

Terapia gênica no tratamento de perdas auditivas congênitas

Gene therapy in the treatment of congenital hearing loss

Terapia génica en el tratamiento de la pérdida auditiva congénita

Recebido: 15/06/2025 | Revisado: 24/06/2025 | Aceitado: 24/06/2025 | Publicado: 26/06/2025

Lívia de Melo Maia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0443-4351>
Centro Universitário Christus, Brasil
E-mail: liviademelomaia12@gmail.com

Lorena Passos Queiroga

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2270-482X>
Centro Universitário Christus, Brasil
E-mail: lorenapassosqueiroga@gmail.com

Victoria Melo Reis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9267-1447>
Centro Universitário Christus, Brasil
E-mail: Reisvictoria.m@gmail.com

Artur Teles Moreira Gouveia Coutinho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2177-7180>
Centro Universitário Christus, Brasil
E-mail: tutecorex@gmail.com

Maria Eduarda Cruvinel de Bayma Rebouças

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3245-4342>
Centro Universitário Christus, Brasil
E-mail: mariaeduardacruvinelbr@gmail.com

Maria Tereza Pontes Machado

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9666-6292>
Centro Universitário Christus, Brasil
E-mail: tt_machado@yahoo.com.br

Janaina Gonçalves da Silva Leite

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7708-7560>
Centro Universitário Christus, Brasil
E-mail: janaingsleite@gmail.com

Resumo

Introdução: A perda auditiva congênita pode ser classificada como condutiva ou neurosensorial, variando entre unilateral ou bilateral, leve a profunda, e estável ou progressiva. Dentre suas causas, as de origem genética representam cerca de 60% dos casos. Essa condição pode impactar significativamente o desenvolvimento cognitivo, tornando essencial o rastreamento e a intervenção precoce. O objetivo do presente artigo é apresentar possibilidades de terapia gênica no futuro tratamento de perdas auditivas hereditárias por meio de um estudo de revisão bibliográfica narrativa.

Metodologia: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, baseada em artigos publicados em português e inglês nas bases de dados Lilacs, Medline e Scielo.

Resultados: A terapia gênica tem se destacado como uma estratégia inovadora para o tratamento da perda auditiva hereditária (HHL), especialmente em mutações nos genes GJB2, SLC26A4 e MYO7A. No entanto, desafios como a complexidade anatômica da cóclea e a heterogeneidade genética da orelha interna ainda dificultam sua implementação clínica.

Conclusão: Apesar do seu potencial inovador, a terapia gênica para a perda auditiva congênita ainda requer estudos adicionais para garantir sua eficácia e segurança antes de ser consolidada como uma opção terapêutica viável.

Palavras-chave: Terapia Genética; Surdez; Perda Auditiva; Orelha; Cóclea.

Abstract

Introduction: Congenital hearing loss can be classified as conductive or sensorineural, ranging from unilateral to bilateral, mild to profound, and stable or progressive. Among its causes, those of genetic origin represent approximately 60% of cases. This condition can significantly impact cognitive development, making early screening and intervention essential. The objective of this article is to present gene therapy possibilities for the future treatment of hereditary hearing loss through a narrative literature review.

Methodology: This is an integrative literature review, based on articles published in Portuguese and English in the Lilacs, Medline and Scielo databases.

Results: Gene therapy has emerged as an innovative strategy for the treatment of hereditary hearing loss (HHL), especially in mutations in the GJB2, SLC26A4 and MYO7A genes. However, challenges such as the anatomical complexity of the

cochlea and the genetic heterogeneity of the inner ear still hinder its clinical implementation. Conclusion: Despite its innovative potential, gene therapy for congenital hearing loss still requires additional studies to ensure its efficacy and safety before being consolidated as a viable therapeutic option.

Keywords: Gene Therapy; Deafness; Hearing Loss; Ear; Cochlea.

