

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DISTÚRBIOS DA
COMUNICAÇÃO HUMANA**

Audição periférica e central de frentistas

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Lenita da Silva Quevedo

Santa Maria, RS, Brasil

2011

Audição periférica e central de frentistas

Lenita da Silva Quevedo

Dissertação que será apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Distúrbios da Comunicação Humana, Área de Concentração: Audição e Equilíbrio, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM,RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Distúrbios da Comunicação Humana.**

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Tania Tochetto

Santa Maria, RS, Brasil

2011

Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Distúrbios da Comunicação Humana

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado

Audição periférica e central de frentistas

elaborada por
Lenita da Silva Quevedo

como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Distúrbios da Comunicação Humana

COMISSÃO EXAMINADORA:

Tania Maria Tochetto, Dr^a.
(Presidente/Orientador)

Angela Garcia Rossi, Dr^a. (UFSM)

Lilian Seligman, Dr^a. (UFSM)

Santa Maria, 28 de outubro de 2011.

*Aos meus queridos pais, Leny e Lauro, pelo amor,
pela compreensão e por não medirem esforços
ao me apoiar, em todas as etapas da minha vida.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por mais essa oportunidade de aprendizado e crescimento pessoal e intelectual. E por ter a certeza de que estava sempre sendo iluminada e protegida.

Aos meus pais, Lauro e Leny, que com amor e cuidado sempre me guiaram para o melhor. Amo vocês!

Às minhas irmãs que tanto amo, Miguelina e Laurita, que foram fundamentais, me apoiando e incentivando quando mais precisei, me dando forças e coragem para nunca desistir.

Aos meus amados irmãos, Miguel, Lairto e Milton, que cada um a sua maneira, me auxiliaram e, sempre estiveram presentes, me dando a certeza de que eu poderia contar com eles.

À minha querida orientadora Prof^a Tania Tochetto, que foi fundamental na realização deste trabalho, que me recebeu como uma “neta fonoaudiológica” e me tratou como tal, despertando em mim admiração e carinho especiais. Obrigada pelo carinho, pela confiança e pelo imenso conhecimento compartilhado.

Aos meus amigos Clair e Alysson, que foram dois anjos em Santa Maria, me ajudando em todos os momentos. Obrigada pela amizade, pelo incentivo constante e por sempre me receberem de braços abertos.

À minha professora de graduação, Márcia Machado, pela ajuda em vários momentos desta trajetória, pelo incentivo, pela disponibilidade sempre que precisei, pela confiança e pelos ensinamentos.

À minha professora de graduação, Carla Kieling, que de alguma maneira esteve presente durante a realização deste trabalho. Obrigada por sempre acreditar e confiar em mim.

À Fga. Márcia Siqueira, que foi minha parceira em todas as avaliações, com quem troquei conhecimentos, e pela qual tenho hoje um carinho especial.

À colega Juliana Feitosa, pela amizade e companheirismo, nos momentos bons e também nos difíceis.

Ao meu tio Hercílio, que me auxiliou com as correções do Português.

À Coordenadora do CEREST de Santa Maria, Carla Centurião, assim como toda a sua equipe, pela parceria na realização deste projeto.

À Prof^a Dr^a Angela Garcia Rossi e à Prof^a. Dr^a. Lilian Seligman, por terem aceito o convite para a banca avaliadora.

*“Queira!
Basta ser sincero
E desejar profundo
Você será capaz
De sacudir o mundo
Vai!
Tente outra vez!”*

(Raul Seixas / Marcelo Motta / Paulo Coelho)

RESUMO
Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação Distúrbios da Comunicação Humana
Universidade Federal de Santa Maria

Audição periférica e central de frentistas

AUTORA: LENITA DA SILVA QUEVEDO

ORIENTADORA: TANIA TOCHETTO

Data e Local da Defesa: Santa Maria, 28 de outubro de 2011.

O presente trabalho teve como objetivo avaliar o sistema auditivo periférico e central de frentistas. Trata-se de um estudo prospectivo, onde foram avaliados frentistas de três postos de gasolina da cidade de Santa Maria. Após a adequação dos critérios de inclusão, a amostra totalizou 24 sujeitos. Um grupo controle, composto por 24 sujeitos, foi utilizado para comparação dos resultados. Os exames aplicados foram: audiometria tonal liminar (ATL), imitanciometria, audiometria de altas frequências e potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEATE). A média de limiar na audiometria tonal liminar do grupo estudo foi superior a do grupo controle. O mesmo ocorreu com a média de limiar da audiometria de altas frequências, na faixa de 9 a 14kHz. Nas frequências de 16 a 20kHz, a ocorrência de respostas ausentes foi maior no grupo estudo em ambas as orelhas. Quando comparadas em relação ao tempo de exposição, as médias de limiares em altas frequências (9-14kHz) mostraram diferença estatisticamente ($p < 0,05$) significativa em todas as frequências (9-14kHz), quando comparados o grupo controle e o grupo estudo. Observou-se maior ausência de reflexos acústicos ipsi e contralateral no grupo estudo, na orelha direita. Na orelha esquerda, não houve diferença entre os grupos, quanto à ocorrência do reflexo ipsilateral. A ausência de reflexo contralateral foi maior no grupo estudo em todas as frequências testadas. No PEATE, houve alteração nas latências absolutas das ondas I e III e em todas as latências interpicos, na orelha direita. Na orelha esquerda houve alteração na latência absoluta de todas as ondas, e em todos os intervalos interpicos. A latência absoluta da onda III foi a que teve maior ocorrência de alteração, em ambas as orelhas. A diferença interaural da onda V mostrou alteração em 19% dos sujeitos. O grupo exposto a combustíveis há pelo menos três anos, apresentou alteração no intervalo interpico III-V da orelha direita e latência absoluta da onda V na orelha esquerda. No grupo exposto há mais de cinco anos, foram estatisticamente significantes o número

de sujeitos com alteração: no intervalo interpico I-V da orelha direita; na latência absoluta da onda I e no intervalo interpico III-V da orelha esquerda. Verificou-se que frentistas apresentaram alteração estatisticamente significativa nas médias de limiares auditivos nas frequências de 0,5 (p=0,004), 2 (p=0,001), 3 kHz (p=0,025), 9kHz (p=0,007) e 10 kHz (p=0,026). No PEATE, observou-se diferença estatisticamente significativa no intervalo interpico III-V da orelha direita (p=0,027) e na latência absoluta da onda V na orelha esquerda (p=0,0257), no grupo exposto por pelo menos três anos. No grupo exposto há mais de cinco anos foram estatisticamente significantes o número de sujeitos com alteração no intervalo interpico I-V da orelha direita (p=0,0173), na latência absoluta da onda I e no intervalo interpico III-V da orelha esquerda (p=0,0173).

Descritores: perda auditiva central; solventes; potenciais evocados auditivos; ototoxicidade.

ABSTRACT
Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação Distúrbios da Comunicação Humana
Universidade Federal de Santa Maria

Central and peripheral hearing of gas stations attendants

AUTORA: LENITA DA SILVA QUEVEDO

ORIENTADORA: TANIA TOCHETTO

Data e Local da Defesa: Santa Maria, 28 de outubro de 2011.

This work had as aim the evaluation of the central and peripheral hearing system of the subjects exposed to fuels. It was a prospective study, where attendants of three gas stations from Santa Maria were evaluated. After the adaptation to the inclusion criteria, the sample was composed of 24 subjects. A control group, of 24 was used in order to compare the results. The applied examinations were: Pure Tone Audiometry (PTA), Impedance Audiometry, research on acoustic reflexes, audiometry of high frequencies and the Auditory Brain Response (ABR). The average threshold of the study group was superior to the control group. The same occurred to the average threshold of the audiometry of high frequencies, in the range 9 to 14 kHz. In the frequencies from 16 to 20 kHz, the occurrence of absent responses was higher in the study group in both ears. When compare in relation to the time of exposition, the average thresholds in high frequencies (9-14kHz) had significant statistical difference ($p < 0.05$) in all the frequencies (9-14 kHz), when compared the control group to the study group. It was observed a greater absence of ipsilateral and contralateral acoustic reflexes in the right ear. In the left ear, there was no difference between the groups, concerning the occurrence of the ipsilateral reflex. The absence of contralateral reflex was bigger in the study group in all the teste frequencies. In the ABR, there was a change in the absolute latencies of Waves I and III and in all the interpeak latencies, in the right ear. In the left ear there was a change in the absolute latency of all the waves, and in all the interpeaks. The absolute latency of Wave III had greater occurrence of change, in both ears. The interaural difference of Wave V had a change in 19% of the subjects. The group exposed to fuels for at least three years demonstrated a change in the III-V interpeak of the right ear and in the absolute latency of Wave V in the left ear. In the group exposed for more than five years, the number of subjects with a change was statistical significant in: I-V interpeak of the right ear; absolute latency of Wave I and

interpeak III-V of the left ear. It was verified that the subjects exposed to fuels had a statistically significant change in the average hearing thresholds in the frequencies 0.5 kHz ($p=0.004$), 2 kHz ($p=0.001$), 3 kHz ($p=0.025$), 9 kHz ($p=0.007$) and 10 kHz ($p=0.026$). In the ABR, it was observed a significant statistical difference in the interpeak III-V of the right ear ($p=0.027$) and the absolute latency of Wave V in the left ear ($p=0.0257$), in the group exposed for at least three years. In the group exposed for more than five years it was statistically significant the number of subjects with change in the I-V interpeak of the right ear ($p=0.0173$), in the absolute latency of Wave I and in the III-V interpeak of the left ear ($p=0.0173$).

Descriptors: central hearing loss; solvents; Audiometry Brainstem Response; ototoxicity

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1 – Ocorrência de respostas para altas frequências, em ambas as orelhas, de acordo com o grupo.....	55
Tabela 2 – Ocorrência do reflexo acústico no modo ipsilateral na orelha direita, nas frequências de 1 e 2 kHz, segundo grupo.....	56
Tabela 3 – Ocorrência do reflexo acústico no modo contralateral na orelha direita nas frequências de 0,5, 1, 2 e 4kHz, segundo grupo.....	57
Tabela 4 – Ocorrência do reflexo acústico no modo ipsilateral na orelha esquerda.....	57
Tabela 5 – Ocorrência do reflexo acústico no modo contralateral na orelha esquerda.....	58

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO 1

- Figura 1** – Média de limiares da ATL do grupo estudo e grupo controle em ambas as orelhas, de acordo com a frequência..... **54**
- Figura 2** – Média de limiares da audiometria de altas frequências do grupo estudo e grupo controle em ambas as orelhas, de acordo com a frequência..... **55**

ARTIGO 2

- Figura 1** – Ocorrência de alteração nas latências absolutas das ondas I, III e V, na orelha direita..... **73**
- Figura 2** – Ocorrência de alteração das latências absolutas das ondas I, III e V, na orelha esquerda..... **74**
- Figura 3** – Ocorrência de alteração na diferença interaural da onda V..... **75**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATL – audiometria tonal liminar

SNC – sistema nervoso central

SNAC – sistema nervoso auditivo central

kHz – quilohertz

dBNA – decibel nível de audição

K⁺ - Potássio

NIOSH - *National Institute for Occupational Safety and Health*

CAS - *Chemical Abstracts Service*

ppm – partes por milhão

ms – milissegundos

TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido

CEREST – Centro de referência em saúde do trabalhador

CCE – células ciliadas externas

RM – ressonância magnética

LISTA DE ANEXOS E APÊNDICES

APÊNDICE 1	89
APÊNDICE 2	90
ANEXO 1	91
ANEXO 2	92

SUMÁRIO

RESUMO.....	08
ABSTRACT.....	10
LISTA DE TABELAS.....	12
LISTA DE FIGURAS.....	13
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	14
LISTA DE ANEXOS E APÊNDICES.....	15
1 INTRODUÇÃO.....	18
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	20
2.1. Ototoxicidade dos Solventes Orgânicos.....	20
2.1.1 Tolueno.....	23
2.1.2. Xileno.....	26
2.2 Ototoxicidade dos solventes: audiometria tonal liminar, audiometria de altas frequências e reflexo acústico.....	27
2.3 Ototoxicidade dos solventes: Reflexo acústico da orelha média.....	35
2.4 Ototoxicidade dos solventes: Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico.....	38
3 MATERIAL E MÉTODO.....	43
4 ARTIGO 1 – Condição auditiva de frentistas.....	46
Resumo.....	46
Abstract.....	47
Introdução.....	48
Material e Método.....	49
Resultados.....	51
Discussão.....	56
Conclusão.....	61
Referências Bibliográficas.....	61
5 ARTIGO 2 - Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico em frentistas.....	65

Resumo.....	65
Abstract.....	66
Introdução.....	67
Material e Método.....	68
Resultados.....	71
Discussão.....	74
Conclusão.....	77
Referências Bibliográficas.....	77
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	80
ANEXO 1.....	87
ANEXO 2.....	88
APÊNDICE 1.....	89
APÊNDICE 2.....	90

1. INTRODUÇÃO

As substâncias químicas são extraídas da natureza desde os primórdios da civilização, para os mais diversos fins. Esta utilização aumentou significativamente com a industrialização. Esta evolução, que trouxe avanços importantes, também teve impacto marcante no ambiente e na saúde da população em razão da poluição e da contaminação dela decorrentes (BRASIL, 2006). Foram registradas 52.868.122 substâncias orgânicas e inorgânicas, pelo *Chemical Abstracts Service* (CAS), até 26/03/2010. A cada dia, esse número é acrescido com aproximadamente 12.000 novas substâncias (CAS, 2010). A convivência com os agentes químicos nos dias atuais é, portanto, obrigatória e permanente (BRASIL, 2006).

