



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA MARGARIDA DE ASCENSÃO FERREIRA MATIAS

***A surdez neurossensorial na Síndrome de Waardenburg –
qual o impacto do implante coclear no neurodesenvolvimento?***

ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DRA TERESA MOTA CASTELO
PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR OLIVEIRA

JANEIRO 2022

**A SURDEZ NEUROSENSORIAL NA SÍNDROME DE WAARDENBURG –
QUAL O IMPACTO DO IMPLANTE COCLEAR NO NEURODESENVOLVIMENTO?**

Autores

Ana Margarida de Ascensão Ferreira Matias¹, Dra. Teresa Mota Castelo²,
Professora Doutora Guiomar Oliveira^{1,2}

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal, Avenida Afonso Romão
2. Assistente no Hospital Pediátrico – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal, Avenida Afonso Romão

Contacto:

Ana Matias
anamatias3009@gmail.com

ÍNDICE

I. RESUMO/ABSTRACT	4
II. INTRODUÇÃO	6
DESCRIÇÃO DA DOENÇA E SUBTIPOS CLÍNICOS	6
CARACTERIZAÇÃO GENÉTICA	7
SURDEZ	8
RASTREIO E DIAGNÓSTICO DE SURDEZ	11
IMPLICAÇÕES CLÍNICAS	12
ATITUDES TERAPÊUTICAS POSSÍVEIS NA SURDEZ	12
PROGNÓSTICO:	14
III. MATERIAIS E MÉTODOS	16
IV. RESULTADOS	17
V. DISCUSSÃO	20
VI. CONCLUSÃO	22
VIII. AGRADECIMENTOS	23
IX. REFERÊNCIAS	24
ANEXO	28

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS

BIAP – *Bureau International d’Audiophonologie*

CAE – Canal auditivo externo

DB – Decibéis

EDN3 – *Endothelin 3*

EDNRB – *Endothelin-B receptor gene*

KAESC – *King Abdullah Ear Specialist Center*

MITF – *Microphthalmia-associated transcription factor*

OEA – Otoemissões acústicas

PAX3 – Paired box gene 3

PEATC – Potenciais evocados auditivos do tronco cerebral

Pn13 – Vacina pneumocócica polissacárida conjugada de 13 valências

Pn23 – Vacina pneumocócica polissacárida conjugada de 23 valências

RANU – Rastreio Auditivo Neonatal Universal

RMN – Ressonância magnética nuclear

SNAI2 – Snail family transcriptional repressor 2

SNP – Surdez neurossensorial profunda

SOX10 – *SRY-related HMG-box 10*

SW – Síndrome Waardenburg

TAC – Tomografia axial computadorizada

I. RESUMO/ABSTRACT

Introdução: A Síndrome de Waardenburg é uma síndrome genética rara de transmissão autossômica dominante caracterizada por uma alteração da distribuição de melanócitos durante a embriogénese. Esta distribuição anormal leva à criação de áreas irregulares de despigmentação nomeadamente a nível dos olhos, da pele, do cabelo e da cóclea. Tem quatro variantes clínicas (1 a 4) associadas a mutações de 6 genes (PAX3, MITF, EDN3, EDNRB, SOX10, SNAI2 – Tabela 3). As variantes do tipo 1 e 2 manifestam-se, entre outras alterações, por surdez neurosensorial congénita. O diagnóstico da surdez tem como ponto inicial o Rastreio Auditivo Neonatal Universal. Este é seguido de uma avaliação formal auditiva em consulta de otorrinolaringologia e avaliação multidisciplinar. A surdez é uma perda da perceção de som que pode interferir em diferentes componentes do neurodesenvolvimento de uma criança. Existem várias opções terapêuticas, destacando-se os implantes cocleares. O prognóstico destas crianças depende de diversos fatores como idade de implementação da terapêutica, tipo de reabilitação verbal e contextos social e familiar, bem como da presença de outras comorbilidades.

Objetivo: Avaliar o impacto do implante coclear no neurodesenvolvimento das crianças com surdez neurosensorial associada à Síndrome Waardenburg.

Métodos: Foi conduzida uma revisão sistemática dos artigos publicados nos últimos 10 anos, em inglês e português. A fonte de informação usada foi a base de dados PubMed, através da equação de pesquisa (“Waardenburg syndrome”) AND (“cochlear implant”). Foram selecionados, através da metodologia PRISMA, 9 artigos a partir de 26 artigos no total.

Resultados: As crianças com Síndrome de Waardenburg melhoraram nos diversos testes usados para avaliar o neurodesenvolvimento após a implantação coclear. Existiram ligeiras variações entre os *outcomes* das crianças com Síndrome de Waardenburg e os *outcomes* das crianças dos diversos grupos de controlo.

Conclusão: O implante coclear melhora o neurodesenvolvimento das crianças com surdez neurosensorial profunda associada à Síndrome de Waardenburg. Para melhor compreender o impacto do implante coclear, devem ser realizados estudos com maior número de crianças, com testes que avaliem outras áreas do neurodesenvolvimento, e tendo em consideração diversos fatores externos modificadores dos *outcomes*.

Palavras-chave: Síndrome Waardenburg, surdez neurosensorial, neurodesenvolvimento, implante coclear

Introduction: Waardenburg syndrome is an autosomal dominant inherited disorder in which abnormal distribution of melanocytes during embryogenesis. This abnormal distribution results in patchy areas of depigmentation in the eyes, skin, hair and cochlea.

It has 4 clinical variants (1 to 4) caused by mutations of 6 different genes (PAX3, MITF, EDN3, EDNRB, SOX10, SNAI2). One of the manifestations of types 1 and 2 is congenital sensorineural deafness. The diagnosis of deafness usually begins with the Universal Neonatal Hearing Screening. This is followed by a formal hearing assessment in an otolaryngology consultation and a multidisciplinary assessment. Deafness is a loss of sound perception that can interfere with different components of a child's neurodevelopment. There are several therapeutic options, the most important being the cochlear implants. The prognosis of these children depends on several factors such as the age of therapeutic implementation, type of verbal rehabilitation and social and family contexts, as well as the presence of other comorbidities.

Objectives: To evaluate the impact of the cochlear implant on the neurodevelopment of children with sensorineural deafness associated with Waardenburg Syndrome.

Methods: A systematic review of articles published in the last 10 years, in English and Portuguese, was conducted. The source of information used was the PubMed database, using the search equation ("Waardenburg syndrome") AND ("cochlear implant"). Through the PRISMA methodology, 9 articles were selected from a total of 26 articles.

Results: Children with Waardenburg Syndrome improved on the various tests used to assess neurodevelopment after cochlear implantation. There were slight variations between the outcomes of children with Waardenburg Syndrome and the outcomes of children in the different control groups.

Conclusion: Cochlear implant improves the neurodevelopment of children with profound sensorineural deafness associated with Waardenburg Syndrome. To the better understanding of the impact of cochlear implants, studies with a greater number of children should be carried out, with tests that assess other areas of neurodevelopment, and considering various external factors that modify the outcomes.

Keywords: Waardenburg Syndrome, sensorineural deafness, neurodevelopment, cochlear implant.