Resumen

Introducción: La pérdida auditiva congénita puede clasificarse como conductiva o neurosensorial, y puede ser unilateral o bilateral, leve o profunda, estable o progresiva. Entre sus causas, las de origen genético representan aproximadamente el 60% de los casos. Esta condición puede afectar significativamente el desarrollo cognitivo, lo que hace esencial la detección temprana y la intervención. El objetivo del presente artículo es presentar posibilidades de terapia génica para el futuro tratamiento de pérdidas auditivas hereditarias mediante una revisión bibliográfica narrativa. Metodología: Se trata de una revisión bibliográfica integradora, basada en artículos publicados en portugués e inglés en las bases de datos Lilacs, Medline y Scielo. Resultados: La terapia génica ha surgido como una estrategia innovadora para el tratamiento de la pérdida auditiva hereditaria (HHL), especialmente en mutaciones en los genes GJB2, SLC26A4 y MYO7A. Sin embargo, desafíos como la complejidad anatómica de la cóclea y la heterogeneidad genética del oído interno aún dificultan su implementación clínica. Conclusión: A pesar de su potencial innovador, la terapia génica para la pérdida auditiva congénita aún requiere estudios adicionales para garantizar su eficacia y seguridad antes de consolidarse como una opción terapéutica viable.

Palabras clave: Terapia Génica; Sordera; Pérdida Auditiva; Oído; Cóclea.

1. Introdução

Perdas auditivas congênitas podem ser definidas como uma perda auditiva presente no nascimento e decorrente de um comprometimento na condução e/ou conversão do som em impulsos nervosos elétricos, em que as causas genéticas constituem 60% dos casos, correspondendo a alterações no material genético que afetam estruturas essenciais para a audição. Essa condição pode se manifestar de forma sindrômica, sendo alguns dos genes SLC26A4 (Síndrome de Pendred), MYO7A (Síndrome de Usher tipo 1B), KCNQ1 (Síndrome de Jervell-Lange-Nielsen), PAX3 (Síndrome de Waardenburg tipos 1 e 3), COL4A5 (Síndrome de Alport), EYA1 (Síndrome branquio-oto-renal), ou não sindrômica, envolvendo os genes GJB2 (codificador da conexina 26), STRC (proteína esterocilina), TECTA, MYO15A e OTOF, responsáveis pela membrana tectoria e células ciliadas internas, além do MT-RNR1 (gene mitocondrial associado a ototoxicidade). Essas mutações afetam a produção, organização e/ou funcionamento de proteínas fundamentais para a audição. (Shave et al., 2022; Wrobel et al., 2021).

A perda auditiva é classificada em condutiva — déficits no ouvido externo ou médio — ou neurosensorial — comprometimento no ouvido interno, nervo auditivo ou via auditiva central. A perda auditiva congênita neurosensorial é a causa mais comum de surdez hereditária, sendo causada por danos no ouvido interno ou problemas com o nervo por vias que transmitem o som do ouvido interno para o córtex auditivo no cérebro. Ademais, esta pode ser classificada como unilateral ou bilateral; leve (dificuldade de entender a fala suave) e profunda (incapacidade de ouvir ruídos altos) e estável ou progressiva. Além das causas genéticas, há também causas por infecções (5-20%) e por anormalidades estruturais dos ossos temporais (20-50%), que são comumente associadas às causas genéticas, como a síndrome CHARGE (Shave et al., 2022).

A detecção da perda auditiva congênita precoce é extremamente crucial na vida do recém nascido, considerando que o diagnóstico precoce e a intervenção médica demonstraram levar a melhores resultados de desenvolvimento. Dessa forma, para otimizar os resultados da busca por bebês com deficiência auditiva significativa, a audição de todos os recém nascidos deve ser rastreada em até no máximo 1 mês de idade. Aqueles que não passarem na triagem devem ter uma avaliação audiológica abrangente em até no máximo 3 meses de idade. Após isso, estes pacientes com perda auditiva confirmada devem receber intervenção apropriada no máximo 6 meses de idade. Caso não ocorra a intervenção e o manejo corretos, a perda auditiva pode ter um impacto significativo na fala, linguagem, educação e outras habilidades cognitivas de desenvolvimento (Hastings & Brigandie, 2020; Shave et al., 2022).