Atualmente, a indústria química é o terceiro maior setor industrial no mundo e emprega aproximadamente 10 milhões de pessoas. É também uma das mais diversificadas, produzindo uma grande variedade de substâncias e produtos, desde substâncias químicas básicas para produção de pesticidas, solventes, aditivos e produtos farmacêuticos, até matérias-primas ou produtos acabados (BRASIL, 2006).

A gasolina é um solvente volátil, isto é, vaporiza-se à temperatura ambiente (PEDROZO e JESUS, 2008). Na sua composição estão hidrocarbonetos saturados (27-47%), hidrocarbonetos olefínicos (15 - 28%), hidrocarbonetos aromáticos (26 - 35%), álcool etílico anidrido combustível (13 - 25%) e benzeno (< 1 %) (PETROBRÁS, 2009). Deste grupo de componentes, alguns hidrocarbonetos aromáticos são potencialmente ototóxicos, como o tolueno, etilbenzeno e xilenos, denominados na literatura “grupo BTEX”.

Embora a exposição ao ruído seja o contribuinte mais significativo para a perda auditiva ocupacional, nos últimos 10 anos vários estudos têm apontado a exposição à solventes orgânicos ou aromáticos como significativa contribuição adicional às alterações auditivas ocupacionais. O conceito de perda auditiva induzida por solvente ainda não recebeu a devida atenção dos responsáveis por decretar regras ou orientações legais (*guidelines*), sendo então, raras as diretrizes para melhorar a prevenção auditiva de indivíduos expostos a solventes ou a solventes e ruído (CAMPO e MAGUIN, 2007).

Na presente pesquisa, a maior parte dos estudos utilizados na revisão de literatura foram os que avaliaram sujeitos expostos a solventes e ruído, de maneira concomitante. Porém, a particularidade do presente trabalho foi a exposição dos sujeitos apenas aos solventes, visto que o nível de pressão sonora nos ambientes ocupacionais estavam abaixo do limite máximo permitido.

A *American Conference of Industrial Hygienists* (ACGIH, 2007) recomenda audiogramas periódicos em locais onde possa haver exposição ao monóxido de carbono e ruído, chumbo, manganês, estireno, tolueno e xileno. Entretanto, a literatura destaca que a forma tradicional de investigação da perda auditiva ocupacional apenas por meio da audiometria tonal liminar (ATL), pode não ser suficiente ou adequada quando se estudam os efeitos da exposição a agentes químicos (MORATA e LMASTERS, 1995)

Em função de questões emergentes de pesquisas, o *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) recentemente identificou a necessidade de estabelecer recomendações de limites de exposição produtos químicos ototóxicos em conjunto com exposição a ruído (NIOSH, 2006 *apud* HOET e LISON, 2008). Na Diretiva Europeia (2003/10/EC *apud* CAMPO e MAGUIN, 2007), relativa às prescrições mínimas de segurança e sobre a exposição dos trabalhadores aos riscos devido aos agentes físicos (ruído), é especificado que o empregador deve dar atenção especial, ao proceder à avaliação de risco, a quaisquer efeitos sobre a saúde e segurança dos trabalhadores, resultantes de interações entre o ruído e substâncias ototóxicas e entre o ruído e as vibrações.

Os limites de exposição a solventes de forma isolada, provavelmente não são satisfatórios para a proteção da via auditiva quando a exposição envolve mistura de solventes (SLIWINSKA-KOWALSKA, 2007).

Sendo assim, este estudo teve como objetivo avaliar a via auditiva periférica e central de frentistas expostos a solventes orgânicos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2. 1 Ototoxicidade dos Solventes Orgânicos

Enquanto o ruído é considerado um fator físico de danos à cóclea, os compostos químicos podem lesar a cóclea, o aparelho vestibulo-coclear, o oitavo nervo craniano e o sistema nervoso central (SNC) (CAMPO *et al.*, 2009).

Agentes cocleotóxicos são substâncias químicas transportadas pelo sangue até a cóclea, as quais danificam as estruturas cocleares, incluindo as células ciliadas, as células produtoras de fluido na parede externa do ducto coclear (estria vascular) e o ponto de partida do nervo auditivo, as células do gânglio espiral. As células ciliadas da cóclea são os principais alvos dos agentes cocleotóxicos (CAMPO *et al.*, 2009).

As consequências da exposição a misturas de solventes ainda não são bem conhecidas. Entretanto, a exposição a um único agente de cada vez é extremamente raro, porque as pessoas que trabalham em ambientes ocupacionais são normalmente expostas a uma mistura de solventes (SULKOWSKI *et al.*, 2002).

Existem diversos estressores ambientais e organizacionais nos locais de trabalho, os quais podem representar riscos à saúde dos trabalhadores. A exposição simultânea a agentes físicos, químicos e biológicos, rotina diária de muitos trabalhadores, ocasiona o crescimento do número de acidentes e doenças nesses indivíduos. É frequente ocorrer, em ambientes de trabalho, exposições simultâneas ao ruído e produtos químicos. Pode-se considerar que a perda auditiva seja um possível efeito dessa exposição combinada. O ruído pode acarretar, entre outros efeitos, perda irreversível da audição. Sabe-se também que alguns produtos químicos têm grande poder de ototoxicidade. Ao se pensar em exposição combinada, deve-se verificar a possibilidade de interação sinérgica entre esses agentes (FIORINI, 2004).

A perda auditiva induzida pela ototoxicidade dos solventes, assim como a perda auditiva induzida por níveis de pressão sonora elevados (PAINPSE), caracteriza-se por uma queda dos limiares nas frequências altas. Este fato pode ter retardado o

reconhecimento de produtos químicos industriais como potencialmente nocivos à audição (MORATA *et al.*, 1997)

De acordo com MORATA *et al.*, (1993) o tempo necessário de exposição ocupacional a solventes para desenvolvimento da perda auditiva seria de dois a três anos, bem menor do que o tempo observado em relação ao ruído. Entretanto, JACOBSEN *et al.*, (1993), concluíram que seriam necessários cinco anos de exposição para que se observassem efeitos significativos dos solventes sobre a audição.

Pode-se destacar três grupos de produtos químicos presentes em ambientes ocupacionais e que têm poder de ototoxicidade: metais (arsênio, chumbo, cobalto, manganês e mercúrio), gases asfixiantes (cianido, nitrato de butila e monóxido de carbono) e solventes orgânicos (tolueno, xileno, estireno, dissulfeto de carbono, tricloroetileno, n-hexano e butanol). Além dos produtos químicos, o ruído também é um agente ototóxico que está presente nos ambientes de trabalho. Os dois riscos provocam quedas dos limiares na faixa de frequências altas. Há discussões em torno das ototoxinas, em relação à possibilidade de sua interação sinérgica quando administradas simultaneamente. O dano causado pela combinação de dois ou mais agentes pode exceder a simples soma dos danos de cada um isoladamente. Levando em conta essas razões, as perdas auditivas ocupacionais não podem ser atribuídas apenas à exposição ao ruído, uma vez que ele pode não ser o único agente de risco para a audição dos trabalhadores (FIORINI, 2004).

Tolueno e p-xileno, entre outros compostos, foram classificados como solventes com “boas evidências” de ototoxicidade, ou seja, foram confirmados como substâncias ototóxicas (CAMPO *et al.*, 2009).

Segundo CAMPO *et al.*, (1999) as diferentes características da perda auditiva induzida por estireno podem ser caracterizadas com precisão. Ao contrário dos aminoglicosídeos, cisplatina ou a maioria das drogas, a infiltração dos solventes dentro da cóclea é devido à contaminação do tecido ao invés de contaminação dos fluidos do ouvido interno. Para CAMPO e MAGUIN (2007) esse tipo de contaminação não surpreende, uma vez que os solventes aromáticos são miscíveis em tecidos ricos em lipídeos, porém, pouco solúveis em água.

A exposição a solventes provoca dano estrutural e funcional na cóclea, sendo que os efeitos ototóxicos desses solventes continuam após cessada a exposição. A via preferencial de intoxicação parece ser através do sangue da estria vascular ou

proeminência espiral difundida através do sulco externo (HODGKINSON e PRASHER, 2006). Embora o mecanismo de ação ainda não seja bem compreendido, hipóteses são analisadas pelos pesquisadores. As diferenças entre as concentrações do solvente nos órgãos alvo poderiam explicar as diferenças de sensibilidade, admitindo-se que o sulco externo é usado como rota de intoxicação principal até chegar ao órgão de Corti (CAMPO *et al.*, 1999). Além disso, há também uma diferença de sensibilidade entre as diversas regiões ao longo da membrana basilar (GAGNAIRE e LANGLAIS, 2005).

A diferença de vulnerabilidade entre as três fileiras de células ciliadas externas (CCE) depende da concentração do solvente (CAMPO *et al.*, 1997). Por causa da progressão do solvente através do órgão de Corti a partir do sistema vascular, a terceira fileira das CCE (a mais próxima da estria vascular) é logicamente mais vulnerável do que a segunda fileira, que é em si mais sensível do que a primeira (JOHNSON e CANLON, 1994; CAMPO *et al.*, 2001).

O processo cocleotóxico dos solventes pode ocorrer por uma alteração das células de sustentação, células de Deiters e células de Hensen, que podem afetar as concentrações iônicas de K^+ em torno de CCE, modificando a reabsorção deste. Na verdade, os distúrbios das células de sustentação podem gerar um excessivo acúmulo de K^+ nas CCE, o que causaria a intoxicação (SPICER e SCHULTE, 1996; SPICER e SCHULTE, 1998). Um outro cenário para esse processo seria a peroxidação lipídica das estruturas membranosas, levando a distúrbios graves da membrana citoplasmática das CCE (CAMPO e MAGUIN, 2007).

A extensão da área coclear a ser reparada ou recuperada após a exposição combinada de ruído e solvente é limitada, se comparada a extensão da recuperação após exposição isolada ao ruído (FECHTER *et al.*, 2007).

Por se ligar facilmente a tecidos lipídicos, além de cocleotóxicos, os solventes orgânicos causam efeitos neurotóxicos, uma vez que se ligam facilmente ao SNC. Os reflexos de proteção da orelha interna têm o seu centro nervoso localizado no tronco cerebral (LEE, 2006), podendo também sofrer influência da ação dos solventes.

A maioria dos solventes aromáticos podem imitar os efeitos dos antagonistas dos receptores colinérgicos, inibindo a ação dos reflexos acústicos do ouvido médio. Os efeitos anticolinérgicos dos solventes devem ser destacados, uma vez que

explicam, parcialmente, os efeitos sinérgicos de uma exposição simultânea a ruído e solventes, já observados em animais e humanos (CAMPO e LATAYE, 2007).

Ao inibir os receptores colinérgicos no tronco cerebral, os solventes aromáticos podem perturbar a função da via eferente e, assim, a função dos reflexos acústicos. Como resultado, no caso de exposição combinada a ruído e solventes, um maior nível de energia acústica pode penetrar na cóclea parcialmente desprotegida. Em suma, a exposição conjunta a solvente e ruído teria a mesma energia acústica, porém seria mais prejudicial pelo fato do solvente modificar as estruturas membranosas das CCE, tornando-os mais frágeis e vulneráveis e reduzir a função protetora desempenhada pela orelha média, permitindo a penetração de uma energia acústica mais intensa (CAMPO e MAGUIN, 2007).

CAMPO e MAGUIN (2007) e LATAYE, MAGUIN e CAMPO (2007) sugeriram que o tolueno e outros solventes aromáticos podem inibir os receptores de acetilcolina dos neurônios motores eferentes localizados perto do núcleo do nervo facial, os quais inervam o sistema muscular da orelha média. De acordo com LATAYE, MAGUIN e CAMPO (2007) não só os receptores de acetilcolina do sistema auditivo eferente foram afetados por solventes aromáticos. Os receptores de acetilcolina no trato olivococlear medial, que comandam o reflexo da orelha interna, também foram mostrados como sendo afetados por solventes aromáticos.

Efeitos adversos sobre a audição podem ser causados por diversos fatores, como os níveis de exposição ao ruído em trabalhos anteriores, características pessoais, história clínica, antecedentes de exposição a solventes e susceptibilidade individual a estes. Desse modo, é importante que tais fatores sejam levados em consideração quando se trata de perda auditiva em indivíduos expostos a solventes (HODGKINSON e PRASHER, 2006).

2.1.1 Tolueno

Aproximadamente 90% da composição do petróleo é uma mistura complexa de hidrocarbonetos, o restante é constituído por compostos orgânicos sulfurados, nitrogenados, oxigenados e organometálicos. A gasolina é constituída de uma mistura de hidrocarbonetos voláteis, onde componentes principais são cadeias

ramificadas de parafinas, cicloparafinas e compostos aromáticos, incluindo benzeno, tolueno, etilbenzeno e xileno (FINOTTI *et al.*, 2009).

O tolueno é um líquido incolor, volátil. Cerca de 40% do tolueno inalado é absorvido pelos pulmões. Nos primeiros 10-15 minutos de exposição, ocorre acelerada elevação na concentração sanguínea. Logo após, a absorção torna-se mais lenta até atingir o equilíbrio em torno de 25 minutos de exposição. Nesse momento, a absorção do tolueno corresponde a cerca de 40 a 60% da quantidade inalada e permanece praticamente constante ao longo da exposição (LARINI e SALGADO, 1997; LEITE, 2008).

A distribuição do tolueno no organismo ocorre pela corrente sanguínea, em três fases. A fase inicial corresponde à saída do solvente para os tecidos mais vascularizados; na segunda fase, ocorre a passagem do solvente para os tecidos moles; e, finalmente, a terceira fase corresponde à distribuição do tolueno para o tecido adiposo e medula óssea (LEITE, 2008).

A principal ação tóxica do tolueno ocorre no SNC, sendo o cerebelo a área mais afetada. O composto pode produzir danos neurológicos reversíveis ou irreversíveis, incluindo degeneração cerebelar e cortical, além de surdez, neuropatia periférica e atrofia ótica com evidência de disfunção do hipotálamo (LEITE, 2008).