II. INTRODUÇÃO

DESCRIÇÃO DA DOENÇA E SUBTIPOS CLÍNICOS

A Síndrome de Waardenburg (SW) é uma síndrome genética rara (1 em cada 42000 pessoas) de transmissão autossômica dominante.¹

A fisiopatologia desta síndrome não está completamente esclarecida. Suspeita-se ter na sua base um anormal desenvolvimento da crista neural durante a embriogénese, originando um defeito da distribuição dos melanócitos. Esta anormal distribuição de melanócitos conduz ao aparecimento de áreas irregulares de despigmentação a nível dos olhos, da pele, do cabelo e/ou da cóclea.¹ A despigmentação ocular pode manifestar-se como heterocromia da íris completa ou parcial e/ou olhos azuis hipoplásicos. As alterações da pele manifestam-se como leucoderma na face, tronco ou membros ou como máculas hiperpigmentadas. No cabelo pode surgir hipopigmentação central e/ou despigmentação precoce. Podem ainda observar-se alterações estruturais como distopia cantal e sinofris.² A nível da cóclea as alterações manifestam-se como surdez neurossensorial congénita. A SW é responsável por 2 a 7% dos casos de surdez congénita.¹

Histologicamente, nas áreas de despigmentação observam-se queratinócitos com melanossomas e células dendríticas indeterminadas. A nível da cóclea, os achados histopatológicos incluem atrofia do gânglio espinhal, diminuição das fibras nervosas e ausência do órgão de Corti.²

Apesar das alterações acima referidas serem as características primárias da síndrome, a sua presença e associação é muito variável, existindo 4 fenótipos (Tabela 1):^{2,3}

- O tipo 1 é caracterizado pela presença de alterações da pigmentação, surdez neurossensorial e distopia cantal (maior afastamento entre os cantos internos dos olhos).^{2,3}
- O tipo 2 distingue-se do tipo 1 pela ausência da distopia cantal.^{2,3}
- O tipo 3, também conhecido como síndrome Klein-Waardenburg, é considerado uma variante do tipo 1 que associa anomalias dos membros superiores.^{2,3}
- O tipo 4, também conhecido por síndrome Waardenburg-Shah, associa as características do tipo 2 à doença de Hirschsprung.^{2,3}

Apesar de se poder classificar a síndrome nestes 4 tipos, a apresentação clínica dentro de cada um apresenta pequenas diferenças fenotípicas de família para família e, dentro de cada uma, registam-se diferenças individuais.⁴

O diagnóstico da Síndrome de Waardenburg é clínico e baseia-se em critérios *minor* e *major*. Os critérios *major* incluem: heterocromia da íris, surdez neurossensorial, madeixa central branca, distopia cantal e ter familiar em primeiro grau com SW. Os critérios *minor* incluem ponte nasal alta, alterações da pigmentação da pele, sinofris, hipoplasia das asas nariz e despigmentação precoce do cabelo. Para o diagnóstico clínico do tipo 1 são necessários 2 critérios major ou 1 major mais 2 minor.² Este diagnóstico deve ser confirmado com estudos moleculares genéticos dirigidos aos genes causadores do fenótipo em questão.^{4,5}

CARACTERIZAÇÃO GENÉTICA

Esta síndrome está associada a mutações de diferentes genes que afetam a função da crista neural e tem diferentes tipos de hereditariedade.² De fenótipo para fenótipo os genes envolvidos variam (Tabela 1 e 3).²

Os tipos 1 e 3 são ambos causados por uma mutação no gene PAX3 do cromossoma 2q e são de transmissão autossômica dominante.^{6,7}

Os tipos 2 e 4 têm heterogeneidade genética, sendo subdivididos segundo a mutação subjacente.^{8,9}

O **tipo 2** subdivide-se em:⁸

- SW2A associado a mutações no fator de transcrição MITF do cromossoma 3q;
- SW2B associado a uma mutação de genes no cromossoma 1p;
- SW2C associado a uma mutação de genes no cromossoma 8p;
- SW2D associado à mutação do gene SNAI2 no cromossoma 8p;
- SW2E associado à mutação SOX10.

O **tipo 4** subdivide-se em:⁹

- SW4A associado a uma mutação do gene EDNRB*;
- SW4B associado a uma mutação do gene EDN3*;
- SW4C associado a uma mutação do gene SOX10.

Estas mutações são de transmissão autossômica recessiva.²

*Estes genes estão envolvidos no desenvolvimento de Doença de Hirschsprung associado a este tipo de SW.⁹

Tabela 1: Manifestações clínicas e mutações genéticas em função do tipo de SW

Tipo de SW	Manifestações clínicas	Mutação genética
Tipo 1	Distopia cantal, madeixa central, leucoderma, alterações olho Surdez neurosensorial em 50 – 60 %	PAX3
Tipo 2	SW1 SEM distopia cantal Surdez Neurosensorial em 80 – 90 %	2A – MITF 2B- 1p 2C – 8p 2D – SNAI2 2E - SOX10
Tipo 3	SW1 + Alterações nos membros superiores: <ul style="list-style-type: none">• hipoplasia do sistema músculo-esquelético• contraturas em flexão• fusão de ossos do carpo• sindactílias	PAX3
Tipo 4	SW2 + Doença Hirschprung	EDN3 ou EDNRB SOX10

SURDEZ

O sistema auditivo é constituído por ouvido externo, ouvido médio e ouvido interno (Fig.1). A informação contida no som chega ao cérebro por duas vias: a óssea e a aérea. A via aérea é predominante e conduz o som, sequencialmente, do canal auditivo externo (CAE) para o martelo, bigorna, estribo, que, devido ao seu contacto com a janela oval a faz vibrar. Esta vibração é transmitida ao líquido contido na cóclea (endolinfa) e às células ciliadas que, por sua vez, geram um potencial no nervo auditivo (Fig.2).¹⁰

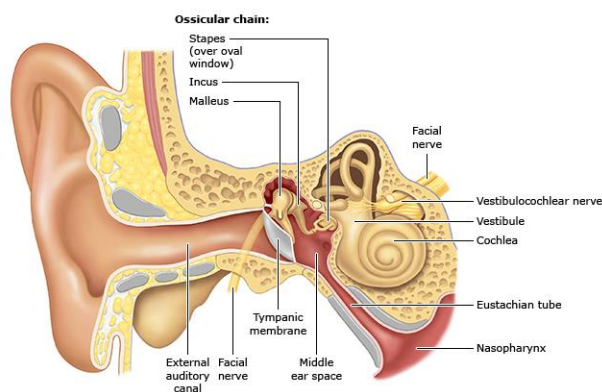


Figura 1 - Anatomia do ouvido (externo, médio e interno).¹¹

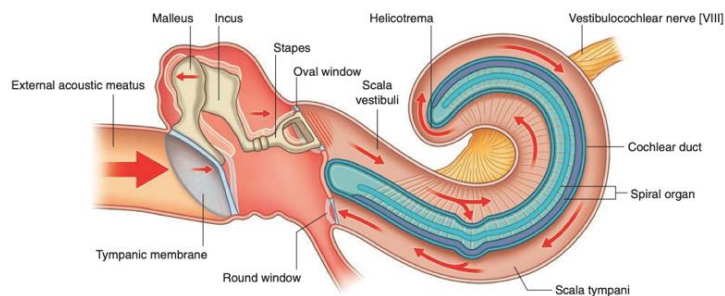


Figura 2 - Transmissão do som (sentido das setas vermelhas).¹²

A surdez surge quando a capacidade do ouvido de converter a energia mecânica vibratória do som em energia elétrica do impulso nervoso está afetada e, desta forma, há uma perda da percepção dos sons (medida em limiar de decibéis (dB) ouvidos em várias frequências).¹³

Podemos classificar a surdez segundo diferentes critérios:

De acordo com o **grau**, a perda auditiva pode classificar-se em (segundo classificação do Bureau International d'Audiophonologie - BIAP):¹³

- a) Hipoacusia ligeira: perda tonal média é entre 20-25dB e 40dB;
- b) Hipoacusia moderada:
 - Grau I: perda tonal média entre 41 e 55 dB;
 - Grau II: perda tonal média entre 56 e 70 dB;
- c) Hipoacusia severa:
 - Grau I: perda tonal média entre 71 e 80 dB;
 - Grau II: perda tonal média entre 81 et 90 dB.
- d) Hipoacusia profunda:
 - Grau I: perda tonal média entre 91 e 100 dB;
 - Grau II: perda tonal média entre 101 e 110 dB.
- e) Défice auditivo total: perda média de 120 dB ou superior.

