nasceram e residem em Salvador e 1 nasceu em Maragogipe e reside em Salvador. No grupo com DA pré-lingual incluído para investigação molecular foram incluídos 33 pacientes que residem em Salvador e 2 pacientes que residem em Ribeira do Pombal. No entanto, foi incluído 1 indivíduo que nasceu em Ribeira do Pombal, 1 que nasceu em Maragogipe e 24 pacientes que nasceram em Salvador. Segundo dados do questionário o paciente que reside em Ribeira do Pombal teria nascido em Cipó, os dados dos demais são semelhantes ao obtidos através dos prontuários.

Assim tem-se que a mutação foi encontrada em 12,1% (4/33) dos usuários com DA pré-lingual de Salvador e em 2,8% (1/35) dos que residem em outras cidades da Bahia.

Entre os usuários homozigotos para a mutação c.35delG no gene *GJB2*, 3 (60,0%) foram do sexo feminino; a média de idade foi de 23 anos, variando de 8 a 50 anos de idade, com contribuição de 2 indivíduos (40,0%) adolescentes e 1 indivíduo (20,0%) em cada uma das seguintes faixas etárias de pré-escolares e criança, adulto jovem e meia idade.

Em relação aos dados obtidos através dos prontuários, para dois dos indivíduos homozigotos para c.35delG houve relato de fatores que poderiam estar associadas como causa da DA, sendo eles: parto prolongado, icterícia e otite média de repetição persistente com efusão em um dos casos e icterícia no outro caso. Nos demais nenhum outro fator ambiental ou que pudesse ser associado com síndrome foi relatado. Não foi relatada percepção de progressão da perda, queixa de zumbido, nem tontura nos indivíduos homozigotos para a mutação c.35delG. Três deles não compreendem fala e se comunicam por gestos, LIBRAS ou leitura orofacial, enquanto os outros 2 relatam compreensão da fala, sendo que um deles necessita de recursos como gestos para entender o que foi dito e fala palavras isoladas, enquanto o outro caso relata que compreende a fala e que se comunica através da fala, com fala fluente hipernasal.

No entanto, os dados do questionário demonstram que em três destes casos houve relato de fatores que poderiam estar associados como causa de DA: 1 relatou uso de medicação ototóxica (este usuário, segundo seu prontuário, teria referido parto prolongado, icterícia e otite média de repetição/persistente com efusão) e 2 relataram infecção que poderia ter ocorrido previamente à DA. Também diferente do observado nos prontuários, 40,0% destes casos relatou queixa de zumbido e 20,0% queixa de tontura.

É conhecido que a mutação c.35delG é a mutação mais frequente em indivíduos com DA e de origem europeia. Entre os indivíduos incluídos para avaliação molecular a maior contribuição em relação à classificação da cor ou raça foi de mulatos (63,2%), seguida de brancos (22,6%) e com menor contribuição de indivíduos classificados como negros (14,2%). No grupo com DA pré-lingual essa contribuição foi parecida, no entanto, com leve aumento da contribuição de mulatos, sendo 69,1% mulatos, 16,2% brancos e 14,7% negros. Enquanto que no grupo com DA pós-lingual familiar houve um aumento da contribuição de brancos, sendo 52,6% mulatos, 34,2% brancos e 13,2% negros. Entre os indivíduos com

genótipo homozigoto para a mutação c.35delG, 1 (20,0%) foi classificado como branco e 4 (80,0%) foram classificados como mulatos.

Foram encontrados também dois indivíduos heterozigotos para a mutação c.35delG, ambos classificados como mulatos, com relato de DA familiar e de consanguinidade entre os pais, nascidos em Campo Formoso, sendo que um deles reside em Senhor do Bonfim. Segundos os critérios para a avaliação molecular, baseado nos dados dos prontuários, um deles possui DA pré-lingual enquanto o outro teria DA pós-lingual familiar.

Como foi realizado sequenciamento do éxon 2 do *GJB2* em todos os indivíduos incluídos para investigação molecular, foi possível verificar que 5,7% dos 212 cromossomos analisados possuem o alelo mutante c.35delG no referido gene.

Não foram encontradas outras mutações patogênicas nos demais indivíduos incluídos, mas eles serão investigados quanto a presença de mutações em outros genes importantes para fisiologia da audição através de parceria estabelecida com grupo da *University of Miami*.

5. DISCUSSÃO

Observou-se que apesar dos prontuários analisados serem referentes aos usuários incluídos desde o ano 1999, a maioria foi de cadastrados recentemente no Cepred. Entretanto, cerca de metade dos usuários com possível DA genética, bem como dos que foram incluídos na investigação molecular, foram cadastrados anteriormente a 2011 (Apêndice G). Desta forma, tem-se que, através deste trabalho, foi possível avaliar, inclusive, uma demanda de usuários, com possível DA genética, reprimida, admitida previamente ao desenvolvimento do presente trabalho, no Cepred.

Entre os estudos realizados no Brasil para obtenção de dados sobre DA os que mais se assemelham ao presente trabalho em termos de metodologia são:

- o inquérito epidemiológico ambulatorial realizado por Cordeiro (2014) com a população atendida no setor de Audiologia do Centro Docente Assistencial de Fonoaudiologia da Universidade Federal da Bahia (CEDAF), no ano de 2013, através da análise de 456 prontuários (ficha de anamnese e laudos de exames de audiometria e imitancimetria). Este trabalho além de ser realizado em setor de audiologia de um centro público em Salvador, assemelha-se ao do presente estudo devido aos dados analisados que vão desde dados como idade, gênero, tipo e grau da perda auditiva, até outros como escolaridade, renda, forma de provimento, queixas e relato de outros fatores associados com a DA. Não destrinchando as demais regiões de saúde que contribuíram para a amostra além da região de Salvador, nem a questão da DA genética, sindrômica ou não-sindrômica;
- o estudo realizado por Reis *et al.* (2012), do tipo transversal e observacional realizada por meio da análise de prontuários de indivíduos atendidos entre janeiro e agosto de 2009 no Centro auditivo de Petrolina-PE. As variáveis estudadas foram: faixa etária, gênero, cidade em que residem e laudo audiológico. Este trabalho é interessante para comparar com o presente trabalho por utilizar metodologia semelhante e por ser realizado em um centro auditivo da região nordeste, assim poderemos comparar os dados sobre gênero, faixa etária e dados audiológicos;

- o estudo retrospectivo, realizados por Samelli *et al.* (2013), dos registros médicos de 2.145 pacientes inscritos no Serviço de Audiologia Clínica de um Centro de Saúde Acadêmico na região oeste de São Paulo, entre 2003 e 2008. Todos os registros de pacientes a partir deste período incluíram anamnese (queixas auditivas), audiometria tonal (ou avaliação auditiva comportamental), audiometria vocal, e da imitanciometria;
- o estudo retrospectivo, realizado por Jardim (2010), por meio de análise de prontuários de 217 indivíduos, atendidos no setor privado de centro audiológico da cidade de São Paulo entre janeiro e junho de 2009, no qual foram analisadas as queixas seguindo da avaliação da audiometria tonal.
- o estudo retrospectivo, realizado por Dimatos *et al.* (2011), com os pacientes com indicação de protetização auditiva encaminhados para atendimento no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, do Programa de Saúde Auditiva do Estado de Santa Catarina, atendidos no ambulatório de Otorrinolaringologia, selecionados aleatoriamente. Foram incluídos pacientes com perda de audição e indicação de protetização auditiva;
- e o estudo realizado por Gresele *et al.* (2013) no Rio Grande do Sul, no Núcleo de Seleção e Adaptação de Próteses Auditivas (NUSEAPA) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), que atende pacientes oriundos da região centro-oeste do Estado do Rio Grande do Sul, no qual realizaram um estudo de levantamento e análise de dados, de caráter observacional descritivo, retrospectivo de corte transversal. No entanto, eles focam nas variáveis: faixa etária, gênero, tipo e grau da perda auditiva, além do número de pacientes adaptados e não adaptados, do tipo de adaptação, se uni ou bilateral e da orelha adaptada em caso de adaptação unilateral. Enquanto o presente trabalho avaliou outras características além de faixa etária, gênero, tipo e grau da perda auditiva e não avaliou os demais dados avaliados por este grupo.

Assim, esses estudos serão utilizados como referências para comparação com os resultados do presente estudo. Para as variáveis não abordadas pelos estudos referidos acima, serão utilizadas outras referências que mais se adequem à comparação.

5.1 Dados Sociodemográficos

A análise de 2.711 prontuários do Cepred demonstrou maior contribuição do sexo feminino na amostra total, bem como nos diferentes grupos estratificados. Entretanto, a inclusão para avaliação molecular sofreu viés tendendo a incluir menos indivíduos do sexo feminino, no entanto, como as mutações selecionadas não tendem a ser mais frequente em um sexo específico, isso, provavelmente, não irá interferir na interpretação dos dados moleculares.

A maior prevalência da DA no sexo feminino foi observada também em outros trabalhos com metodologia semelhante à do presente estudo, incluído um trabalho realizado em Salvador em cuja contribuição do sexo feminino foi de 60,3% (CORDEIRO, 2013) e trabalhos realizados em outros estados brasileiros, sendo um deles no nordeste do Brasil e com contribuição de 55,2% de indivíduos do sexo feminino (REIS *et al.*, 2012) e os demais no sudeste e sul do Brasil (JARDIM *et al.*, 2010; DIMATOS *et al.*, 2011). No entanto, outros estudos realizados no sudeste e sul do Brasil demonstram maior contribuição do sexo masculino (SAMELLI *et al.*, 2013; GRESELE *et al.*, 2013).

É importante ressaltar também que, segundo o censo demográfico brasileiro de 2010, 50,9% dos baianos e 53,3% dos indivíduos que residiam em Salvador eram do sexo feminino (IBGE, 2010). Assim, os dados dos prontuários podem estar refletindo esta característica de haver mais mulheres compondo a população do estado da Bahia ou da cidade de Salvador.

Em relação à idade dos pacientes no momento da avaliação dos prontuários tem-se que naquele período de um ano, entre 2012 e 2013, a média de idade dos indivíduos atendidos no Cepred para avaliação otorrinolaringológica e teste do AASI foi de 57 anos, variando de 0 a 101 anos de idade. Essa média foi maior que a observada em outros estudos, comparáveis ao presente estudo, realizados no Brasil (JARDIM *et al.*, 2010; REIS *et al.*, 2012; SAMELLI *et al.*, 2013). Isso pode ter ocorrido pela característica do Cepred de encaminhar para protetização usuários de diferentes faixas etárias, desde menores de 1 ano até idosos, independente da sua idade, desde que sejam viáveis de protetização.

No presente trabalho observou-se maior contribuição de idosos, seguida por indivíduos da meia idade, adultos jovens, pré-escolares e crianças e adolescentes. Assim, quanto à distribuição dos sujeitos nas faixas etárias estabelecidas, os resultados encontrados foram semelhantes aos observados em estudo realizado no sul do país, no qual a maior

contribuição foi de idosos (52,8%), seguida de adultos de meia-idade (19,2%), adultos jovens (14,1%), crianças (9,5%) e adolescentes (4,3%) (GRESELE *et al.*, 2013). Entretanto, no estudo realizado no sul do país houve menor proporção de adultos jovens e maior proporção de crianças e adolescentes quando comparado aos dados do Cepred.

5.2 Distribuição no Estado da Bahia dos Indivíduos com DA Atendidos no Cepred

Segundo dados do IBGE (Censo 2010), Salvador é a cidade baiana com maior número de indivíduos (138.024) que relataram alguma dificuldade auditiva, correspondendo a 19,1% do total do estado. Na amostra do Cepred, assim como no estudo realizado por Cordeiro (2013), em outro Serviço de Atenção à Saúde Auditiva de Salvador, observou-se também maior contribuição de pacientes que residem nesta cidade.

No entanto, a proporção da contribuição de indivíduos que residem em Salvador no Cepred (65,3%) é cerca de três vezes maior que a proporção de contribuição desses indivíduos no estado (19,1%). Desta forma, tem-se que de fato a amostra do Cepred é enviesada positivamente para a inclusão de pacientes que residem em Salvador, comprometendo a extrapolação de dados gerados a partir da análise de prontuários do Cepred para a população com DA do estado da Bahia.

Considerando que o Cepred é um centro de referência estadual, e na impossibilidade de se avaliar serviços de outras cidades ou Regiões de Saúde, este é sem dúvida o melhor serviço para se tentar levantar hipóteses sobre a contribuição da DA em outras regiões do estado.

Segundo o censo demográfico brasileiro mais recente, a proporção de indivíduos com DA nos diferentes municípios baianos variou de 3% a 9%. Sendo a menor prevalência observado nos municípios Barra da Estiva, Caatiba, Formosa do Rio Preto, Ibicoara, Itapitanga, Iuiú, Luís Eduardo Magalhães e Sebastião Laranjeiras (IBGE, 2010). Desses oito municípios, três estão representados nos resultados do presente trabalho, entre esses a distância mínima de Salvador foi de 459 km (6 horas e 36 minutos) e a máxima foi de 760 (10h 26 min). Entre os municípios baianos com menor prevalência da DA e que não foram representados na amostra do presente estudo a distância mínima de Salvador foi de 294 km (5 horas e 29 minutos) e a máxima foi de 963 (12 horas e 51 minutos). A maior prevalência da DA, segundo o censo demográfico realizado em 2010, foi observada no município de Uibaí,

que dista 513 km (6 horas e 25 minutos) de Salvador. Esse município foi representado na amostra deste trabalho, no entanto, teve baixa contribuição (Tabela 11). A descrição da contribuição na amostra do Cepred dos municípios com a segunda maior prevalência de DA na Bahia também pode ser encontrada na Tabela 11.

Tabela 11: Descrição dos resultados da análise dos prontuários do Cepred para municípios baianos com maior (9% e 8%) e menor (3%) prevalência da DA, segundo censo demográfico de 2010*.

Município	Prevalência DA (%)*	Nº de atendidos no Cepred que residem na referida cidade (%)	Distância de Salvador por condução em km (tempo estimado)
Uibaí	9	1 (0,04%)	513 (6h 25 min)
Aporá	8	3 (0,11%)	193 (3h 2 min)
Uauá		3 (0,11%)	428 (6h 11 min)
Canudos		2 (0,07%)	409 (5h 54 min)
Glória		2 (0,07%)	477 (6h 37 min)
Monte Santo		2 (0,07%)	364 (5h 20 min)
Pé de Serra		2 (0,07%)	449 (6h 18 min)
Abaíra		1 (0,04%)	513 (6h 57 min)
Andorinha		1 (0,04%)	426 (5h 43 min)
Elísio Medrado		1 (0,04%)	151 (3h 7 min)
Irajuba		1 (0,04%)	307 (4h 6 min)
Itanhém		1 (0,04%)	762 (12h 8 min)
Nova Canaã		1 (0,04%)	397 (6h 42 min)
Anagé		0 (0,00%)	541 (7h 16 min)
Caraíbas		0 (0,00%)	561 (7h 33 min)
Fátima		0 (0,00%)	342 (4h 47 min)
Lajedão		0 (0,00%)	765 (12h 9 min)
Oliveira dos Brejinhos		0 (0,00%)	613 (8h 4 min)
Planaltino	0 (0,00%)	321 (4h 15 min)	
Barra da Estiva	3	1 (0,04%)	492 (6h 24 min)
Ibicoara		1 (0,04%)	459 (6h 36 min)
Sebastião Laranjeiras		1 (0,04%)	760 (10h 26 min)
Caatiba		0 (0,00%)	546 (7h 32 min)
Formosa do Rio Preto		0 (0,00%)	952 (12h 53 min)
Itapitanga		0 (0,00%)	294 (5h 29 min)
Iuiú		0 (0,00%)	774 (10h 31 min)
Luís Eduardo Magalhães		0 (0,00%)	963 (12h 51 min)

Tendo ainda como base os dados do censo demográfico de 2010, os dez municípios com maior número de deficientes auditivos seriam: Salvador, Feira de Santana, Vitória da Conquista, Camaçari, Itabuna, Juazeiro, Ilhéus, Lauro de Freitas, Jequié e Alagoinhas (IBGE, 2010). Todos esses municípios estão representados na amostra do Cepred, mas em proporções diferentes das observadas pelo censo demográfico. Sendo alguns deles os mais frequentes também na amostra do Cepred: Salvador, Camaçari, Juazeiro, Lauro de Freitas, Alagoinhas e Feira de Santana (Tabela 3 e Tabela 12).

Entre os dez municípios com maior quantitativo de usuários representados nos prontuários analisados os que se destacaram em relação ao esperado pelo censo de 2010 foram municípios próximos a Salvador. Sendo eles, em ordem de contribuição e seguidos da sua distância em relação a Salvador por condução e tempo estimado de viagem: Simões Filho (28,8 km – 30 minutos), Candeias (51,2 km – 59 minutos), São Sebastião do Passé (67,5 km - 1 hora 0 minutos) e Santo Amaro (80,7 km - 1 hora 10 minutos) (Tabela 3).