A Perda auditiva congênita ocorre em aproximadamente 1–3 em 1.000 recém-nascidos em todo o mundo, sendo esta

muito prejudicial na comunicação e no desenvolvimento cognitivo das crianças. Graças aos avanços em estudos genéticos, a perda auditiva congênita já possui quase todas as formas de padrões de herança documentadas e é um ótimo exemplo de aplicação de terapia genética em doenças genéticas. De acordo com a literatura, já existem mais de 150 genes de surdez reconhecidos como associados à perda auditiva congênita. Atualmente, os tratamentos clínicos disponíveis para a Perda Auditiva Congênita são implantes cocleares ou aparelhos auditivos, que podem melhorar a função auditiva em alguns pacientes, no entanto, nenhum destes métodos pode restaurar células ciliadas danificadas e a audição ao seu estado basal, e o gene mutante permanece nas células cocleares. Devido à crescente atenção à deficiência auditiva no mundo, tem-se notado uma quantidade crescente de estudos que visam utilizar a terapia genética para tratamento de perda auditiva congênita (Renauld & Basch, 2021; Shave et al., 2022).

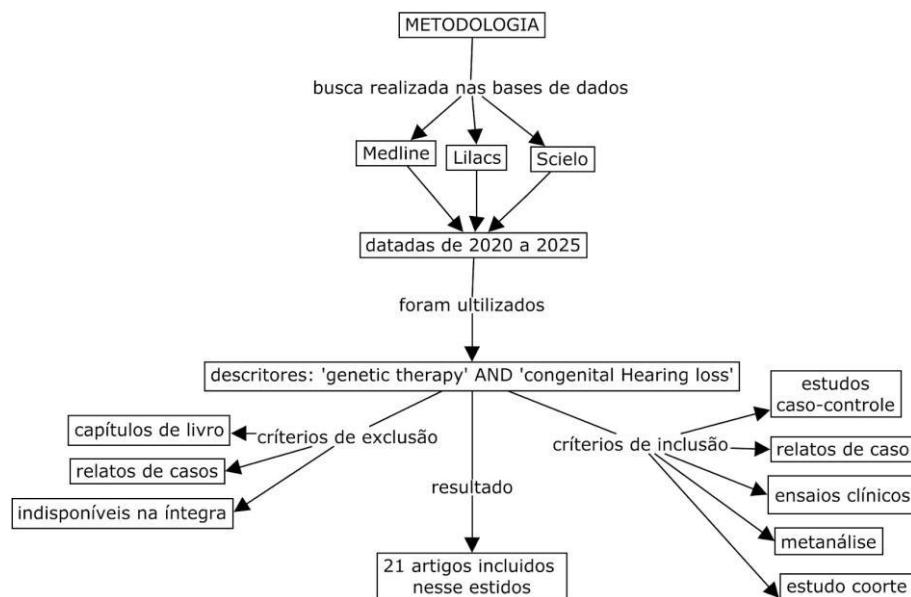
Conceitualmente, a terapia genética se concentra na modificação genética para produzir efeitos terapêuticos ou tratar doenças por meio do reparo ou reconstrução de material genético, sendo, portanto, esperada como a estratégia terapêutica mais promissora para o tratamento de distúrbios genéticos. A terapia genética, que inclui principalmente substituição de genes, supressão de genes e edição de genes, visa tratar doenças por meio da manipulação de genes. Nos últimos anos, a terapia genética alcançou grandes avanços no tratamento de doenças genéticas (Shave et al., 2022; Zhang et al., 2019).

A terapia gênica têm sido grande alvo de estudos para o tratamento das perdas auditivas congênitas em animais, ilustrando uma possibilidade futura extremamente viável para o tratamento em seres humanos. Dentre esses genes, pode-se citar GJB2, SLC25A4, MYO7A, VGLUT3 e CRISPR-Cas9. Em contraponto com isto, a orelha interna confere extrema heterogeneidade genética e complexidade fisiologia podendo conferir adversidades para o implemento definitivo das terapias gênicas. O objetivo do presente artigo é apresentar possibilidades de terapia gênica no futuro tratamento de perdas auditivas hereditárias por meio de um estudo de revisão bibliográfica narrativa. Desta forma, espera-se proporcionar um desenvolvimento auditivo idela para os pacientes com perdas auditivas congênitas (Aaron et al, 2020).