De acordo com o **local da lesão** pode-se classificar em surdez de condução, surdez neurosensorial e surdez mista. A surdez de condução envolve o ouvido externo e médio não havendo propagação das ondas devido a uma disfunção nestes locais. A surdez neurosensorial envolve o ouvido interno e retrococlear, subdividindo-se em surdez sensorial, quando as células ciliadas da cóclea estão afetadas e surdez central quando a causa está

localizada na via auditiva central ou há uma neuropatia auditiva. Quando envolve ambos os locais se denomina mista.¹⁴

De acordo com **idade de início** pode-se classificar em surdez congénita ou adquirida:

A surdez congénita é a detetada no nascimento ou muito próximo deste. Depois das malformações cardíacas, é a alteração congénita mais frequentemente identificável no recém-nascido, e a sua prevalência aumenta ainda mais na infância devido à surdez genética de instalação mais tardia. Afeta 1 a 3 em cada 1000 recém-nascidos sem fatores de risco e 20 a 40 em cada 1000 com fatores de risco.¹⁵

A surdez congénita pode ainda distinguir-se em não hereditária (30-50%), quando existe uma perturbação do desenvolvimento da cóclea por um fator externo como uma infeção, intra-uterina, medicações ou toxinas com efeito teratogénico no ouvido em desenvolvimento.¹⁶ E hereditária (50-70%) que pode ser sindrómica (30%), por exemplo, associada à Síndrome de Waardenburg,¹⁶ ou não sindrómica (70%), por exemplo, associada à mutação do gene GJB2 que codifica a proteína conexina 26.¹⁰

A surdez adquirida é a detetada após o nascimento e é na maioria das vezes causada por infeções, prematuridade, hiperbilirrubinémia, tumores, traumatismo e exposição a ototóxicos ou a ruído.^{15,16}

Quanto à **relação com o desenvolvimento da linguagem**, a surdez pode classificar-se em pré lingual, peri-lingual ou pós-lingual. A pré-lingual, é a que tem início antes do desenvolvimento da linguagem, tipicamente aos 2 anos de idade. A peri-lingual é a que surge entre os 2 e os 3 anos de idade. A pós-lingual é a que surge após este período.¹⁶

Como referido anteriormente, a surdez associada à Síndrome de Waardenburg é congénita e neurossensorial. Pode ser unilateral ou bilateral, profunda ou não, sendo a apresentação mais comum a surdez profunda bilateral. Está presente em 60% das crianças com WS1 e WS3 e 90% das crianças com WS2 e WS4.³ Pensa-se estar associada à diminuição da espessura da estria *vascularis* da cóclea causada pela diminuição melanócitos, culminando no colapso da membrana *Reissner* com destruição do órgão de corti. Além desta alteração foram também encontradas alterações radiológicas na cóclea destas crianças como displasia dos canais semicirculares e/ou aumento do aqueduto vestibular.⁴

RASTREIO E DIAGNÓSTICO DE SURDEZ

A audição é essencial para o desenvolvimento cognitivo, da fala e linguagem. O período crítico de desenvolvimento da linguagem são os três primeiros anos de vida. Assim, fazer um diagnóstico precoce de surdez torna-se essencial para evitar o comprometimento do desenvolvimento da linguagem, capacidade de comunicação e desenvolvimento socio emocional. Por este motivo, em Portugal, foi implementado um programa nacional de deteção e intervenção auditiva precoce, o Rastreio Auditivo Neonatal Universal (RANU), ao qual todos os recém-nascidos devem ser submetidos durante o primeiro mês de vida, idealmente logo após o nascimento. Caso seja confirmada surdez deve ser iniciada a avaliação audiológica, até aos 3 meses, em consulta de otorrinolaringologia e iniciada reabilitação precoce e adaptada até aos 6 meses.^{13,17}

O RANU inclui as otoemissões acústicas (OEA) e os potenciais evocados auditivos do tronco cerebral (PEATC).¹⁷

As otoemissões acústicas são sons produzidos pela mobilização das células ciliadas externas da cóclea ao receber um estímulo auditivo. Para a sua avaliação é colocada uma sonda com um microfone no CAE da criança que emite um estímulo e recebe as otoemissões acústicas geradas. Estão presentes em ouvidos com uma sensibilidade auditiva >40-50dB e na presença de um sistema de transmissão íntegro. Este teste permite a avaliação da função coclear.¹⁸

Os PEATC são potenciais elétricos evocados por um estímulo auditivo que refletem a atividade neural ao longo da via auditiva (córtex, tronco cerebral e VIII par). Durante a sua avaliação é produzido um estímulo auditivo e são colocados elétrodos ao longo da cabeça e ouvidos da criança para detetar os potenciais evocados por este estímulo. Este potenciais ficam registados num computador ligado aos elétrodos.¹⁸

Em primeiro lugar realiza-se o teste das OEA, se este for positivo a criança deve ser encaminhada para a consulta de otorrinolaringologia para fazer o teste PEATC. Caso o teste de PEATC revele alguma alteração, deve ser feito um estudo aprofundado de forma a determinar a etiologia da surdez e implementar a terapêutica adequada.^{13,17}

Para fazer o diagnóstico etiológico da surdez é necessária uma avaliação multidisciplinar: história familiar, antecedentes pessoais, exame físico e avaliação otorrinolaringológica, genética e do neurodesenvolvimento.¹⁷ A investigação subsequente depende do tipo de surdez detetado e do quadro clínico global. No caso da surdez neurosensorial é essencial recorrer a exames neuroimagem como a ressonância magnética nuclear e a TAC para excluir

anomalias morfológicas. Também é essencial a avaliação pela Genética Médica para identificar possíveis genes afetados.²⁰ Nos casos de Síndrome de Waardenburg o diagnóstico é feito, inicialmente, através dos critérios clínicos referidos anteriormente, mas deve ser sempre feita uma investigação molecular para confirmar e especificar os genes envolvidos.⁴

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Como referido anteriormente, a surdez não detetada e não tratada pode interferir em diversas áreas do neurodesenvolvimento. Tem um grande impacto na normal aquisição da linguagem e da fala, elementos cruciais para a aprendizagem e autonomia.^{13,20} Pode ainda afetar a memória, já que uma das componentes desta é a memória auditiva. Uma criança com problemas auditivos e de linguagem pode, assim, ter dificuldades nas atividades cognitivas e aprendizagem académica.²¹

É através da linguagem que se estrutura o pensamento e o conhecimento, pelo que uma alteração no seu normal desenvolvimento tem repercussões em todas as áreas da cognição. Na surdez a interação com o ambiente envolvente está afetada, não só pela falta de audição, mas também pela ausência de informação que esta implica. Nestas crianças não há identificação, localização e associação do som à sua fonte (por exemplo associação de um som à voz da mãe e de outro à voz do pai). Consequentemente, não existe resposta às interações auditivas externas, incluindo a interação com a família. Esta falta de *feedback*, pode conduzir a uma diminuição da interação dos pais com a criança, limitando-se esta ao estritamente necessário, afetando a dinâmica familiar. Tal como acontece com a família, pode acontecer com os colegas e educadores na escola. Havendo diminuição da interação e consequentemente, estímulo auditivo por parte dos pais, colegas e educadores, o desenvolvimento cognitivo da criança vai ser ainda mais prejudicado.²¹

ATITUDES TERAPÊUTICAS POSSÍVEIS NA SURDEZ

Idealmente todas as crianças com surdez devem ser seguidas por uma equipa multidisciplinar que inclua otorrinolaringologistas, terapeutas da fala, geneticistas, pediatrias de neurodesenvolvimento, psicólogos e professores.²⁰

O primeiro passo para o tratamento da surdez é a aceitação do diagnóstico e da necessidade de intervenção precoce por parte da família e da criança.²⁰

Existem três opções de tratamento na surdez: **as próteses auditivas, o implante coclear e os implantes osteointegrados.**²⁰