Em um estudo com cobaias, onde foi demonstrada a ototoxicidade de oito solventes, estes foram classificados em ordem crescente com base histológica das perdas observadas. O tolueno ficou na terceira posição, demonstrando uma ototoxicidade intermediária. A região apical da cóclea foi poupada nos animais tratados com trans-b-metilestireno e tolueno, enquanto lesões foram observadas em dois dos oito animais tratados com p-xileno (GAGNAIRE e LANGLAIS, 2005). Houve lesões nas três fileiras de CCE. As perdas mais importantes foram observadas na terceira fileira e as menores perdas ocorreram na primeira fileira. Essas perdas ocorreram na área da cóclea sensível às frequências médias (10-25 kHz), onde o dano das CCE chegou, em média, a 90, 50 e 25% na terceira, segunda e primeira fileira, respectivamente (CAMPO *et al.*, 1997; CAMPO *et al.*, 1999; GAGNAIRE e LANGLAIS, 2005).

LIU, RAO e FECHTER (1997) demonstraram que a exposição do tolueno *in vitro* produz mudanças morfológicas nas CCE. Observou-se uma diminuição das CCE em função da exposição ao tolueno, sendo este efeito mais pronunciado entre as células da metade do ápice da cóclea. Esta diminuição das células começou 15

minutos após o início da exposição, atingindo um platô aos 55 minutos seguintes. O comprimento das células atingiu 65% do seu tamanho inicial. Em contraste, as células basais, ou de alta-frequência, perderam cerca de 15% do seu comprimento inicial depois de 60 minutos de exposição. Os resultados do estudo indicam que as características intrínsecas das CCE contribuem significativamente para o comprometimento do sítio ototóxico *in vitro* observado para o tolueno.

Foi pesquisada a rota da intoxicação pela qual o solvente alcança a cóclea (contaminação do fluído *versus* intoxicação do tecido). Foram utilizados tolueno, 1750 ppm (partes por milhão) e estireno, 1750 ppm, em ratos adultos, por 10 horas (6 consecutivas e 4 no dia seguinte). O fluído cerebrospinal, sangue, tecido cerebral, nervos auditivos, fluídos do ouvido interno e cóclea foram analisados para tolueno e estireno, utilizando cromatografia para gás, focando principalmente o cerebelo e regiões da ponte. A concentração de solventes encontrada no cérebro era maior do que a encontrada no sangue (CAMPO *et al.*, 1999).

É provável que a lesão do órgão de Corti por solvente seja diferente da causada por antibióticos. A rota de intoxicação ocorrida nas cobaias do estudo de CAMPO *et al.*, (1997), mostra que o tolueno não atingiu o órgão de Corti através dos fluidos do ouvido interno, pois os solventes são dificilmente encontrados nestes. Os autores sugerem duas rotas prováveis de intoxicação na deficiência auditiva induzida por solventes aromáticos. Na primeira, os solventes seriam disseminados do oitavo nervo para as células ciliadas, porque a concentração de solventes encontrada no nervo foi maior do que no sangue. No entanto, é difícil explicar o padrão patológico do dano do órgão de Corti pelos solventes. As células ciliadas internas (CCI) seriam tanto ou mais danificadas do que as CCE de acordo com este modelo (CAMPO *et al.*, 1999), o que se torna contraditório uma vez que as CCE são mais sensíveis ao tolueno do que as CCI (CAMPO *et al.*, 1997). Na segunda rota de intoxicação os solventes seriam transportados pelo sangue que vem da estria vascular ou da proeminência espiral, se difundiriam sobre o sulco externo pelo conteúdo rico em lipídio das membranas e alcançariam as células de Hensen, também ricas em lipídios. As células de Hensen estão em conexão com as células de Deiter, que estão localizadas sob as CCE. O sulco externo pode ser a rota preferencial pela qual os solventes atingem o órgão de Corti. Em suma, os danos induzidos por solventes não seriam causados pela contaminação do fluído, mas por uma intoxicação do tecido que envolve o sulco externo, em vez do nervo auditivo

(CAMPO *et al.*, 1999). As células de Hensen deve ser considerado como o primeiro tecido de suporte prejudicado pelos solventes, enquanto a CCE como o primeiro tecido sensorial lesado no interior do órgão de Corti (CAMPO e MAGUIN, 2007).

2.1.2 Xileno

Quando a disfunção auditiva causada pelo tolueno foi identificada, pesquisadores passaram a examinar outros solventes que poderiam ser ototóxicos. O xileno e o estireno foram escolhidos pela sua similaridade estrutural com o tolueno (MELLO e WAISMANN, 2004).

O xileno pode ser absorvido por via cutânea e pulmonar, sendo a segunda a mais importante sob o ponto de vista ocupacional. A absorção pulmonar é intensa, inicialmente, e leva a um rápido equilíbrio na concentração sanguínea. A absorção pela pele íntegra é menos significativa do que a pulmonar. Da fração absorvida, mais de 90% será biotransformado no organismo, principalmente no fígado (LEITE, 2008).

As principais ações tóxicas dos xilenos são as ações irritantes de pele e mucosa e depressora do SNC (LARINI e SALGADO, 1997; LEITE, 2008). Os sintomas observados na intoxicação crônica são cefaléia, fadiga, sonolência, vertigem, confusão mental, dispnéia, náuseas, vômitos, desconforto epigástrico, conjuntivite e hemorragias nasais (LEITE, 2008). Exposições intensas podem produzir colapso e coma (LARINI e SALGADO, 1997). A exposição prolongada ou repetida ao xileno pode levar a efeitos sobre o SNC, tonturas e falta de coordenação muscular (HODGKINSON e PRASHER, 2006).

GAGNAIRE e LANGLAIS (2005) demonstraram a ototoxicidade de oito solventes, os quais foram classificados em ordem crescente com base na histologia das perdas observadas. O p-xileno ficou na quarta posição, demonstrando uma ototoxicidade intermediária. Os pesquisadores observaram que a parte basal da cóclea não foi afetada nas cobaias que receberam p-xileno.

Ratos expostos à mistura de xileno e estireno evidenciaram significativa perda auditiva. Tais solventes parecem ser potencialmente mais ototóxicos que o tolueno (MORATA, 1994).

Há evidências de que a perda auditiva possa ser uma manifestação precoce de intoxicação. MELLO e WAISMANN (2004) ressaltam que um composto neuroototóxico pode lesar não só o componente periférico da audição, mas também o componente central. Portanto, o conhecimento de que esses produtos químicos podem afetar a audição seria mais um argumento para fortalecer a luta pela melhoria das condições de trabalho, o que deveria ser o objetivo maior de quem trabalha nesta área.

2.2 Ototoxicidade dos solventes: audiometria tonal liminar, audiometria de altas frequências e reflexo acústico

Muitos solventes têm um impacto além da cóclea, ou seja, ao nervo auditivo e/ou ao o córtex auditivo. O teste padrão ouro para avaliar a audição é a ATL. Entretanto, o resultado deste exame pode subestimar o impacto do efeito combinado do ruído e de agentes ototóxicos (TOPILLA, 2010).

A audiometria de altas frequências é um exame importante na avaliação da perda auditiva ocupacional. Entretanto, FUENTE (2009) destaca que limiares de audiometria de altas frequências parecem ser diferentes de uma pessoa para outra, mesmo que estas tenham limiares auditivos normais. Desse modo, para estudar a utilidade da audiometria de altas frequências na identificação precoce da perda auditiva induzida por solvente, devem ser estudadas, além das diferenças inter-sujeitos, as diferenças intra-sujeitos.

Na avaliação do sistema auditivo, o uso de exames convencionais pode não ser suficiente para obter-se um diagnóstico completo sobre a saúde auditiva do trabalhador. O emprego de outros testes audiológicos são importantes para complementar informações sobre o topodiagnóstico da lesão (BRASIL, 2006).

CARDOSO *et al.*, (2004) avaliaram 63 trabalhadores expostos a ruído e solventes orgânicos (tolueno, xileno, tricloetileno, estireno), com idade entre 19 e 43 anos. O tempo de serviço dos trabalhadores variou de 6 meses a 25 anos. Todos os participantes apresentaram curvas timpanométricas do tipo A e limiares auditivos dentro do padrão da normalidade (média dos limiares de 500, 1000 e 2000 Hz). No entanto, 39 sujeitos apresentaram rebaixamento em uma ou mais frequências altas

uni ou bilateralmente, o que corresponde a 63%. As alterações ocorreram bilateralmente em 59% dos participantes. Verificou-se que a frequência de 6000 Hz foi a mais atingida, tanto para a orelha direita quanto para a orelha esquerda.

Em um projeto realizado pelo Centro de Referência em Saúde do Trabalhador (CEREST) de Campinas/SP, com frentistas expostos a solventes, foi realizada uma etapa de acolhimento desses trabalhadores, onde fez-se uma consulta médica (exames, retorno e acompanhamento) e uma avaliação fonoaudiológica, composta por ATL, pesquisa do reflexo acústico e avaliação do processamento auditivo. Dos 59 trabalhadores avaliados, 27% apresentaram resultados alterados na audiometria (CEREST, 2009).

Uma investigação sobre o risco de perda auditiva em trabalhadores de uma fábrica de material adesivo em Taiwan, contou com 226 indivíduos, divididos em três setores, sendo 60 não expostos a ruído ou solventes, 58 expostos ao ruído e 58 expostos a tolueno e ruído. Os sujeitos passaram por uma anamnese e ATL (0,5 – 6kHz). Os maiores limiares observados, tanto em altas quanto em baixas frequências, foi no grupo exposto ao ruído e ao tolueno e no grupo exposto somente ao ruído, sendo as frequências de 4 e 6kHz as mais afetadas. Entretanto, houve prevalência da perda auditiva no grupo exposto a tolueno e ruído (86,2%) (CHANG *et al.*, 2006).

NIKLISSON *et al.*, (1998) estudaram a audição de 60 trabalhadores com suspeita de encefalopatia tóxica crônica induzida por solventes e os compararam com um grupo de 18 trabalhadores não expostos a ruído ou solventes. A bateria de testes audiológicos compreendeu ATL, índice de reconhecimento de fala com monossílabos e audiometria de respostas corticais. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em relação ao traçado audiométrico e aos testes de reconhecimento de fala com monossílabos.

MORATA *et al.*, (1997) realizaram uma pesquisa com 124 sujeitos do sexo masculino (média etária 33,8), trabalhadores de uma empresa de rotogravura, expostos a diferentes níveis de ruído e uma mistura de solventes orgânicos, composta predominantemente por tolueno, etanol e acetato de etila. Os testes utilizados foram ATL e imitanciometria. Perda auditiva neurossensorial em altas frequências (3 a 6kHz) foi observada em 49,2% dos indivíduos do grupo estudo. Verificou-se que a exposição simultânea a ruído e solventes estava associada à

elevada prevalência de perda auditiva em altas frequências, apesar das exposições a cada agente encontrarem-se dentro dos limites permitidos.

Indivíduos de uma fábrica de móveis, com idades entre 18 e 55 anos de idade, expostos ocupacionalmente a mistura de solventes, foram selecionados para avaliação audiológica básica e avaliação do processamento auditivo, totalizando uma amostra de 10 sujeitos. Um grupo controle serviu para comparação dos parâmetros de normalidade. Não foi observada diferença estatisticamente significativa nos limiares da ATL. Considerando que audiogramas podem não sugerir uma perda auditiva perceptível em indivíduos expostos a solventes, estes indivíduos, todavia, apresentaram dificuldades significativas com a compreensão da fala (FUENTE *et al.*, 2006).

FUENTE (2008) realizou um estudo transversal, com trabalhadores de uma fábrica de tintas, expostos a solventes. O grupo estudo era composto de 100 trabalhadores expostos a solventes e o grupo controle por 100 trabalhadores não expostos. Os sujeitos do grupo estudo tinham entre 20 e 55 anos de idade, com pelo menos dois anos de trabalho na fábrica. O audiograma dos sujeitos era considerado alterado quando pelo menos uma frequência apresentava limiar ≥ 30 dB, em uma ou ambas as orelhas. Dos sujeitos expostos, 41% (n = 41) apresentaram audiogramas anormais. Destes 41%, apenas 12,2% (n = 5) apresentaram audiograma anormal unilateral. Já no grupo controle, apenas 19% dos sujeitos apresentaram audiogramas alterados. A média dos limiares da ATL da orelha direita foram maiores no grupo estudo do que no grupo controle, exceto na frequência de 250 e 6000Hz, onde a média dos limiares foi igual. O mesmo ocorreu na OE, porém a média de limiares foi igual apenas na frequência de 250Hz.

BERNARDI (2007) realizou um estudo transversal com 136 trabalhadores do sexo masculino de uma indústria gráfica, com idades entre 21 e 49 anos, e com diferentes padrões de exposição: simultaneamente a ruído e solventes (n=90); somente a ruído (n=24); somente a n-hexano (n=10); sem exposição a ruído e solventes (n=12). A audição dos trabalhadores foi avaliada por meio de ATL e potencial evocado auditivo de longa latência P300. A prevalência de perdas auditivas encontrada no grupo de indivíduos expostos simultaneamente a ruído e solventes (23,3%) foi consideravelmente maior que nos outros dois grupos de trabalhadores: não expostos a ruído nem a solventes (8,0%), e expostos somente a

ruído (12,5%). Os trabalhadores expostos somente a solventes apresentaram prevalência de perdas auditivas semelhante ao grupo exposto simultaneamente a ruído e solventes (20,0%). Constatou-se maior ocorrência de perdas auditivas bilaterais.