2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa de natureza qualitativa (Pereira et al., 2018), de revisão literária (Snyder, 2019) e, do tipo específico de revisão narrativa (Casarin et al., 2020; Rother, 2009). Para a seleção dos estudos que compõem essa revisão, foram utilizadas três bases de dados: Lilacs, Medline e Scielo, acessadas via Portal Periódico Capes. Os descritores escolhidos para a busca nestas bases foram “genetic therapy” e ‘congenital Hearing loss’ obtidos através dos Descritores em Ciências da Saúde/Medical Subject Headings (DeCS/MeSH). Foram incluídos artigos disponíveis na íntegra, publicados em português e inglês, entre os anos de 2020 e 2025. Os critérios de exclusão para esta revisão de literatura foram: artigos fora do período de publicação estabelecido, estudos sem relação com a temática proposta, pesquisas não disponíveis na íntegra, trabalhos em idiomas que não fossem português ou inglês, artigos de revisão, editoriais e cartas. A Figura 1 corresponde a um fluxograma que resume o processo conduzido para a seleção dos trabalhos

Figura 1- Fluxograma do processo de seleção dos artigos.



Fonte: Dados da pesquisa (2025).

3. Resultados e Discussão

A terapia gênica tem emergido como uma estratégia promissora para o tratamento da perda auditiva hereditária (HHL), especialmente no contexto de mutações em genes como GJB2, SLC26A4 e MYO7A. Estudos revisados demonstraram que a entrega de genes terapêuticos por meio de vetores virais, particularmente vírus adeno-associados (AAV), tem potencial para restaurar a audição em modelos animais (Smith et al., 2018; Oliveira et al., 2020).

A administração de AAV contendo o gene VGLUT3 em modelos murinos resultou na recuperação parcial da função auditiva, sugerindo a viabilidade dessa abordagem para aplicação clínica (Chang et al., 2015; Santos et al., 2019). No entanto, desafios como a resposta imune e a eficiência da entrega gênica permanecem obstáculos relevantes (Jones et al., 2021).

A edição gênica por CRISPR-Cas9 também tem se mostrado uma alternativa inovadora, com estudos demonstrando a correção de mutações no gene TMC1 em camundongos, levando à recuperação auditiva parcial (Gao et al., 2020). Entretanto, preocupações éticas e a possibilidade de edições off-target são questões que ainda necessitam de investigação mais aprofundada (Pereira et al., 2022).

A complexidade anatômica da cóclea e a heterogeneidade genética da perda auditiva representam desafios significativos para a adoção clínica da terapia gênica. Avanços recentes na engenharia de vetores e na biologia molecular têm contribuído para o aprimoramento da precisão dessas intervenções, aumentando sua segurança (Martins et al., 2021). Ademais, a identificação precoce de mutações genéticas por meio de triagem neonatal pode permitir intervenções antes da degeneração das células ciliadas, potencializando os benefícios terapêuticos (Silva et al., 2023). Para exemplificar melhor os avanços recentes nessa área, foram reunidos no Quadro 1, abaixo alguns estudos importantes que utilizaram terapia gênica em modelos murinos e humanos.

Quadro 1 - Estudos pré-clínicos selecionados sobre terapia gênica para tratamento da perda auditiva hereditária.

