

SURDEZ ASSOCIADA À IDADE: RESULTADOS PRELIMINARES

Joana Chora¹, Tiago Matos¹, Patricia Arguello², Graça Fialho¹, Helena Caria^{1,2}

¹*Grupo de Surdez, Biosystems & Integrative Sciences Institute (BioISI), Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa*

²*Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico de Setúbal*

joanachora@gmail.com; tiagodanielmatos@gmail.com; patricia.arguello@ess.ips.pt;
mdfialho@fc.ul.pt; helena.caria@ess.ips.pt

Palavras-chave: Surdez associada à idade; presbiacúcia, susceptibilidade genética para a presbiacusia.

Resumo

A presbiacúcia ou perda auditiva relacionada com a idade (ARHL) é a alteração sensorial mais comum nos idosos, afectando milhões de pessoas no mundo e contribuindo para o seu isolamento social e uma consequente diminuição da qualidade de vida. A ARHL está associada a um amplo espectro de causas ambientais e genéticas, e a consequências de carácter cognitivo e psicossocial. A susceptibilidade genética relaciona-se com o facto de existirem genes associados com a predisposição para a perda auditiva em função da idade, sendo estes genes importantes ao nível do metabolismo oxidativo ou do genoma mitocondrial, por exemplo. A susceptibilidade genética associada à ARHL implica que esta condição não seja considerada como inevitável, mas sim considerada como uma doença complexa, com possível tratamento e prevenção. A população idosa vai continuar a aumentar em todo o mundo, em consequência do aumento da esperança média de vida, sendo pois necessário pensar na saúde auditiva como um aspecto vital para a qualidade de vida do cidadão idoso, daí a importância dos estudos na área da ARHL. O objetivo geral deste estudo é a identificação de fatores epidemiológicos e etiológicos associados à presbiacúcia numa amostra de indivíduos idosos da população Portuguesa. O recrutamento de voluntários tem contado com o apoio da rede EnvelheSeres e várias outras instituições, mas o predomínio da colaboração de instituições do distrito de Setúbal, pela implantação da ESS/IPS, tem sido importante. Os resultados preliminares serão discutidos na perspectiva da saúde auditiva em Portugal, com enfoque na amostra de Setúbal, sendo que na globalidade espera-se contribuir para uma melhor abordagem clínica e uma melhor prevenção da perda auditiva, promovendo uma cultura de saúde auditiva nos idosos com vista a garantir uma melhor qualidade de vida e inclusão do cidadão idoso na sociedade por redução do seu isolamento e efeitos adversos daí resultantes.

Enquadramento Teórico

As alterações demográficas verificadas na Europa e noutros continentes, bem como o aumento da esperança média de vida, associado à melhoria significativa dos cuidados de saúde a que se assistiu durante o século XX, teve como consequência o aumento do número de indivíduos com mais de 65 anos, classificados como idosos segundo a OMS (2002), que se tornaram uma faixa muito representativa nas nossas sociedades. O aumento da longevidade traduz-se naturalmente num aumento do número de queixas que estes indivíduos apresentam em termos da sua saúde, sendo uma destas queixas a perda auditiva reportada pelos próprios, a qual vai afectando cada vez maior número de indivíduos à medida que a idade aumenta (Figura 1).