No estudo de SASS-KORTSAK *et al.*, (1995) foi examinada a relação entre deficiência auditiva, idade e exposição ao ruído (87,2 dB) e estireno (média geométrica: 23,0 ppm). Os limiares auditivos foram avaliados em 299 trabalhadores, por meio da ATL. Nenhuma relação consistente foi encontrada com o ruído ou a exposição cumulativa de estireno e os limiares auditivos. Idade, contudo, foi positivamente correlacionada com a perda auditiva. A idade pode ser um problema nos estudos sobre deficiência auditiva ocupacional estimada por meio de audiometria convencional. O tratamento do fator idade na análise deve ser recomendado em alguns casos em que a exposição a solventes orgânicos e ruído esteja dentro dos limites de exposição ocupacional (MORIOKA *et al.*, 2000).

Os efeitos da exposição combinada a ruído e tolueno na audição foram estudados em uma indústria gráfica e uma fábrica de tintas. ATL e imitanciometria foram realizados em quatro grupos de trabalhadores. O risco relativo ajustado foi 4 vezes maior para o grupo exposto a ruído (n=50), 11 vezes maior para o grupo exposto a ruído e tolueno (n=51) e 5 vezes maior para a mistura de solventes quando comparados ao grupo de não expostos (n=50). Além do efeito de interação entre ruído e tolueno observado, os autores encontraram uma grande porcentagem de casos com declínio do reflexo, sugerindo um envolvimento da porção auditiva retrococlear. A prevalência de perda auditiva bilateral de alta frequência no grupo exposto simultaneamente a ruído e tolueno (53%) foi maior do que nos outros grupos (8% no grupo não exposto, 26% no grupo de ruído e 18% no grupo exposto a solventes). Este estudo reportou um aumento da prevalência de perda auditiva leve em altas frequências (4kHz, 6kHz e 8kHz) em trabalhadores do sexo masculino com exposição simultânea a níveis elevados de ruído e tolueno (100ppm) (MORATA *et al.*, 1993).

BOTELHO *et al.*, (2009) realizaram ATL em 155 metalúrgicos (18 - 50 anos) expostos a ruído (grupo I) e a ruído e produtos químicos (grupo II) por um período que variou de 3 a 20 anos. Os audiogramas dos dois grupos foram comparados, observando-se diferença significativa na proporção de perda auditiva ocupacional da orelha direita entre os grupos I (3,6%) e II (15,5%). Foi observada proporção de

perda auditiva ocupacional significativamente maior no grupo II (18,3%) em relação ao grupo I (6%). Com relação ao tempo médio de exposição aos agentes agressores, o grupo I esteve exposto por tempo significativamente maior. Os autores concluíram que o grupo II apresentou maior prevalência de perda auditiva ocupacional quando comparado ao grupo I, mesmo este último estando exposto ao agente agressor (ruído) por maior período.

A perda auditiva em frequências altas da ATL foi observada em 42% dos trabalhadores expostos a uma mistura de solventes. Em contrapartida, apenas 5% dos indivíduos do grupo controle apresentaram perda auditiva. Os limiares auditivos observados na ATL tiveram estreita relação entre os efeitos cumulativos da exposição aos solventes. Quanto maior a dose maior o limiar auditivo observado (SULKOWSKI *et al*, 2002).

Uma pesquisa avaliou a audição de 328 trabalhadores do gênero masculino, expostos a ruído e a mistura de solventes, dentre eles o tolueno e o xileno; trabalhadores expostos apenas ao ruído (85 a 101 dB); expostos a solventes e ruído; e grupo não exposto a nenhum agente nocivo. Os limiares auditivos bilaterais na faixa de frequência de 0,5-2 kHz foram calculados, assim como os limiares bilaterais da frequência mais afetada na faixa de frequência 3-8 kHz. Os audiogramas foram classificados como normais se o limiar médio não fosse superior a 25 dB em 0,5, 1 e 2 kHz e média binaural do limiar superior a 25 dB a 3, 4, 6 e 8 kHz. Dos 328 trabalhadores, 46 apresentaram perda auditiva. A maior prevalência de perda auditiva entre os grupos foi de 54,9% no grupo exposto a ruído e solventes seguida pelos expostos somente a solventes (27,8%), somente a ruído (17,1%) e não expostos (6%) (KIM *et al.*, 2005).

Com o objetivo de analisar o perfil audiológico de trabalhadores expostos a ruído e produtos químicos FERNANDES e SOUZA (2006) avaliaram os trabalhadores por meio da ATL. Foi observada perda auditiva em 40% dos trabalhadores expostos ao risco químico, 30% nos trabalhadores expostos ao risco químico e de ruído, sendo este o grupo com maior grau nas perdas auditivas, indicando a nocividade ampliada dos agentes associados; e finalmente, 20% dos trabalhadores expostos apenas ao ruído, apresentaram perda auditiva. Os autores concluíram que existe risco auditivo não só na exposição ao ruído, mas também na exposição a produtos químicos, indicando maior gravidade quando a exposição é associada.

FUENTE e MCPHERSON (2007) avaliaram 30 trabalhadores de uma fábrica de tintas, com o objetivo de investigar possíveis alterações de processamento auditivo relacionadas com a exposição a solventes. Antes das avaliações de processamento auditivo, os trabalhadores foram avaliados por meio da ATL, onde a média dos limiares tonais (250-8000 Hz) encontrados, para ambos os grupos, eram iguais ou melhores do que 20 dBNA. Entretanto, nos testes do processamento auditivo foram observadas diferenças significantes entre os grupos.

O estudo de SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, (2005) com objetivo avaliar os efeitos auditivos da exposição ocupacional a mistura de solventes (n=731), ao estireno (n=290) e a n-hexano e tolueno (n=96), avaliou 1117 trabalhadores. Dados de um questionário detalhado e da ATL foram comparados entre os grupos. A prevalência de perda auditiva foi de 63,1% no grupo exposto a mistura de solventes e no grupo exposto somente a estireno; de 73% nos trabalhadores expostos a n-hexano e tolueno juntos, enquanto que no grupo controle este valor foi de 41,7%. A razão de chance de perda auditiva relacionada a exposição de mistura de solventes foi de 2,4, de 3,9 no caso de exposição ao estireno e de 5,3 na exposição a n-hexano e tolueno juntos. As chances de desenvolver perda auditiva aumentou substancialmente no caso de exposição combinada a solventes orgânicos e de ruído, em comparação com a exposição isolada a cada um desses agentes, mostrando que a exposição ocupacional a solventes orgânicos está associada à maior chance de desenvolver perda auditiva, cerca de duas a cinco vezes.

MORATA *et al.*, (1993) estudaram os efeitos da exposição ocupacional a solventes e ao ruído em 190 trabalhadores brasileiros do sexo masculino. Os sujeitos foram divididos em quatro grupos: não expostos a ruído nem solventes (idade média 34,7), expostos a ruído sem uso de protetor auditivo (idade média 36,1), expostos a ruído e tolueno (idade média 32,5) e expostos a mistura de solventes (idade média 31,7). O risco de perda auditiva foi maior nos grupos expostos do que no grupo não exposto. O risco relativo estimado foi quatro vezes maior para o grupo exposto a ruído, onze vezes maior para o grupo exposto a ruído e tolueno, e cinco vezes maior para o grupo exposto a mistura de solventes. Os procedimentos utilizados na avaliação foram otoscopia, ATL e imitanciometria. A prevalência de perda auditiva bilateral de alta frequência no grupo exposto simultaneamente a ruído e tolueno (53%) foi maior do que nos outros grupos (8% no grupo não exposto, 26% no grupo de ruído e apenas 18% no grupo de solventes).

Este estudo reportou um aumento da prevalência de perda auditiva leve em altas frequências (4kHz, 6kHz e 8kHz) em trabalhadores do sexo masculino com exposição simultânea a níveis elevados de ruído e tolueno (100ppm).

O estudo de SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, (2004) avaliou a audição de trabalhadores de estaleiros navais e investigou a perda auditiva associada à exposição a uma mistura de solventes orgânicos, entre eles o tolueno, e à exposição ao ruído juntamente aos solventes. Os sujeitos foram divididos em três grupos: apenas ruído (n=184, idade média=42,2), ruído e mistura de solventes orgânicos (n=517, idade média=37,4) e grupo controle (n=205, idade média=39,8). A ATL foi o exame utilizado para avaliação da ototoxicidade. No grupo exposto a ruído e solventes e no grupo exposto apenas a ruído, audiogramas alterados foram observados em 67,5% e 64,7%, respectivamente. Já no grupo controle, a porcentagem foi de 39,5%. Os autores observaram que a média dos limiares auditivos, separados por idade e gênero, foi pior no grupo de ruído e solventes, se comparados o grupo exposto somente ao ruído. Foram encontrados limiares auditivos significativamente superiores nos grupos exposto apenas a ruído e no grupo exposto a ruído e solvente, se comparados com os indivíduos do grupo controle. Apenas na frequência de 8 kHz, em ambos os ouvidos, o limiar foi pior no grupo ruído e solventes, se comparado ao grupo exposto apenas à ruído, o que pode sugerir um efeito aditivo de coexposição. A probabilidade de desenvolver perda auditiva foi 3 vezes maior no grupo exposto apenas a ruído e quase 5 vezes maior no grupo exposto a ruído e solventes.

MORIOKA *et al.*, (2000) avaliaram a audição de trabalhadores expostos simultaneamente a ruído e mistura de solventes por meio de ATL e audiometria de altas frequências. Quando comparados os limiares auditivos nas altas frequências do grupo exposto a ruído e solventes com os outros dois grupos: expostos somente a ruído e grupo controle, verificou-se limiares piores no grupo exposto a ruído e solventes em relação aos outros dois grupos. Essa diferença foi estatisticamente significativa para as altas frequências, enquanto que os resultados dos limiares testados em audiometria convencional não mostraram diferenças significantes.

A audição de 110 trabalhadores de uma fábrica de revestimento foi avaliada com uma bateria de testes incluindo os limiares tonais auditivos (0,5-8 kHz), os limiares auditivos de alta frequência (12 e 16 kHz), e de escuta dicótica medidos através do teste dicótico de dígitos. Os trabalhadores foram divididos em três

diferentes níveis de exposição a solventes: grupo um, levemente expostos a solventes, com idade média de 38,1; grupo dois, moderadamente expostos com idade média de 41,0 e grupo três, altamente expostos a solventes com idade média de 39,5. O nível de exposição ao ruído variou de 74 a 84dBNA. Dos 110 participantes selecionados, 41 indivíduos tinham audiogramas normais, e 69 indivíduos audiogramas anormais (25% indivíduos do grupo 1, 61% do grupo 2, e 73,6% do grupo 3). A partir dos 69 indivíduos com audiograma anormal, sete indivíduos apresentavam perda auditiva unilateral (todos do grupo 3), e 62 perda auditiva bilateral (5 indivíduos do grupo um, 11 indivíduos do grupo dois, e 46 indivíduos do grupo três). 60 trabalhadores apresentaram perda auditiva em altas frequências (incluindo um único entalhe para altas frequências). Os limiares da audiometria convencional e audiometria de altas frequências foram estatisticamente melhores para os trabalhadores do grupo 1 quando comparados aos trabalhadores do grupo 3. Os autores sugerem a inclusão de trabalhadores expostos a solventes em programas de prevenção da perda auditiva, e concluem que a audição de sujeitos expostos a solventes orgânicos deve ser monitorada por meio de testes auditivos periférico e central (FUENTE, 2009).

FUENTE (2009) relata ainda que trabalhadores do grupo três com limiares auditivos normais e trabalhadores com limiares auditivos alterados, apresentaram os resultados alterados no teste dicótico de dígitos. Em função dos achados em seu estudo, o autor sugere que dois mecanismos independentes podem estar relacionados com a perda auditiva induzida por solventes. Um mecanismo pode induzir apenas a disfunção coclear enquanto o outro apenas a disfunção auditiva central. Assim, ambos os mecanismos e variáveis, como a susceptibilidade do sujeito, podem ser responsáveis pelas diferenças, para se saber qual mecanismo é mais proeminente. Assim, para aqueles indivíduos com limiares auditivos normais, mas com escore anormal no teste dicótico, o mecanismo relacionado com a disfunção auditiva central foi predominante. Já os indivíduos com limiares auditivos alterados e pontuações no dicótico de dígitos anormal, ambos os mecanismos foram igualmente predominantes.

BARREGARD e AXELSSON (1984 *apud* FUENTE, 2009) sugerem que os efeitos auditivos de solventes são devido a uma combinação de ototoxicidade e neurotoxicidade. Esta afirmação apoia a hipótese de que a perda auditiva causada por solventes orgânicos é gerada por dois mecanismos diferentes e independentes.

Estudos epidemiológicos sobre os efeitos ototóxicos de tolueno e / ou estireno ainda não permitem tirar uma conclusão clara em relação ao estabelecimento do nível mínimo de efeito observado. Entre as principais limitações encontradas estão o desenho do estudo, a caracterização insuficiente dos níveis de exposição aos solventes e ao ruído, a falta de grupos de controle ou de grupos de trabalhadores expostos exclusivamente ao estireno ou tolueno, o pequeno tamanho da amostra e / ou a falta de homogeneidade entre os grupos comparados. A maioria dos estudos foram projetados para gerar hipóteses e devem ser considerados como etapas preliminares, apontando o caminho para novas pesquisas. Os achados em estudos humanos não são necessariamente correlacionados com os achados em animais (perda auditiva em média frequência), e uma questão crítica é que a ATL convencional pode não detectar a perda auditiva que ocorre na faixa de altas frequências, acima dos 8 kHz (HOET e LISON, 2008).

2.3 Ototoxicidade dos solventes: reflexo acústico da orelha média

A ação do solvente afeta o reflexo olivococlear da orelha interna, ou seja, a supressão das EOA. No entanto, os elementos centrais envolvidos no reflexo do ouvido interno são menos sensíveis aos solventes do que aqueles envolvidos no reflexo acústico da orelha média, por causa de suas estruturas cruzadas (RUMEAU *et al.*, 2011).