Existem várias **próteses auditivas** devendo a escolha ser feita em função da idade, do grau e tipo de surdez, e da preferência da família/criança.¹⁸ O ganho auditivo, medido em decibéis, pode variar dos 35 aos 65 dB dependendo do aparelho usado. A maioria dos aparelhos auditivos são digitais e programáveis, possibilitando a personalização em função das características da surdez. Apesar de muito úteis, são aparelhos onerosos e não isentos de algumas complicações e inconvenientes: obstrução do canal auditivo externo, impacto estético e ação insuficiente nos casos de surdez severa a profunda.⁵

Nos casos de surdez severa a profunda é mais indicado **o implante coclear.**⁵ Trata-se de um dispositivo prótico que é implantado cirurgicamente; tem como função estimular eletricamente o nervo coclear possibilitando assim a audição. É constituído por três partes: um processador colocado externamente, um recetor subcutâneo, e um elétrodo inserido diretamente na cóclea.²⁰

Em Portugal, as **indicações** para a sua colocação são a hipoacusia/surdez de grau profundo bilateral ou a surdez de grau severo bilateral sem benefício funcional com prótese auditiva.¹³

Nas crianças com surdez assimétrica ou surdez unilateral é controverso o recurso ao implante coclear. Este pode ser implantado no ouvido que cumpre os critérios já enunciados para a surdez bilateral mas ainda não estão definidas indicações específicas para o seu uso nestes casos.¹³

Existem contraindicações absolutas e relativas para a sua aplicação. As **contraindicações absolutas** são a agenesia da cóclea, a agenesia do nervo coclear e a ossificação total da cóclea. As **contraindicações relativas** são uso em crianças com idade superior a 4 anos; presença de comorbilidades graves; o risco de não adesão ao plano de tratamento e de reabilitação com implante coclear.^{13,20}

O implante pode ser colocado unilateralmente ou bilateralmente. Sabe-se que o uso de implante bilateral pode reduzir o ruído de fundo e melhorar a localização do som. No entanto, há argumentos contra a sua colocação bilateral devido ao maior risco cirúrgico e anestésico.^{5,20} As indicações atuais dizem que o implante coclear deve ser colocado bilateralmente até aos 24 meses e, de preferência, em simultâneo nos dois ouvidos. Caso tal não seja possível, pode ser colocado sequencialmente, se devidamente fundamentado.¹³ São requisitos pré-operatórios:

- 1) Exames de imagem (TAC, RMN) para avaliar patência da cóclea, malformações, anatomia;²⁰
- 2) Inclusão da criança e dos pais num programa educacional de estimulação das capacidades auditivas e verbais com envolvimento da família / cuidadores;²⁰
- 3) Calendário vacinal atualizado;^{13,22}
- 4) Devido ao risco acrescido de meningite deve ser realizada a imunização para *Streptococcus pneumoniae*. Para além da vacina já incluída no Plano Nacional de Vacinação (vacina pneumocócica polissacárida conjugada de 13 valências - Pn13), deve ser realizada a Vacina pneumocócica polissacárida conjugada de 23 valências (Pn23).²² É recomendada uma dose única a partir dos 24 meses, após 8 semanas da toma da Pn13.^{22, 23}

A reabilitação verbal pós implantação coclear é essencial. A sua implementação é aconselhada até cerca de 4 semanas depois da cirurgia. Nesta reabilitação deve participar uma equipa de profissionais atentos à evolução quer da criança (da surdez, de outras patologias associadas ou adquiridas, dos resultados de reabilitação, do temperamento, do contexto social e familiar), quer da biotecnologia (avanços no software, novos equipamentos). Recomenda-se que estas crianças sejam avaliadas periodicamente aos 3, 6 e 12 meses e depois, anualmente.¹³

Os **implantes osteointegrados** podem ser usados nas crianças que necessitem de dispositivos por condução óssea, tal como na presença de atrésias do canal auditivo que impedem a colocação do aparelho auditivo convencional, de infeções crónicas do ouvido médio e também nalgumas situações de surdez unilateral.²⁰

PROGNÓSTICO:

As crianças com a SW têm uma esperança média de vida normal.² Já o prognóstico funcional associado à sua surdez é bastante variável. Depende, antes de mais, da colocação ou não do implante coclear. As crianças que não fazem tratamento não adquirem audição e têm prognósticos mais desfavoráveis, já que podem sofrer as consequências clínicas anteriormente referidas. Há evidência científica robusta de que um dos influenciadores do desenvolvimento cerebral são os estímulos auditivos.^{21,24,25} O córtex auditivo cerebral tem um período crítico de desenvolvimento e, se não houver estimulação neste período, há uma reorganização cerebral adaptando o córtex auditivo a desempenhar funções de outras modalidades sensoriais, nomeadamente visual. (plasticidade cerebral).²⁴ Na literatura foi definido como período crítico o intervalo entre o nascimento e os 3 anos e meio.^{21,24} Assim,

dentre as crianças com implante coclear também há diferentes *outcomes*, sendo um dos fatores importantes a estimulação auditiva precoce durante o período crítico referido anteriormente. Para além da idade de implantação coclear, também são importantes a idade de identificação da surdez, a experiência auditiva antes da colocação do implante, a presença de outras comorbilidades, a comunicação verbal e a sua estimulação antes e depois da implantação, o grau de envolvimento da família e ainda o tipo de reabilitação a que é submetida.^{24,25}

III. MATERIAIS E MÉTODOS

IIIa. O presente trabalho é um artigo de revisão sistemática, que tentou responder à questão: a surdez neurosensorial na síndrome de Waardenburg - Qual o impacto do implante coclear no neurodesenvolvimento?

IIIb. A fonte de informação usada foi a base de dados PubMed, através da equação de pesquisa (“*Waardenburg syndrome*”) AND (“*cochlear implant*”). A pesquisa foi restrita aos últimos 10 anos e aos artigos na língua inglesa e portuguesa.

IIIc. Processo de seleção dos estudos:

Foram excluídos os artigos cujos títulos eram dirigidos para o estudo das componentes dermatológica, radiológica ou oftalmológica da síndrome. Após leitura dos resumos, foram excluídos aqueles que não suscitavam interesse já que não estudavam o tema que proponho abordar. Por fim, foram lidos integralmente os artigos selecionados e excluídos aqueles cujo artigo completo não estava disponível;

Deste modo, a revisão foi realizada após análise de um total de 9 artigos. (Fig.3) Não foi realizada meta-análise porque o número de dados obtidos não é suficiente para obter valor estatístico significativo e porque os artigos são baseados em séries de casos, com pequena dimensão.

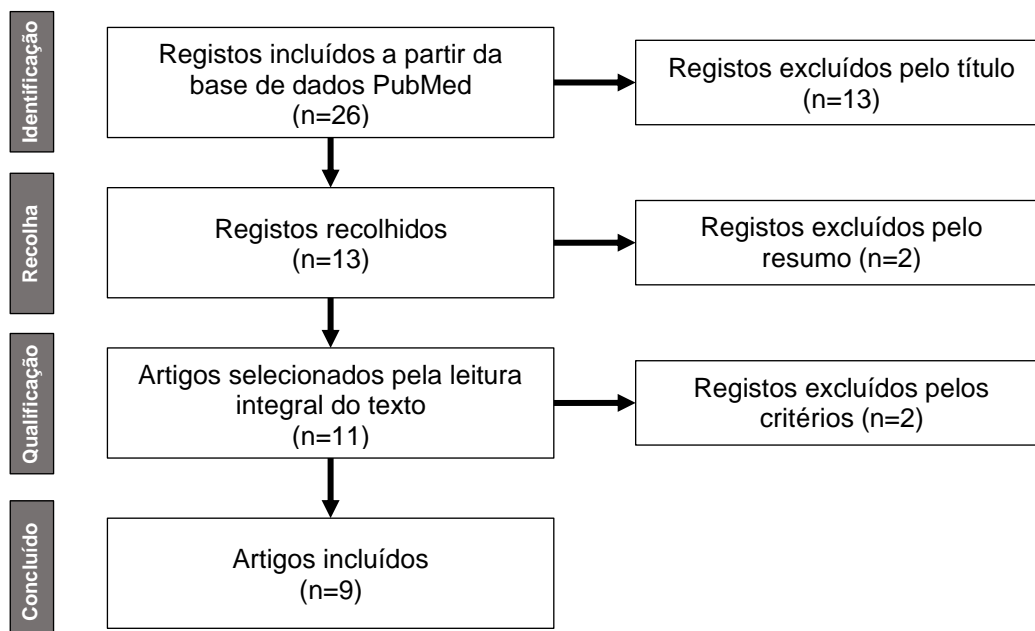


Figura 3: Metodologia PRISMA para seleção de artigos

IV. RESULTADOS

Foram analisados 9 artigos (Tabela 2), dando enfoque aos seguintes dados: às características da amostra utilizada, à idade de implantação coclear, ao tempo de *follow-up* (quando disponível), aos objetivos do estudo, aos testes usados na avaliação das crianças e aos seus resultados.