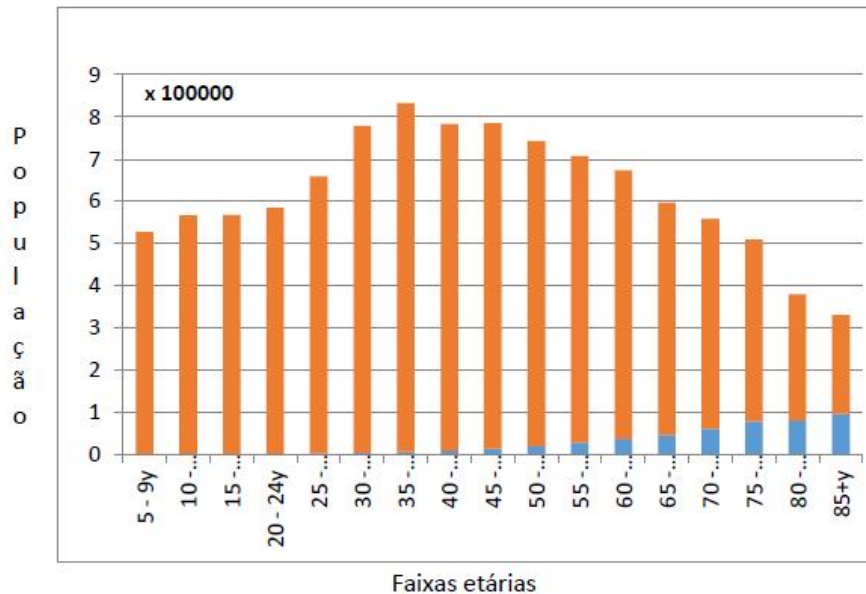


Figura 1: Dificuldades auditivas reportadas na população portuguesa. As barras laranja representam a população, as barras azuis representam a população com queixas de perda auditiva. Adaptado de www.ine.pt.

O processo fisiológico do envelhecimento é uma realidade que acompanha todos os indivíduos ao longo do seu ciclo de vida. Há um conjunto de alterações a nível celular que naturalmente têm expressão ao nível dos órgãos e sistemas, e portanto de todo o organismo, conduzindo às mudanças observáveis e facilmente identificáveis associadas ao envelhecimento (Liu & Yan, 2007). São várias as teorias que procuram explicar estas alterações ao nível celular mas as centradas no modelo biomédico consideram como importantes o efeito lesivo provocado pelas espécies reativas de oxigénio (ROS) e as proteínas envolvidas na neutralização dos efeitos oxidantes destas moléculas, bem como os genes que as codificam, como por exemplo os genes mitocondriais.

A perda auditiva em função da idade, ou presbiacusia, é a alteração sensorial mais comum em idosos pois abrange cerca de 1/3 dos indivíduos com mais de 65 anos de idade (OMS, 2014). É também chamada de surdez social pois conduz a um isolamento progressivo do idoso, que muitas vezes entra em quadros de isolamento profundo e mesmo de depressão, por não ouvir não conseguir interagir com o mundo que o rodeia, mais do que devido a problemas neurológicos ou situações de demência. Consequentemente, em termos sociais, há uma diminuição da qualidade de vida dos indivíduos dificultando a sua inclusão na sociedade. A presbiacusia manifesta-se como uma surdez bilateral, progressiva e predominante nas altas frequências. Relativamente à sua etiologia classifica-se como uma condição multifactorial podendo ser devida a causas ambientais e/ou genéticas (Fischel-Ghodsian et al., 1997, van Eyken et al., 2007).

Qualquer tipo de perda auditiva é avaliada clinicamente por um audiograma onde as intensidades necessárias para que sons com determinadas frequências (habitualmente entre os 125 e os 8000 Hz) sejam ouvidos pelo indivíduo testado, são registadas em décibéis (dB) e comparadas com os respectivos valores padrão. A conversação e os sons mais comuns que nos rodeiam no quotidiano (Figura 2) quando observados num audiograma localizam-se maioritariamente entre os 125 e os 5000 Hz, estando os fonemas, monossílabos e dissílabos mais usados na conversação concentrados numa faixa do audiograma a que habitualmente se

chama a “banana da fala”. Qualquer perda auditiva que abranja as frequências desta região do audiograma vai ter um impacto na conversação e portanto vai limitar a integração social do indivíduo no meio circundante devido à desconexão do diálogo tendo efeitos directos na diminuição da qualidade de vida, conforme já referido. Sons emitidos a intensidades muito elevadas podem ultrapassar os níveis de segurança fisiológica, especialmente se forem prolongados no tempo, por danificarem as nossas células ciliadas, as quais não se regeneram.