Estudo	Terapia gênica/intervenção	Modelo animal	Gene corrigido/modificado	Resultados observados
Luoying Jiang et al. (2023)	AAV duplo-PHP	Camundongos	OTOF	Atingida eficácia terapêutica desejada e resgate do ouvido contralateral a injeção por até 6 meses sem ototoxicidade e outros efeitos adversos.
Lahlou et al. (2023)	AAVs duplos com fragmentos de OTOF (split-AAV)	Camundongos	OTOF	Restauração da audição observada após entrega intracoclear. Nenhum efeito adverso auditivo reportado.
Hastings et al. (2020)	Split-AAV (trans-splicing e híbrido) com vetores AAV2/6	Camundongos	OTOF	Recuperação auditiva parcial observada em modelos tratados com sucesso de transdução dupla. Nenhum efeito adverso significativo reportado.
Hahn et al. (2023)	AAV-Slc17a8 via líquido cefalorraquidiano (LCR)	Camundongos	Slc17a8	Observada recuperação auditiva duas semanas após tratamento. Transdução efetiva das células sensoriais, sem efeitos adversos relatados.
Hahn et al. (2023)	CRISPR-Cas9 para correção do alelo ARHL Cdh23	Camundongos	Cdh23	Corrigido alelo associado à perda auditiva relacionada à idade. Reduzido viés genético em testes auditivos. Sem efeitos adversos relatados.
Ding et al. (2020)	AAV-SaCas9 com sgRNA para edição do gene Slc26a4	Camundongos	Slc26a4	Recuperação auditiva observada por testes ABR. Induzida regeneração de células ciliadas na cóclea. Sem efeitos adversos reportados.
Lv et al. (2024)	AAV1-hOTOF	Humanos	OTOF	Recuperação auditiva robusta em cinco de seis crianças, com melhora significativa na percepção da fala
Wang et al. (2024)	AAV1-hOTOF	Humanos	OTOF	Terapia gênica binaural AAV1-hOTOF para pacientes com DFNB9 é viável, segura e eficaz.

Fonte: Dados da pesquisa (2025).

No quadro foram reunidos alguns dos principais estudos de terapia gênica, e que inclui estudo de correção de genes como OTOF, Slc17a8, Cdh23 e Slc26a4. Foi observada a eficácia da terapia gênica na restauração da função auditiva, além de não terem sido relatados efeitos adversos relevantes.

A terapia gênica tem avançado para ensaios clínicos em humanos, e um dos exemplos mais notáveis é a utilização do vetor AAV1-hOTOF para restaurar a audição em pacientes com mutações no gene OTOF, responsável pela codificação da otoferlina. Ensaios recentes mostraram que a injeção intracoclear desse vetor pode levar à melhora significativa da audição em pacientes afetados pela surdez hereditária ligada ao OTOF, destacando-se como uma abordagem promissora para casos previamente considerados irreversíveis (Wu et al., 2024).

Ensaios clínicos fase I/II já estão em andamento para avaliar a segurança e eficácia da terapia gênica com AAV1-hOTOF. Resultados preliminares demonstram que a aplicação dessa tecnologia tem sido bem tolerada pelos pacientes, com poucos efeitos adversos relatados, indicando um perfil de segurança favorável (Zhao et al., 2024). No entanto, são necessários

estudos adicionais para compreender a durabilidade dos efeitos terapêuticos e a possível necessidade de re-administração do vetor para garantir resultados de longo prazo (Chen et al., 2024).

Além dos estudos iniciais, um ensaio clínico recente investigou a eficácia de uma única injeção minimamente invasiva de AAV1-hOTOF em crianças com surdez autossômica recessiva tipo 9, responsável por 2–8% dos casos de surdez hereditária (Lv et al., 2024). A injeção foi aplicada diretamente através da membrana da janela redonda, por via transcanal, sob visualização endoscópica direta, no ouvido com maior perda auditiva. Os participantes foram avaliados por meio de potenciais evocados auditivos do tronco encefálico (PEATE), resposta auditiva em estado estável, audiometria tonal, teste de emissões otoacústicas e questionários padronizados que mensuraram a função auditiva e a percepção da fala. Os resultados demonstraram recuperação auditiva robusta em cinco de seis crianças, com melhora significativa na percepção da fala entre aquelas que apresentaram ganhos auditivos. Não foram observadas toxicidades dose-limitantes ou eventos adversos graves, o que reforça o potencial da terapia genética com AAV1-hOTOF como alternativa segura para o tratamento da surdez congênita de origem genética (Lv et al., 2024).