A Macrorregião Nordeste, que é a única que não possui estabelecimento de Serviço de Atenção à Saúde Auditiva na Média Complexidade, foi a 5ª Macrorregião que mais contribuiu em número de indivíduos, representando 3,1% da amostra do Cepred entre 2012 e 2013. Observou-se que a Macrorregião Centro-Leste apesar de possuir dois estabelecimentos de Serviço de Atenção à Saúde Auditiva na Média Complexidade foi a 2ª Macrorregião que mais contribuiu em número de indivíduos, representando 6,0% da amostra analisada. As Macrorregiões que menos contribuem para esta amostra foram: Oeste (0,7%) e Extremo Sul (0,4%). Tanto a distância em relação a Salvador como a existência de serviço especializado nessas regiões podem ser fatores que influenciaram na baixa frequência de usuários do Cepred provenientes dessas macrorregiões. Desta forma, certamente uma tentativa de viabilizar uma maior representatividade do estado seria incluir uma análise dos estabelecimentos localizados em Barreiras e Teixeira de Freitas, respectivamente (Quadro 4).

É interessante observar que Juazeiro, município que constitui a Macrorregião Norte da Bahia (Quadro 4), apesar da distância em relação a Salvador (508km, cerca de 6 horas e 46 minutos de viagem), foi o terceiro município que mais contribuiu com a amostra do Cepred (Tabela 12). A maioria dos indivíduos provenientes de Juazeiro possuem DA pós-lingual (89,6%) e são idosos (58,3%). Isso pode demonstrar que o Serviço de Atenção à Saúde Auditiva na Média Complexidade localizado na Macrorregião Norte (Quadro 4) poderia ser

pouco divulgado ou mesmo não ser suficiente para o atendimento dos pacientes dessa macrorregião.

5.3 Dados socioeconômicos e aspectos educacionais

Em relação a escolaridade e a renda os dados obtidos no presente trabalho convergem com os obtidos por Cordeiro (2013). Assim, apesar das diferenças entre os serviços analisados, os dados podem demonstrar que há uma tendência maior a indivíduos com ensino fundamental ou médio e renda de 1 a 3 salários mínimos procurarem os serviços públicos para investigação da DA e/ou para aquisição de AASI.

A menor contribuição de indivíduos com escolaridade inferior ao ensino fundamental pode ocorrer por falta de informação adequada sobre a importância de procurar tais serviços ou mesmo por falta de informação sobre a existência dos mesmos. Em relação à renda, é possível que indivíduos que recebem menos que 1 salário mínimo, caso tenham informação sobre os serviços disponíveis adequados aos seus problemas, não se sintam motivados a procurar os mesmos devido aos gastos que o deslocamento até o serviço de saúde pode acarretar.

Os dados sobre escolaridade e renda desse trabalho não são comparáveis com os disponibilizados pelo IBGE (IBGE, 2010) devido à categorização utilizada e pela forma de apresentação dos dados. No presente trabalho, a informação obtida é sobre renda familiar enquanto que os dados do censo demográfico são sobre renda individual ou renda domiciliar per capita. Mas é interessante ressaltar, que segundo o censo de 2010, a maioria da população geral tanto da Bahia quanto de Salvador recebia até 1 salário mínimo, sendo a maioria sem instrução ou com nível fundamental incompleto no estado da Bahia e com nível médio ou superior incompleto em Salvador (IBGE, 2010).

Tabela 12: Descrição dos resultados da análise dos prontuários do Cepred para municípios baianos com maior e menor prevalência da DA segundo censo demográfico de 2010.

Ordem de contribuição (Bahia)*	Município	% da contribuição na Bahia*	Prevalência DA por município*	N de atendidos no Cepred que residem na referida cidade (%)	Ordem de contribuição (Cepred)	% dos indivíduos com DA de cada município atendidos pelo Cepred)	Distância de Salvador por condução em km (tempo estimado)
1º	Salvador	19,1	5	1769 (65,3%)	1º	1,282	0 (0h 00 min)
2º	Feira de Santana	4,0	5	19 (0,7%)	8º	0,065	116 (1h 33 min)
3º	Vitória da Conquista	2,2	5	5 (0,2%)	*	0,034	519 (7h 9 min)
4º	Camaçari	1,7	5	49 (1,8%)	2º	0,390	49,2 (0h 52 min)
5º	Itabuna	1,5	6	10 (0,4%)	*	0,085	317 (5h 46 min)
6º	Juazeiro	1,4	5	48 (1,8%)	3º	0,464	508 (6h 46 min)
7º	Ilhéus	1,3	6	3 (0,1%)	*	0,029	311 (5h 44 min)
8º	Lauro de Freitas	1,2	4	34 (1,3%)	4º	0,540	28,4 (0h 34 min)
9º	Jequié	1,1	5	11 (0,4%)	*	0,134	368 (4h 56 min)
10º	Alagoinhas	1,0	6	19 (0,7%)	6º	0,241	124 (1h 53 min)

*IBGE (2010)

5.4 Dados referentes à caracterização da perda auditiva

Na maior parte dos casos atendidos no Cepred e encaminhados para o teste do AASI a DA foi bilateral, sensorineural e de grau moderado (Tabelas 5 e 6).

A maior contribuição da DA bilateral observada no presente estudo também foi observada em outros estudos brasileiros tanto em Salvador como nas regiões sul e sudeste do país (JARDIM *et al.*, 2010; CORDEIRO, 2013; GRESELE *et al.*, 2013).

Em relação ao tipo da DA, a predominância da perda sensorineural no presente estudo foi observada de forma geral independente da estratificação dos grupos. Assim, tanto na amostra total quanto entre os indivíduos com DA pré-lingual ou com DA pós-lingual a DA do tipo sensorineural foi a predominante. Achado consoante à proposta de AASI como reabilitação, haja vista ainda que as perdas tipo condutiva são frequentemente tratáveis ou transitórias, enquanto a perda sensorineural permanente ou estabelecida é irreversível, passível apenas de reabilitação ou implante coclear.

A maior contribuição da DA sensorineural foi observada também em outro estudo realizado em Salvador (CORDEIRO, 2013) e em outros estudos brasileiros (JARDIM *et al.*, 2010; REIS *et al.*, 2012; GRESELE *et al.*, 2013; SAMELLI *et al.*, 2013).

Em relação ao grau da perda, no presente trabalho utilizou-se quatro formas distintas de classificação, mas independente da classificação utilizada, observou-se entre os dados totais maior contribuição do grau moderado, seguido de perda leve.

Gresele *et al.* (2013) também observaram maior contribuição de perda de grau moderado entre pacientes oriundos da região centro-oeste do Estado do Rio Grande do Sul, no entanto, o grau severo foi o segundo mais frequente e a perda leve a menos frequente nesse estudo. Em estudo realizado em outro serviço de atendimento público de Salvador Cordeiro (2013) encontrou, entre os indivíduos com DA e com classificação do grau da perda disponível, maior contribuição de perda profunda, seguida de perda leve, sendo a perda moderada a terceira mais frequente nesse grupo. Enquanto Samelli *et al.* (2013) observaram entre os indivíduos com DA provenientes da região oeste de São Paulo maior contribuição de perda leve, seguida de grau moderado.

Os indivíduos atendidos pelo Cepred ou são indivíduos triados no teste da orelhinha deste serviço ou indivíduos com diagnóstico prévio da DA com objetivo de adquirir AASI. Isso pode indicar que a maioria dos indivíduos procuram protetização quando a perda afeta mais significativamente a percepção dos sons da voz. Contudo, observa-se tendência da população atendida em Salvador a passar a preocupar-se desde o estágio inicial da perda, uma

vez que tanto no presente trabalho, quanto no trabalho realizado por Cordeiro (2013) em Salvador a perda de grau leve foi a segunda mais frequente.

Ao estratificar os dados entre indivíduos com DA pós-lingual ou com DA pré-lingual, observou-se que, no grupo com DA pós-lingual, a perda moderada, seguida da perda leve, são as mais frequentes, enquanto que no grupo com DA pré-lingual, como esperado, observa-se maior contribuição de perda profunda, seguida das severa, moderada e leve respectivamente. Nos estudos comparáveis ao presente estudo, por basearem-se em dados de prontuários, não foi avaliado o período de aquisição da DA quanto a classificação em pré-lingual ou pós-lingual. Entretanto, Dimatos *et al.* (2011) estratificou seus dados em indivíduos pediátricos (menos que 18 anos) e indivíduos adultos (com 18 anos ou mais) e observou que no grupo de pediátricos a perda profunda foi a mais frequente enquanto entre os adultos a maior contribuição foi de perda moderada.

A queixa de zumbido foi observada em 47,2% dos prontuários analisados, sendo mais frequente entre os indivíduos com perda pós-lingual (54,0%) do que entre os indivíduos com perda pré-lingual. Segundo dados da literatura, o zumbido é uma das principais queixas entre indivíduos com DA. Estes estudos apontam também a tontura como uma das principais queixas nesses pacientes (JARDIM *et al.*, 2010; CORDEIRO, 2013; SAMELLI *et al.*, 2013). Entretanto, no presente estudo, observou-se relato de tontura apenas em 0,9% dos prontuários. Apesar desses estudos não terem avaliado o período de aquisição da DA Samelli *et al.* (2013) ao estratificar os dados observou que as queixas de tontura e/ou zumbido são mais frequentes em indivíduos adultos que entre indivíduos pediátricos.

Em relação à etiologia da DA, foram obtidos dos prontuários dados sobre fatores que poderiam estar associados com a DA. Os fatores mais relatados na amostra total, bem como entre os indivíduos com DA pós-lingual foram: histórico de DA na família, hipertensão e/ou colesterol elevado, exposição prolongada à ruído intenso ou á químico, presbiacusia, otite média de repetição/persistente com efusão e sarampo. Enquanto no grupo com DA pré-lingual os mais frequentes foram: histórico de DA na família, rubéola, prematuridade, meningite, otite média de repetição/persistente com efusão, uso de medicação ototóxica, sarampo e icterícia ao nascimento. A proporção destes (exceto otite média de repetição/persistente com efusão ou sarampo) bem como do relato de varicela foi mais expressiva neste grupo que nos outros grupos descritos previamente (Tabela 9).

É importante ressaltar que a expressão “otite média de repetição/persistente com efusão” identificada nos prontuários do Cepred, talvez seja melhor traduzida para estes casos encaminhados para protetização como “otite média crônica”, termo inclusive utilizado por Dimatos *et al.* (2011) para descrever a otite nesses casos.

Em estudo realizado no sul do país, Dimatos *et al.* (2011) identificaram presbiacusia, otosclerose, otite média crônica, exposição a ruído e herança genética entre a etiologia da DA nos adultos da sua amostra, sendo a presbiacusia a mais frequente e a herança genética a menos frequente. Eles observaram também que entre as doenças relatadas na amostra do seu estudo a hipertensão arterial sistêmica foi a mais frequente no grupo adulto, no qual foi relatado também ocorrência de dislipidemias. Nos indivíduos do grupo pediátrico eles alocaram os casos de DA genética e os casos de etiologia desconhecida em uma mesma categoria e esta foi a mais frequente nesse grupo, seguida de causas perinatais, nesse grupo também foram relatadas causas como infecções adquiridas, sequelas de otite média, rubéola congênita e uso de ototóxicos, sendo estas menos frequentes.

O relato de presbiacusia foi também frequente em outros estudos brasileiros (JARDIM *et al.*, 2010; GONDIM *et al.*, 2012), mas não evidenciado em outro estudo realizado em Salvador (CORDEIRO, 2013). Apesar de não destacar a presbiacusia entre seus resultados o estudo realizado em Salvador demonstrou que, assim como o observado no presente estudo, o relato de exposição ao ruído e de hipertensão estão entre os fatores de risco mais frequentes em indivíduos com DA atendidos nesse município (CORDEIRO, 2013). O relato de exposição a ruído também foi frequente em um grupo com DA do sul do país (SAMELLI *et al.*, 2013).

O relato de características clínicas que podem estar associadas com quadro sindrômico ocorreu em 12,2%, sendo diabetes a mais relatada, seguida de problemas de visão, de tireoide e histórico de convulsão e/ou epilepsia. No grupo com DA pós-lingual a diabetes também foi a mais relatada, seguida de problemas na tireoide e de visão, respectivamente. Entre os indivíduos com DA pré-lingual o histórico de convulsão e/ou epilepsia foi a mais relada, seguida diabetes, alteração do pavilhão auricular e/ou outra má formação congênita, respectivamente. Cordeiro (2013) demonstraram semelhante proporção de diabetes em indivíduos com DA atendidos em Salvador. Porém, demonstraram maior contribuição de doenças renais que a observada entre os atendidos no Cepred. Dimatos *et al.* (2011), assim como o observado no presente estudo, relataram forte ocorrência de diabetes *mellitus*,

problema na tireoide (hipotireoidismo) e deficiência visual entre os adultos com DA do sul do país, enquanto que no grupo pediátrico observaram maior relato de doenças neurológicas.

A diabetes tem sido descrita como fator associado com DA, não havendo consenso sobre associação etiológica ou sindrômica (MALUCELLI *et al.*, 2012). A associação com síndrome foi evidenciada pela observação de mais casos de DA em indivíduos diabéticos com histórico materno de diabetes, relacionado assim com à herança ligada ao DNA mitocondrial (MAIA, CAMPOS, 2005). Além disso, um estudo prospectivo da prevalência do diabetes *mellitus* e surdez de herança materna em uma população de diabéticos, ressaltaram ser essa associação um novo subtipo de diabetes devido à substituição de uma adenina por uma guanina na posição 3243 do gene mitocondrial tRNA^{Leu} (uur). Este quadro descrito havia sido identificado previamente como síndrome MELAS, na qual os indivíduos com o referido genótipo podem desenvolver miopatia, encefalopatia, acidose láctica e episódios repetidos de acidente vascular cerebral, associados a DA sensorineural como sintoma adicional em cerca de 70% dos casos (NEWKIRK *et al.*, 1997).

Em relação aos outros fatores relatados e que podem estar associados com a DA constituindo quadro sindrômico, algumas síndromes poderiam ser suspeitadas entre os indivíduos atendidos pelo Cepred, por exemplo: a Síndrome de Pendred nos casos com problemas da tireóide; a síndrome de Susac, Síndrome de Usher ou síndrome de Stickler entre casos com problemas visuais; a Síndrome de Wildervanck, Síndrome de Barakat (HDR: Hipoparatiroidismo - surdez - nefropatia) ou Síndrome de Jervell e Lange-Nielsen nos casos com histórico de convulsão (WILDERVANCK, 1952; STICKLER *et al.*, 1965; BARAKAT *et al.*, 1977; SUSAC *et al.*, 1979; SKACEL *et al.*, 2000; FRIEDMAN *et al.*, 2003; SCHRIJVER, 2004).

De forma geral, em relação a diagnóstico das síndromes, é importante que os profissionais de saúde fiquem atentos, interajam e pesquisem de forma multidisciplinar outros sinais e/ou características que podem estar associados com quadro sindrômico para estabelecer um diagnóstico preciso, que possibilite ao indivíduo e à sua família o acompanhamento adequado e, sobretudo, de forma precoce visando a melhora da qualidade de vida dessas famílias.

5.5 DA Sindrômica

A DA de causa genética pode ser sindrômica, quando associado à DA existem outros achados clínicos. Os sintomas e sinais associados são úteis, quando podem ser observados, no entanto, podem ser de aparecimento tardio ou não reconhecidos, tornando o diagnóstico incompleto (FRIEDMAN *et al.*, 2003).

Das perdas auditivas pré-linguais, 30% são sindrômicas, acometendo tanto a via condutiva como a sensorineural, diferente da DA genética não-sindrômica, que afeta essencialmente a via sensorineural (SKVORAK, MORTON, 1999; BITNER-GLINDZICZ, 2002; VAN LAER *et al.*, 2003; PIATTO *et al.*, 2005a).

Das mais de 400 síndromes em que a DA é uma das características clínicas reconhecidas, pode-se citar as síndromes de Alport, Branquio-oto-renal, Jervell & Lange-Nielse, Norrie, Pendred, Stickler, Treacher Collins, Usher e Waardenburg, sendo que as síndromes de Usher, de Pendred e de Jervell e Lange-Nielsen são as mais frequentes (TORIELLO *et al.*, 2004; VAN CAMP, SMITH, 2010).

No presente estudo, foram identificados vinte e um usuários do Cepred com diagnóstico ou suspeita de síndrome relatados nos prontuários. Cinco das síndromes relatadas ou suspeitadas são herdadas com padrão autossômico dominante, quatro com padrão autossômico recessivo, uma com herança autossômica recessiva ligada ao X, cinco com padrão de herança variável, duas sem padrão de herança identificado e duas aneuploidias, sendo duas trissomias (Trissomia do cromossomo 9 e Síndrome de Down) e uma monossomia (Síndrome de Turner). Entre estas algumas possuem prevalência conhecida sendo as Síndrome Branqui-oto-facial e a Síndrome de Schinzel-Giedion que possuem menor prevalência (<1/1.000.000), ambas com manifestações clínicas importantes que ocorrem desde o período neonatal ou a partir da infância (Quadro 5).