Além dos núcleos cocleares e do complexo olivar superior, existem circuitos neuronais envolvidos no desencadeamento do reflexo acústico, como os interneurônios, localizados entre o núcleo facial e o complexo olivar superior. Tais circuitos seriam capazes de interpretar diferentes pontos aferentes provenientes de ambos os ouvidos, para gerarem uma resposta única integrada, provocando o reflexo acústico da orelha média. Portanto, através dos interneurônios, os núcleos auditivos podem ajustar a resposta do reflexo acústico em função da intensidade sonora registrada em ambas as orelhas (VENET *et al.*, 2011).

LATAYE, MAGUIN e CAMPO (2007) após injetar tolueno na artéria carótida de ratos e observar o aumento da amplitude do microfonismo coclear (aproximadamente 4dB) em resposta a um ruído de 85 dBNPS, sugerem que este

solvente pode inibir o sistema auditivo eferente envolvido na orelha interna e/ou nos reflexos acústicos da orelha média. O tolueno tem um efeito semelhante aos antagonistas dos receptores de acetilcolina. Assim, sendo a acetilcolina um neurotransmissor dos feixes auditivos eferentes, há a hipótese de que o tolueno altera a fluidez da membrana do tecido alvo, a estrutura do receptor e a resposta de proteção dos reflexos acústicos.

Além de atuar como um antagonista dos receptores de acetilcolina neuronal (BALE *et al.*, 2005; LATAYE, MAGUIN e CAMPO 2007), o tolueno pode ainda agir como um bloqueador dos canais de Ca^{2+} voltagem dependentes, que regulam a liberação da acetilcolina na rede sináptica central e controlam os processo de excitação/ contração muscular (MAGUIN *et al.*, 2009).

GOPAL (2008) observou limiars do reflexo acústico elevados ou ausentes, em indivíduos expostos a solventes que apresentavam limiars auditivos normais. Segundo o autor, estes achados sugerem o envolvimento retrococlear e/ou central, causado pela exposição a solventes.

A observação dos reflexos acústicos a níveis elevados de limiar com declínio do reflexo significativo (superior a 50% de queda) ou a incapacidade de provocar reflexos em um indivíduo sem patologia condutiva ou envolvimento do nervo facial, é considerado um indicador positivo de envolvimento do nervo auditivo / tronco encefálico baixo (MUSIEK *et al.*, 1994 *apud* FUENTE, 2008).

No estudo transversal de FUENTE (2008), com trabalhadores de uma fábrica de tintas, expostos a solventes, o percentual de sujeitos que tinham audição normal e ausência de reflexos, era maior nos trabalhadores expostos a solventes. Na orelha direita a porcentagem de ausência dos reflexos, para indivíduos expostos, foi de 25,42% (ipsilateral) e 16,94% (contralateral) na frequência de 500Hz; 20,33% (ipsilateral) e 10,16% (contralateral) na frequência de 1000Hz; 20,33% (ipsilateral) e 22,03% (contralateral) na frequência de 2000Hz. Já na orelha esquerda a ausência dos reflexos foi observada em 25,42% (ipsilateral) e 10,16% (contralateral) na frequência de 500Hz; em 10,16% (ipsilateral e contralateral) nas frequências de 1000Hz e 2000Hz. Na orelha direita, todos os trabalhadores não expostos apresentaram reflexos ipsi e contralaterais presentes.

Segundo FUENTE (2008) não é possível afirmar que a inibição dos receptores de acetilcolina dentro do sistema auditivo eferente esteja relacionada com os solventes. No entanto, devido à constatação de que entre os trabalhadores

com audição normal, aqueles expostos a solventes tiveram uma porcentagem mais elevada nos resultados anormais do reflexo acústico ipsilateral e contralateral, fica evidente o envolvimento do nervo auditivo e / ou a parte baixa do tronco encefálico. Por outro lado, os resultados das medições do reflexo acústico sugerem que o local, bem como os mecanismos subjacentes à lesão do grupo exposto a solventes, pode ser diferente do que seria esperado em sujeitos expostos ao ruído. O autor sugere que solventes podem afetar o sistema auditivo ao nível das CCE, medidas por meio das EOAT e, em nível do sistema auditivo eferente, medida através do ouvido do reflexo acústico e supressão eferente das EOAT.

Em um projeto realizado pelo CEREST de Campinas/SP (2009), com frentistas expostos a solventes, foi observada alteração do reflexo acústico em 63% dos sujeitos.

MORATA *et al.*, (1997) encontraram um grande número de indivíduos expostos a uma mistura de solventes (tolueno, acetato etílico e etanol) com reflexo acústico ausente ou exacerbado. A maior porcentagem em relação à ausência do reflexo na orelha direita foi de 48,5% na frequência de 2000Hz (contralateral); em relação ao reflexo exacerbado, a maior porcentagem foi observada na frequência de 500Hz (contralateral). Já na orelha esquerda a maior porcentagem de ausência foi ipsilateral, na frequência de 2000Hz (30,9%); e na frequência de 1000Hz (contralateral) foi observada maior ocorrência de reflexos exacerbados (22,6%).

Em estudo anterior MORATA *et al.*, (1993) observaram maior incidência de perda auditiva no grupo exposto a ruído e tolueno, e também uma porcentagem maior e estatisticamente significativa de casos de declínio do reflexo acústico para cada frequência testada, quando comparados aos outros grupos (grupo ruído, grupo mistura de solventes e grupo controle). O declínio do reflexo foi maior no grupo exposto a ruído e tolueno em todas as frequências, tanto para reflexo ipsi quanto para contralateral. Tais achados indicam que a perda auditiva observada no grupo exposto a ruído e tolueno não é apenas mais prevalente, mas também diferente da perda auditiva observada no grupo exposto somente ruído. Além disso, os resultados sugerem que o local, bem como os mecanismos subjacentes à lesão do grupo exposto a ambos os agentes, são provavelmente diferentes dos que ocorrem no grupo exposto apenas ao ruído. Os autores concluem que a exposição ocupacional crônica a altas concentrações de tolueno, em combinação com níveis

excessivos de ruído, pode ter um efeito tóxico sobre o sistema auditivo, além da orelha interna.

A alteração dos reflexos acústicos pode sugerir alterações a nível central. Sendo assim, o teste de audição, pode não só contribuir como um indicador precoce daqueles sujeitos mais suscetíveis ao desenvolvimento de perda auditiva, como também, ajudar a identificar aqueles que são mais suscetíveis a eventuais efeitos neurotóxicos quando expostos à solventes (MORATA *et al.*, 1993).

2.4 Ototoxicidade dos solventes: Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico

Grande parte das pesquisas realizadas com sujeitos expostos a solventes orgânicos utiliza não apenas um teste para avaliar a audição dos indivíduos, mas uma bateria que avalie a porção periférica e/ou a porção central do sistema auditivo.

Os solventes são conhecidos como substâncias neurotóxicas, pois além de causar toxicidade coclear, há indícios de envolvimento retrococleares e do processamento auditivo. Assim, o teste do reflexo acústico, potenciais evocados auditivos e avaliação do processamento auditivo podem ser adicionados para completar a bateria de testes, cobrindo todo o segmento da via auditiva (POUYATOS, CAMPO e LATAYE, 2002).

Foram investigadas alterações no sistema auditivo central induzidas por exposição ao tolueno em um grupo de trabalhadores de rotogravura. 40 trabalhadores com audição normal foram selecionados e avaliados com os potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEATE). Os resultados foram comparados com os de um grupo de trabalhadores da mesma idade, mas não expostos a solventes. A exposição ao tolueno é capaz de induzir uma alteração nas respostas elétricas. Tal alteração pode ocorrer em função da modificação dos mecanismos de condução do estímulo fisiológico, induzida pela exposição ao tolueno, mesmo na ausência de qualquer sinal clínico de neuropatia. Além disso, essa alteração pode ser observada nas respostas elétricas de todo o sistema auditivo, desde os receptores periféricos aos núcleos do tronco cerebral. A exposição ao tolueno induziu um efeito visível sobre toda a condução do sistema

auditivo, embora mais claramente nas ondas I e III (variações percentuais relativas: I onda, 6 18%; onda III, 5 37%; onda V, 3 87%). A onda I, componente inicial do tronco encefálico, que indica função coclear, foi especialmente afetada. As alterações relacionadas à onda I, em sujeitos expostos de maneira crônica ao tolueno, podem ser atribuídas ao efeito do solvente sobre as estruturas dos receptores periféricos devido à sua lipossolubilidade. Foi observada uma diferença estatística significativa em todos os intervalos interpicos entre os indivíduos do grupo exposto e os do grupo controle. As respostas do PEATE dos trabalhadores dessa pesquisa mostraram latências absolutas e interpicas mais prolongadas, sendo elas estatisticamente significantes em comparação com indivíduos não-expostos, pareados por sexo e idade. Assim, essa investigação demonstrou que indivíduos com audição normal expostos a uma média de 97 ppm de tolueno por 12 a 14 anos apresentaram alterações de tronco encefálico. Portanto, foram demonstradas alterações auditivas centrais, antes do aparecimento de sinais clínicos na audição. Os autores concluíram que a exposição crônica do tolueno provoca alterações significativas nos PEATE, visto que tais alterações foram visíveis para todas as ondas e os intervalos de onda estudados (ABBATE *et al.*, 1993).

GOPAL (2008) realizou um trabalho de estudo de casos, onde sete sujeitos expostos a solventes como tolueno, estireno e xileno foram submetidos à avaliação audiológica composta por: ATL, MIA, reflexos acústicos, EOAT, EOAPD, PEATE, Potenciais evocados auditivos de média latência e fala no ruído. A idade dos sujeitos variou de 29 a 54 anos. As ondas do PEATE apresentaram pouca reprodutibilidade e morfologia pobre em quatro indivíduos (4, 5, 6 e 7), e as ondas dos potenciais evocados auditivos de média latência estavam alteradas em quatro indivíduos (1, 2, 3 e 5).

Em um estudo sobre a neurotoxicidade dos solventes, YAMANOUCI *et al.*, (1995) avaliaram 15 homens e cinco mulheres, faixa etária de 17 a 33 anos, com história de exposição aguda a solventes, principalmente tolueno, por no mínimo um ano. O tempo de exposição variou de 1 a 16 anos. A investigação foi realizada através de avaliação clínica e Ressonância Magnética (RM). Anormalidades neurológicas foram observadas em 50% dos pacientes, alterações cerebelares (marcha atáxica e ataxia dos membros superiores) foram observadas em 35% da amostra, perturbação sensorial observou-se em 10% e leve tremor nos dedos foi observado em 5%. A RM mostrou, entre os principais achados, dilatação dos

ventrículos, atrofia do hipocampo, do córtex, do tronco cerebral e do cerebelo. Houve ainda alterações na substância branca do cérebro. Os autores concluem que são necessários mais estudos nessa linha para confirmar seus achados.

O PEATE foi realizado em um grupo de 49 trabalhadores (idade média de 42,3) de uma gráfica, e em um grupo controle de 59 trabalhadores (idade média de 43) não ocupacionalmente expostos a agentes neurotóxicos. Havia três mulheres no grupo exposto e cinco no grupo controle. Em ambos os grupos, o nível de exposição ao tolueno foi calculada pela determinação da concentração de tolueno no sangue e ácido hipúrico e orto-cresol na urina, corrigidos de acordo com a quantidade de creatinina excretada. As latências absolutas das ondas I, II, III, IV e V foram analisadas, bem como as latências interpicos. Em indivíduos expostos, a latência absoluta de todas as ondas foi significativamente maior, e a amplitude de todas as ondas foi significativamente menor. Quando todos os intervalos possíveis de latências foram examinados, observou-se que a latência interpico III-V foi significativamente maior em indivíduos expostos. Alterações em indivíduos expostos ao tolueno podem ser encontradas em qualquer porção da via auditiva. No tronco encefálico, tais alterações podem ser observadas sob a forma de redução da amplitude e aumento de latência das ondas examinadas no PEATE. No entanto, se forem consideradas as latências interpicos e a latência da onda I, fica claro que o sítio/local de efeito dominante pode ser a parte extramedular da via auditiva (o órgão Corti e nervo auditivo) e parte medular alta, até ao nível do colículo inferior (VRCA *et al.*, 1996).

Um estudo realizado por LOPE-HUERTA *et al.*, (1996) com indivíduos dependentes da inalação de solventes orgânicos, investigou a condição auditiva desses indivíduos através do PEATE. Havia um grupo estudo, composto por 34 indivíduos dependentes de inalantes (faixa etária 15- 25), expostos por um período entre 5 e 10 anos, e um grupo controle composto por 30 sujeitos com faixa etária semelhante ao grupo estudo. Os PEATE foram obtidos nas intensidades de 90, 70 e 30 dBNA. Diferenças estatisticamente significante foram observadas no aumento das latências absolutas das ondas III e V. Os intervalos interpico I-III e I-V na intensidade de 90 dBNA estavam atrasados no grupo estudo. À intensidade de 70 dBNA, o intervalo interpico I-V teve latência maior no grupo estudo. Em alguns sujeitos do grupo estudo não foi encontrada onda V na intensidade de 30 dBNA, os

quais foram submetidos à ATL que mostrou uma perda auditiva neurosensorial bilateral.

NIKLISSON *et al.*, (1998) estudaram a audição de 60 trabalhadores com suspeita de encefalopatia tóxica crônica (ETC) induzida por solventes e os compararam com um grupo de 18 trabalhadores não expostos a ruído ou solventes. Os trabalhadores do grupo estudo foram divididos em três grupos: ETC, ETC em fase inicial e sem ETC. A bateria de testes audiológicos compreendeu ATL, índice de reconhecimento de fala com monossílabos e fala filtrada e audiometria de respostas corticais. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em relação ao traçado audiométrico e aos testes de reconhecimento de fala com monossílabos. Entretanto, os índices de reconhecimento no teste com fala foram significativamente menores no grupo exposto a solventes, em relação ao grupo controle. Foram também observadas diferenças nas latências da audiometria de respostas corticais que se mostraram aumentadas nos três grupos estudados. Os resultados sugeriram que os distúrbios relacionados a uma longa exposição a solventes encontram-se predominantemente nas vias auditivas centrais.