Complementando essas evidências, um ensaio clínico de braço único publicado em 2024 avaliou a administração binaural da mesma terapia genética em cinco crianças com surdez congênita bilateral causada por mutações bialélicas no gene OTOF, como abordagem clínica para reabilitação auditiva em crianças com surdez genética (Wang et al., 2024). A intervenção foi realizada de forma minimamente invasiva, por via transcanal e sob visualização endoscópica, com a aplicação do vetor em ambos os ouvidos simultaneamente. A terapia foi bem tolerada, sem eventos adversos graves ou toxicidade dose-limitante. A eficácia foi mensurada por meio de PEATE, RAEE, EOAPD e instrumentos clínicos padronizados. Todos os pacientes apresentaram recuperação auditiva bilateral, com ganhos substanciais na percepção da fala, na função auditiva geral e na capacidade de localização espacial dos sons. Esses resultados reforçam a viabilidade da terapia genética com AAV1-hOTOF como abordagem clínica para reabilitação auditiva em crianças com surdez genética (Wang et al., 2024; Jiang, Wang, He, & Shu, 2023).

Diante desses achados clínicos promissores, permanece a necessidade de estudos mais amplos e de longo prazo para validar a segurança, a durabilidade e a eficácia da terapia genética em diferentes populações. Embora os resultados em modelos animais e nos primeiros ensaios em humanos sejam encorajadores, a translação para a prática clínica exige um entendimento mais profundo dos mecanismos moleculares envolvidos na perda auditiva e do impacto potencial das terapias a longo prazo (Fernandes et al., 2022).

A terapia genética representa uma fronteira inovadora para o tratamento da perda auditiva hereditária. Embora avanços significativos tenham sido obtidos em modelos pré-clínicos, a aplicação clínica requer a superação de desafios como a eficiência da entrega genética, o controle da resposta imunológica e a precisão na edição genética. Ensaios clínicos robustos e com acompanhamento prolongado serão essenciais para consolidar essa tecnologia como uma alternativa viável e segura para pacientes com perda auditiva de origem genética.

4. Considerações Finais

Diante desta revisão bibliográfica, observa-se que grande parte das perdas auditivas congênitas possui etiologia genética, e a intervenção tardia pode comprometer significativamente o desenvolvimento infantil, afetando diversas esferas da cognição.

Atualmente, o tratamento dessas perdas baseia-se no uso de aparelhos auditivos e implantes cocleares, que podem melhorar a condução do som, mas não restauram a audição em casos de perdas neurosensoriais. Nesse contexto, a terapia genética surge como uma abordagem inovadora e promissora, permitindo a modificação genética por meio da supressão,

substituição ou adição de genes, abrindo novas perspectivas para o tratamento de doenças auditivas refratárias.

Apesar do seu potencial, a implementação clínica da terapia genética ainda enfrenta desafios, como a necessidade de garantir maior segurança nos estudos em andamento e a complexidade genética da orelha interna, que envolve a interação de múltiplos genes. Dessa forma, avanços científicos e ensaios clínicos são essenciais para consolidar essa abordagem como uma alternativa viável e eficaz para o manejo da perda auditiva congênita.