A Síndrome de Waardenburg foi a mais frequente no presente estudo, sendo relatada em dois indivíduos. Segundo a literatura ela responde por 2% a 5% dos pacientes com DA auditiva congênita (NAYAK, ISAACSON, 2003) e pode ser classificada de acordo com as manifestações clínicas apresentadas em: tipo 1 (ou clássica), tipo 2, tipo 3 (Klein-Waardenburg) ou tipo 4 (Shah-Waardenburg ou Waardeenburg-Hirshsprung) (GRANATO *et al.*, 2000). Entretanto a DA é o sintoma mais preocupante dessa síndrome. Assim, é importante o reconhecimento precoce desta síndrome para evitar a realização de exames

desnecessários e garantir abordagem terapêutica na fase inicial (quando ainda não houve comprometimento neuropsíquico pela DA) e para aconselhamento genético.

Entre as síndromes relatadas nos prontuários do Cepred a de maior prevalência mundial ($>1/1.000$) é Síndrome de Sjögren. Ela é uma doença sistêmica inflamatória crônica, de provável etiologia auto-imune, na qual ocorre infiltração linfo-plasmocitária afetando, principalmente, as glândulas lacrimais e salivares, desencadeando assim xerofthalmia (ressecamento dos olhos) e xerostomia (ressecamento da boca). A infiltração linfo-plasmocitária que ocorre nessa síndrome pode afetar também glândulas como pâncreas, glândulas sudoríparas, glândulas mucosas dos tratos respiratório, gastrointestinal e uro-genital (MOUTSOPOULOS *et al.*, 1980; JONSSON *et al.*, 2002; REHMAN, 2003). O tratamento dos indivíduos com essa síndrome consiste em aliviar os sinais e sintomas (com o uso de colírios, por exemplo), para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, e modificar o curso da doença (reduzindo a inflamação local e/ou modulando a resposta imune), para evitar ou minimizar sequelas (FELBERG, DANTA, 2006).

É interessante ressaltar que apesar de indivíduos com trissomia do cromossomo 9 poderem apresentar alterações fisiológicas e/ou anatômicas diversificadas incluindo vários órgãos (retardo de crescimento, deficiência mental e do cérebro e anormalidades facial, cardíaca, renal e/ou esqueléticas) a deficiência auditiva associada a essa trissomia foi relatada pela primeira e, até o momento, única vez, em um trabalho realizado no Brasil por Zen *et al.* (2011). Assim, apesar da DA ter sido relatada como característica frequente entre pacientes com essa síndrome é importante que os profissionais de saúde fiquem atentos para essa possibilidade e passem a investigá-la.

Entre as síndromes relatadas nos prontuários percebe-se a predominância de síndromes nas quais os sinais e características são muito evidentes, entre eles: face dismórfica, retardo do crescimento, alterações na pele, fenda palatina, comprometimentos motores, epilepsia de difícil controle, malformação de pavilhão auditivo, comprometimentos ósseos etc (Apêndice C).

Dessa forma, é importante que outras manifestações não tão evidentes, como: problemas de tireóide (ex: defeito na organificação do hormônio tireoidiano, aqueduto vestibular alargado), problemas cardíacos congênitos (ex: condução cardíaca anormal, intervalo QT prolongado), problemas renais (ex: hematúria e falência renal), problemas oftalmológicos (ex: glaucoma, perda progressiva da visão), entre outros; sejam melhor

investigados nos pacientes com queixa de DA, incluindo também dados de histórico familiar desses diferentes sinais, para que assim seja possível aprimorar o diagnóstico da DA sindrômica e adequar o atendimento destes indivíduos de forma integral, além da possibilidade estabelecer estatística mais real sobre os fatores associados com DA e sobre casos sindrômicos.

5.6 Investigação molecular da DA genética não-sindrômica

5.6.1 Análise no grupo com DA pré-lingual

Através da investigação molecular realizada no presente trabalho, a única mutação patogênica encontrada nos indivíduos selecionados a partir dos prontuários do Cepred foi a mutação c.35delG no gene *GJB2*. Essa mutação respondeu 7,4% dos casos incluídos por possuírem DA pré-lingual sem evidência clara de fatores etiológicos prévios ou de quadro sindrômico. Assim, a partir deste diagnóstico será possível realizar aconselhamento genético adequado para as famílias destes indivíduos, as quais anteriormente sequer imaginavam na possível etiologia genética da DA, sendo informadas inclusive sobre probabilidade recorrência da DA na família devido a esta mutação.

Ao estratificar esses dados observou-se que a pesquisa da mutação c.35delG respondeu 12,1% dos casos que residem em Salvador e 2,8% dos casos que residem em outras cidades baianas. No entanto, é importante destacar que a única cidade que contribuiu para este dado foi Ribeira do Pombal.

Síndrome	Padrão de Herança	Manifestações Clínicas	Idade de Início	DA	Prevalência
Síndrome de Crouzon	AD	Deformidades do crânio, anomalias faciais e exoftalmia	Neonatal	Sim	Desconhecida
Síndrome de Melnick-Fraser (Síndrome Branquio-Oto-Renal)		Alterações branquiais, auriculares e renais	Qualquer idade	Sim	Desconhecida
Síndrome de Waardenburg		Alterações na pigmentação da íris, hipopigmentação do cabelo (topete branco ou cabelos grisalhos surgidos antes dos 30 anos de idade) e distopia cantorum	Neonatal ou infância	Sim	1-9 / 100 000
Síndrome de Treacher Collins		Displasia oto-mandibular simétrica bilateral sem anomalias das extremidades, associada a vários defeitos da cabeça e pescoço	Neonatal	Sim	1-9 / 100 000
Síndrome branquio-óculo-facial (BOFS)		Peso baixo ao nascer, retardo no crescimento, fissuras bilaterais branquiais, hemangiomas, lesões da pele, lesões nas orelhas, anomalias nos cabelos, cabelos brancos precoce	Neonatal	Sim	<1 / 1 000 000
Displasia de Mondini	AR	Malformação coclear com ausência da espira apical, alargamento dos aquedutos coclear, vestibular e dos canais semicirculares	-	Sim	-
Síndrome de Usher		Retinite pigmentosa e perda progressiva da visão	Neonatal ou infância	Sim	1-9 / 100 000
Síndrome de Alstrom		Degeneração sensorial progressiva, resultando déficits visuais, além de obesidade	Neonatal ou infância	Sim	1-9 / 1 000 000
Esclerosteose		Sindactilia, paralisia do nervo facial, estrabismo, exoftalmia, excessivo crescimento mandibular	-	Sim	-
Síndrome de Schinzel-Giedion	AR; AD	Malformações no esqueleto, alterações no rosto, obstrução das vias urinárias, problemas de visão, cardíacos e/ou órgãos genitais e atrasos de desenvolvimento graves	Neonatal ou infância	Sim	<1 / 1 000 000
Síndrome de Pierre-Robin		Mandíbula muito pequena e queixo recuado, queda da língua para a garganta, e problemas respiratórios	Neonatal	Possível	1-9 / 100 000

Quadro 5: Caracterização das síndromes relatados nos prontuários do Cepred segundo a literatura.

AR: Autossômico recessivo; AD: Autossômico dominante;

Síndrome	Padrão de Herança	Manifestações Clínicas	Idade de Início	DA	Prevalência
Hipomelanose de Ito (incontinência pigmentar)	AR; AD, XR	Hipocromia linear em ondas, comumente associada com anormalidades neurológicas	Infância	Possível	Desconhecido
Síndrome de West	AR; AD; XR	Espasmos musculares, deterioração mental e traçado eletroencefalográfico patognômico (hipsarritmia)	Neonatal ou infância	Sim	1-9 / 100 000
Síndrome de Cornélia de Lange (CdLS)	AD; XD; X;	Face dismórfica, déficit intelectual, atraso de crescimento grave (início antes do nascimento), anomalias das mãos e dos pés e várias outras malformações (coração, rim etc)	Neonatal ou pré-natal	Sim	1-9 / 100 000
Síndrome otopalatodigital tipo II	XD	Hipoplasia centro facial, hipertelorismo ocular, fissura palatina, baixa estatura, ossos longos curvos, sindactilia, anomalias mãos e pés e menos frequentemente: defeitos renais e/ou do trato urinário	-	Sim	-
Síndrome de Sjögren	*	Disfunção e destruição das glândulas (secura da boca e olhos) associadas com infiltrados linfocíticos e hiperreatividade imunológica, queixas reumáticas ligeiras	Qualquer idade	Sim	>1 / 1000
Síndrome de Cogan	*	Ceratite intersticial não-sifilítica associada a disfunção áudio-vestibular, perda visual, outros sintomas: cardiovasculares, musculo-esqueléticos, neurológicos, gastrointestinais e mucocutâneos	Infância, adolescência, idade adulta ou idoso	Sim	Desconhecida
Trissomia no Cromossomo 9	**	Retardo de crescimento, deficiência mental e do cérebro e anormalidades facial, cardíaca, renal e/ou esqueléticas	-	Relado	-
Síndrome de Down	**	Fácies característica, hipotonia e atraso mental	Pré-natal ou neonatal	Sim	1-5 / 10 000
Síndrome de Turner	**	Baixa estatura, falência ovárica, anomalias ósseas, linfedema, envolvimento cardiovascular, da tireóide e gastrointestinal	Pré-natal, neonatal ou infância	Sim	1-5 / 10 000

Continuação do Quadro 5: Caracterização das síndromes relatados nos prontuários do Cepred segundo a literatura.

AR: Autossômico recessivo; AD: Autossômico dominante; XL: Ligado ao X recessivo; Ligado ao X dominante; X: ligado ao X;

*Sem padrão de herança definido ou não se aplica; **Aneuploidias

A frequência desse genótipo na amostra com DA pré-lingual do Cepred foi menor que a observada em estudo realizado em Monte Santo, outro município baiano (MANZOLI *et al.*, 2013). Como os usuários do Cepred residem em diferentes cidades baianas, tem-se, portanto, uma amostra bastante heterogênea em relação a amostra de Manzoli *et al.* (2013). O efeito dessa heterogeneidade pode ser observado quando se estratifica os dados e observa-se que a frequência entre pacientes de Salvador aproxima-se da observada entre indivíduos não aparentados da amostra de Monte Santo (Tabela 13).

Os estudos genéticos normalmente incluem indivíduos não aparentados para suas análises, assim o número total de indivíduos com o genótipo patogênico, que equivale ao número de indivíduos acometidos pela doença, nem sempre é representado. Considerando as questões de saúde pública cujo objeto de interesse são os indivíduos de fato acometidos por determinada condição, tem-se que em Monte Santo foram identificados, de fato, mais indivíduos com DA genética causada pela mutação c.35delG, que na amostra do Cepred (MANZOLI *et al.*, 2013) (Tabela 13).

No entanto, vale ressaltar que a metodologia de seleção foi diferenciada entre estes estudos, sendo que em Monte Santo os indivíduos com DA foram indicados pelos agentes de saúde daquela localidade, os quais foram orientados a encaminhar indivíduos que não ouvissem e não falassem ou tivessem muita dificuldade na fala e que tivesse outros casos de DA na família. Enquanto que a amostra do Cepred partiu de levantamento dos prontuários.

Assim, era esperado que os resultados obtidos no presente estudo diferissem dos encontrado em Monte Santo, pois a amostra de Monte Santo foi mais homogênea que a do Cepred, a qual inclui pacientes de diferentes municípios baianos e com diferentes características audiológicas, independente da etiologia. Enquanto o foco da amostra de Monte Santo, além de ser restrita a este município, foram os casos com características que indicassem forte comprometimento da audição, como o não desenvolvimento da linguagem oral (por falta de estímulo à oralidade), e etiologia genética (MANZOLI *et al.*, 2013).

Além de Salvador, o município de Ribeira do Pombal contribuiu para os casos de DA causada pela mutação c.35delG, houve também um indivíduo que apesar de residir em Salvador nasceu em Maragogipe. É possível que outros casos provenientes desses municípios tenham DA genética causada pela mutação c.35delG.

Tabela 13: Frequência do genótipo c.35delG homozigoto em diferentes estudos brasileiros.

Região do Brasil onde foi realizado o estudo	Localidade	% c.35delG/c.35delG	Referência
Nordeste	Estado da Bahia ¹	7,4	Presente estudo Manzoli <i>et al.</i> (2013)
Nordeste	Monte Santo – BA ²	13,1	
Nordeste	Queimadas – PB ²	9,2	Melo <i>et al.</i> (2014)
Nordeste	Gado Bravo – PB ²	2,3	
Norte	Belém - PA	1,3	Castro <i>et al.</i> (2013)
Sudeste	*	6,5	Oliveira <i>et al.</i> (2007)
Sudeste	Vitória - ES	3,9	Cordeiro-Silva <i>et al.</i> (2010)
Sudeste	Campinas - SP	2,7	Pfeilsticker <i>et al.</i> (2004)
Sudeste	Campinas - SP ³	12,5	Bernardes <i>et al.</i> (2006)
Sudeste	Campinas – SP ³	16,3	Christiani <i>et al.</i> (2007)
Sudeste	Campinas - SP	14,0	Ramos <i>et al.</i> (2013)
Sudeste	São José do Rio Preto - SP	15,2	Piatto <i>et al.</i> (2004)
Sudeste	Botucatu - SP	1,7	Moreira <i>et al.</i> (2015)
Sudeste	Estado de São Paulo	7,3	Batissoco <i>et al.</i> (2009)
Sul	Maringá - PR		
Sul	Porto Alegre – RS ³	8,0	Motta <i>et al.</i> (2012)

¹Amostra selecionada a partir dos prontuários do Cepred.

²Apresentação de dados dos indivíduos não aparentados, sendo que em Monte Santo essa frequência foi de 24,1% nos de diferentes núcleos familiares analisados. Enquanto que a frequência no total dos casos de Queimadas foi de 15,6% e dos casos de Gado Bravo foi de 3,9%.

³Estudos realizados em grupo encaminhado para realização de implante colcear.

*Especificado como amostras brasileiras, sendo localidade específica.

Deve-se ressaltar que, apesar da elevada frequência de indivíduos com DA em Monte Santo (MANZOLI *et al.*, 2013; IBGE, 2010) apenas dois indivíduos (0,07%) contribuíram para amostra do presente estudo, e estes não estão representados entre os dados moleculares. Assim, é fácil perceber que é possível que outros municípios baianos, apesar de não representados no presente estudo, possuam casos de DA causada pela mutação c.35delG.

Ao se comparar os dados do presente estudo com resultados de estudos realizados em outras localidades do Brasil, observa-se uma grande variação, 1,3% a 16,3%, de DA causada pela mutação c.35delG (Tabela 13). A maioria desses estudos foram realizados na região sudeste, no entanto, os poucos estudos realizados na região nordeste demonstram forte contribuição da mutação c.35delG como causa de DA, indicando que esta mutação deve ser investigada como possível causa de DA entre os indivíduos com DA pré-lingual dessa região.

A mutação c.35delG é conhecidamente mais frequente em populações de origem europeia (GASPARINI *et al.*, 2000). Espera-se, portanto, ocorrerem com maior frequência entre usuários classificados como brancos. Entretanto, considerando as particularidades da formação da população brasileira, sobretudo a intensa miscigenação ocorrida entre os colonizadores (brancos) e as populações nativa (indígena) e escrava (negra), não é surpresa encontrar esta mutação como causadora de DA em usuários classificados como mulatos, por exemplo. Este foi o caso do observado no presente estudo, em que 4 dos homozigotos para a c.35delG foram classificados como mulatos e apenas um classificado como branco.

Não foram encontradas outras mutações patogênicas no gene *GJB2*, nem as deleções envolvendo o gene *GJB6* ou a mutação mitocondrial m.1555A>G no gene *MT-RNR1* nos demais indivíduos incluídos. Estas mutações têm sido pouco frequentes em indivíduos brasileiros com DA (PIATTO *et al.*, 2004; OLIVEIRA *et al.*, 2007; BATISSOCO *et al.*, 2009; CORDEIRO-SILVA *et al.*, 2010; MANZOLI *et al.*, 2013).

5.6.2 Análise no grupo com DA pós-lingual familiar

No presente estudo, diferente de outros estudos brasileiros, foram incluídos também indivíduos com DA pós-lingual e histórico familiar. Neles foram investigadas mutações no gene *GJB2* e a mutação mitocondrial m.1555A>G no gene *MT-RNR1*. As deleções envolvendo o gene *GJB6* não foram investigadas nesse grupo por não terem sido relatadas como causa de DA pós-lingual previamente.

Poucos estudos têm sido realizados visando identificar a base molecular da DA pós-lingual, os dados da literatura são escassos e em muitos casos descreve-se apenas uma família com histórico de DA (BITNER-GLINDZICZ *et al.*, 2002; PRIMIGNANI *et al.*, 2003; MELCHIONDA *et al.*, 2005; SANGGAARD *et al.*, 2008; HILGERT *et al.* (2009); GIROTTO *et al.*, 2013; ZHAO *et al.*, 2014). A mutação mitocondrial m.1555A>G no gene *MT-RNR1* tem sido encontrada em casos pós-linguais (LIU *et al.*, 2008; PUPO *et al.*, 2008). Em relação ao gene *GJB2* foram descritas pelo menos duas mutações que causam DA pós-lingual, sendo elas: T55N (associada com outras duas mutações: G59A e D66H) e D179N (PRIMIGNANI *et al.*, 2003; MELCHIONDA *et al.*, 2005). Entretanto, não foram encontradas mutações patogênicas entre os indivíduos com DA pós-lingual selecionados a partir dos dados do Cepred.