JOHNSON e CANLON (1994) expuseram ratos a 1400 ppm de vapor de tolueno por 16 horas/dia em 8 dias. Foi realizado PEATE e EOAPD, antes, durante e após o término da exposição. O tolueno causou uma piora nos limiares do PEATE em quase todas as frequências sem, no entanto, ter ocorrido alterações das latências interpicos. Também ocorreu uma diminuição das amplitudes das EOAEPD em todas as frequências. Os autores concluíram que o tolueno causa perda progressiva da sensibilidade auditiva.

No Instituto Nacional de Pesquisa de Segurança da França pesquisou-se a perda auditiva induzida por tolueno utilizando potenciais evocados auditivos do cócculo inferior e uma análise histológica detalhada da cóclea em ratos adultos. As cobaias foram expostas ao tolueno durante 6 horas/dia, 5 dias/semana e 4 semanas, seguindo cinco condições: 1000, 1250, 1500, 1750 ou 2000 ppm. Os dados eletrofisiológicos mostraram que uma concentração de pelo menos 1500 ppm é necessária para obter uma mudança significativa no limiar auditivo. O tolueno produziu um déficit auditivo significativo na amplitude de média-frequência (8-24 KHz) nos ratos adultos. A ausência de efeito observado em 32 kHz indica que as regiões de alta-frequência não sofreram danos. Os dados histológicos demonstraram que o tolueno tem efeitos tóxicos na cóclea, como a perda de células

ciliadas e a ausência de fibras intragangliônicas. O pico da perda que ocorreu nas regiões de 4 kHz parece ser maior do que o pico de 16-20 kHz (CAMPO *et al.*, 1997).

Foi realizada a pesquisa do limiar eletrofisiológico, através do PEATE (colículo inferior), nas frequências de 2 a 32kHz em 68 cobaias adultas, após a exposição isolada ao tolueno e ao ruído, e após exposição simultânea e estes agentes. A concentração de tolueno era de 2000 ppm por seis horas/dia, cinco dias/semana, durante quatro semanas; o nível de ruído foi de 92dB. A exposição isolada ao tolueno causou mudança permanente de limiar apenas na faixa de frequências médias (8-24kHz), com pico em 16kHz. O ruído, de maneira isolada, não causou alterações no limiar eletrofisiológico, mas lesou as CCE. Entretanto, a mudança permanente de limiar causado pela exposição simultânea excedeu, em todas frequências, à soma do déficit causado pela exposição ao tolueno e ruído de forma isolada, sendo a faixa de frequência de 10-16kHz a mais afetada (LATAYE e CAMPO, 1997).

BRANDT-LASSEN *et al.*, (2000) estudaram a ação do tolueno e do ruído na audição de ratos, onde as concentrações de tolueno foram de 500, 1000, 1500 e 2000 ppm seis horas/dia durante 10 dias e o ruído numa intensidade de 96 dB. As cobaias foram avaliadas através de PEATE antes e após a exposição. Quando expostas a 1500 ppm de tolueno, as cobaias apresentaram mudança de limiar na faixa de frequências médias (12,5, 16, 20kHz). Foi observado que a ação sinérgica entre ruído e tolueno ficou evidente na concentração a partir de 1500 ppm. Houve ainda exposição ao ruído 30 dias após cessada a exposição ao tolueno, o que mostrou sinergia de ruído e solvente no grupo exposto à concentração de 1500 ppm.

DAVIS *et al.*, (2002) estudaram a ototoxicidade do tolueno em ratos (n=5) e chinchilas (n=33), tendo 2000 ppm como nível de exposição. Utilizaram os PEATE nas frequências de 0.5, 1.2, 4, 8 e 16 kHz para avaliar os danos no sistema auditivo das cobaias. Os ratos apresentaram mudanças significativas no limiar, porém, o mesmo não aconteceu no grupo de chinchilas, que não sofreram nenhum efeito auditivo

3. MATERIAL E MÉTODO

O presente trabalho é um estudo prospectivo, de natureza quantitativa.

Obedecendo à Resolução 196/1996, participaram deste estudo os indivíduos que concordaram em fazer parte da pesquisa, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE 1), após terem sido informados sobre o objetivo e a metodologia do estudo proposto.

O estudo esteve vinculado ao projeto “Estudo da condição auditiva e do DNA de frentistas”, aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) sob o número 23081.011007/2010-80 (ANEXO 1). Foi ainda aceito e aprovado pelo CEREST de Santa Maria (ANEXO 2), que foi parceiro na realização deste trabalho.

A população foi constituída por frentistas de postos de gasolina de Santa Maria, que trabalhavam na plataforma de abastecimento e estavam expostos a solventes orgânicos que compõem a gasolina. Foram selecionados três postos da cidade de Santa Maria, os quais tinham maior comercialização de combustível e funcionamento 24 horas. Juntando os três postos, obteve-se um total de 78 trabalhadores.

Os critérios de inclusão dos sujeitos foram: não possuir passado otológico, apresentar curva timpanométrica tipo A, ter menos de 40 anos, não ter histórico de exposição a ruído, solventes orgânicos ou agrotóxicos e não fazer uso de medicação ototóxica.

Após a aplicação dos critérios de inclusão aos 78 sujeitos que trabalham nos três postos de combustível, a amostra ficou constituída de 24 sujeitos, sendo 21 do gênero masculino e três do gênero feminino.

Na avaliação da ATL, audiometria de altas frequências e pesquisa do reflexo acústico foram estudados 24 sujeitos, sendo 21 do gênero masculino e três do gênero feminino, com faixa etária variando de 20 a 40 anos. Na avaliação do PEATE foram estudados 21 indivíduos, sendo 18 do gênero masculino e três do gênero feminino, com idade entre 21 e 40 anos.

Ao se avaliar sujeitos expostos a produtos químicos ototóxicos, é importante utilizar testes que avaliem a extensão total da audição, partindo da cóclea até a porção mais alta do sistema auditivo. Desse modo, foram utilizados neste estudo

testes que avaliam toda a extensão da via auditiva, iniciando com a audiometria e concluindo com o PEATE.

O exame de ATL foi realizado em uma cabine acústica, com o audiômetro digital de dois canais da *Interacoustics*, modelo AC40, com fones TDH-39. A ATL avaliou os limiares de audibilidade dos pacientes nas frequências de 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6 e 8 kHz.

A audição por via aérea foi considerada normal quando os limiares nas frequências entre 0,25 e 8kHz foi menor ou igual a 25dBNA segundo LLOYD & KAPLAN (1978 *apud* MOMENSOHN-SANTOS, RUSSO e BRUNETTO-BORGIANI, 2007).

A audiometria de altas frequências foi executada no audiômetro da *Interacoustics* modelo AC40 nas frequências de 9, 10, 12,5, 14, 16, 18 e 20kHz, com fones Koss R/80. Para a pesquisa dos limiares, foi utilizada a técnica descendente, com intervalos de 10dB, até que o indivíduo não mais respondesse ao som. A partir dessa intensidade, a técnica ascendente foi utilizada com intervalos de 5dB, até que o indivíduo voltasse a ouvir.

A timpanometria e pesquisa dos reflexos acústicos no modos ipsilaterais (1 e 2 kHz) e contralaterais (0,5, 1, 2 e 4 kHz) foram avaliados no analisador de orelha média *Interacoustics* modelo AT 235. As curvas timpanométricas classificadas segundo JERGER (1970).

Os dados obtidos nos exames acima citados foram registrados em um protocolo de avaliação auditiva (APÊNDICE 2).

Após uma anamnese e avaliação audiológica básica, verificando os critérios de adequação, os sujeitos foram submetidos à avaliação eletrofisiológica, através da pesquisa do PEATE. Foi utilizado equipamento *Interacoustics Eclipse EP 15*, de dois canais, também realizado em ambiente silencioso sem tratamento acústico, com o indivíduo posicionado em decúbito dorsal, sem utilização de sedação ou qualquer tipo de medicação. Como padrão de normalidade foram considerados os valores de normalidade do equipamento, de acordo com os critérios definidos pela *American EEG Society* (1994), admitindo-se como portadores de condução nervosa normal em vias auditivas, especificamente para o teste, os indivíduos que apresentaram latências absolutas e interpicos no intervalo descrito pela média \pm 2,5 desvio padrão (DP), estabelecidos como padrão de normalidade e determinados no mesmo equipamento utilizado. Os valores de normalidade estabelecidos no

equipamento são: latência absoluta da onda I 1,8 ms com DP de 0,40; latência absoluta onda III 3,8 ms com DP de 0,167; e latência absoluta onda V 5,767 ms com DP de 0,60.

Para a captação dos potenciais elétricos foram utilizados eletrodos de superfície de bronze, sendo que entre a pele e os eletrodos foram colocados pasta condutiva eletrolítica procedendo então a fixação dos mesmos à pele com micropore, após a higienização da pele com álcool 70% e discreta esfoliação com pasta abrasiva. Os indivíduos foram orientados a permanecer com os olhos fechados durante as aquisições, evitando qualquer movimento corporal. O posicionamento dos eletrodos correspondeu às definições do sistema internacional 10/20, com os negativos fixados nas mastoides (A1 e A2), respectivamente esquerda e direita, o positivo na região da frente mais próxima ao vertex (Cz) e o eletrodo terra na região frontal (Fpz). A impedância dos eletrodos foi verificada, iniciando-se as aquisições sempre quando identificados valores abaixo de 3 kOhms. O estímulo acústico foi monoaural, apresentado por transdutor de inserção por pelo menos duas vezes em cada orelha, para que fosse possível a verificação da superposição das ondas.

Os resultados foram visualizados em janela de 15 ms. Foi utilizado filtro passa-alto e passa-baixo, ajustados em 50 e 2000 Hz, respectivamente.

Foram analisados, de acordo com a padronização do equipamento, os valores de latência absoluta das ondas I, III e V; os valores interpicos I-III, III-V e I-V; bem como a diferença interaural da onda V.

Visando excluir a possibilidade de alterações auditivas causadas por níveis de pressão sonora elevados foi mensurado o nível de pressão sonora nos três postos participantes do estudo. A medição foi realizada com um dosímetro modelo Q-400, ajustado para escala de compensação "A" e velocidade de resposta lenta (*slow*). O aparelho foi colocado na cintura do trabalhador e um microfone foi preso próximo a sua orelha, sem interferir em seus movimentos. O dosímetro foi instalado às oito horas da manhã e retirado às 16 horas, tempo correspondente a jornada de trabalho diária.

Os resultados foram tabelados, analisados de maneira descritiva e estatística, por meio dos testes: teste de Wilcoxon, teste não paramétrico de Mann Whitney, teste t e teste Binomial. Adotou-se o nível de significância estatística de 5% ($p < 0,05$).

ARTIGO DE PESQUISA I

Condição auditiva de frentistas *Hearing conditions of the gas stations attendants*

Resumo

Introdução: Substâncias químicas estão presentes em diversas áreas laborais e podem acarretar danos à saúde do trabalhador, desde cancerígenas a ototóxicas.

Objetivo: O presente estudo teve como objetivo avaliar os limiares auditivos nas frequências convencionais e altas frequências, e ainda integridade do arco reflexo da orelha média, em frentistas.

Material e Método: Estudo prospectivo. Foram avaliados frentistas de três postos de gasolina da cidade de Santa Maria/RS. Os critérios de inclusão para os sujeitos foram: não possuir passado otológico, apresentar limiares auditivos normais (250 a 8000Hz) e curva timpanométrica tipo A, ter menos de 40 anos, não ter histórico de exposição a ruído, solventes orgânicos ou agrotóxicos, não fazer uso de medicação ototóxica. Após adequação aos critérios de inclusão, a amostra ficou composta por 24 sujeitos. Os exames utilizados foram audiometria tonal liminar (ATL), Imitanciometria e audiometria de altas frequências. O tempo de exposição variou de um a 17 anos. O grupo controle foi composto por 24 sujeitos não expostos, para comparação dos resultados.

Resultados: A média dos limiares da ATL e da audiometria de altas frequências foi superior no grupo estudo em todas as frequências testadas. Verificou-se diferença de limiar estatisticamente significativa nas frequências de 0,5 ($p=0,004$), 2 ($p=0,001$) e 3 kHz ($p=0,025$), e nas frequências de 9 ($p=0,007$) e 10 kHz ($p=0,026$). Os limiares das frequências de 12,5 e 14kHz não diferiram estatisticamente ($p>0,05$). Em 16, 18 e 20kHz foi observada maior ausência de respostas no grupo estudo, porém, sem diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$). Também observou-se maior ausência de reflexos acústicos (ipsi e contralateral) no grupo estudo, na orelha direita. Na orelha esquerda, não houve diferença entre os grupos, para a ocorrência do reflexo ipsilateral. A ausência de reflexo contralateral foi maior no grupo estudo em todas as frequências testadas.

Conclusão: Frentistas com limiares auditivos normais, podem apresentar alterações cocleares e centrais.

Palavras chave: solventes; audição; perda auditiva central.