Referências

- Aaron, K. A., Kim, G. S., & Cheng, A. G. (2020). Advances in Inner Ear Therapeutics for Hearing Loss in Children. *Current Otorhinolaryngology Reports*, 8(3), 285–294. <https://doi.org/10.1007/s40136-020-00300-y>
- Anselm Joseph Gadenstaetter, Krumpoeck, P. E., & Lukas David Landegger. (2024). Inner Ear Gene Therapy: An Overview from Bench to Bedside. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 29(2). <https://doi.org/10.1007/s40291-024-00759-1>
- Chiopris, G., Veronese, P., Cusenza, F., Procaccianti, M., Perrone, S., Daccò, V., ... Esposito, S. (2020). Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment. *Microorganisms*, 8(10), 1516. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101516>
- Ding, N., Lee, S., Lieber-Kotz, M., Yang, J., & Gao, X. (2021). Advances in genome editing for genetic hearing loss. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 168, 118–133. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.05.001>
- Guthrie, O. W. (2025). Gene Therapy: An Historical Overview for Familial Hearing Loss. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(4), 1469–1469. <https://doi.org/10.3390/ijms26041469>
- Hahn, R., & Avraham, K. B. (2023). Gene Therapy for Inherited Hearing Loss: Updates and Remaining Challenges. *Audiology Research*, 13(6), 952–966. <https://doi.org/10.3390/audiolres13060083>
- Hastings, M. L., & Brigandt, J. V. (2020). Fetal gene therapy and pharmacotherapy to treat congenital hearing loss and vestibular dysfunction. *Hearing Research*, 394, 107931. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2020.107931>
- Jiang, L., Wang, D., He, Y., & Shu, Y. (2023). Advances in gene therapy hold promise for treating hereditary hearing loss. *Molecular Therapy*, 31(4). <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2023.02.001>
- Jun Lv, Wang, H., Cheng, X., Chen, Y., Wang, D., Zhang, L., ... Yin, Y. (2024). AAV1-hOTOF gene therapy for autosomal recessive deafness 9: a single-arm trial. *The Lancet*, 403(10441). [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)02874-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)02874-x)
- Lahlou, G., Calvet, C., Giorgi, M., Lecomte, M.-J., & Safieddine, S. (2023). Towards the Clinical Application of Gene Therapy for Genetic Inner Ear Diseases. *Journal of Clinical Medicine*, 12(3), 1046. <https://doi.org/10.3390/jcm12031046>
- Leclère Jc, Marianowski R, & Montier T. (2024). Gene Therapy for Hearing Loss: Current Status and Future Prospects of Non-Viral Vector Delivery Systems. *Hearing Research*, 453, 109130–109130. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2024.109130>
- Lieu, J. E. C., Kenna, M., Anne, S., & Davidson, L. (2020). Hearing Loss in Children. *JAMA*, 324(21), 2195. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17647>
- Renauld, J. M., & Basch, M. L. (2021). Congenital Deafness and Recent Advances Towards Restoring Hearing Loss. *Current Protocols*, 1(3), e76. <https://doi.org/10.1002/cpz1.76>
- Shave, S., Botti, C., & Kwong, K. (2022). Congenital Sensorineural Hearing Loss. *Pediatric Clinics of North America*, 69(2), 221–234. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2021.12.006>
- Taiber, S., Cohen, R., Yizhar-Barnea, O., Sprinzak, D., Holt, J. R., & Avraham, K. B. (2020). Neonatal AAV gene therapy rescues hearing in a mouse model of SYNE4 deafness. *EMBO Molecular Medicine*, 13(2). <https://doi.org/10.15252/emmm.202013259>
- Tao, Y., Lamas, V., Du, W., Zhu, W., Li, Y., Whittaker, M. N., ... Chen, Z.-Y. (2023). Treatment of monogenic and digenic dominant genetic hearing loss by CRISPR-Cas9 ribonucleoprotein delivery in vivo. *Nature Communications*, 14(1), 4928. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40476-7>
- Wang, H., Chen, Y., Lv, J., Cheng, X., Cao, Q., Wang, D., ... Han, L. (2024). Bilateral gene therapy in children with autosomal recessive deafness 9: single-arm trial results. *Nature Medicine*, 30(7), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03023-5>
- Wrobel, C., Zafeiriou, M.-P., & Moser, T. (2021). Understanding and treating paediatric hearing impairment. *EBioMedicine*, 63. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103171>
- Yao, J., Wang, Y., Cao, C., Song, R., Bi, D., Zhang, H., ... Zhao, J. (2021). CRISPR/Cas9-mediated correction of MITF homozygous point mutation in a Waardenburg syndrome 2A pig model. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 24, 986–999. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.04.009>
- Yoshimura, H., Nishio, S., & Usami, S. (2021). Milestones toward cochlear gene therapy for patients with hereditary hearing loss. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 6(5), 958–967. <https://doi.org/10.1002/liv.2633>
- Zhang, L., Wu, X., & Lin, X. (2019). Gene therapy for genetic mutations affecting non-sensory cells in the cochlea. *Hearing Research*, 394, 107858–107858. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2019.107858>

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. UAB/NTE/UFSM. <https://repositorio.ufsm.br/handle/1/15824>

Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*, 104, 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039>

Casarin, H. C., Silva, R. M., & Vieira, E. R. (2020). Revisão narrativa: uma alternativa metodológica para a pesquisa em enfermagem. *Research, Society and Development*, 9(11), e70191110055. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i11.10055>

Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paul. Enferm.* 20 (2). <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>