5.6.3 Considerações adicionais

A investigação molecular baseada na pesquisa de mutações no gene *GJB2*, nas deleções envolvendo o gene *GJB6* e a mutação mitocondrial m.1555A>G no gene *MT-RNR1*, tem demonstrado que as deleções no gene *GJB6* e a mutação m.1555A>G não são muito frequentes entre indivíduos brasileiros, mas que mutações no gene *GJB2*, sobretudo a mutação c.35delG, contribui com muitos casos de DA no Brasil.

No entanto, parte considerável dos pacientes com DA continuam sem diagnóstico esclarecido mesmo após essa investigação molecular. Esse fato ocorre tanto em estudos realizados no Brasil como em outros países (MURGIA *et al.*, 1999; ROUX *et al.*, 2004; XIAO, XIE, 2004; MEDICA *et al.*, 2005; POSUKH *et al.*, 2005; OLIVEIRA *et al.*, 2007; BAYSAL *et al.*, 2008; BATISSOCO *et al.*, 2009; BONYADI *et al.*, 2009; DAI *et al.*, 2009; PRIMIGNANI *et al.*, 2009; AL-QAHTANI *et al.*, 2010. MANZOLI *et al.*, 2013).

Estes dados refletem a heterogeneidade da DA genética e a variabilidade das populações reforçando a necessidade de ampliar a investigação molecular genética para outros genes e de realizar estudos em diferentes populações para determinar o background genético associado com DA e assim potencializar o diagnóstico etiológico e aconselhamento genético precoce e eficiente.

Diante disto, a análise genômica por sequenciamento dos éxons de genes relacionados com DA surge como uma estratégia importante para investigação da DA genética (DIAZ-HORTA *et al.*, 2012). Assim, para que seja possível análise mais detalhada das causas de DA

genética na Bahia e também contribuir com os dados do Brasil, as amostras, sem diagnóstico etiológico definido, após a investigação molecular proposta no presente trabalho, serão encaminhadas para análise através de painel do exoma de genes associadas com DA. Esse painel (MiamiOtoGenes) foi desenvolvido por grupo da “University of Miami” através do sistema de captura SureSelect (Agilent; <https://earray.chem.agilent.com/suredesign/>) e contém todos os éxons (5' UTRs and 3' UTRs) de 180 genes conhecidos e candidatos a estarem associadas com DA. Através dele é possível análise de aproximadamente 1.158 MB do genoma, que compreende 3.494 regiões e inclui genes associados com DA síndrômica ou não-sindrômica.

Através dele é possível análise de polimorfismos de base única (SNPs), inserções/deleções (INDELS) e variações de número de cópias (CNVs). As mutações identificadas foram filtradas pelo “The Genomes Management Application” (GEMapp) - <https://secureforms.med.miami.edu/hihg/gem-app>. Foram utilizados algoritmos de predição funcional: ClinVar; American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) guidelines; e de score de conservação: PASTCO, GERP. As mutações selecionadas foram confirmadas através de sequenciamento convencional (Sanger) tanto nos pacientes quanto em familiares para verificar o padrão de segregação da mutação e comparar com os dados da história familiar de DA.

Os indivíduos sem mutação identificada através dessa metodologia serão analisados quanto a composição do exoma total (Agilent SureSelect Human All Exon 50 Mb versões 3, 4 e 5) no HiSeq 2000 (Illumina San Diego, CA). Todas mutações (SNPs e INDELS) são submetidas ao “SeattleSeqAnnotation137” para sua caracterização e anotação. O sequenciamento convencional (Sanger) é usado para confirmação e verificação da segregação das variantes em cada família.

A obtenção desses resultados contribuirá para melhor caracterização da DA genética não-sindrômica no estado da Bahia.

6. CONCLUSÃO

Os indivíduos encaminhados para protetização no Cepred em sua maioria residem em Salvador e são do sexo feminino, idosos, com DA predominantemente sensorineural, de grau moderado e relatam a exposição a fatores de risco para DA que podem ser prevenidos a partir de campanhas de conscientização (hipertensão e/ou colesterol elevado, ou exposição prolongada a ruídos intensos ou a químicos) ou vacinação (meningite ou rubéola, observadas no grupo com DA pré-lingual).

O fator de risco mais encontrado na amostra foi a história familiar de DA.

Em 12,2% dos casos houve relato de sinais ou características clínicas que associadas à DA podem constituir quadro sindrômico, destacando a necessidade de uma atenção especial no momento do diagnóstico etiológico desses pacientes.

Os dados sobre residência dos indivíduos destacam a necessidade de caracterizar serviços de atenção à saúde auditiva de outras localidades baianas para melhor descrição dos casos de DA da Bahia.

Entre os casos possivelmente genéticos o padrão de herança da DA mais frequente foi o autossômico recessivo (69,8%).

O padrão de herança autossômico dominante foi menos frequente nos casos pré-linguais (6,3%) que nos casos de DA pós-lingual familiar (25%).

A mutação c.35delG foi encontrada entre os indivíduos com DA pré-lingual selecionados a partir dos prontuários do Cepred e ela foi mais frequente entre os pacientes que residem em Salvador. Essa mutação também ocorre em Ribeira do Pombal e é possível que também ocorra em Maragogipe. O fato dela não ter sido encontrada em indivíduos de outros municípios baianos não significa que ela não seja causa de DA nesses municípios.

As mutações del (*GJB6-13S1830*) e del (*GJB6-D13S1854*) no gene *GJB6*, *m.1555A>G* no gene *MT-RNR1* não foram detectadas nos pacientes estudados nesta amostra.

É importante realizar investigação genética mais ampla para que se possa caracterizar melhor a DA genética no estado da Bahia.

REFERÊNCIAS

ABECASIS, G.R.; CHERNY, S.S.; COOKSON, W.O.; CARDON, L.R. GRR: graphical representation of relationship errors. **Bioinformatics**, v. 17, p. 742–743, 2001.

AL-QAHTANI, M.H. et al. Spectrum of GJB2 Mutations in a Cohort of Nonsyndromic Hearing Loss Cases from the Kingdom of Saudi Arabia. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 14, n. 1, 2010.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. **Pediatrics**, v. 120, p. 898-921, 2007.

AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION (ASHA). Causes of Hearing Loss in Children. **Audiology Information Series**, 2011. Disponível em: < <http://www.asha.org/uploadedFiles/AIS-Hearing-Loss-Causes-Children.pdf> > Acesso em: 25 agosto 2015.

BALLANA, E.; VENTAYOL, M.; RABIONET, R.; GASPARINI, P.; ESTIVILL, X. **Connexins and deafness Homepage**. Disponível em <<http://davinci.crg.es/deafness>> Acesso em: julho 2010.

BARAKAT, A.Y.; D'ALBORA, J.B.; MARTIN, M.M.; JOSE, P.A. "Familial nephrosis, nerve deafness, and hypoparathyroidism". **Journal of Pediatrics**, v. 91, n. 1, p. 61–64, 1977.

BATISSOCO, A.C. et al. Prevalence of GJB2 (Connexin-26) and GJB6 (Connexin-30) Mutations in a Cohort of 300 Brazilian Hearing-Impaired Individuals: Implications for Diagnosis and Genetic Counseling. **Ear & Hearing**, v. 30, n. 1, p. 1–7, 2009.

BAYSAL, E. et al. GJB2 and mitochondrial A1555G gene mutations in nonsyndromic profound hearing loss and carrier frequencies in healthy individuals. **Journal of Genetics**, v. 87, n. 1, 2008.

BELYANTSEVA, I.A.; BOGER, E.T.; FRIEDMAN, T.B. Myosin XVa localizes to the tips of inner ear sensory cell stereocilia and is essential for staircase formation of the hair bundle. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 25, p. 13958–13963, 2003.

BERG, J.S.; POWELL, B.C.; CHENEY, R.E. A millennial myosin census. **Molecular Biology of the Cell**, v. 12, p. 780–794, 2001.

BERNARDES, R.; BORTONCELLO, S.; CHRISTIANI, T.V.; SARTORATO, E.L.; SILVA, R.C.; PORTO, P.R.C. Molecular investigation in children candidates and submitted to cochlear implantation. **Brazilian Journal of Otolaryngology**, v. 72, n. 3, p. 333-336, 2006.

BEVILACQUA, M.C.; MORETTIN, M.; MELO, T.M.; AMANTINI, R.C.B.; MARTINEZ, M.A.N.S. Contribuições para análise da política de saúde auditiva no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia**, v.16, n. 3, p. 252-259, 2011.

BISOL, C. A.; VALENTINI, C. B. **Surdez e Deficiência Auditiva - qual a diferença? Objeto de Aprendizagem Incluir** – UCS/FAPERGS, 2011.

BITNER-GLINDZICZ, M. Hereditary deafness and phenotyping in humans. **British Medical Bulletin**, v. 63, p. 73-94, 2002.

BONYADI, M.; ESMAEILI, M.; ABHARI, M.; LOTFI, A. Mutation Analysis of Familial GJB2-Related Deafness in Iranian Azeri Turkish Patients. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 13, n. 5, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria N° 2.073/GM de 28 de setembro de 2004. Institui a Política Nacional de Atenção à Saúde Auditiva. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, 2004a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência a Saúde. Portaria N° 587 de 07 de outubro de 2004. Determina que as Secretarias de Estado da Saúde dos estados adotem as providências necessárias à organização e implantação das Redes Estaduais de Atenção à Saúde Auditiva e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, p. 105, 11 de out. 2004b.

BRASIL. Decreto n° 7.612, de 17 de novembro de 2011. **Institui o plano nacional dos direitos da pessoa com deficiência - plano viver sem limite**. Disponível em: < https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/d7612.htm>. Acesso em: 20 jul. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes de atenção da triagem auditiva neonatal**. Brasília, DF: SAS, 2012. 30 p. Disponível em: < http://www.pessoacomdeficiencia.gov.br/app/sites/default/files/arquivos/%5Bfield_generico_imagens-filefield-description%5D_69.pdf > Acesso em: 20 jul. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde (CNES)**. Disponível em: <http://cnes.datasus.gov.br/>. Acesso em: 18 jul. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 793 de 24 de abril de 2012. **Instituiu Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência no âmbito do Sistema Único de Saúde.** Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0793_24_04_2012.html>. Acesso em: 15 jul. 2015.

CAMPOS, C. A. H. **Tratado de Otorrinolaringologia.** São Paulo: Roca, p. 531-543, 1994.

CASTRO, L. et al. A study of GJB2 and delGJB6-D13S1830 mutations in Brazilian non-syndromic deaf children from the Amazon region. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 79, p. 95-99, 2013.

CENGIZ, F.B. et al. Recurrent and private MYO15A mutations are associated with deafness in the Turkish population. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 14, n. 4, p. 543-550, 2010.

CHRISTIANI, T.V. et al. Molecular Study in Brazilian Cochlear Implant Recipients. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 143A, p.1580–1582, 2007.

CORDEIRO, B.B. **Perfil epidemiológico e clínico-audiológico dos pacientes do setor de audiologia de um serviço público de fonoaudiologia de Salvador em 2013.** – Salvador, 2014.

CORDEIRO-SILVA, M.F. et al. Mutation analysis of GJB2 and GJB6 genes in Southeastern Brazilians with hereditary nonsyndromic deafness. **Molecular Biology Reports**, 2010.

CZECHOWICZ, J.A. et al. Hearing impairment and poverty: The epidemiology of ear disease in Peruvian schoolchildren. Original Research–Otolaryngology And Neurotology. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, v. 142, p. 272-277, 2010.

DAI, P. et al. GJB2 mutation spectrum in 2063 Chinese patients with nonsyndromic hearing impairment. **Journal of Translational Medicine**, v. 7, n. 26, 2009.

DAVIS, H.; SILVERMANN, R.S. **Hearing and Deafness.** New York: Holt, Rinehart e Winston, 1970.

DIAZ-HORTA, O. et al. Exome Sequencing Efficiently Detects Rare Mutations in Autosomal Recessive Nonsyndromic Hearing Loss. **PLOS ONE**, v. 7, n. 11, 2012.

DIMATOS, O.C. et al. Profile of Patients of the Auditory Health of the State of Santa Catarina Served at HU-UFSC. **International Archives of Otorhinolaryngology**, v. 15, n. 1, p. 59-66, 2011.

DROR, A. A.; AVRAHAM, K. B. Hearing impairment: a panoply of genes and functions. **Neuron**, v. 68, p. 293-308, 2010.

FELBERG, S.; DANTA, P.E.C. Sjögren's syndrome: diagnosis and treatment. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 69, n. 6, p. 959-966, 2006.

FRANÇOIS, M. Classification et traitement des surdités de l'enfant. **Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris-France) Oto-Rhino-Laryngologie**, p. 11, 1991.

FRIEDMAN, L.M.; AVRAHAM, K.B. MicroRNAs and epigenetic regulation in the mammalian inner ear: implications for deafness. **Mammalian Genome**, v. 20, p. 581-603, 2009.

FRIEDMAN, T.B. et al. Recent advances in the understanding of syndromic forms of hearing loss. **Ear Hear**, v. 24, p. 289-302, 2003.

GASPARINI, P. et al. The genetic analysis consortium of GJB2 35delG. High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations. **European Journal of Human Genetics**, v. 8, p. 19-23, 2000.

GIROTTI, G. et al. Linkage study and exome sequencing identify a BDP1 mutation associated with hereditary hearing loss. **PLoS One**, v. 8, n. 12, 2013.

GONDIM, L. M. A. et al. Study of the prevalence of impaired hearing and its determinants in the city of Itajaí, Santa Catarina State, **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 78, n. 2, p. 27-34, 2012.

GRANATO, L.; PINTO, C.F.; RIBEIRO, M.Q. Perda auditiva de origem genética. **Tratado de Fonoaudiologia**. 2ª ed. São Paulo: Roca; 2000.

GREEN, G.E. et al. SMITH, R.J.H. Carrier rates in the Midwestern United States for GJB2 mutations causing inherited deafness. **Journal of the American Medical Association**, v. 281, n. 23, 1999.

GRESELE, A.D.P. et al. Survey and data analysis of patients treated in a hearing aids grant program. **CoDAS**, v. 25, n. 3, p. 195-201, 2013.

GUYTON, A.C. **Fisiologia Humana**. 6ª ed. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 1988. p. 564.

GUYTON, A.C. **Tratado de Fisiologia Médica**. 6ª ed. Rio de Janeiro, Editora Interamericana, 1984. p. 926.

HILGERT, N.; SMITH, R.J.; VAN CAMP, G. Forty-six genes causing nonsyndromic hearing impairment: which ones should be analyzed in DNA diagnostics? **Mutation Research**, v. 681, n. 2–3, p. 189–196, 2009.

HILÚ, M.R.; ZEIGELBOIM, B.S. The knowledge and valorization of neonatal auditory screening and the early intervention of hearing loss. **Revista CEFAC**, v. 9, p. 563-570, 2007.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo de 2010. <http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse>. Acesso em : jul. 2015.

JARDIM, I.S., IWAHASHI, J.H.; PAULA, V.C. Study of the audio logical' profile of individuals attended in a brazilian diagnostic servisse. **International Archives of Otorhinolaryngology**, v. 14, n. 1, p. 32-37, 2010.

JONSSON, R.; MOEN, K.; VESTRHEIM, D.; SZODORAY, P. Current issues in Sjogren's syndrome. **Oral Diseases**, v. 8, n. 3, p. 130-140, 2002.

KENNESON, A.; VAN NAARDEN, B.K.; BOYLE, C. GJB2 (Connexin26) variants and nonsyndromic sensorineural hearing loss: a HuGE review. **Genetics in Medicine**, v. 4, p. 258-274, 2002.

KRENDEL, M.; MOOSEKER, M.S. Myosins: tails (and heads) of functional diversity. **Physiology**, v. 20, p. 239–251, 2005.

KRIEGER, H. et al. Racial admixture in Northeastern Brasil. **Annals of Human Genetics**, v. 19, p. 113-125, 1965.

LEWIS, D. R.; MARONE, S.A.M.; MENDES, B.C.A.; CRUZ, O.L.M.; NÓBREGA, M. Comitê multiprofissional em saúde auditiva – COMUSA. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 76, n. 1, p. 121-128, 2010.

LIMA JUNIOR, L.R.P.; BEVILACQUA, M.C. Políticas públicas em saúde auditiva no Brasil. In: BENTO, R. F. (Org.). **Tratado de Implante Coclear e Próteses Auditivas Implantáveis**. Rio de Janeiro: Thieme, 2014. p. 470-473.

LIU, X.Z. et al. Audiological and genetic features of the mtDNA mutations. **Acta Oto-Laryngologica**, v. 128, n. 7, p. 732-738, 2008.

LLOYD, L. L.; KAPLAN, H. **Audiometric interpretation: a manual o basic audiometry**. Baltimore: University Park Press, 1978. p. 16-17.

LOPES-FILHO, O. Deficiência auditiva. In: Lopes-Filho O. **Tratado de Fonoaudiologia**. São Paulo: Roca, 1997. p. 3-24.

MAIA, C.A.S.; CAMPOS, C.A.H. Diabetes Mellitus as etiological factor of hearing loss. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 71, n. 2, p. 208-214, 2005.

MALUCELLI, D.A. et al. Hearing loss prevalence in patients with diabetes mellitus type 1. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 78, n. 3, p. 105-115, 2012.