Abstract

Introduction: Chemical substances are present in many laboring areas and can cause damage to the worker's health such as cancer and ototoxicity. **Aim:** This study aims to evaluate the hearing threshold in the conventional frequencies and high frequencies, and the integrity of the acoustic reflex in the middle ear, in subjects exposed to fuels. **Material and method:** It was a prospective study. Attendants of three gas stations were evaluated in Santa Maria/RS. The inclusion criteria for the subjects were: not having an otological past, having normal hearing thresholds (250 to 8000 Hz), A tympanometric curve, being under 40, not having history of exposition to noises, organic solvents or pesticides and not having ototoxic medicine. After the adaptation to the inclusion criteria, the sample came down to 24 subjects. The examinations used were Pure Tone Audiometry (PTA), Impedance, Audiometry and audiometry of the high frequencies. The time of exposition ranged from one to seventeen years. The control group was composed by 24 subjects not exposed, in order to compare the results. **Results:** The average of the thresholds of the PTA and of the audiometry of the high frequencies was superior in the study group in all the tested frequencies. A statistically significant difference of thresholds was verified in the frequencies of 0,5 ($p=0,004$), 2 ($p=0,001$), 3 kHz ($p=0,025$), and frequencies of 9 ($p=0,007$) e 10 kHz ($p=0,026$). In 16, 18, 20 kHz a greater absence of responses was observed in the study group, however, without statistically significant difference. Also it was observed greater absence of acoustic reflexes (ipsilateral and contralateral) in the study group, in the right ear. In the left ear, there was no difference between the groups, for the occurrence of ipsilateral reflex. The absence of the contralateral reflex was superior in the study group in all the tested frequencies. **Conclusion:** Individuals exposed to fuels with normal hearing thresholds may have cochlear and central changes.

Key-words: solvents; hearing; central hearing loss

Introdução

Substâncias químicas, como solventes orgânicos, estão presentes em diversas áreas laborais e podem acarretar danos à saúde do trabalhador, pois têm características tóxicas variadas, que vão desde cancerígenas a ototóxicas.

Os solventes orgânicos são produtos químicos que contêm pelo menos um átomo de carbono e um átomo de hidrogênio, são lipofílicos e têm uma elevada afinidade com os tecidos ricos em lipídios, como o tecido cerebral. Eles são conhecidos por serem substâncias neurotóxicas que são prejudiciais ao SNC (sistema nervoso central), causando danos ao tronco encefálico, cerebelo e córtex cerebral (MOLLER *et al.*, 1990).

Numerosos centros de investigação toxicológica na área de neurologia e otoneurologia estão pesquisando a ação dos solventes orgânicos no sistema auditivo. A razão principal é que os solventes orgânicos, amplamente difundidos na indústria, são caracterizados por alta volatilidade e lipossolubilidade, o que facilita sua absorção nos tecidos e sua ligação aos lipídios. Como o tecido nervoso é composto principalmente de lipídios, é particularmente sensível à toxicidade dos solventes (SULKOWSKI *et al.*, 2002).

A perda auditiva induzida por exposição química é muitas vezes de grau moderado a severo, assim como a perda auditiva induzida por níveis de pressão sonora elevados (PAINPSE). Porém, a audiometria de altas frequências, incomum em avaliações de PAINPSE, deveria estar presente nas investigações de exposições químicas a longo prazo, sendo que alguns estudos indicam que uma gama maior de frequências são afetadas nas exposições à químicos, se comparadas à gama de frequências afetadas pelo ruído (JOHNSON e MORATA, 2010).

Vários estudos sugerem danos na porção central do sistema auditivo ou no tronco encefálico causados por solventes orgânicos, o que não é constatado em casos de PAINPSE (MORATA *et al.*, 1993; MORATA *et al.*, 1997; CARY *et al.*, 1997).

De acordo com VENET *et al.*, (2011) o tolueno pode deprimir o sistema auditivo central que comanda o reflexo acústico da orelha média. Isso pode explicar, parcialmente, os efeitos sinérgicos de uma co-exposição a ruído e solvente.

Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar os limiares auditivos nas frequências convencionais e altas frequências, e ainda integridade do arco reflexo da orelha média, em frentistas.

Material e Método

O presente trabalho é um estudo de natureza quantitativa. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) sob número 23081.011007/2010-80 (ANEXO 1) e foi executado em parceria com o Centro de Referência em Saúde do Trabalhador (CEREST) de Santa Maria (RS).

Os critérios de inclusão dos postos selecionados foram: postos de combustível da cidade de Santa Maria (RS) com maior comercialização de combustível e funcionamento durante 24 horas. De acordo com este critério, foram selecionados três postos de combustível e um total de 78 trabalhadores.

Os critérios de inclusão para os sujeitos foram: não possuir passado otológico, apresentar limiares auditivos normais (250 a 8000Hz) e curva timpanométrica tipo A, ter menos de 40 anos, não ter histórico de exposição a ruído, solventes orgânicos ou agrotóxicos, não fazer uso de medicação ototóxica.

Após a aplicação dos critérios de inclusão aos 78 sujeitos que trabalham nos três postos de combustível a amostra ficou constituída de 24 sujeitos, sendo 21 do gênero masculino e três do gênero feminino, com faixa etária entre 20 e 40 anos.

Todos os sujeitos trabalhavam na plataforma de abastecimento do posto, ficando expostos a vapores dos solventes orgânicos que compõem a gasolina. O tempo de exposição variou de um a 17 anos.

Um grupo controle foi utilizado para que fosse possível comparar sujeitos expostos e não expostos a agentes químicos. O grupo controle foi composto por sujeitos sem histórico de exposição a ruído ou produtos químicos, e também sem história de alterações auditivas. Eram 20 homens e três mulheres, na faixa etária entre 20 e 38 anos.

Foram estudados os limiares auditivos nas frequências convencionais e altas frequências e ainda a integridade do arco reflexo da orelha média, em frentistas.

Os indivíduos foram avaliados após lerem e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE 1).

A coleta de dados foi realizada na sala de Fonoaudiologia do CEREST de Santa Maria.

Os procedimentos utilizados foram: anamnese audiológica, inspeção do meato acústico externo, ATL, audiometria de altas frequências, timpanometria e pesquisa do reflexo acústico.

A inspeção do meato acústico externo foi executada com o Otoscópio Clínico *Klinik Welch-Allyn*, visando verificar a presença excessiva de cerúmen ou qualquer outra alteração que impedisse a realização dos exames ou que pudesse alterar o resultado dos mesmos. As avaliações audiológicas foram realizadas em ambiente silencioso, dentro de uma cabine acusticamente tratada.

O exame de audiometria tonal liminar (ATL) foi realizado em uma cabine acústica, com o audiômetro digital de dois canais da *Interacoustics*, modelo AC40, com fones TDH-39. A ATL avaliou os limiares de audibilidade dos pacientes nas frequências de 0,5, 1, 2, 3, 4, 6 e 8 kHz.

A audição por via aérea foi considerada normal quando os limiares nas frequências entre 0,25 e 8kHz foi menor ou igual a 25dBNA segundo LLOYD & KAPLAN (1978 *apud* MOMENSOHN-SANTOS, RUSSO e BRUNETTO-BORGIANNI, 2007).

A audiometria de altas frequências foi executada em um audiômetro da *Interacoustics* modelo AC40 nas frequências de 9, 10, 12,5, 14, 16, 18 e 20kHz, com fones Koss R/80. Para a pesquisa dos limiares, foi utilizada a técnica descendente, com intervalos de 10dB, até que o indivíduo não mais respondesse ao som. A partir dessa intensidade, a técnica ascendente foi utilizada com intervalos de 5dB, até que o indivíduo voltasse a ouvir.

A timpanometria e pesquisa dos reflexos acústicos nos modos ipsilaterais (1 e 2 kHz) e contralaterais (0,5, 1, 2 e 4 kHz) foram avaliados no analisador de orelha média *Interacoustics* modelo AT 235. As curvas timpanométricas foram classificadas segundo JERGER (1970).

Visando excluir a possibilidade de alterações auditivas causadas por níveis de pressão sonora elevados foi mensurado o nível de pressão sonora nos três postos participantes do estudo. A medição foi realizada com um dosímetro modelo Q-400, ajustado para escala de compensação "A" e velocidade de resposta lenta (*slow*). O aparelho foi colocado na cintura do trabalhador e um microfone foi preso próximo a sua orelha, sem interferir em seus movimentos. O dosímetro foi instalado

às oito horas da manhã e retirado as 16 horas, tempo correspondente a jornada de trabalho diária.

Os achados da ATL e audiometria de altas frequências foram analisados sem distinção de orelhas, uma vez que a comparação entre estas não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$). Para a comparação entre as orelhas, foi utilizado o teste de Wilcoxon.

A comparação entre os grupos, dos limiares auditivos na ATL e na audiometria de altas frequências foi realizada por meio do teste não paramétrico de Mann Whitney.

As médias de limiar da audiometria de altas frequências dos sujeitos expostos foram comparadas com as médias do grupo controle, de acordo com o tempo de exposição a combustíveis dos trabalhadores. Assim, os sujeitos do grupo estudo foram divididos em três subgrupos, de acordo com o tempo de exposição: 1) de um a três anos; 2) de três anos e um mês a cinco anos; e, 3) acima de cinco anos de exposição. As três faixas de exposição foram divididas de acordo com o que sugerem MORATA *et al.*, (1993) e JACOBSEN *et al.*, (1993).

Para a análise estatística das frequências de 9, 12,5 e 14kHz, foi utilizado o teste de Mann Whitney, uma vez que a comparação é entre amostras independentes não paramétricas. A frequência de 10kHz, por ser uma variável paramétrica, foi analisada utilizando-se o teste t.

Resultados

Embora todos os indivíduos do grupo estudo e grupo controle tenham apresentado limiares auditivos dentro dos padrões da normalidade na audiometria convencional, a média de limiar auditivo foi maior no grupo estudo, em todas as frequências, sendo a diferença de limiar estatisticamente significativa nas frequências de 0,5 ($p=0,004$), 2 ($p=0,001$) e 3 kHz ($p=0,025$), quando comparados grupo estudo e grupo controle (Figura 1).

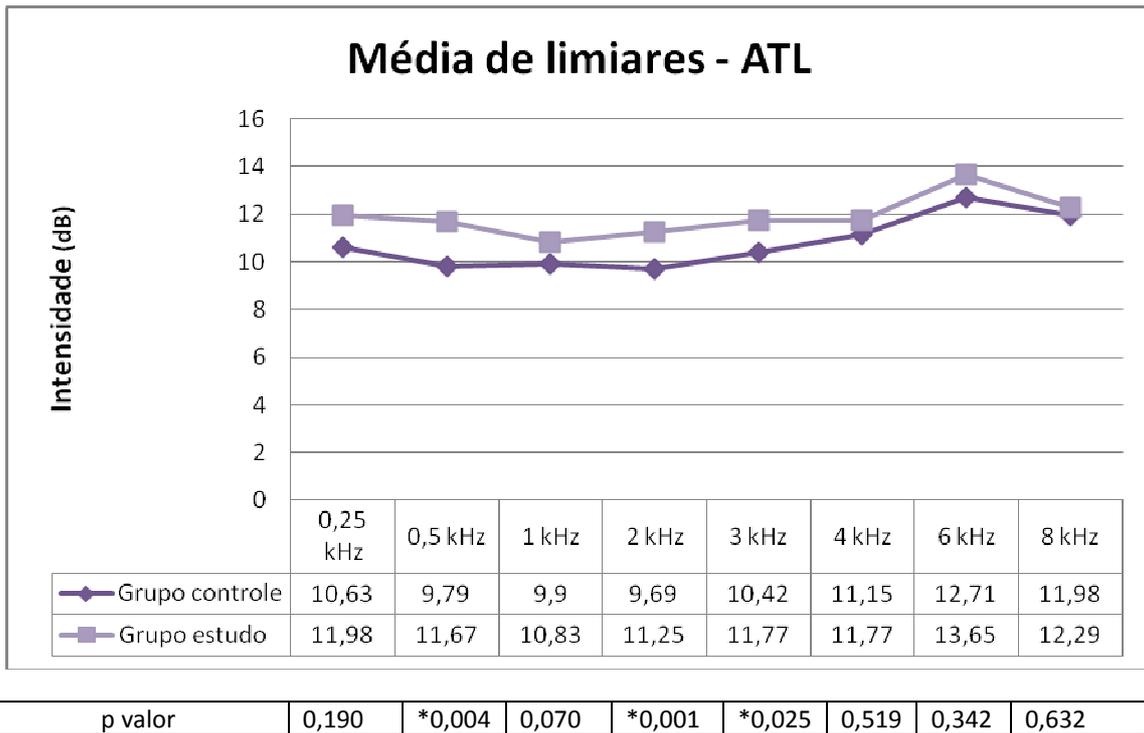


Figura 1 – Média de limiares da ATL do grupo estudo e grupo controle em ambas as orelhas, de acordo com a frequência.

Os dados da audiometria de altas frequências foram analisados separadamente, pois as frequências de 9 a 14 kHz eram variáveis contínuas e as frequência de 16, 18 e 20 kHz era variáveis não contínuas, uma vez que algumas respostas foram ausentes.

As médias de limiar nas altas frequências foram maiores no grupo estudo em relação ao grupo controle, para todas as frequências. Porém, houve diferença estatisticamente significante nas frequências de 9 ($p=0,007$) e 10 kHz ($p=0,026$) (Figura 2).