Devido ao pequeno número de trabalhos encontrados, não foi possível restringir a análise a estudos com as mesmas características da amostra e com os mesmos métodos de avaliação.

Considerando as amostras e objetivos, incluíram-se estudos de crianças com SW e SNP em comparação com:

- crianças com surdez neurosensorial profunda isolada;
- crianças com surdez neurosensorial profunda de causas não sindrômicas;
- crianças com surdez neurosensorial profunda de outras causas genéticas (sindrômicas e não sindrômicas);
- as próprias crianças com SW antes da colocação do implante coclear.

As idades de implantação coclear também não foram as mesmas, variando entre os 16 meses e os 16 anos e meio.

Os testes utilizados encontram-se resumidos na Tabela 4 (Anexo II).

Tabela 2: Impacto do implante coclear em crianças com Síndrome de Waardenburg

Estudo	Amostra	IIC	Alvo do estudo	Testes usados	Resultados/Conclusão
1 Amirsalari S. <i>et al</i> 2012 Cochlear implantation outcomes in children with Waardenburg syndrome ²⁶ (Estudo prospetivo)	81 com SNP bilateral pré-lingual Grupo-alvo: 6 SW Grupo controlo: 75 SNP isolada (Após avaliação por psicólogo, audiologista, pediatra e terapeuta da fala, foram excluídas crianças com evidência de alt. dismórficas anatómicas, comportamentais e perturbação de desenvolvimento)	Até 9 anos <i>Follow-up:</i> 1 ano	Avaliação do impacto do IC em crianças com SW e comparação com as crianças com SNP isolada.	CAP SIR	ANTES IC - Scores CAP e SIR - sem diferença estatisticamente significativa ($p > 0.05$) entre o grupo alvo e controlo. APÓS IC - Scores CAP e SIR – ambos os grupos apresentaram um aumento estatisticamente significativo ($p=0,001$). - Score SIR teve uma diferença estatisticamente significativa ($p=0.021$) entre as crianças com SW e o controlo (sendo maior no último grupo). - Score CAP não apresentou diferença estatisticamente significativa ($p=0,082$) entre os dois grupos. Conclusão: Sugerem estudo das comorbilidades adicionais associadas à SW responsáveis pelo pior outcome da fala. O IC é uma boa opção de tratamento para a SNP nas crianças com SW. O número limitado de casos impede a generalização dos resultados.
2 De Sousa Andrade S. <i>et al</i> 2012 Cochlear implant rehabilitation outcomes in Waardenburg syndrome children ²⁷ (Estudo retrospectivo com série de casos)	267 SNP bilateral Grupo-alvo: 7 SW Grupo controlo: 261 com SNP não síndrômica (73,9% etiologia desconhecida; 22,6% anomalia genética; 3,5% por infeção congénita)	30.6 +/- 9.7 meses nas crianças com SW 36,7 +/- 18,5 meses no grupo de controlo <i>Follow-up:</i> 24-115 meses	Comparação das crianças com SW com crianças com SNP não síndrômica na produção e perceção da fala após IC.	Teste identificação de vogais Teste dos monossílabos Teste de números Testes das frases IT-MAIS CAP MUSS SIR	Produção da fala - as crianças com SW foram ligeiramente piores do que as restantes, exceto nos testes das vogais e números; Perceção auditiva - as crianças sem síndromes foram melhores nos testes CAP e SIR; as crianças com SW foram melhores nos testes MUSS e MAIS. Estas diferenças não foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$). Crianças com SW antes e depois do IC - há melhorias significativas na perceção auditiva e da fala. Conclusão: As crianças com SW beneficiam do uso de IC, mesmo quando comparadas com as crianças com SNP não síndrômica. O número limitado de casos não nos permite tirar conclusões robustas.
3 El bakkouri <i>et al</i> 2012 Cochlear Implantation and Congenital Deafness: Perceptive and Lexical Results in 2 Genetically Pediatric Identified Population ²⁸ (Estudo retrospectivo)	115 crianças SNP pré-lingual Grupo-alvo: 30 SW Grupo controlo: 85 SNP por mutação da conexina 26/30 Para o grupo de controlo foram excluídas as crianças de causa não genética ($n=185$) e de causa genética diferente da mencionada ($n=36$).	16 meses aos 16,5 anos <i>Follow-up</i> (médias): 6,5 anos nos controlos 7,5 anos nas crianças com SW	Comparação da perceção do som e linguagem entre crianças com SW e crianças com SNP por mutação da conexina 26/30 após colocação do IC.	- Teste das palavras em contexto fechado - Teste das palavras em contexto aberto 5 níveis (1 vocalizações ao 5 produção frases complexas.) - EVIP/GaelP Weschler Intelligence Scale for Children III Wechsler Preschool Primary Scale of Intelligence-III Kaufman Assessment Battery for Children. Mary Pat Moeller scale	A evolução da perceção e produção do discurso não apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$). A compreensão léxica revelou dificuldades de linguagem residual nos dois grupos, não havendo diferenças significativas entre eles ($p > 0,05$). Conclusão: A causa subjacente pode afetar o outcome do implante coclear, mas para melhor compreender este fator devem ser realizados estudos da relação genótipo/fenótipo e estudar um maior número de crianças.
4 De Matos Magalhães, A.T. <i>et al</i> 2013 Audiological outcomes of cochlear implantation in Waardenburg Syndrome ²⁹ (Estudo observacional retrospectivo)	816 com SNP e IC Grupo-alvo: 10 com SW (1 adulto) e a usar IC Grupo controlo: 806 sem SW	44 meses (média) <i>Follow-up:</i> média 43 meses	Avaliação do desempenho auditivo após IC em pessoas com SW.	ESP (>4A11M) GASP (>5A) PTA Category of speech perception IT-MAIS/MAIS MUSS LAP	IT-MAIS: Todas as crianças apresentaram melhorias no IT-MAIS, exceto 3 que usaram pouco o implante coclear e quando existiu deficiente manutenção. MUSS: Todas as crianças melhoraram após a colocação do IC, exceto 3 crianças com baixo envolvimento familiar (chegando uma delas a parar de usar o processador da fala). Os resultados de um dos doentes estudados, o adulto de 22 anos, não foram satisfatórios, devido ao reduzido tempo de uso do implante (6 meses). Conclusão: Os melhores resultados foram nas crianças com estimulação precoce, reabilitação sistemática e envolvimento familiar.
5 Broomfield S. <i>et al</i> 2013 Cochlear implantation in children with	10 crianças com SW e IC	15-18 meses	Avaliar o impacto do implante coclear nas crianças com várias síndromes associadas à surdez. (avaliação da	BKB (0– 100%) Capacidade perceção fala Geers and Moog Speech Reception Score (SRS score)	Todas as crianças foram sujeitas ao mesmo programa intensivo de reabilitação pós-implante. O implante coclear nas crianças com síndrome de Waardenburg teve sucesso (no caso identificado de autismo concomitante, não foi usado o implante).