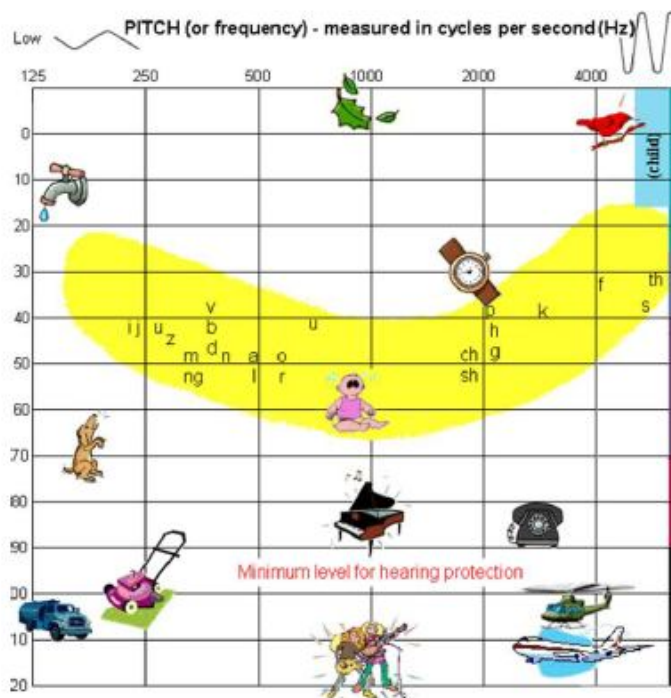


Figura 2: Esquema de audiograma com indicação dos equipamentos que emitem sons característicos no quotidiano com a representação das respetivas frequências e intensidades em que são ouvidos. Está também representada a “banana da fala” na zona a amarelo e estão indicadas as frequências de alguns dos fonemas mais usados. Adaptado de <http://listeningandspekenlanguage.org/SpeechBanana/>

A exposição durante muito tempo a sons de intensidade elevada pode ser lesiva para as células do ouvido. O ouvido humano divide-se em três compartimentos: o ouvido externo, onde se localiza o canal auditivo, o ouvido médio, que amplifica através da cadeia de ossículos os sons captados pelo ouvido externo, e o ouvido interno onde se localiza uma estrutura em forma de concha helicoidal, a cóclea, no interior da qual está o Órgão de Corti onde se localizam as células ciliadas responsáveis pela recepção mecânica da energia dos vários sons recebidos do exterior e consequente libertação de neurotransmissores, os quais vão estimular o nervo auditivo e, por consequência, o centro auditivo do córtex cerebral.

As células ciliadas, externas e internas, do Órgão de Corti, possuem estereocílios cuja deflecção em consequência dos estímulos mecânicos originados pelos sons são cruciais para a audição normal. Os estereocílios sofrem degeneração em função da idade e do excesso de ruído (intensidade e tempo) a que sejam submetidos. Existem pequenas diferenças nas proteínas expressas em cada indivíduo, e é por isso provável que esta degeneração das células ciliadas seja parcialmente dependente das formas das proteínas que se expressam nessas células. As diferentes formas de uma dada proteína existem porque existem diferenças nos genes que as codificam. Assim, falamos em susceptibilidade genética para a perda auditiva associada à idade porque associamos

genes e alterações genéticas a este tipo de perda auditiva o que faz com que a presbiacúcia possa ser uma situação tratável ou mesmo evitável caso a susceptibilidade genética seja identificada precocemente em indivíduos que evitem comportamentos de exposição lesiva a ruído por exemplo.

Os genes que têm vindo a ser estudados como eventualmente associados à presbiacúcia são genes associados a formas de surdez não-sindrómica – genes *KCNQ4*, *GJB2* e *GJB6*, *DFNA2*, *DFNA5*, *DFNA8* and *DFNA12* (van Eyken et al., 2006; van Beeck et al., 2012). Também os haplogrupos de ADN mitocondrial U e K na população Australiana (Manwaring et al. 2007) foram associados a presbiacúcia, assim como o foram outros genes do metabolismo oxidativo tal como o gene *NAT2*, em concreto o haplótipo *NAT2*6A*, na população Europeia (van Eyken et al., 2007, Angeli et al., 2012.). Estudos de associação do genoma envolvendo centros de diferentes países permitiram associar significativamente o SNP rs11928865 (alelo T) no gene *GRM7* a presbiacúcia (Friedman et al., 2009; Newman et al., 2012).

As mitocôndrias são organitos responsáveis pela produção de ATP nas nossas células e estão envolvidas na produção de ROS. O genoma mitocondrial apenas é transmitido através da linhagem materna, o que permite seguir a sua transmissão desde um ancestral comum (Raule et al., 2007), pela identificação de variantes que se acumulam com o passar do tempo, sendo que certos conjuntos de variantes definem grupos de ADMmt, os haplogrupos, todos eles derivados de um ancestral comum. O ADNmt é extremamente susceptível a mutações, por estar exposto a grandes concentrações de radicais livres gerados pela cadeia respiratória e por não existirem nas mitocôndrias enzimas que o protejam de lesões. Algumas destas mutações têm sido descritas como tendo um papel importante no envelhecimento (Fischel-Ghodsian et al., 1997). Percebe-se assim a associação atrás referida, numa população australiana, entre os haplogrupos U e K e a presbiacúcia (Fischel-Ghodsian et al., 1997; Angeli et al., 2012).