MANZOLI, G. et al. Non-syndromic hearing impairment in a multi-ethnic population of Northeastern Brazil. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 77, p. 1077-1082, 2013.

MAZZOLI, M.; VAN CAMP, G.; NEWTON, V.; GIARBINI, N.; DECLAU, F.; PARVING, A. Recommendations for the description of genetic and audiological data for families with nonsyndromic hereditary hearing impairment. **Audiological medicine**, v. 1, p. 148– 150, 2003.

MEDICA, I.; RUDOLF, G.; BALABAN, M.; PETERLIN, B. C.35delG/ GJB2 and del (GJB6-D13S1830) mutations in Croats with prelingual non-syndromic hearing impairment. **BMC Ear, Nose and Throat Disorders**, v. 5, n. 11, 2005.

MELCHIONDA, S. et al. Functional characterization of a novel Cx26 (T55N) mutation associated to non-syndromic hearing loss. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 337, n. 3, 2005.

MELO, U.S. et al. Strategies for genetic study of hearing loss in the Brazilian northeastern region. **International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics**, v. 5, n. 1, p. 11-21, 2014.

MENEZES, P. DE L.; NETO CALDAS, S.; DA MOTTA, M.A. **Biofísica da Audição**. Editora Lovise, São Paulo, 2005. p. 188.

MOREIRA, D.; DANIELA DA SILVA, D.; LOPEZ, P.; MANTOVANI, J.C. Screening of Connexin 26 in Nonsyndromic Hearing Loss. **International Archives of Otorhinolaryngology**, v. 19, n. 1, 2015.

MOTTA, L.H. et al. Prevalence of the 35delG mutation in deaf South Brazilian infants submitted to cochlear implantation. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 76, n. 2, p. 287-290, 2012.

MOUTSOPOULOS, H.M. et al. Sjogren's syndrome (Sicca syndrome): current issues. **Annals of Internal Medicine**, v. 92, n. 2 Pt 1, p. 212-226, 1980.

MUNHOZ, M. S. L.; CAOVILO, H. H.; SILVA, M. L. G.; GANANÇA, M. M. **Audiologia Clínica**. São Paulo: Editora Atheneu, 2003. p. 284.

MURGIA, A. et al. Cx26 deafness: mutation analysis and clinical variability. **Journal of Medical Genetics**, v. 36, p. 829–832, 1999.

NAYAK, C.S.; ISAACSON, G. Worldwide distribution of Waardenburg syndrome. **Annals of Otology, Rhinology & Laryngology**, v. 112, n. 9 Pt 1, p. 817-820, 2003.

NEWKIRK, J.E. et al. Maternally inherited diabetes and deafness: prevalence in a hospital diabetic population. **Diabetic Medicine**, v. 14, n. 6, p. 457-460, 1997.

NORTHERN, J.L.; DOWNS, M.P. **Hearing in Children**. 3^a.ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1984. p. 89.

NORTHERN, J.L.; DOWNS, M.P. **Audição em crianças**. 3a ed. São Paulo: Manole, 1989.

OLIVEIRA, C.A et al. Molecular Genetics Study of Deafness in Brazil: 8-Year Experience. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 143A, n. 14, p. 1574 – 1579, 2007.

PARRA, F.C.; AMADO, R.C.; LAMBERTUCCI, J.R.; ROCHA, J.; ANTUNES, C.M.; PENA, S.D. Color and genomic ancestry in Brazilians. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 100, p. 177-182, 2003.

PAZ-Y-MIÑO, C.; BEATY, D.; ANDRÉS LÓPEZ-CORTÉS, A.; PROAÑO, I. Frequency of GJB2 and del (GJB6-D13S1830) mutations among an Ecuadorian mestizo population. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, 2014.

PETIT, C. Genes responsible for human hereditary deafness: symphony of a thousand. **Nature Genetics**, v. 14, p. 385-391, 1996.

PFEILSTICKER, L.N.; STOLE, G.; SARTORATO, E.L.; DELFINO, D.; GUERRE, A.T.M. A investigação genética na surdez hereditária não sindrômica. **Brazilian Journal of Otolaryngology**, v. 70, n. 2, p. 181-186, 2004.

PIATTO, V.B.; BERTOLLO, E.M.G.; SARTORATO, E.L.; MANIGLIA, J.V. Prevalence of the GJB2 mutations and the del (GJB6-D13S1830) mutation in Brazilian patients with deafness. 40th Inner Ear Biology (IEB) Workshop, **Hearing Research**, v. 196, n. 1-2, p. 87-93, 2004.

PIATTO, V.B. et al. Genética molecular da deficiência auditiva não-sindrômica. **Brazilian Journal of Otolaryngology**, v. 71, n. 2, p. 216-223, 2005a.

PIATTO, V.B.; OLIVEIRA, C.A.; ALEXANDRINO, F.; PIMPINATI, C.J.; SARTORATO, E.L. Perspectivas para triagem da deficiência auditiva genética: rastreamento da mutação 35delG em neonatos. **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 2, 2005b.

POSUKH, O.; PALLARES-RUIZ, N.; TADINOVA, V.; OSIPOVA, L.; CLAUSTRES, M.; ROUX, A.-F. Research article Open Access: First molecular screening of deafness in the Altai Republic population. **BMC Medical Genetics**, v. 6, n. 12, 2005.

PRIMIGNANI, P. et al. A novel dominant missense mutation--D179N--in the GJB2 gene (Connexin 26) associated with non-syndromic hearing loss. **Clinical Genetics**, v. 63, n. 6, p. 516-521, 2003.

PRIMIGNANI, P. et al. Analysis of the GJB2 and GJB6 Genes in Italian Patients with Nonsyndromic Hearing Loss: Frequencies, Novel Mutations, Genotypes, and Degree of Hearing Loss. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 13, n. 2, 2009.

PUPO, A.C.; PIRANA, S.; SPINELLI, M.; LEZIROVITZ, K.; MINGRONI-NETTO, R.C.; MACEDO, L.S. Study of a Brazilian family presenting non-syndromic hearing loss with mitochondrial inheritance. **Brazilian Journal of Otolaryngology**, v. 74, p. 786-789, 2008.

RAMOS, P.; DE MORAES, V.; SVIDNICKI, M.; SOKI, M.; CASTILHO, A.; SARTORATO, E. Etiologic and diagnostic evaluation. Algorithm for severe to profound sensorineural hearing loss in Brazil. **International Journal of Audiology**, v. 52, p. 746-752, 2013.

REHMAN, H.U. Sjogren's syndrome. **Yonsei Medical Journal**, v. 44, n. 6, p. 947-954, 2003.

REIS, A.T.P.S.; SILVA, F.G.F.; FARIAS, R.B. Epidemiological profile of patients treated in Petrolina-PE auditory center. **Revista CEFAC**, v. 14, n. 1, p. 79-83, 2012.

ROUX, A.F. et al. Molecular Epidemiology of DFNB1 deafness in France. **BMC Medical Genetics**, v. 5, n. 5, 2004.

SAMELLI, A.G.; ANDRADE, C.Q. DE; PEREIRA, M.B.; MATAS, C.G. Hearing complaints and the audiological profile of the users of an academic health center in the western region of São Paulo. **International Archives of Otorhinolaryngology**, v. 17, n. 2, p. 125-130, 2013.

SANGGAARD, K.M. et al. A novel nonsense mutation in MYO6 is associated with progressive nonsyndromic hearing loss in a Danish DFNA22 family. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 146, n. 8, p. 1017-1025, 2008.

SCHRIJVER, I. Hereditary Non-syndromic sensorineural hearing loss. **Journal of Molecular Diagnostics**, v. 6, p. 275-84, 2004.

SESAB – Secretaria de Saúde da Bahia. Disponível em:
<http://www.saude.ba.gov.br/novoportal/>. Acesso em: ago. 2015.

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

SKACEL, M.; BARDY, F.B.; PEREIRA, M.B.; FERREIRA MENDES, M.H.F. Susac's syndrome: case report. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 58, n. 4, p. 1128-1132, 2000.

SKVORAK G. A. B.; MORTON C. C. Genetic causes of nonsyndromic hearing loss. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 11, p. 5551-5557, 1999.

STICKLER, G.B. et al. Hereditary progressive arthro-ophthalmopathy. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 40, p. 433-455, 1965.

SÚMULA do programa “viver sem limite”: Plano nacional dos direitos da pessoa com deficiência. **Cadernos Cedes**, v. 34, n. 93, p. 263-266, maio-ago. 2014. Disponível em <<http://www.cedes.unicamp.br>>

SUSAC, J.O.; HARDIMANN, J.M.; SELHORST, J.B. Microangiopathy of the brain and retina. **Neurology**, v. 29, p. 313-316, 1979.

TEIXEIRA, C.F. **Estudo avaliativo da política de atenção à saúde auditiva: estudo de caso em Pernambuco** Tese. Recife: Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, 2007.

TORIELLO, H.V.; REARDON, W.; GORLIN, R.J. **Hereditary Hearing Loss and Its Syndromes**. New York: Oxford University Press; 2004.

VAN CAMP, G.; SMITH, R.J.H. **The Hereditary Hearing Loss Homepage**. Available online. 2010. Acesso em: 26 ago. 15.

VAN LAER, L.; CRYNS, K.; SMITH, R. J.; VAN CAMP, G. Nonsyndromic hearing loss. **Ear Hear**, v. 24, p. 275-288, 2003.

WANG, A. et al. Association of unconventional myosin MYO15 mutations with human nonsyndromic deafness DFNB3. **Science**, v. 29, p. 1447–1451, 1998.

WILDERVANCK, L.S. A case of Klippel-Feil's syndrome, associated with abducens paralysis, retraction of the eyeball and deafmutism. **Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde**, v. 96, n. 44, p. 2752-2756, 1952.

XIAO, Z.-A.; XIE, D.-H. GJB2 (Cx26) gene mutations in Chinese patients with congenital sensorineural deafness and a report of one novel mutation. Chinese. **Medical Journal**, v. 117, n. 12, p. 1797-1801, 2004.

YIENGPRUGSAWAN, V.; HOGAN, A.; STRAZDINS, L. Longitudinal analysis of ear infection and hearing impairment: findings from 6-year prospective cohorts of Australian children. **BMC Pediatrics**, v. 13, n. 28, p. 1-7, 2013.

ZEN, P.R.G.; ROSA, R.F.M.; ROSA, R.C.M, GRAZIADIO, C.; PASKULIN, G.A. New report of two patients with mosaic trisomy 9 presenting unusual features and longer survival. **São Paulo Medical Journal**, v. 129, n. 6, p. 428-432, 2011.

ZHAN, W. et al. Modifiable Determinants of Hearing Impairment in Adults. **Preventive Medicine**, v. 53, n. 4-5, p. 338-342, 2011.

ZHAO, Y. et al. A Novel DFNA36 Mutation in TMC1 Orthologous to the Beethoven (Bth) Mouse Associated with Autosomal Dominant Hearing Loss in a Chinese Family. **PLoS One**, v. 9, n. 5, 2014.

APÊNDICE

APÊNDICE A

Tabela com distribuição dos prontuários analisados segundo ano de admissão no Cepred.

ANO DE ADMISSÃO NO CEPRED	Nº DE INDIVÍDUOS	% TOTAL
1999	18	0,7%
2000	28	1,0%
2001	18	0,7%
2002	9	0,3%
2003	23	0,8%
2004	175	6,5%
2005	208	7,7%
2006	144	5,3%
2007	140	5,2%
2008	97	3,6%
2009	56	2,1%
2010	103	3,8%
2011	973	35,9%
2012	706	26,0%
2013	3	0,1%
Total válido	2701	99,6%
Sem informação	10	0,4%
Total de prontuários	2711	100,00%

APÊNDICE B

Tabela com contribuição das Macrorregiões baianas e suas respectivas Regiões de Saúde em número e proporção de pacientes atendidos Cepred, entre 2012 e 2013 (na pré-moldagem e no teste do AASI).

MACRORREGIÃO REGIÃO DE SAÚDE	%	
	GERAL (N=2711)	POR MACRORREGIÃO (N=*)
Leste (N=2106)*		
Salvador	69,2%	89,1%
Camaçari	4,0%	5,2%
Santo Antônio de Jesus	2,8%	3,6%
Cruz das Almas	1,7%	2,1%
Centro-Leste (N=162)*		
Feira de Santana	2,4%	40,7%
Itaberaba	1,7%	28,4%
Serrinha	1,4%	22,8%
Seabra	0,5%	8,0%
Norte (N=113)*		
Juazeiro	2,3%	54,9%
Senhor do Bonfim	1,1%	26,5%
Paulo Afonso	0,8%	18,6%
Sul (N=97)*		
Jequié	1,7%	46,4%
Valença	1,2%	33,0%
Itabuna	0,5%	14,4%
Ilhéus	0,2%	6,2%
Nordeste (N=84)*		
Alagoinhas	2,0%	64,3%
Ribeira do Pombal	1,1%	35,7%
Centro-Norte (N=57)*		
Jacobina	1,3%	63,2%
Irecê	0,8%	36,8%
Sudoeste (N=56)*		
Guanambi	1,0%	48,2%
Brumado	0,6%	30,4%
Vitória da Conquista	0,4%	17,9%
Itapetinga	0,1%	3,6%
Oeste (N=18)*		

Ibotirama	0,3%	38,9%
Santa Maria da Vitória	0,3%	50,0%
Barreiras	0,1%	11,1%
Extremo Sul (N=12)*		
Teixeira de Freitas	0,3%	75,0%
Porto Seguro	0,1%	25,0%

APÊNDICE C

Tabela com caracterização dos casos descritos como sindrômicos no prontuário.

N	Síndrome	Sexo	Idade	Idade aquisição ou percepção em anos	Pré-lingual	Histórico familiar	Consanguinidade
1	Suspeita de síndrome de crouzon	M	17	9	2	2	2
2	Displasia de mondini	M	21	2	1	2	1
3	Síndrome otopalatodigital tipo ii	M	18	5	2	2	2
4	Trissomia no cromossomo 9	M	2	0	1	2	2
5	Síndrome de melnick-fraser (síndrome branquio-oto-renal)	F	40	-	2	1	2
6	Síndrome de usher ou síndrome de alstrom	F	28	0	1	1	1
7	Síndrome de sjögren	F	68	37	2	2	2
8	Síndrome de waardenburg	F	28	1	1	2	-
9	Síndrome de down	M	0	0	1	2	2
10	Síndrome de treacher collins	M	19	-	1	2	2
11	Hipomelanose de ito (incontinência pigmentar acromiante)	F	11	3	2	1	2
12	Síndrome de turner	F	23	9	2	2	2
13	Síndrome de waardenburg	M	13	0	1	-	1
14	Síndrome branquio-óculo-facial (bofs)	F	41	-	2	1	2
15	Síndrome de schinzel-giedion	M	1	0	1	1	2
16	Síndrome de cogan	F	5	4	1	2	2
17	Esclerosteose	F	24	19	2	1	2
18	Síndrome de piérre-robin	M	12	10	2	1	1
19	Síndrome de West	M	5	-	1	2	2
20	Síndrome de cornélia de lange (cdls)	M	3	2	1	2	2
21	Sindrômico (não especificou a síndrome)	M	50	-	1	1	1

*1= Sim e 2= Não; M = Masculino e F= Feminino

APÊNDICE D

Tabela com caracterização dos casos descritos como sindrômicos no prontuário.

N	SÍNDROME	CIDADE ONDE RESIDE	CIDADE ONDE NASCEU
1	Suspeita de Síndrome de Crouzon	Salvador	Salvador
2	Displasia de Mondini		
3	Síndrome otopalatodigital tipo II		
4	Trissomia no Cromossomo 9		
5	Síndrome de Melnick-Fraser (Síndrome Branquio-Oto-Renal)		
6	Síndrome de Usher ou Síndrome de Alstrom		
7	Síndrome de Sjögren		
8	Síndrome de Waardenburg		
9	Síndrome de Down		
10	Síndrome de Treacher Collins		
11	Hipomelanose de Ito (incontinência pigmentar acromiante)	Riachão do Jacuípe	Salvador
12	Síndrome de Turner	Dias D`Avila	
13	Síndrome de Waardenburg	Simões Filho	Simões Filho
14	Síndrome branquio-óculo-facial (BOFS)	Lauro de Freitas	Gavião
15	Síndrome de Schinzel-Giedion	Vitória da Conquista	Vitória da Conquista
16	Síndrome de Cogan	Euclides da Cunha	Euclides da Cunha
17	Esclerosteose	Tucano	Araci
18	Síndrome de Pierre-Robin	Carinhanha	Carinhanha
19	Síndrome de West	Camamu	Camamu
20	Síndrome de Cornélia de Lange (CdLS)	Itiruçu	Jequié
21	Sindrômico (não especificou a síndrome)	Itabuna	Itabuna

APÊNDICE E

Tabela com comparação entre amostra total e amostra com critérios para investigar a etiologia genética em relação à distribuição dos prontuários segundo ano de admissão no Cepred.