Tabela 2: Impacto do implante coclear em crianças com Síndrome de Waardenburg

Estudo	Amostra	IIC	Alvo do estudo	Testes usados	Resultados/Conclusão
syndromic deafness ³⁰ (Estudo retrospectivo com série de casos)		Follow-up: 19 meses (no mínimo)	percepção e deteção da fala)	Atraso cognitivo (avaliação por geneticista clínico pediátrico) Modo de comunicação (linguagem verbal ou gestual) Tipo de escola (convencional, convencional com apoio a necessidades especiais, necessidades especiais)	Nas restantes síndromes também teve sucesso, sendo a variabilidade atribuída maioritariamente às comorbilidades adicionais.
6 Koyama, H. <i>et al</i> 2016 The Hearing Outcomes of Cochlear Implantation in Waardenburg Syndrome ³ (Estudo retrospectivo)	5 crianças com SW antes e após a colocação do IC; (2 com malformações cóclea; 1 com surdez neurosensorial progressiva)	2A11M (média) Follow-up: 1, 3, 6, 12, 18 e 24 meses	Avaliação performance auditiva antes e após a colocação do IC em crianças com SW.	MAIS MUSS Teste das 3 palavras em contexto fechado Testes dos monossílabos	Testes das 3 palavras - as 3 crianças que o puderam realizar atingiram scores de 80% em média. Testes dos monossílabos – atingiram scores de 78% em média. Em geral, as 4 crianças seguidas (1 das crianças tinha surdez neurosensorial progressiva e não foi estudada, não justificam porquê) tiveram melhorias significativas nos quatro testes. Apesar disto, os scores no teste MAIS aumentaram imediatamente a seguir ao IC, e os scores MUSS aumentaram, mas mais lentamente. Conclusão: O IC pode ser uma boa opção para a reabilitação auditiva nas crianças com SW. A avaliação deve ser feita com diferentes períodos de intervalo, já que a evolução das diferentes componentes do neurodesenvolvimento não ocorre ao mesmo ritmo.
7 Nierop J., 2016 Paediatric Cochlear Implantation in Patients with Waardenburg Syndrome ³¹ (Estudo retrospectivo)	Grupo-alvo: 14 com SW (6 com incapacidades adicionais) Grupo-controlo: 48 com SNP isolada	0 aos 2anos Follow-up: 3 anos	Comparar a progressão na percepção da fala e compreensão da linguagem após a colocação de IC em crianças com SW e crianças com SNP isolada.	CVC RDLS LQ	Não houve diferença estatisticamente significativa (p=0,66) nos <u>scores de fonema</u> entre os dois grupos; as crianças com SW atingiram scores de 91%. As crianças com incapacidades adicionais apresentaram scores de fonema inferiores aos das restantes crianças, com diferença estatisticamente significativa (p=0,001). Não houve diferença estatisticamente significativa (p=0,74) na <u>compreensão da linguagem</u> entre os dois grupos. As crianças com incapacidades adicionais apresentaram rácios de compreensão da linguagem inferiores aos das restantes crianças, com diferença estatisticamente significativa (p=0,008). Conclusão: O IC é uma boa opção de tratamento para surdez na SW. No entanto, deve ter-se em atenção que as crianças com incapacidades adicionais, podem não apresentar o mesmo desempenho.
8 Alzhrani F. 2017 The outcome of cochlear implantation among children with genetic syndromes ³² (Estudo caso-controlo)	25 crianças Grupo-alvo: 13 com síndromes (2 com SW) Grupo-controlo: 12 sem síndromes (24 das 25 crianças tinham QI de, pelo menos, 80 (segundo os critérios KAESC)	63 meses média	Avaliar e comparar o impacto da colocação do IC em crianças com surdez síndrômica e em crianças com surdez não síndrômica.	CAP SIR PTA Modo comunicação (linguagem gestual ou verbal) Tipo de escola (regular, regular com apoio a necessidades especiais, necessidades especiais)	Uma das crianças com SW melhorou consideravelmente no CAP e SIR, frequentando a escola convencional numa unidade de problemas auditivos. A outra criança com SW não melhorou significativamente, mas frequenta também a escola convencional numa unidade de problemas auditivos e comunica por linguagem oral e gestual. Esta apenas foi implantada aos 6 anos. Não há diferença significativa na performance após IC nas crianças com surdez síndrômica e não síndrômica.
9 Polanski J. 2020 Hearing and speech performance after cochlear implantation in children with Waardenburg syndrome ³³ (Relato de caso)	3 crianças com SW antes e após colocação do IC e reabilitação verbal auditiva. (O nível académico dos pais era elevado nos 3 casos; Todas as famílias tiveram elevado envolvimento na reabilitação - 100% sessões)	21 aos 22 meses Follow up aos 3, 6, 9, 12, 60 meses após colocação do IC	Avaliação do desempenho na audição e fala em crianças com SW após colocação de IC.	IT-MAIS MAIS MUSS HSC	Todas as crianças desenvolveram continua e progressivamente as capacidades auditivas e de linguagem após a colocação do IC. 2 das crianças atingiram scores máximos no IT-MAIS, MAIS e MUSS e comunicação oral fluente, ao fim de 5 anos de uso do IC. A terceira criança ainda não foi avaliada por ainda não completar os 5 anos de uso. Verificou-se que os scores na escala MUSS evoluíram mais lentamente que nas restantes escalas, demonstrando uma aquisição das capacidades de percepção auditiva mais rápida do que as de linguagem. Conclusão: Os bons resultados poderão ser favorecidos pelo elevado nível académico dos pais, alto envolvimento das famílias no processo de reabilitação e idade de implantação precoce.

V. DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática foram selecionados 9 estudos (Tabela 2) que avaliam o impacto do implante coclear no neurodesenvolvimento das crianças com SW.

Foram encontradas algumas limitações na comparação destes estudos o que dificultou a generalização dos seus resultados:

- séries de casos muito pequenas e de características heterogêneas;
- objetivos dos estudos foram diferentes e usaram escalas muito diversas;
- atitudes terapêuticas muito díspares, nomeadamente no que se refere às idades de IC
- os programas de reabilitação pós IC não foram explícitos.
- os critérios de diagnóstico de alterações cognitivas adicionais não foram, em vários estudos, objetivados.
- as áreas do neurodesenvolvimento avaliadas foram apenas a linguagem, fala e audição na maioria dos estudos, permanecendo em falta outras áreas.

Em todos os estudos se verificou melhoria significativa na audição, linguagem e fala das crianças com SW após colocarem o IC, concluindo-se que este constitui uma boa opção terapêutica da SNP nestas crianças, corroborando o que está descrito na literatura na surdez por outras etiologias.

Quando comparadas crianças com **SW com crianças com SNP não síndrónica** não há diferença significativa na evolução, demonstrando que as outras manifestações da síndrome, em nada afetam o prognóstico funcional auditivo com implante coclear. Estudos 2,8.

No estudo 3, apesar de não existirem diferenças estatisticamente significativas entre o grupo controlo e alvo, verificou-se variabilidade de resultados dentro de cada grupo, sugerindo que a **causa genética subjacente** à surdez pode levar a diferentes outcomes do implante coclear, mas que para melhor compreender esta relação devem ser feitos estudos da relação genótipo/fenótipo e com maior número de crianças.

Segundo o estudo 7, quando comparadas crianças com **SW com crianças com SNP de outras etiologias, sendo estas genéticas ou não**, não se verificam diferenças estatisticamente significativas. O mesmo não acontece no estudo 1. Neste verificou-se que o desempenho a nível da fala foi inferior nas crianças com SW (score SIR com diferença estatisticamente significativa: $p=0,021$) mas não apresentam os motivos.

A presença de **alterações do neurodesenvolvimento adicionais** por patologias concomitantes (autismo) prejudica o resultado do IC, como se verificou no estudo 7. Neste verificou-se uma diferença estatisticamente significativa nos scores de fonema ($p=0,001$) e nos scores de compreensão da linguagem ($p=0,008$). O estudo 5 também faz referência à influência destas alterações adicionais (caso de criança com autismo – não especificam critérios de diagnóstico) mas não se conseguem tirar conclusões robustas, já que no caso identificado acaba por nem ser usado o implante.