O gene *NAT2* localiza-se no cromossoma 8p22 e codifica para a enzima NAT2 que é uma N-acetiltransferase que actua na detoxificação de substâncias exógenas através da reacção química designada como N-acetilação ou O-acetilação, sendo também importante na defesa contra ROS e para o balanço do estado oxidativo da célula em geral. As populações são muito heterogéneas no que diz respeito ao genótipo de *NAT2* que podem apresentar. Enquanto algumas variantes neste gene resultam em enzimas com baixas taxas de acetilação levando à redução dos mecanismos de detoxificação, outras originam enzimas com altas taxas de actividade. Consequentemente, os diferentes genótipos do gene *NAT2* estão associados a tipos diferentes de fenótipos: rápido e lento (van Eyken et al., 2007; Sabbagh et al., 2008).

No presente artigo apresentamos os resultados preliminares obtidos no estudo dos haplogrupos do ADN mitocondrial e do gene *NAT2* numa amostra da população portuguesa recolhida maioritariamente em lares ou centros de dia do distrito de Setúbal.

Objectivo e Metodologia

O presente estudo é parte de um projecto financiado pela FCT (PTDC/NEU-BEN/1192/2012) cujo objectivo geral é identificar factores epidemiológicos e etiológicos associados à presbiacúcia numa amostra de idosos Portugueses (n≈ 1000) visando contribuir para o melhor aconselhamento e para a melhor abordagem terapêutica e de prevenção da surdez nesta faixa etária. A amostra em estudo é caracterizada segundo quatro abordagens: (i) análise audiológica; (ii) análise clínica e história familiar; (iii) análise genética; (iv) aplicação de um questionário, construído no âmbito do projecto, para avaliação do impacto da surdez na qualidade de vida.

A obtenção de amostras tem sido feita essencialmente com o auxílio da rede EnvelheSeres, parceira no distrito de Setúbal da ESS/IPS, que inclui os lares e centros de dia envolvendo cerca

de 1000 idosos no total. O questionário sobre a história clínica foi também construído no âmbito do presente projecto.

Resultados Preliminares e Discussão

Os resultados aqui apresentados referem-se apenas a uma sub-amostra de 286 indivíduos com mais de 65 anos (Tabela 1) dos quais 124 (43,4%) colhidos em Setúbal, correspondendo a uma distribuição geográfica de todo o País, estando as mulheres mais representadas do que os homens, o que reflecte a demografia do País, e apresentando uma média de idades próxima dos 77 anos em ambos os sexos.

Tabela 1. Caracterização da amostra já analisada quanto à idade e ao sexo.

Género	N	%	Média etária
Homens	71	24,8	76,9
Mulheres	215	75,2	77,9
Total	286	100	77,6

A avaliação clínica e audiológica engloba o quadro clínico geral, a medicação habitual e respetiva(s) causa(s), informação sobre a existência de doença dos ouvidos, realização de otoscopia e também de um audiograma entre 125 Hz – 8000Hz.

O primeiro resultado obtido, embora não tendo sido esperado, foi inegavelmente importante, e corresponde à observação em cerca de 18,2% (38/209) dos idosos avaliados de oclusão total ou quase total por cerúmen. Isto significa que estes idosos apresentam uma elevada perda auditiva devida ao facto de terem o canal auditivo totalmente ou quase totalmente obstruído por cera já solidificada que forma um 'rolhão', o qual impede a passagem das ondas sonoras. Consequentemente, não é possível realizar a otoscopia nem a avaliação audiológica destes indivíduos da amostra. A perda auditiva causada pela obstrução do canal auditivo por cerúmen é uma situação tratável e evitável, difícil de aceitar no presente século.

Relativamente ao gene *NAT2*, os resultados obtidos permitem englobar os indivíduos da amostra em dois fenótipos (Tabela 2) consoante as alterações nucleotídicas encontradas (dados não apresentados neste artigo). Os resultados obtidos até agora estão de acordo com o esperado para a população Europeia (Figura 3), na qual se verifica um equilíbrio muito grande na distribuição geográfica dos fenótipos de rápida e de lenta acetilação. O mesmo não se observa no continente americano, no asiático e mesmo no sul de África. Estas diferenças genéticas explicam-se por diferentes características das populações estabilizadas à medida que o Homem foi evoluindo.