Ano de admissão no Cepred	Amostra total (N= 2711)		Com possível DA genética (N= 372)		Diferença entre os possíveis casos com possível DA genética e a amostra total
	% Válido	% Acumulado	% Válido	% Acumulado	
1999	0,7%	0,7%	0,8%	0,8%	0,1%
2000	1,0%	1,7%	1,9%	2,7%	0,9%
2001	0,7%	2,4%	1,4%	4,0%	0,7%
2002	0,3%	2,7%	0,8%	4,8%	0,5%
2003	0,9%	3,6%	1,9%	6,7%	1,0%
2004	6,5%	10,0%	10,3%	17,4%	3,8%
2005	7,7%	17,7%	8,9%	25,7%	1,2%
2006	5,3%	23,1%	7,9%	33,8%	2,6%
2007	5,2%	28,2%	6,0%	39,7%	0,8%
2008	3,6%	31,8%	5,1%	44,8%	1,5%
2009	2,1%	33,9%	2,4%	47,2%	0,3%
2010	3,8%	37,7%	3,5%	50,7%	-0,3%
2011	36,0%	73,8%	22,8%	73,5%	-13,2%
2012	26,1%	99,9%	26,3%	100,0%	0,2%
2013	0,1%	100,0%	0,0%	0,0%	-0,1%

APÊNDICE F

Tabela com proporção de pacientes com critério de inclusão para investigação molecular da DA genética por Macrorregiões baianas e das suas respectivas Regiões de Saúde.

Macrorregião	Com Critérios Para Investigação Molecular		Diferença entre Contribuição da Amostras com Possível DA Genética e Amostra Total	
	% Geral (N= 372)	% Por Macrorregião (N=*)	% Geral	% Por Macrorregião
Leste (N= 246)*				
Salvador	54,0%	82,1%	-15,5%	-7,0%
Santo Antônio de Jesus	5,1%	7,7%	2,3%	4,2%
Camaçari	4,3%	6,1%	0,0%	0,9%
Cruz Das Almas	2,7%	4,1%	1,0%	1,9%
Centro-Leste (N= 30)*				
Itaberaba	3,2%	46,7%	2,0%	18,3%
Feira de Santana	3,0%	36,7%	0,5%	-4,1%
Serrinha	1,3%	16,7%	0,8%	-6,2%
Seabra	0,0%	0,0%	-1,4%	-8,0%
Nordeste (N= 25)*				
Ribeira do Pombal	4,3%	64,0%	3,2%	28,3%
Alagoinhas	2,4%	36,0%	0,4%	-28,3%
Norte (N= 22)*				
Juazeiro	2,7%	45,5%	0,4%	-9,4%
Paulo Afonso	1,9%	31,8%	1,1%	13,2%
Senhor do Bonfim	1,3%	22,7%	0,2%	-3,8%
Sul (N= 16)*				
Valença	2,4%	56,3%	1,2%	23,3%
Jequié	1,1%	25,0%	-0,6%	-21,4%
Itabuna	0,5%	12,5%	0,0%	-1,9%
Ilhéus	0,3%	6,3%	0,1%	0,1%
Centro-Norte (N= 12)*				
Jacobina	2,4%	83,3%	1,4%	20,2%
Irecê	0,3%	16,7%	-0,3%	-20,2%
Sudoeste (N= 12)*				
Guanambi	2,2%	66,7%	1,1%	19,3%
Vitória da Conquista	0,8%	25,0%	0,4%	5,7%
Brumado	0,3%	8,3%	-0,3%	-21,5%

Itapetinga	0,0%	0,0%	-0,1%	-3,5%
Oeste (N= 8)*				
Ibotirama	1,1%	50,0%	0,8%	11,1%
Santa Maria da Vitória	1,1%	50,0%	0,8%	0,0%
Barreiras	0,0%	0,0%	-0,1%	-11,1%
Extremo Sul (N= 4)*				
Teixeira de Freitas	0,8%	75,0%	0,5%	0,0%
Porto Seguro	0,3%	25,0%	0,2%	0,0%

APÊNDICE G

Tabela com comparação entre amostra total, amostra com critérios para investigar a etiologia genética e amostras incluídas com este objetivo em relação à distribuição dos prontuários segundo ano de admissão no Cepred.

Ano de admissão no Cepred	Amostra total (N= 2711)		Com possível DA genética (N= 372)		Incluídas para investigação molecular (N= 106)	
	% Válido	% Acumulado	% Válido	% Acumulado	% Válido	% Acumulado
1999	0,7	0,7	0,8	0,8	1,0	1,0
2000	1,0	1,7	1,9	2,7	1,0	1,9
2001	0,7	2,4	1,4	4,0	1,0	2,9
2002	0,3	2,7	0,8	4,8	0,0	0,0
2003	0,9	3,6	1,9	6,7	3,8	6,7
2004	6,5	10,0	10,3	17,4	9,6	16,3
2005	7,7	17,7	8,9	25,7	11,5	27,9
2006	5,3	23,1	7,9	33,8	8,7	36,5
2007	5,2	28,2	6,0	39,7	5,8	42,3
2008	3,6	31,8	5,1	44,8	5,8	48,1
2009	2,1	33,9	2,4	47,2	0,0	0,0
2010	3,8	37,7	3,5	50,7	1,9	50,0
2011	36,0	73,8	22,8	73,5	26,0	76,0
2012	26,1	99,9	26,3	100,0	24,0	100,0
2013	0,1	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0

APÊNDICE H

Tabela com caracterização sociodemográfica dos usuários incluídos na investigação molecular e do total com DA genética não-sindrômica segundo dados dos prontuários do Cepred.

Variáveis	% ou média (mínimo - máximo) ± desvio-padrão	
	Incluídos na Investigação Molecular (N= 106)	Possível DA Genética (N= 372)
Sexo (feminino)	50,0%	54,0%
Idade (anos)	30 (2 – 63) ± 15,639	31 (1 – 78) ± 18,863
Faixa etária		
Pré-escolares e crianças (0 – 12 anos)	12,3%	18,0%
Adolescente (13 – 18 anos)	14,2%	11,0%
Adultos Jovens (19 – 44 anos)	51,9%	42,5%
Meia idade (45 – 60 anos)	18,9%	20,4%
Idosos (mais de 60 anos)	2,8%	8,1%
Estado civil		
Solteiro	73,3%	64,7%
Casado	23,3%	30,4%
Divorciado/Separado	0,0%	2,2%
Viúvo	3,3%	2,7%
Nasceu em Salvador	33,7%	32,4%
Reside em Salvador	54,3%	49,9%
Nasceu e reside em Salvador	30,1%	28,9%
Residem em Salvador mas nasceu em outra cidade	25,2%	21,3%

APÊNDICE I

Tabela com relação dos municípios e suas respectivas Regiões de Saúde com maior contribuição de casos incluídos para investigação molecular da DA não-sindrômica genética.

Município onde residem	Dados prontosuários		Dados questionários	
	Incluídos para investigação molecular n (%)	Ordem de contribuição	Incluídos para investigação molecular n (%)	Ordem de contribuição
Salvador	57 (53,8%)	1	51 (48,1%)	1
Camaçari	3 (2,8%)	2	4 (3,8%)	2
Paulo Afonso	3 (2,8%)	3	3 (2,8%)	3
São Sebastião do Passé	3 (2,8%)	4	3 (2,8%)	4
Amargosa	2 (1,9%)	5	2 (1,9%)	5
Cruz das Almas	2 (1,9%)	6	2 (1,9%)	6
Governador Mangabeira	2 (1,9%)	7	2 (1,9%)	7
Senhor Do Bonfim	2 (1,9%)	8	2 (1,9%)	8
Alagoinhas	2 (1,9%)	9	1 (0,9%)	13
Simões Filho	2 (1,9%)	10	1 (0,9%)	14
Macarani	2 (1,9%)	11	0 (0,0%)	42
Varzedo	2 (1,9%)	12	0 (0,0%)	43
Araci	1 (0,9%)	13	2 (1,9%)	9
Campo Formoso	1 (0,9%)	14	2 (1,9%)	10
Andaraí	1 (0,9%)	15	1 (0,9%)	15
Capim Grosso	1 (0,9%)	16	1 (0,9%)	16
Casa Nova	1 (0,9%)	17	1 (0,9%)	17
Gandu	1 (0,9%)	18	1 (0,9%)	18
Igaporã	1 (0,9%)	19	1 (0,9%)	19
Ipecaetá	1 (0,9%)	20	1 (0,9%)	20
Itaberaba	1 (0,9%)	21	1 (0,9%)	21
Jiquiriçá	1 (0,9%)	22	1 (0,9%)	22
Juazeiro	1 (0,9%)	23	1 (0,9%)	23
Lauro de Freitas	1 (0,9%)	24	1 (0,9%)	24
Macajuba	1 (0,9%)	25	1 (0,9%)	25
Muritiba	1 (0,9%)	26	1 (0,9%)	26
Mutuípe	1 (0,9%)	27	1 (0,9%)	27
Olindina	1 (0,9%)	28	1 (0,9%)	28
Paratinga	1 (0,9%)	29	1 (0,9%)	29
Ribeirão do Largo	1 (0,9%)	30	1 (0,9%)	30
Santa Brígida	1 (0,9%)	31	1 (0,9%)	31
São Gabriel	1 (0,9%)	32	1 (0,9%)	32

Wagner	1 (0,9%)	33	1 (0,9%)	33
Serra Preta	1 (0,9%)	34	0 (0,0%)	44
Vera Cruz	1 (0,9%)	35	0 (0,0%)	45
Ribeira do Pombal	0 (0,0%)	36	2 (1,9%)	11
Santo Antônio de Jesus	0 (0,0%)	37	2 (1,9%)	12
Antas	0 (0,0%)	38	1 (0,9%)	34
Dias D'Ávila	0 (0,0%)	39	1 (0,9%)	35
Itaparica	0 (0,0%)	40	1 (0,9%)	36
Jaguaripe	0 (0,0%)	41	1 (0,9%)	37
Macururé	0 (0,0%)	42	1 (0,9%)	38
Maragogipe	0 (0,0%)	43	1 (0,9%)	39
Presidente Tancredo Neves	0 (0,0%)	44	1 (0,9%)	40
Seabra	0 (0,0%)	45	1 (0,9%)	41

APÊNDICE J

Tabela com proporção de pacientes incluídos para investigação molecular da DA genética por Macrorregiões baianas e suas respectivas Regiões de Saúde.

Macrorregião	% Com Critérios Para Investigação Molecular	% Incluídos para investigação molecular (dados dos prontuários)	% Incluídos para investigação molecular (dados do questionário)
N	372	106	106
Leste (N= 78)	66,1%	73,6%	71,7%
Salvador	54,0%	58,5%	52,8%
Santo Antônio de Jesus	5,1%	5,7%	7,5%
Camaçari	4,3%	4,7%	5,7%
Cruz Das Almas	2,7%	4,7%	5,7%
Centro-Leste (N= 7)	7,5%	6,6%	7,5%
Itaberaba	3,2%	3,8%	3,8%
Feira de Santana	3,0%	1,9%	0,9%
Serrinha	1,3%	0,9%	1,9%
Seabra	0,0%	0,0%	0,9%
Nordeste (N= 5)	6,7%	4,7%	4,7%
Ribeira do Pombal	4,3%	2,8%	3,8%
Alagoinhas	2,4%	1,9%	0,9%
Norte (N= 9)	5,9%	8,5%	10,4%
Juazeiro	2,7%	1,9%	1,9%
Paulo Afonso	1,9%	3,8%	4,7%
Senhor do Bonfim	1,3%	2,8%	3,8%
Sul (N= 1)	4,3%	0,9%	0,9%
Valença	2,4%	0,9%	0,9%
Jequié	1,1%	0,0%	0,0%
Itabuna	0,5%	0,0%	0,0%
Ilhéus	0,3%	0,0%	0,0%
Centro-Norte (N= 2)	2,7%	1,9%	1,9%
Jacobina	2,4%	0,9%	0,9%
Irecê	0,3%	0,9%	0,9%
Sudoeste (N= 2)	3,2%	1,9%	1,9%
Guanambi	2,2%	0,9%	0,9%
Vitória da Conquista	0,8%	0,9%	0,9%
Brumado	0,3%	0,0%	0,0%

Itapetinga	0,0%	0,0%	0,0%
Oeste (N= 1)	2,2%	0,9%	0,9%
Ibotirama	1,1%	0,9%	0,9%
Santa Maria da Vitória	1,1%	0,0%	0,0%
Barreiras	0,0%	0,0%	0,0%
Extremo Sul (N= 0)	1,1%	0,0%	0,0%
Teixeira de Freitas	0,8%	0,0%	0,0%
Porto Seguro	0,3%	0,0%	0,0%

APÊNDICE K

Tabela com comparação do perfil socioeconômico e educacional entre os usuários com possível DA genética e os de fato incluídos na investigação molecular.

Variáveis	Com Possível DA Genética		Incluídos para Investigação Molecular (Dados dos Prontuários)	
	N*	%	N*	%
Escolaridade	230		57	
Educação infantil/Primária/Pré-escola		7 (3,0%)		0 (0,0%)
Não alfabetizado/Assina		19 (8,3%)		7 (12,3%)
Alfabetizado/Lê e escreve		3 (1,3%)		0 (0,0%)
Ensino fundamental/1º grau		118 (51,3%)		30 (52,6%)
Ensino médio/2º grau		69 (30,0%)		13 (22,8%)
Universitário/3º grau		11 (4,8%)		7 (12,3%)
Outros recursos educacionais/Escola especial/Escola inclusiva		3 (1,3%)		0 (0,0%)
Renda familiar	269		71	
Sem rendimento		10 (3,7%)		2 (2,8%)
Inferior a 1 Salário mínimo		34 (12,6%)		4 (5,6%)
1 a 3 Salários mínimos		215 (79,9%)		62 (87,3%)
Mais que 3 salários mínimos		10 (3,7%)		3 (4,2%)
Outros/variável		0 (0,0%)		0 (0,0%)
Tipo de provimento	230		59	
Não trabalha		21 (9,1%)		8 (13,6%)
Aposentadoria/Pensão/Bolsa família etc		75 (32,6%)		13 (22,0%)
Mercado informal		48 (20,9%)		9 (15,3%)
Mercado informal e salário		2 (0,9%)		1 (1,7%)
Salário		75 (32,6%)		25 (42,4%)
Relatou profissão		7 (3,0%)		3 (5,1%)
Outro		2 (0,9%)		0 (0,0%)
Reside em imóvel próprio	287	220 (76,7%)	75	60 (80,0%)
Reside em casa ou apartamento	291	289 (99,3%)	75	74 (98,7%)
Infraestrutura completa do imóvel onde reside	254	189 (74,4%)	64	53 (82,8%)

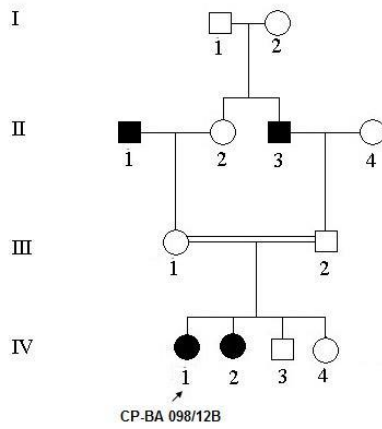
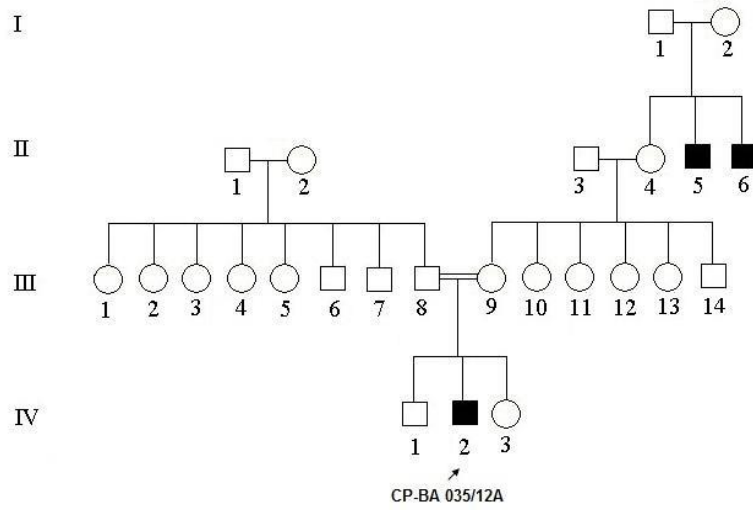
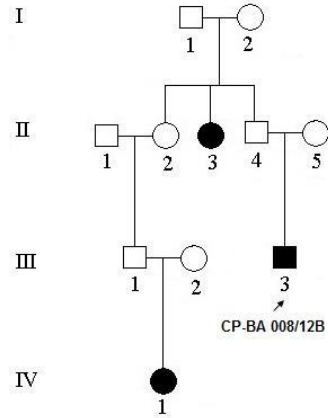
APÊNDICE L

Tabela com caracterização da perda auditiva dos pacientes atendidos na pré-moldagem e no teste do AASI no Cepred entre os anos 2012 e 2013 com critério para investigação molecular da etiologia genética.