Nos estudos 4, 8 e 9, comprova-se um melhor prognóstico funcional nas crianças **implantadas precocemente** o que está de acordo com a literatura à surdez por outras etiologias.

Alguns dos estudos apresentaram variabilidade de resultados dentro do grupo de crianças com SW, demonstrando que há mais fatores a afetar o *outcome* do IC. Nos estudos 4 e 9 conclui-se que o **envolvimento familiar** na reabilitação tem uma influência positiva. Destaca-se uma criança, no estudo 4, que suspendeu o uso de processador da fala por falta de envolvimento familiar. No estudo 9 propõem ainda que o nível de literacia dos pais também contribuiu para o melhor desempenho após o IC.

A partir dos estudos 6 e 9, denota-se uma melhoria mais lenta da capacidade de linguagem (teste MUSS) quando comparada com a capacidade auditiva (teste MAIS). No estudo 6 salientam a importância de fazer várias avaliações longitudinais, já que a evolução das diferentes componentes do neurodesenvolvimento não ocorre ao mesmo ritmo.

VI. CONCLUSÃO

O implante coclear tem um impacto muito positivo no neurodesenvolvimento das crianças com SW. Não se verificam diferenças nos resultados destas relativamente a crianças com SNP isolado. É importante detetar alterações do neurodesenvolvimento adicionais, pois estas irão interferir nos resultados obtidos após a colocação do implante em qualquer das situações. Há diversos fatores que influenciam este resultado, destacando-se a idade da colocação do IC, o envolvimento familiar e a reabilitação.

Para melhor quantificar e qualificar o impacto do implante coclear no neurodesenvolvimento das crianças com SW há necessidade de fazer estudos com maior número de casos, tendo em consideração a idade de implantação, a caracterização detalhada do neurodesenvolvimento pré implantação, o tempo de uso do implante, o envolvimento familiar, o contexto socio-económico e o tipo de reabilitação pós-implante. É também essencial realizar avaliação periódica de todas as áreas do neurodesenvolvimento e comportamento ao longo do acompanhamento destas crianças.

A aplicação de escalas de avaliação formal do neurodesenvolvimento é essencial para a caracterização global destas crianças, e poderá contribuir para a melhor compreensão do impacto do implante coclear no perfil clínico das crianças com SW.

Num futuro próximo poderão ter lugar abordagens terapêuticas diferentes, nomeadamente tratamentos biológicos como terapêutica genética, a transplantação de células ciliadas e o uso de células estaminais.^{34,35}

VIII.AGRADECIMENTOS

É com sincera gratidão que dirijo o meu agradecimento a quem direta ou indiretamente contribuiu para a realização deste trabalho:

À Doutora Teresa Castelo pela ajuda permanente e sábia orientação prestada. Pela prontidão nas sugestões e recomendações feitas e pelo material disponibilizado.

À Doutora Guiomar Oliveira pela prontidão com que aceitou coorientar-me.

À minha mãe, ao meu pai e aos meus irmãos pela paciência e apoio incondicional não só na realização deste trabalho, mas também na resolução dos desafios com que me confrontei e na realização dos meus objetivos. Ao vosso abraço amigo nos momentos de maior frustração, à felicidade compartilhada nos momentos de maior alegria e ao fantástico exemplo a seguir que foram e são para mim.

IX. REFERÊNCIAS

1. Wright TS. The genodermatoses: an overview. In: Firth HV, Hand JL, Corona R, editors. Uptodate. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2021. [Updated 2020 Jul 21]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/the-genodermatoses-an-overview?search=The%20genodermatoses:%20An%20overview&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
2. Ahmed jan N, Mui RK, Masood S. Waardenburg Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. [Updated 2021 Jul 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560879/>
3. Koyama H, Kashio A, Sakata A, Tsutsumiuchi K, Matsumoto Y, Karino S, et al. The hearing outcomes of cochlear implantation in Waardenburg syndrome. *Biomed Res Int* [Internet]. 2016;2016:2854736. Available from: <https://doi.org/10.1155/2016/2854736>
4. Milunsky JM. Waardenburg Syndrome Type I. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2001 Jul 30 [Updated 2017 May 4]. p. 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1531/>
5. Smith RJH, Gooi A. Hearing loss in children: Screening and evaluation. In: Isaacson GC, Wilkie L, editors. Uptodate. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2021. [Updated 2021 Mar 31]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/hearing-loss-in-children-screening-and-evaluation>
6. Waardenburg syndrome, Type 1 (WS1). Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM [Internet]. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. [Updated 2020 Aug 07]. MIM Number: #193500. Available from: <https://www.omim.org/entry/193500>
7. Waardenburg syndrome, Type 3 (WS3). Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM [Internet]. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. [Updated 2016 Jul 09]. MIM Number: #148820. Available from: <https://www.omim.org/entry/148820>
8. Waardenburg syndrome, Type 2A (WS2A). Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM [Internet]. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. [Updated 2020 Aug 06]. MIM Number: #193510. Available from: <https://www.omim.org/entry/193510>
9. Waardenburg syndrome, Type 4A (WS4A). Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM [Internet]. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. [Updated 2016 Sep 19]. MIM Number: #148820. Available from: <https://www.omim.org/entry/148820>
10. Smith RJH, Gooi A. Hearing loss in children: Etiology. In: Isaacson GC, Wilkie L, editors. Uptodate. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2021. [Updated 2021 Mar 31]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/hearing-loss-in-children-etiology>.
11. Smith RJH, Gooi A. Hearing loss in children: Etiology. In: Isaacson GC, Wilkie L, editors. Uptodate. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2021. Figure 1B, Anatomy of the middle ear. [Updated 2021 Mar 31]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/hearing-loss-in-children-etiology>.
12. Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM. *Gray's anatomy for students*. No place: Churchill Livingstone; 2005.

13. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde. Rastreio e Tratamento da Surdez com Implantes Cocleares em Idade Pediátrica [Internet]. Norma n.º 018/2015. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2015 [Updated 2017 Jul 14]. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0182015-de-1122015-pdf.aspx>
14. Korver AM, Smith RJ, Van Camp G, et al. Congenital hearing loss. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2017 Jan;3(1):16094. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201694> doi:10.1038/nrdp.2016.94
15. Oliveira C, Machado M, Zenha R, Azevedo L, Monteiro L, Bicho A. Surdez congénita ou precocemente adquirida: do rastreio ao seguimento, um retrato de Portugal. *Acta Med Port*. 2019;32(12):767-775. Available from: <https://doi.org/10.20344/amp.11880>
16. Ferreira R, Silva LF, Ribeiro C. A surdez neurosensorial na criança - Adaptação protética versus implante coclear. *Revista Portuguesa Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial* [Internet]. 2012 Dec;50(4):333-7. Available from: doi: <https://doi.org/10.34631/sporl.76>
17. Sociedade Portuguesa de Pediatria. Grupo de Rastreio e Intervenção da Surdez Infantil – GRISI. Recomendações para o Rastreio Auditivo Neonatal Universal (RANU). *Acta Peditr Port*. 2007;38(5):209-214.
18. Vohr BR. Screening the newborn for hearing loss. In: Abrams SA, Duryea TK, editors. *Uptodate*. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2021. [Updated 2021 Dec 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/screening-the-newborn-for-hearing-loss>
19. van Beeck Calkoen EA, Engel MSD, van de Kamp JM, Yntema HG, Goverts ST, Mulder MF, et al. The etiological evaluation of sensorineural hearing loss in children. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2019;178(8):1195-205. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03379-8>
20. Smith RJH, Gooi A. Hearing loss in children: Treatment. In: Isaacson GC, Wilkie L, editors. *Uptodate*. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2021. [Updated 2022 Jan 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/hearing-loss-in-children-treatment>
21. Fitzpatrick E. Neurocognitive development in congenitally deaf children. *Handb Clin Neurol*. 2015;129:335-356. doi:10.1016/B978-0-444-62630-1.00019-6
22. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação 2020 [Internet]. Norma n.º 018/2020. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2020 [Updated 2020 Sep 19]. Available from: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0182020-de-27092020-pdf.aspx>
23. Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde. Vacinação contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de grupos com risco acrescido para doença invasiva pneumocócica (DIP) [Internet]. Norma n.º 011/2015. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2015 [Updated 2021 Nov 01]. Available from: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0112015-de-23062015-pdf.aspx>
24. McKay CM. Brain Plasticity and Rehabilitation with a Cochlear Implant. *Adv Otorhinolaryngol* [Internet]. 2017;81:57-65. Available from: <https://doi.org/10.1159/000485586>