Tabela 2. Resultados obtidos para o estudo do fenótipo relativo ao gene *NAT2*.

Fenótipo	N	%
Rápido	44	41,1
Lento	63	58,9
Total	107	100

N: representa o número total de indivíduos; %: percentagem.

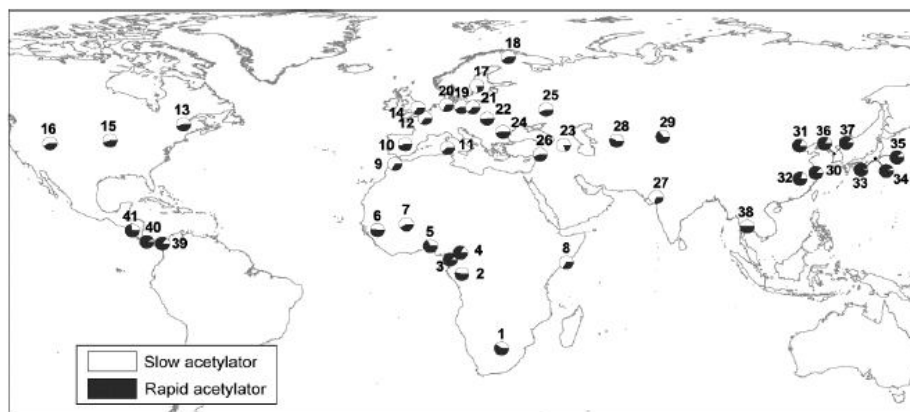


Figura 3: Distribuição mundial dos fenótipos associados aos diferentes genótipos do gene *NAT2*. Os sectores a branco representam fenótipos de lenta acetilação e os sectores a negro representam fenótipos de rápida acetilação. Adaptado de Sabbagh *et al.* 2008.

No presente artigo apresentam-se também os resultados preliminares obtidos no estudo dos haplogrupos do ADN mitocondrial (Tabela 4). Estudos filogenéticos permitiram construir uma árvore filogenética dos haplogrupos, onde se demonstra uma distribuição específica por regiões, estando a raiz da árvore localizada em África.

Tabela 4: Resultados obtidos no estudo dos haplogrupos do DNA mitocondrial

Haplogrupos	N	%
H	77	69,4
U	10	9
HV	8	7,2
L	4	3,6
T	4	3,6
K	3	2,7
X	3	2,7
M	2	1,8
Total	111	100

N- representa o número total de indivíduos, %- percentagem.

A distribuição mundial dos haplogrupos (Figura 4) mostra que a origem ou raiz está em África, e que os haplogrupos mais frequentes na Europa são H, U, K, J, T, V, X, I e W (Raule *et al.* 2007). Os resultados obtidos na amostra em estudo mostram como mais frequente o haplogrupo H, o que está de acordo com o esperado para a população Europeia. O haplogrupo M é o menos comum na nossa amostra. O facto de termos observado também o haplogrupo L, característico de África, deve estar relacionado com as nossas relações seculares com as ex-colónias Portuguesas. O segundo haplogrupo mais comum é o haplogrupo U que já foi noutros estudos associado com a presbiacúsia; nestes resultados preliminares não é ainda possível tirar conclusões sobre essa relação.

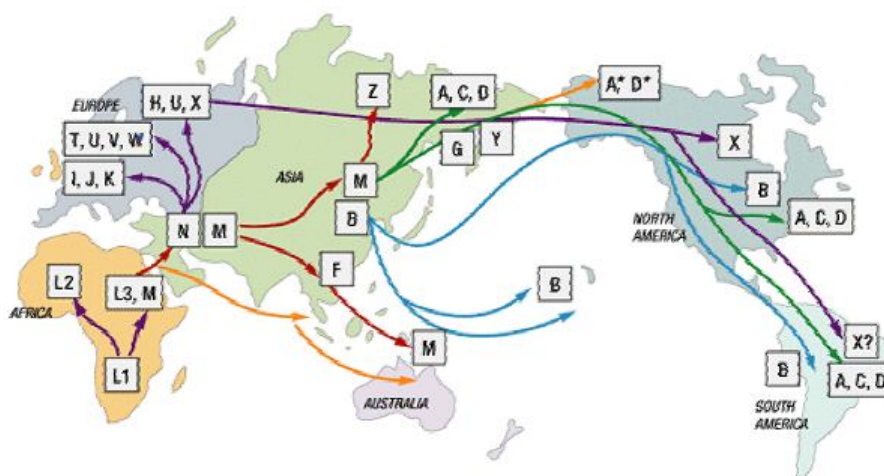


Figura 4. Distribuição mundial dos haplogrupos mitocondriais. Adaptado de www.familytreeDNA.com