Variáveis	Dados Gerais		Incluídos para investigação molecular (dados dos prontuários)		Incluídos para investigação molecular (dados do questionário)	
	N*	% ou média (mínimo - máximo) ± desvio-padrão	N*	% ou média (mínimo - máximo) ± desvio-padrão	N*	% ou média (mínimo - máximo) ± desvio-padrão
Idade de Aquisição/percepção de DA (anos)	281	11 (0 - 49) ± 16,625	82	11 (0 - 49) ± 1,122	91	9 (0 - 49) ± 12,988
Idade da percepção da DA (faixa etária)						
Pré-escolares e crianças (0 – 12)	362	278 (76,8%)	105	80 (76,2%)	94	68 (72,3%)
Adolescentes (13 – 18)	362	14 (3,9%)	105	3 (2,9%)	94	6 (6,4%)
Adultos Jovens (19 – 44)	362	55 (15,2%)	105	16 (15,2%)	94	18 (19,1%)
Meia idade (45 – 60)	362	15 (4,1%)	105	6 (5,7%)	94	2 (2,1%)
Idosos (mais de 60 anos)	362	0 (0,0%)	105	0 (0,0%)	94	0 (0,0%)
Presença de zumbido	372	79 (21,2%)	106	17 (16,0%)	94	45 (47,9%)
Queixa de tontura	368	1 (0,3%)	105	1 (1,0%)	102	28 (27,5%)
Consanguinidade entre os pais	350	26 (7,4%)	103	7 (6,8%)	99	14 (14,1%)
Histórico de DA na família	361	217 (60,1%)	103	60 (58,2%)	103	103 (100,0%)
Intervalo entre percepção da DA e 1º atendimento no Cepred	279	18 (0 - 62) ± 13,195	81	18 (1 - 50) ± 13,605	-	-
DA Bilateral	372	372 (100,0%)	106	106 (100,0%)	-	-
DA sensorineural bilateralmente	308	245 (79,5%)	85	70 (82,4%)	-	-
Percepção de progressão da DA	372	23 (6,2%)	106	5 (4,7%)	-	-

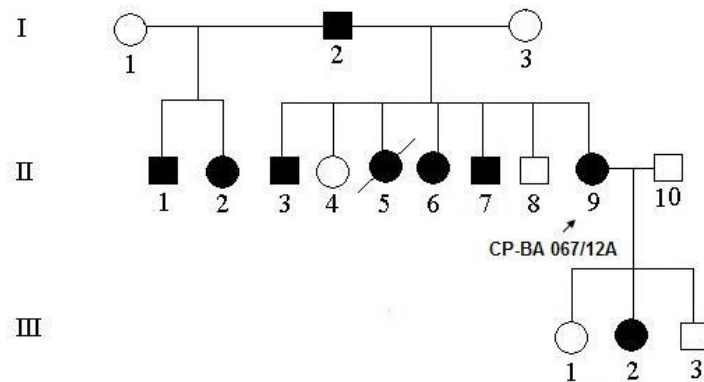
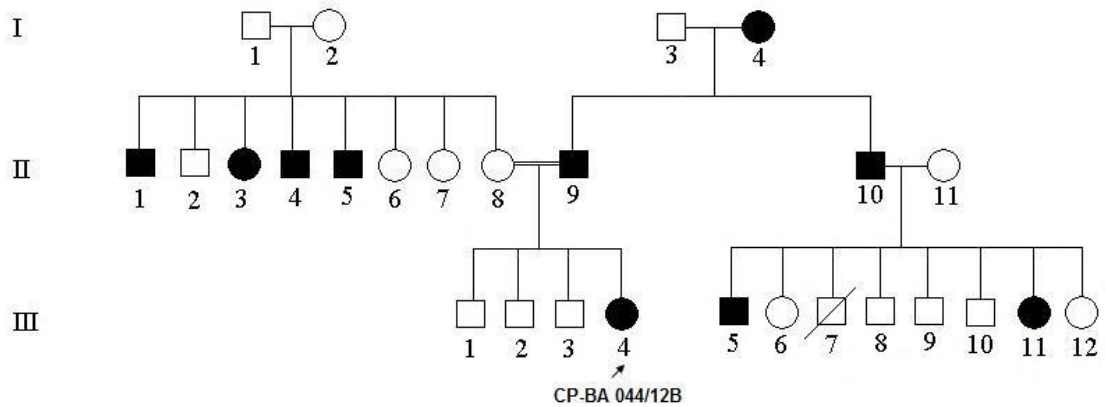
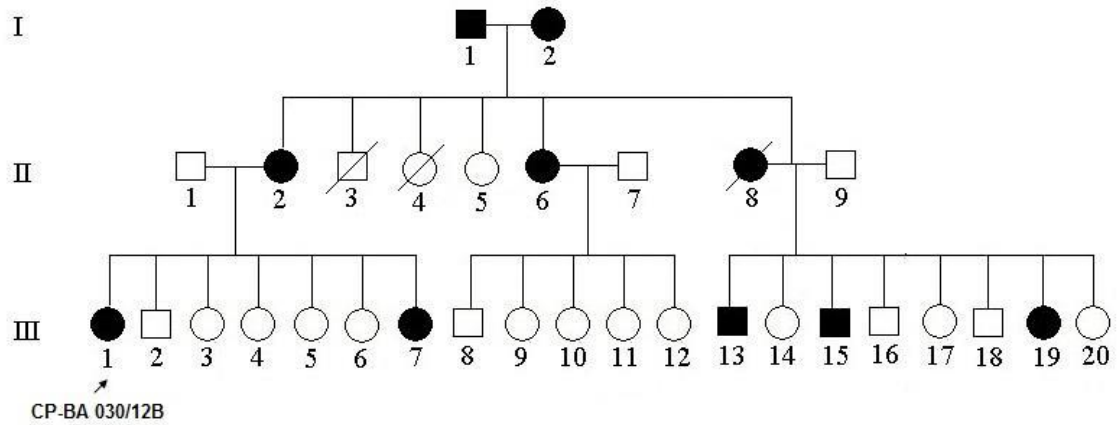
APÊNDICE M

Heredogramas de três famílias representando os casos incluídos para investigação molecular com padrão de herança autossômico recessivo.



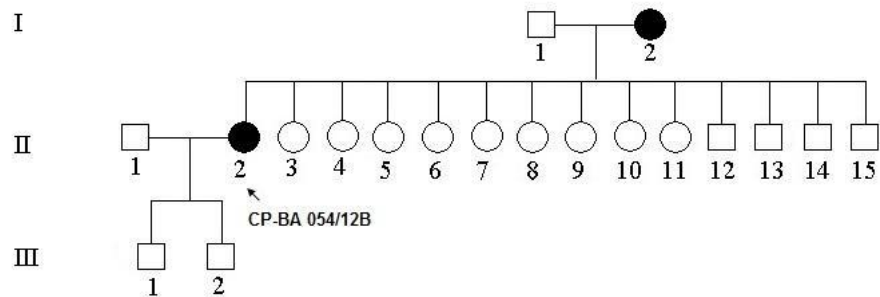
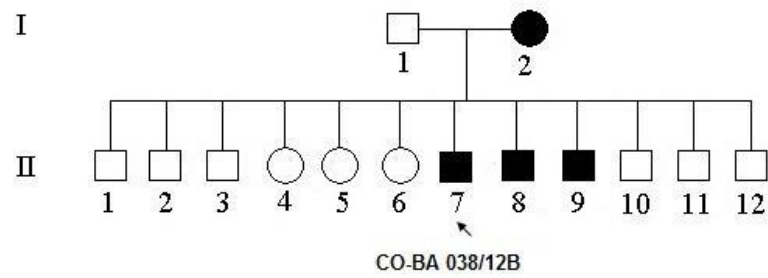
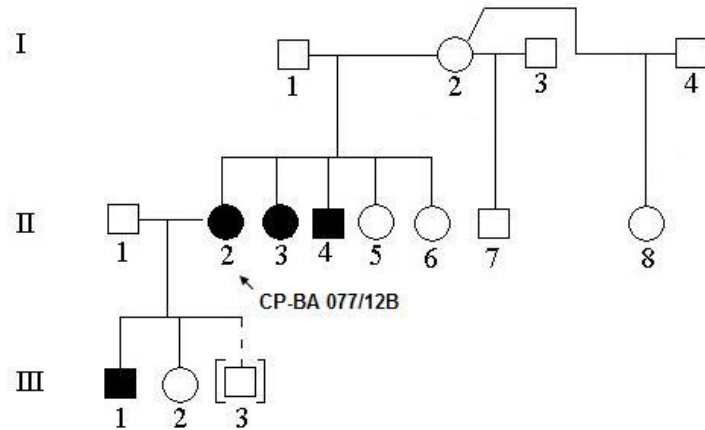
APÊNDICE N

Heredogramas de três famílias representando os casos incluídos para investigação molecular com padrão de herança autossômico dominante.



APÊNDICE O

Heredogramas de três famílias representando os casos incluídos para investigação molecular sem padrão de herança bem estabelecido



APÊNDICE P

Artigo submetido para publicação na CoDAS.

Submission Confirmation

 Print

Thank you for your submission

Submitted to

CoDAS

Manuscript ID

CODAS-2015-0248

Title

PERFIL DE USUÁRIOS ENCAMINHADOS PARA PROTETIZAÇÃO AUDITIVA EM UM CENTRO ESPECIALIZADO EM REABILITAÇÃO NA BAHIA

Authors

MANZOLI, GABRIELLE
Fernandes, Kelly Cristina
da Silva, Dannel Sann
Mendes, Carlos Maurício
Abe-Sandes, Kiyoko
Acosta, Angelina

Date Submitted

29-Sep-2015

ANEXO

Anexo A

QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM DEFICIÊNCIA AUDITIVA (DA)

A – CARACTERIZAÇÃO DA ENTREVISTA/ENTREVISTADOR	
1.	Entrevistado: _____ Data da entrevista: _____
	Entrevistador(a): _____ Local da Entrevista: _____
B – CARACTERIZAÇÃO DO ENTREVISTADO	
1.	Família: _____ Nome do paciente: _____
2.	Filiação biológica: 1. Sim() 2. Não() 3. Não Sabe() Nome do pai: _____ Nome da mãe: _____
3.	Data de nasc: _____ Local de nasc./povoado: _____
4.	Sexo: 1. Feminino() 2. Masculino()
5.	Local resid./povoado: _____ Endereço: _____ _____ _____
6.	Fone(s) p/ contato (1): _____ (2): _____ (3): _____
7.	Alfabetização: 1. Apenas escreve o nome e / ou realiza cópias de palavras() 2. Apenas Conhece o alfabeto() 3. Saber ler e escrever() 4. Nenhuma das anteriores() 5. Não sabe responder()
8.	Escolaridade: 1. Nunca freqüentou a escola() 2. Ensino fundamental incompleto() 3. Ensino fundamental completo() 4. Ensino médio() 6. Nível universitário()
9.	Frequenta ou frequentou escola especial: 1. Sim() 2. Não()
10.	O paciente Conhece LIBRAS: 1. Sim() 2. Não()
11.	O paciente é oralizado: 1. Sim() 2. Não()
12.	Linguagem utilizada para comunicação: 1. Apenas LIBRAS() 2. Apenas Gestual() 3. Apenas Verbal() 4. LIBRAS e verbal() 5. Gestual e verbal()
13.	Estado civil: 1. Solteiro(a)() 2. Casado(a)() 3. União livre (vivem juntos)() 4. Separado/divorciado(a)() 5. Viúvo(a)() 6. Não se aplica (menor)()
14.	Profissão: 1. _____ 2. Não possui trabalho remunerado() 3. Não se aplica (menor)()
15.	Renda familiar mensal por faixa salarial (salário mínimo): 1. Até 1/4() 2. De mais de 1/4 a 1/2() 3. De mais de 1/2 a 1() 4. De mais de 1 a 2()

	5. De mais de 1 a 2() 6. De 2 a 3() 7. Mais de 3()
C – ANÁLISE FENOTÍPICA DO PACIENTE (Caracterização morfológica)	
16.	Raça/Cor (Auto-denominação): 1. Negro() 2. Mulato/Moreno() 3. Branco() 4. Outro():_____ 5. Não sabe informar()
17.	Cabelo (Textura): 1. Crespo() 2. Ondulado() 3. Liso()
18.	Cabelo (Cor): 1. Preto() 2. Castanho() 3. Ruivo() 4. Loiro()
19.	Nariz: 1. Achatado() 2. Médio() 3. Fino ()
20.	Lábios (Forma): 1. Grossos() 2. Medianos() 3. Finos()
21.	Olhos (Cor): 1. Claro() 2. Escuro()
22.	Pele (Cor): 1. Preta() 2. Marrom() 3. Branca()
23.	Cor (Classificação): 1. Negro() 2. Mulato() 3. Branco() 4. Outros(): _____
D – ANCESTRALIDADE REFERIDA (Caracterização étnica dos pais e avós do paciente)	
24.	Pai: 1. Negro() 2. Mulato() 3. Branco() 4. Índio() 5. Outro(): _____ 6. Não sabe informar()
25.	Mãe: 1. Negro() 2. Mulato() 3. Branco() 4. Índio() 5. Outro(): _____ 0. Não sabe informar()
26.	Avó Materna: 1. Negro() 2. Mulato() 3. Branco() 4. Índio() 5. Outro(): _____ 0. Não sabe informar()
27.	Avô Materno: 1. Negro() 2. Mulato() 3. Branco() 4. Índio() 5. Outro(): _____ 0. Não sabe informar()
28.	Avó Paterna: 1. Negro() 2. Mulato() 3. Branco() 4. Índio() 5. Outro(): _____ 0. Não sabe informar ()
29.	Avô Paterno: 1. Negro() 2. Mulato() 3. Branco() 4. Índio() 5. Outro(): _____ 0. Não sabe informar()
E – HISTÓRICO FAMILIAR	
30.	Consanguinidade entre os pais: 1. Sim() 2. Não() 3. Não Sabe informar se há consanguinidade() Grau: _____
31.	Outros casos de surdez na família: 1. Sim() 2. Não() 3. Não Sabe informar se há outros casos() Quantos: _____

	Parentesco: _____ Onde residem: _____ Período de aquisição: 1. Pré-lingual() 2. Pós-lingual() 3. Não Sabe informar o período() 3. Não Sabe informar se há outros casos() Progressiva: 1. Sim() 2. Não() 3. Não Sabe informar se há outros casos() Desenvolveu linguagem oral: 1. Sim() 2. Não() 3. Não Sabe informar()
31.	Casos de doenças genéticas/malformações na família: 1. Sim() 2. Não() 3. Não Sabe() Caso sim descrever: _____ _____
F – CARACTERIZAÇÃO DO TIPO DE SURDEZ DO PACIENTE EM QUESTÃO	
32.	1. Bilateral() 2. Unilateral()
33.	1. Não-progressiva() 2. Progressiva() 3. Não sabe informar()
34.	Orelha Direita 1. Leve() 2. Moderada() 3. Severa() 4. Profunda() 5. Inconclusivo() Orelha Esquerda 1. Leve() 2. Moderada() 3. Severa() 4. Profunda() 5. Inconclusivo()
35.	Orelha Direita 1. Condutiva() 2. Neurosensorial() 3. Mista() 4. Inconclusivo() Orelha Esquerda 1. Condutiva() 2. Neurosensorial() 3. Mista() 4. Inconclusivo()
36.	Aquisição: 1. Congênita() 2. Pós-natal() 3. Não sabe informar() Idade de início: 1. Pré-lingual() 2. Pós-lingual() 3. Não sabe informar() Época em que percebeu o problema: 1. Antes de 1 ano() 2. Entre 1 e 4 anos() 3. Entre 5 e 9 anos() 4. Aos 10 anos() 5. Entre 11 e 19 anos() 6. Aos 20 anos() 7. entre 21 e 29 anos() 8. Aos 30 anos() 9. Entre 31 e 39 anos() 10. Aos 40 anos() 11. Entre 41 e 49 anos() 12. Aos 50 anos() 13. Mais que 50 anos() 14. Não sabe informar()
G – SINAIS EXTRA-AUDITIVOS	
37.	Alteração perceptível visualmente: 1. Sim() Qual: _____ 2. Não() 3. Não avaliado()
H – GESTAÇÃO DO PACIENTE	
38.	Pré-natal: 1. Sim(): A partir do: 1. 1º Trimestre() 2. 2º trimestre() 3. Não sabe informar() 2. Não() 3. Não sabe informar()
39.	Intercorrências: 1. Sim() Qual: _____ 2. Não() 3. Não sabe informar()