25. Kral A, Dorman MF, Wilson BS. Neuronal development of hearing and language: cochlear implants and critical periods. *Annual Review of Neuroscience* [Internet]. 2019;42(1):47-65. Available from: doi: 10.1146/annurev-neuro-080317-061513
26. Amirsalari S, Ajallouyeen M, Saburi A, Haddadi fard A, Abed M, Ghazavi Y. Cochlear implantation outcomes in children with Waardenburg syndrome. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2012;269(10):2179-83. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00405-011-1877-3>
27. Andrade SMS, Monteiro ART, Martins JHF, Alves MC, Silva LFS, Quadros JMC, Ribeiro CAR. Cochlear implant rehabilitation outcomes in Waardenburg syndrome children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* [Internet]. 2012;76(9):1375-8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165587612003655> <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.06.010>
28. El Bakkouri W, Loundon N, Thierry B, Nevoux J, Marlin S, Rouillon I, Garabédian EN. Cochlear implantation and congenital deafness: perceptive and lexical results in 2 genetically pediatric identified population. *Otol Neurotol*. 2012;33(4):539-544. doi:10.1097/MAO.0b013e31824bae35
29. Magalhães A, Samuel PA, Goffi-Gomez MVS, Tsuji RK, Brito R, Bento RF. Audiological outcomes of cochlear implantation in Waardenburg Syndrome. *Int Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 2013;17(3):285-290. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.7162/S1809-97772013000300009> doi: 10.7162/S1809-97772013000300009
30. Broomfield SJ, Bruce IA, Henderson L, Ramsden RT, Green KMJ. Cochlear implantation in children with syndromic deafness. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2013;77(8):1312-6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165587613002437> <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.05.022>
31. van Nierop JWI, Snabel RR, Langereis M, Pennings RJE, Admiraal RJC, Mylanus EAM, Kunst HPM. Paediatric cochlear implantation in patients with Waardenburg syndrome. *Audiol Neurotol* 2016;21(3):187–194. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000444120>
32. Alzhrani F, Alhussini R, Hudeib R, Alkaff T, Islam T, Alsanosi A. The outcome of cochlear implantation among children with genetic syndromes. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2018;275(2):365-9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00405-017-4832-0> <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4832-0>
33. Polanski JF, Kochen AP, de Oliveira CA. Hearing and speech performance after cochlear implantation in children with Waardenburg syndrome. *Desempenho de audição e linguagem pós implante coclear em crianças com síndrome de Waardenburg*. *Codas*. 2020 Dec 9;32(6):e20180295. Available from: <https://www.scielo.br/j/codas/a/gyfhKxTzZTHJcqRFMzyRjrJ/?lang=pthttps://doi.org/10.1590/2317-1782/20202018295>

34. Koffler T, Ushakov K, Avraham KB. Genetics of Hearing Loss: Syndromic. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. 2015;48(6):1041-61. Available from: doi:10.1016/j.otc.2015.07.007
35. Huang S, Song J, He C, Cai X, Yuan K, Mei L, et al. Genetic insights, disease mechanisms, and biological therapeutics for Waardenburg syndrome. *Gene Ther* [Internet]. 2021 Feb 25. <https://doi.org/10.1038/s41434-021-00240-2>

ANEXO

Tabela 3: Genes envolvidos na Síndrome Waardenburg

Gene	Função
PAX3 - Paired box gene 3	Ativar gene MITF. Manutenção da pluripotência das células estaminais, especificação da sua linhagem celular e sua proliferação, migração, apoptose e inibição da diferenciação.
EDN3 - Endothelin 3	Codificar a proteína Endotelina 3, essencial para desenvolvimento células de linhagem da crista neural, como melanócitos e neurónios entéricos.
EDNRB - Endothelin-B receptor gene	Codificar o recetor da Endotelina do tipo B, essencial para desenvolvimento células de linhagem da crista neural, como melanócitos e neurónios entéricos.
MITF - Microphthalmia-associated transcription factor	Regular diferenciação dos melanócitos e células epiteliais da retina. Assegurar a sobrevivência celular, progressão do ciclo celular e a proliferação dos melanócitos.
SNAI2 - Snail family transcriptional repressor 2	Formação da Mesoderme. Diferenciação das células da linha germinativa, dos melanócitos e das células hematopoiéticas.
SOX10 - SRY-related HMG-box 10	Ativar gene MITF. Determinação do destino de células da crista neural e desenvolvimento da linhagem celular.

Tabela 4: Descrição dos testes usados para avaliar o neurodesenvolvimento

Teste	Área avaliada
Categories of Auditory Performance (CAP) (A)	Percepção auditiva. Capacidade de reconhecer a fala (desde a resposta a sons ambientais até ao desempenho com o telefone)
Speech Intelligibility Rating (SIR)	Produção da fala. Níveis da inteligibilidade do discurso
Infant-Toddler Meaningful Auditory Integration Scale (IT-MAIS)	Capacidades auditivas e o seu uso em ambientes naturais
Meaningful Use of Speech Scale (MUSS)	Produção da fala. Controlo vocal, utilização da fala e estratégias comunicativas
Teste de identificação de vogais	Percepção auditiva. Identificação de vogais
Teste de monossílabos	Percepção auditiva. Teste de eleição aberta utilizando palavras monossilábicas
Teste de números	Percepção auditiva. Teste de eleição aberta utilizando números
PTA	limiar de audição de tons puros de várias frequências em função da intensidade, medida em decibéis
BKB Bamford–Kowal–Bench score (A)	Teste de percepção da fala, medido pelo número de palavras que são corretamente identificadas.
Geers and Moog Speech Perception Score	Percepção da fala.
Consonant vowel consonant CVC	Identificação de vogais e consoantes
Reynell Developmental Language Scales - RDLS-LQ	Compreensão e expressão verbal
Teste das palavras em contexto fechado	Percepção da fala. Identificação de palavras familiares de uma lista.
Teste das palavras em contexto aberto	Percepção da fala. Identificação de palavras de uma lista.
EVIP/GaelP - Adaptação francesa do PPVT (Peabody Picture Vocabulary Test)	Compreensão léxica - Avaliação do vocabulário das crianças com palavras simples, através da identificação de uma imagem entre 4 possíveis
Wechsler Intelligence Scale for Children (B)	Inteligência em crianças dos 7 aos 16 anos (inclui avaliação da compreensão verbal, visão espacial, raciocínio, memória e processamento informação)
Wechsler Preschool Primary Scale of Intelligence-III ©	Inteligência em crianças dos 3 aos 7 anos (inclui 15 subtestes)
Kaufman Assessment Battery for Children	Inteligência em crianças dos 2 anos e meio aos 12 anos e meio
Mary Pat Moeller scale (D)	Envolvimento familiar
Early Speech Perception ESP (>4A11M) (E)	Percepção de padrões (diferenciação do número de sílabas e padrões de acento) e identificação de palavras monossilábicas. (a criança aponta para a imagem correspondente à palavra que ouve)
Glendonald Auditory Screening Procedure GASP (>5A) (F)	Reconhecimento e compreensão auditiva
Latin American Protocol (LAP)	Envolvimento familiar no processo terapêutico