Conclusões

No presente artigo apresentámos o estudo da susceptibilidade genética à surdez associada à idade que tem sido desenvolvido no âmbito de um projecto financiado pela FCT. Os resultados obtidos até agora são ainda preliminares no que diz respeito à relação entre a presbiacusia e as alterações genéticas que podem contribuir para essa condição. No entanto, há uma conclusão, inesperada, que podemos de imediato retirar e que provavelmente aponta para um importante problema de saúde pública totalmente tratável e evitável. Consiste no facto de 18,2% da nossa amostra apresentar perda auditiva condicionante da sua atividade quotidiana devido a oclusão total ou quase total do canal auditivo por cerúmen nos dois ouvidos.

Referências bibliográficas

- Angeli, S. I., Bared, A., Ouyang, X., Du, L. L., Yan, D., & Zhong, X. (2012). Audioprofiles and antioxidant enzyme genotypes in presbycusis. *Laryngoscope*, *122*(11), 2539-42. doi: 10.1002/lary.23577.
- Census Portugal 2011. Disponível em www.ine.pt
- Fischel-Ghodsian, N., Bykhoukaya, Y., Taylor, K., Kahen, T., Cantor, R., Ehrenman, K. et al. (1997). Temporal bone analysis of patients with presbycusis reveals high frequency of mitochondrial mutations. *Hearing Research*, *110*, 147-154
- Friedman, R. A., Van Laer, L., Huentelman, M. J., Sheth, S., Eyken, E., Corneveaux, J. et al. (2009). GRM7 variants confer susceptibility to age-related hearing impairment. *Human Molecular Genetics*, *18*(4), 785-796.
- Liu, X.Z., & Yan, D. (2007). Ageing and hearing loss. *Journal of Pathology*, *211*, 188-197
- Manwaring, N., Jones, M. M., Wang, J. J., Rochtchina, E., Howard, C., Newall, P. et al. (2007). Mitochondrial DNA haplogroups and age-related hearing loss. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, *133*(9), 929-33.
- Newman, D. L., Fisher, L., Ohmen, J., Parody, R., Fong, C., Frisina S., et al. (2012). GRM7 variants associated with age-related hearing loss based on auditory perception. *Hearing Research*, *294*, 125-132.
- Organização Mundial de Saúde (OMS). (2002). *Active Aging. A policy Framework*, Genebra.
- Organização Mundial de Saúde (OMS). (2004). *Fact sheet n°300*. Genebra.
- Raule, N., Sevini, F., Santoro, A., Altilia, S., & Franceschi, C. (2007). Association studies on human mitochondrial DNA: Methodological aspects and results in the most common age-related diseases. *Mitochondrion*, *7*, 29-38.
- Sabbagh, A., Langaney, A., Darlu, P., Gérard, N., Krishnamoorthy, R., & Poloni, E. S. (2008). Worldwide distribution of NAT2 diversity: Implications for NAT2 evolutionary history. *BMC Genetics*, *9*, 21.
- van Beeck, K. O., van Laer, L., & Van Camp, G. (2012). DFNA5, a gene involved in hearing loss and cancer: a review. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, *121*(3), 197-207.
- van Eyken, E., Camp, G. V., Fransen, E., Topsakal, V., Hendrickx, J. J., Demeester, K. et al. (2007). Contribution of the N-acetyltransferase 2 polymorphism NAT2*6A to age-related hearing impairment. *Journal of Medical Genetics*, *44*, 570-578
- van Eyken, E., Laer, L. V., Fransen, E., Topsakal, V., Lemkens, N., Laureys, W., et al. (2006). KCNQ4: A Gene for Age-Related Hearing Impairment? *Human Mutation*, *27*, 1007-1016