40.	<p>Infecções maternas: 1. Sim(): 1. CMV() 2. Rubéola() 3. HIV() 4. toxoplasmose() 5. sífilis() 6. herpes() 7. Outra() Qual: _____ 8. Não sabe informar()</p> <p>2. Não() 3. Não sabe informar()</p> <p>Outras doenças durante a gestação: 1. Sim() Qual: _____ 2. Não() 3. Não sabe informar()</p>
41.	<p>Uso de medicamento pela mãe: 1. Sim() Qual: _____ 2. Não() 3. Não sabe informar()</p> <p>Uso de droga pela mãe: 1. Sim() Qual: _____ 2. Não() 3. Não sabe informar()</p>
42.	<p>Tentativa de aborto na gestação: 1. Sim() Método: _____ 2. Não() 3. Não informado()</p>
I – PERÍODO PERINATAL	
43.	<p>Intercorrências: 1. Sim() Qual: _____ 2. Não() 3. Não sabe informar()</p>
44.	<p>Local de nascimento: 1. Hospital() 2. Casa() 3. Outros() _____ Permanência no hospital: 1. Sim() 2. Não() 3. Não lembra()</p>
45.	<p>Peso ao nascer inferior a 1.500g: 1. Sim() 2. Não() 3. Não sabe informar()</p>
46.	<p>Sofrimento fetal: 1. Sim() 2. Não() 3. Não sabe informar() Cronologia: 1. Termo() 2. Pré-termo() 3. Pós-termo() Ventilação mecânica em UTI neonatal por mais de cinco dias: 1. Sim() 2. Não() 3. Não sabe informar() Transfusão: 1. Sim() 2. Não() 3. Não sabe informar() 1. Anoxia() 2. Icterícia() 3. Incompatibilidade Rh() 4. Malformação() Uso de medicamentos: 1. Sim() Qual: _____ 2. Não() 3. Não sabe informar()</p>
J – PERÍODO PÓS-NATAL	
OUVIDO	
47.	<p>Dor: 1. Sim(): 1.1. OD() 1.2. OE() 1.3. Não sabe informar(): <u>1.1.1. Prévia a DA() 1.1.2. Posterior a DA() 1.1.3. Não sabe informar()</u> 2. Não() 3. Não sabe informar()</p>
48.	<p>Secreção: 1. Sim(): 1.1. OD() 1.2. OE() 1.3. Não sabe informar() <u>1.1.1. Prévia a DA() 1.1.2. Posterior a DA() 1.1.3. Não sabe informar()</u> <u>1.1.1.1. Mucóide() 1.1.1.2. Catarral() 1.1.1.3. Purulenta() 1.1.1.4. Outro()</u> <u>1.1.1.5. Não sabe informar()</u> 2. Não() 3. Não sabe informar()</p>
49.	<p>Sangramento: 1. Sim(): 1.1. OD() 1.2. OE() 1.3. Não sabe informar() <u>1.1.1. Prévia a DA() 1.1.2. Posterior a DA() 1.1.3. Não sabe informar()</u></p>

	2. Não() 3. Não sabe informar()
50.	<p>Zumbido: 1. Sim(): 1.1. OD() 1.2. OE() 1.3. Não sabe informar() 1.1.1. <u>Prévia a DA</u>() 1.1.2. <u>Posterior a DA</u>() 1.1.3. <u>Não sabe informar</u>()</p> <p>A partir de quando: _____</p> <p>2. Não() 3. Não sabe informar()</p>
51.	<p>Tontura: 1. Sim(): 1.1. OD() 1.2. OE() 1.3. Não sabe informar() 1.1.1. <u>Prévia a DA</u>() 1.1.2. <u>Posterior a DA</u>() 1.1.3. <u>Não sabe informar</u>()</p> <p>A partir de quando: _____</p> <p>2. Não() 3. Não sabe informar()</p>
GERAL	
52.	<p>Problema de saúde: 1. Sim(): 1.1. Renal() 1.2. Tireóide() 1.3. Cardíaco() 1.4. Hipertensão() 1.5. Diabetes() 1.6. Câncer() 1.7. Outro() _____</p> <p>1.8. Não sabe informar()</p> <p>2. Não() 3. Não sabe informar()</p>
53.	<p>DA após uso de algum medicamento: 1. Sim(): 1.1. Antibiótico() Qual tratamento: _____ 1.2. Antineoplásico() 1.3. Cardíaco() 1.4. Hipertensão() 1.5. Diabetes() 1.6. Outro() _____</p> <p>1.7. Não sabe informar()</p> <p>2. Não() 3. Não sabe informar()</p>
54.	<p>Infecções previamente a DA: 1. Meningite() 2. Sarampo() 3. Caxumba() 4. IVAS() 5. Outra() _____</p> <p>6. Nenhuma das referidas e não informou outra() 7. Não sabe informar()</p>
55.	<p>Traumas na cabeça ou trauma acústico previamente à percepção da DA: 1. Sim() 2. Não() 3. Não sabe informar()</p>
56.	<p>Trabalha em local com muito ruído: Sim() 2. Não() 3. Não sabe informar()</p> <p>Exposição a ruído: _____</p> <p>Obs: _____</p>

ANEXO B

Parecer Consubstanciado de Projeto

Título do Projeto: Caracterização Demográfica, Clínica e Genética da Deficiência Auditiva na Bahia.

Pesquisador Responsável: Angelina Xavier Acosta

Data da Versão 10/01/2011

Cadastro 24/11

Data do Parecer 10/10/2011

Grupo e Área Temática III - Projeto fora das áreas temáticas especiais

Objetivos do Projeto

Caracterizar clínica, demograficamente e geneticamente a deficiência auditiva na Bahia, como base para implantação de serviço de investigação da etiologia genética da deficiência auditiva na Bahia.

- Caracterizar indivíduos com deficiência auditiva atendidos em serviço de referência de Salvador – BA, segundo dados sócio-econômicos, demográficos e clínicos (2011 a 2012);
- Comparar amostras dos serviços de referência quanto às características sócio-econômicas, demográficas, clínicas e moleculares;
- Definir padrão de herança da DA em famílias, de pacientes atendidos em serviço de referência de Salvador – Bahia, com recorrência da DA;
- Caracterizar os indivíduos com DA segundo ancestralidade referida e genômica;
- Verificar associação de mutações encontradas com cor/raça segundo ancestralidade referida e genômica;
- Estimar frequência das mutações associadas com DA na Bahia;
- Identificar distribuição das mutações associadas com DA nas diferentes regiões baianas;
- Investigar origem comum da mutação c.35delG na Bahia;
- Construir painel de mutações para investigação de etiologia genética da deficiência auditiva em pacientes atendidos em Salvador – Bahia.

Sumário do Projeto

A deficiência auditiva (DA) é o déficit sensorial mais comum, uma vez que em cada mil crianças uma nasce com DA ou se torna afetado com DA profunda ou grave antes que a linguagem seja adquirida, enquanto outras duas ou quatro crianças em cada mil se tornarão deficientes auditivos antes da vida adulta (PETIT, 1996). Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) demonstram que cerca de 278 milhões de pessoas sofrem de DA incapacitante e que 70% dessas vivem em países de baixa renda (CZECHOWICZ et al., 2010). O censo demográfico brasileiro de 2000 identificou 5.735.099 indivíduos, equivalente a de 3,4% da população brasileira desse período, caracterizados como "Incapaz, com alguma ou grande dificuldade permanente de ouvir". Desses, 32,5% (1.861.687) eram da região nordeste, sendo 477.270 (25,6% dos casos do nordeste) na Bahia (IBGE, 2000). A DA pode ocorrer devido a fatores ambientais, genéticos ou pode ser decorrente da combinação desses dois fatores. A presbiacusia (DA relacionada com a idade) é, geralmente, considerada como multifatorial (MARES, 1998). Nos países em desenvolvimento, há estudos escassos sobre a prevalência da deficiência auditiva genética (PIATTO et al., 2005b). Nos países desenvolvidos entre os casos de DA a proporção cuja etiologia é hereditária, corresponde a cerca de 60%, enquanto que 30% dos casos são de DA adquirida e 10% de DA cuja etiologia é idiópática (SKVORAK & MORTON, 1999; BITNER-GLINDZICZ, 2002; VAN LAER et al., 2003). Até o momento ferramentas de biologia molecular não são utilizadas para estabelecimento da etiologia genética da DA na Bahia. No entanto, têm sido utilizada em instituições brasileiras como Universidade de São Paulo e Universidade Estadual de Campinas. Com o presente trabalho pretende-se obtenção de dados que sirvam como base para implantação de serviço de investigação da etiologia genética da deficiência auditiva na Bahia. Desta forma, a realização desse projeto possibilitará o estabelecimento de infra-estrutura necessária para o estabelecimento desse diagnóstico também na Bahia. Com a realização do presente trabalho

3

será possível identificar mutações causais da DA e estabelecer a frequência dessas mutações na Bahia, bem como, desenhar um painel de mutações para investigação da etiologia genética da deficiência auditiva nos pacientes desse estado. Os resultados obtidos através desse trabalho servirão de base para implantação da investigação molecular da DA genética e contribuirão para melhoria da saúde pública na Bahia, assim como para o avanço das pesquisas relacionadas à surdez genética no Brasil.

Aspectos relevantes para avaliação	Situação
Título	Adequado
Relação dos Pesquisadores	Adequada
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Não
Local de Realização	Própria instituição
Outras instituições envolvidas	Não
Condições para realização	Adequadas
Introdução	Adequada
Objetivos	Adequados
Método	
Tipo de projeto	Pesquisa em Seres Humanos
Delimitação	Adequado
Tamanho de amostra	Total 500 Na instituição 500
Cálculo do tamanho da amostra	Adequado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Não
Seleção eqüitativa dos indivíduos participantes	Adequada
Crítérios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco-benefício	Adequada
Uso de placebo	Não utiliza
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Adequado
Armazenamento de material biológico	Adequado
Instrumentos de coleta de dados	Adequados
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Adequado
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim
Cronograma	Adequado
Data de início prevista	março de 2010
Data de término prevista	março 2011
Orçamento	Adequado
Solicita recursos à Instituição	Não
Fonte de financiamento externa	Não
Referências Bibliográficas	Adequadas

Recomendação

Reencaminhar aos autores

Comentários Gerais sobre o Projeto

Foram cumpridas parcialmente as pendências com modificações dos itens sugeridos com relação porém não foi incluído termo de compromisso ou carta de anuência solicitada de instituição co-participante Fiocruz.

Informações ao Pesquisador:

• O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber



uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

• O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delimitada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.

• O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ____/____/____ e ao término do estudo.

Projeto Com Pendência.


ROBERTO BADURÓ, MD PHD
Coordenador CEP
CHUPES

ANEXO C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome do projeto: “Caracterização Demográfica, Clínica e Genética da Deficiência Auditiva na Bahia”

Pesquisador Responsável:

Angelina Xavier Acosta: Coordenadora do Projeto - Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Pesquisadora Colaboradora do LASP/CPqGM - FIOCRUZ-BA

Em caso de dúvida entrar em Contato: e-mail: axacosta@hotmail.com

Telefones: (71) 3283-8868 Ramal: 227

Propósito e Revisão Geral

Você está sendo convidado a participar como voluntário de um projeto de pesquisa que irá estudar a base molecular, ou seja, irá estudar - analisar, pesquisar - um componente específico (DNA) que está presente nas células (menor parte do corpo humano, que forma os diversos órgãos, como exemplos de órgãos podem ser citados: o coração, a pele, o olho e o sangue) e que é responsável pelas características de um indivíduo (pessoa), que são transmitidas de pai para filho, desta forma possibilitando que os filhos se assemelhem (sejam parecidos) em algumas características aos pais. Neste estudo pretende-se analisar este componente das células (DNA) quanto à presença de características semelhantes entre a pessoa com deficiência auditiva (paciente com dificuldade de ouvir, surdo) e seus pais. Pretende-se também verificar a ancestralidade (a origem da família), ou seja, verificar qual a contribuição de índio, africano (negro) e europeu (branco) neste pacientes (mistura racial).

Para a análise serão estudadas características genéticas (mutações, alterações, mudanças no DNA). Com estes resultados e os dados da história da família (árvore genealógica) será verificada a associação da ancestralidade com a presença da deficiência auditiva de origem genética (deficiência auditiva cuja causa está relacionada com alteração no DNA).

Para sabermos o grau de mistura racial em portadores de deficiência auditiva (surdez) atendidos no Centro Estadual para Reabilitação de Deficiências (CEPRED) estudaremos diferenças no material genético (DNA) consideradas como normais, ou seja, não relacionadas com doenças.

Serão convidadas a participar do projeto pessoas com deficiência auditiva neurossensorial não-sindrômica (surdez sem associação com má formações - anormalidades, características diferentes das normais) bem como seus pais.

A participação nesta pesquisa não traz complicações legais. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Caso **concorde** em participar desta pesquisa irá **responder um questionário para coleta de dados pessoais e informações sobre o histórico familiar**, bem como, estará permitindo que o **prontuário aberto no CEPRED**, do paciente em questão, seja **consultado** para análise de variáveis associadas com DA e variáveis sócio-econômicas, para caracterização da amostra. Além disso, autoriza o **registro de imagem do paciente** através de fotografia, exclusivamente para caracterização fenotípica da cor/raça do paciente, e disponibilizará **material biológico (sangue) para realização das análises moleculares**. A coleta de sangue será realizada em quantidade correspondente a uma colher de sopa cheia, utilizando material apropriado (tubos e agulhas estéreis e descartáveis). Essa coleta poderá provocar desconforto temporário causado pela picada de agulha, queimor, e, muito raramente, hematoma (roxidão) e infecção. A participação no estudo também autoriza que as **amostras coletadas sejam armazenadas e possam ser utilizadas em análises futuras**, desde que os estudos adicionais sejam analisados por Comitê de Ética em Pesquisada segundo normas da instituição onde o estudo será desenvolvido, bem como sob a autorização do responsável legal por tais amostras, que é representado pelo Pesquisador Responsável por este projeto.

O material coletado será processado, analisado e estocado no Laboratório de Imunologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (UFBA) e/ou no Serviço de Genética Médica da Universidade Federal da Bahia.

Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente os integrantes do estudo terão conhecimento dos dados que forem necessários para realização das atividades pertinentes ao desenvolvimento do presente trabalho.

Você será beneficiado diretamente participando desta pesquisa, pois receberá informações sobre possível etiologia genética da deficiência auditiva do paciente em questão e associada à investigação da referida etiologia será encaminhado para aconselhamento genético da família (análise feita por profissional especializado para verificar como uma determinada característica que é passada dos pais para o(s)

filho(s) aparece e permanece na família e que possibilita estimar a probabilidade - qual a chance, a possibilidade - do(s) filho(s) apresentarem esta característica).

Além disto, esperamos que este estudo traga informações importantes sobre a causa da deficiência auditiva na Bahia, de forma que o conhecimento que será obtido a partir desta pesquisa possibilite identificar mutações associadas com deficiência auditiva na Bahia, com consequente estabelecimento de procedimentos que possibilitem a realização da investigação etiológica da DA genética por instituições de ensino e pesquisa do estado. Ou seja, estabelecendo medidas de saúde para acompanhamento médico e aconselhamento genético. Os pesquisadores se comprometem a divulgar os resultados obtidos.

Você não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação.

Gostaríamos ainda de esclarecer que a não concordância em participar deste estudo não implicará em nenhum prejuízo referente ao acompanhamento médico que você já faz.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Portanto preencha, por favor, os itens que se seguem:

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu recebi uma cópia deste documento, e tenho o direito de negar ou desistir de participar deste estudo em qualquer momento sem qualquer prejuízo para os cuidados a mim dispensados. A PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA É VOLUNTÁRIA.

Identificação do indivíduo incluído no estudo:

- () Paciente
 () Familiar (Parentesco / Nome do paciente): _____)

Eu _____, R.G. _____ reafirmando que tenho ciência do acima exposto, concordo em participar desse estudo, e estou ciente que tenho:

1. A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa a que serei submetido;
2. A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar no estudo sem que isso traga prejuízo à continuação dos meus cuidados;
3. A segurança de que não serei identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com minha privacidade;
4. O compromisso de me proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar minha vontade de continuar participando;
5. A disponibilidade de tratamento médico e a indenização que legalmente teria direito, por parte da Instituição à Saúde, em caso de danos que a justifiquem, diretamente causados pela pesquisa e;
6. O conhecimento de que se existirem gastos adicionais estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

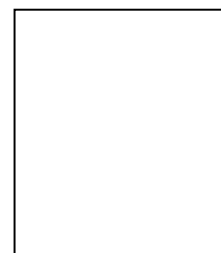
_____, _____ de _____ de 20__

 Participante ou Responsável Legal

 Pesquisador Responsável

Testemunha 1: _____

Testemunha 2: _____



Polegar direito

ANEXO D



Termo de Compromisso para Utilização de Dados em Prontuários de Pacientes e de Bases de Dados em Projetos de Pesquisa

Título do Projeto. “Caracterização Demográfica, Clínica e Genética da Deficiência Auditiva na Bahia”

Os pesquisadores do presente projeto comprometem-se a manter sigilo dos dados coletados em prontuários e bases de dados, referentes à pacientes atendidos no Centro Estadual para Reabilitação de Deficiências (CEPRED) e Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) Salvador e a usar tais informações, única e exclusivamente para fins científicos, preservando, integralmente, o anonimato dos pacientes, cientes:

1. dos itens III.3i e III.3t, das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/96, do CNS - Conselho Nacional de Saúde), os quais dizem, respectivamente - "prever procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem, a não estigmatização, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de auto-estima, de prestígio e/ou econômico-financeiro", e - "utilizar o material biológico e os dados obtidos na pesquisa exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo", bem como
2. da Diretriz 12, das Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos - (CIOMS/93), que afirma - "O pesquisador deve estabelecer salvaguardas seguras para a confidencialidade dos dados de pesquisa. Os indivíduos participantes devem ser informados dos limites da habilidade do pesquisador em salvaguardar aconfidencialidade e das possíveis conseqüências da quebra de confidencialidade",

Salvador / 01 de junho de 2011

Local/data

Autores do Projeto

Nome	Assinatura
Angelina Xavier Acosta	
Kiyoko Abe Sandes	
Gabrielle Novais Manzoli	