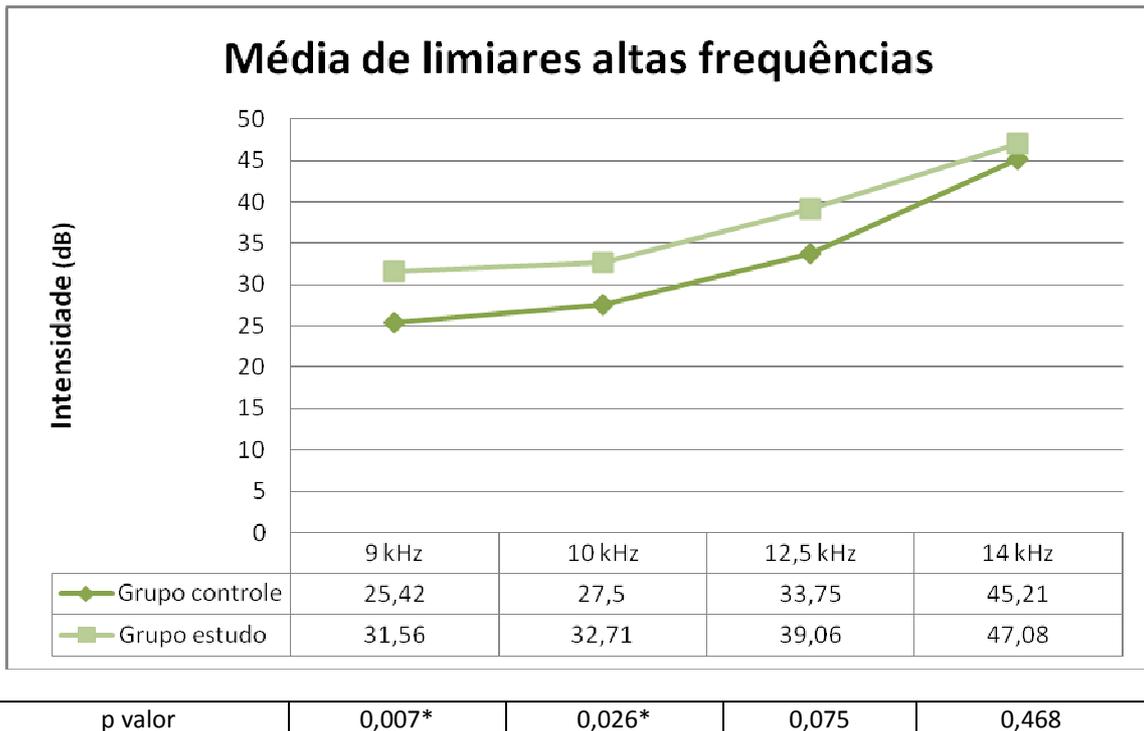


Figura 2 – Média de limiares da audiometria de altas frequências do grupo estudo e grupo controle em ambas as orelhas, de acordo com a frequência.

A ausência de respostas para as frequências de 16, 18 e 20kHz foi maior no grupo estudo se comparado ao grupo controle, porém sem diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) (Tabela 1).

Tabela 1 – Ocorrência de respostas para altas frequências, em ambas as orelhas, de acordo com o grupo.

Frequências (kHz)	Resposta	Grupo Controle N (%)	Grupo Estudo N (%)	P- valor
16	Ausente	3 42,9%	4 57,1%	0,695
	Presente	45 50,6%	44 49,4%	
18	Ausente	2 33,3%	4 66,7%	0,399
	Presente	46 51,1%	44 48,9%	
20	Ausente	8 33,3%	16 66,7%	0,059
	Presente	40 55,6%	32 44,4%	

kHz: quiloHertz

As médias de limiares do grupo estudo e grupo controle, para as frequências de 9, 10, 12,5 e 14, também foram comparadas em relação ao tempo de exposição (subgrupos 1, 2 e 3). Não foi observada diferença estatisticamente significativa para

a média de limiar ($p>0,05$), em nenhuma frequência, quando comparado o grupo controle aos subgrupos 1 e 2. Entretanto, verificou-se diferença estatisticamente significativa nas frequências de 9 ($p=0,009$), 10 ($p=0,003$), 12,5 ($p=0,002$) e 14kHz ($p=0,011$), quando comparados o grupo controle e o subgrupo 3.

Na análise do reflexo acústico, houve diferença estatisticamente significativa entre as orelhas, assim, as análises foram feitas para cada orelha de maneira separada.

Houve maior ausência do reflexo acústico ipsilateral no grupo estudo em relação a grupo controle, nas frequências de 1 e 2 kHz, embora os resultados não tenham sido estatisticamente significantes ($p>0,05$) (Tabela 2).

O reflexo acústico ipsilateral da orelha direita apresentou maior porcentagem de ausência quando comparado ao reflexo acústico contralateral desta mesma orelha (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2 – Ocorrência do reflexo acústico no modo ipsilateral na orelha direita, nas frequências de 1 e 2 kHz, segundo grupo.

Frequências (kHz)	Resposta	Grupo Controle		Grupo Estudo		p- valor
		N	(%)	N	(%)	
1	Ausente	2	22,2	7	77,8	0,064
	Presente	22	56,4	17	43,6	
2	Ausente	1	20,0	4	80,0	0,156
	Presente	23	53,5	20	46,5	

GC: grupo controle; GE: grupo estudo; kHz: quiloHertz

A ausência do reflexo acústico contralateral na orelha direita, foi maior no grupo estudo em relação ao grupo controle, nas frequências de 0,5 e 4kHz. O número de sujeitos com reflexo acústico contralateral exacerbado foi maior no grupo estudo do que no grupo controle em todas as frequências (0,5, 1, 2 e 4kHz), sendo que na frequência de 1kHz nenhum indivíduo do grupo controle apresentou reflexo acústico exacerbado. Os resultados do reflexo acústico contralateral da orelha direita não foram estatisticamente significantes ($p>0,05$) (Tabela 3).

Tabela 3 – Ocorrência do reflexo acústico no modo contralateral na orelha direita nas frequências de 0,5, 1, 2 e 4kHz, segundo grupo.

Frequências (kHz)	Resposta	Grupo Controle		Grupo Estudo		p- valor
		N	(%)	N	(%)	
0,5	Ausente	0	0,0	2	100,0	0,100
	Normal	21	58,3	15	41,7	
	Exacerbado	3	30,0	7	70,0	
1	Ausente	1	50,0	1	50,0	0,201
	Normal	23	53,5	20	46,5	
	Exacerbado	0	0,0	3	100	
2	Ausente	1	50,0	1	50,0	0,364
	Normal	22	53,7	19	46,3	
	Exacerbado	1	20,0	4	80,0	
4	Ausente	9	47,4	19	52,6	0,574
	Normal	13	56,5	10	43,5	
	Exacerbado	2	33,3	4	66,7	

GC: grupo controle; GE: grupo estudo; kHz: quiloHertz

Na orelha esquerda, não houve diferença entre os grupos em relação à ausência do reflexo acústico ipsilateral na frequência de 1kHz. Já na frequência de 2kHz, o grupo controle apresentou maior alteração do que o grupo estudo, porém sem diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) (Tabela 4).

Tabela 4 – Ocorrência do reflexo acústico no modo ipsilateral na orelha esquerda.

Frequências (kHz)	Resposta	Grupo Controle		Grupo Estudo		p- valor
		N	(%)	N	(%)	
1	Ausente	2	50,0	2	50,0	1,000
	Presente	22	50,0	22	50,0	
2	Ausente	3	60,0	2	40,0	0,637
	Presente	21	48,8	22	51,2	

GC: grupo controle; GE: grupo estudo; kHz: quiloHertz.

A ausência do reflexo acústico contralateral foi maior no grupo estudo em relação ao grupo controle, em todas as frequências (0,5, 1, 2, 4kHz), sendo que na frequência de 0,5kHz não houve ausência de reflexo acústico no grupo controle. Do

mesmo modo, o reflexo acústico exacerbado teve maior ocorrência no grupo estudo, porém apenas nas frequências de 0,5, 2 e 4kHz. Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) entre os resultados do reflexo acústico contralateral da orelha esquerda, quando comparados grupo controle e grupo estudo (Tabela 5).

Tabela 5 - Ocorrência do reflexo acústico no modo contralateral na orelha esquerda.

Frequências (kHz)	Resposta	Grupo Controle		Grupo Estudo		p-valor
		N	(%)	N	(%)	
0,5	Ausente	0	0,0	2	100,0	0,308
	Normal	20	54,1	17	45,9	
	Exacerbado	4	44,4	5	55,6	
1	Ausente	1	33,3	2	66,7	0,836
	Normal	21	51,2	20	48,8	
	Exacerbado	2	50,0	2	50,0	
2	Ausente	2	33,3	4	66,7	0,389
	Normal	22	53,7	19	46,3	
	Exacerbado	0	0,0	1	100,0	
4	Ausente	5	33,3	10	66,7	0,202
	Normal	16	61,5	10	38,5	
	Exacerbado	3	42,9	4	57,1	

GC: grupo controle; GE: grupo estudo; kHz: quiloHertz.

Discussão

Os limiares da audiometria tonal liminar estavam dentro dos padrões da normalidade em todos os sujeitos avaliados nesta pesquisa, tanto do grupo estudo como do grupo controle. Estes achados corroboram os de FUENTE e MCPHERSON (2007), que encontraram limiares da ATL melhores que 20dB em sujeitos expostos a solventes, porém com alteração no processamento auditivo. Os estudos de SULKOWSKI et al, (2002) e FUENTE (2008) mostraram resultados diferentes do presente estudo, pois foram encontrados audiogramas alterados tanto no grupo estudo como no grupo controle, embora um menor número de alterações tenha sido observado no grupo controle. Num projeto realizado pelo CEREST de Campinas – SP, 59 frentistas de posto de gasolina passaram por uma avaliação audiológicas, onde 27% apresentaram resultados alterados na ATL (AMÂNCIO, 2009).

Embora os sujeitos de ambos os grupos da presente pesquisa tenham apresentado limiares normais, observou-se média de limiar do grupo estudo superior à média de limiar do grupo controle, em todas as frequências. Diferença estatisticamente significativa foi observada nas frequências de 0,5 ($p=0,004$), 2 ($p=0,001$) e 3 kHz ($p=0,025$) (Figura 1). Diferente desses achados, NIKLASSON *et al.* (1998) e FUENTE *et al.* (2006) avaliaram sujeitos expostos à solventes orgânicos por meio de ATL e não observaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em relação aos limiares auditivos. Os achados em relação às médias de limiares observadas no presente estudo, concordam em parte com os achados de FUENTE (2008), onde foi observada média de limiar maior no grupo estudo do que no grupo controle, em ambas as orelhas, com exceção das frequências de 0,25 e 6kHz na orelha direita, e da frequência de 0,25kHz na orelha esquerda. KOWALSKA *et al.*, (2005) observaram presença de perda auditiva no grupo exposto a tolueno e n-hexano juntos, em relação ao grupo exposto a mistura de outros solventes, sendo esta mais prevalente no primeiro grupo.

Os sujeitos deste estudo estavam expostos somente a solventes e não apresentaram alterações em nenhuma frequência da ATL. Por outro lado, vários estudos referem audiogramas alterados em trabalhadores expostos a solventes e ruído, como o de CARDOSO *et al.*, (2004), que encontraram 63% dos sujeitos com rebaixamento em uma ou mais frequências altas uni ou bilateralmente.

Indivíduos expostos a ruído e solventes (MORATA, 1997; BERNARDI, 2007; BOTELHO *et al.*, 2009) e trabalhadores expostos a ruído e tolueno (MORATA *et al.*, 1993; CHANG *et al.*, 2006), apresentaram maior prevalência de perda auditiva neurossensorial, atingindo principalmente as frequências de 3 a 6kHz, quando comparados a outros grupos.

Dos 328 trabalhadores avaliados por KIM *et al.*, (2005) 46 apresentaram perda auditiva na ATL, sendo a maior prevalência de perda auditiva (54,9%) no grupo exposto a ruído e solventes. Uma pesquisa que investigou o risco auditivo em sujeitos expostos a agentes nocivos, relatou maior risco para sujeitos expostos à mistura de produtos químicos (40%), mesmo quando comparados à sujeitos expostos a produtos químicos e ruído (30%) (FERNANDES e SOUZA, 2006). Por outro lado, MORATA *et al.*, (1993), reportaram um risco para perda auditiva, cinco vezes maior para o grupo exposto a mistura de solventes, e onze vezes maior para o grupo exposto a ruído e tolueno. Em estudo de SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*,

(2004), também verificou-se maior probabilidade de perda auditiva no grupo exposto a ruído e solventes (5 vezes). Os autores ressaltam que a frequência de 8kHz foi a mais afetada para o grupo exposto aos dois agentes (ruído e tolueno).

As pesquisas com trabalhadores expostos simultaneamente a ruído e solventes, destacam a ação sinérgica destes agentes. Sendo assim, os achados do presente estudo não mostram perda auditiva na ATL nos sujeitos expostos a produtos químicos e níveis de pressão sonora dentro do limite recomendado. Entretanto, por estarem expostos aos produtos químicos, que inibem a ação protetora do reflexo acústico, a orelha interna está parcialmente desprotegida, podendo vir a ocorrer alterações auditivas decorrentes do ruído, mesmo este estando dentro dos limites recomendados.

Os estudos citados anteriormente utilizaram a ATL como o principal instrumento de avaliação. Supõe-se que pelo fato dos sujeitos estarem expostos não só ao solvente, mas também ao ruído, foram encontrados audiogramas alterados em grande parte dos trabalhadores. Tais alterações predominaram nas frequências altas da ATL, sendo que os grupos expostos ao ruído e ao solvente apresentaram, em grande parte dos estudos, maior prevalência de alteração. Desse modo, ressalta-se a importância de realizar uma avaliação mais ampla na audição dessa população, em função do risco para perda auditiva ser maior quando há co-exposição dos agentes. Outra questão crítica é que a ATL convencional pode não detectar a perda auditiva que ocorre na faixa de altas frequências, acima dos 8 kHz (HOET e LISON, 2008).

Observa-se, no entanto, poucos estudos com audiometria de altas frequências em sujeitos expostos aos solventes, ou expostos a solvente e a ruído, embora este exame seja de grande importância na avaliação ocupacional, uma vez que complementa os achados da ATL e indica a ocorrência de alterações precoces no sistema auditivo. Além disso, HOET e LISON (2008) destacam que os achados em estudos humanos não são necessariamente correlacionados com os achados em animais (perda auditiva em média frequência).

Na análise dos dados da audiometria de altas frequências, observaram-se limiares superiores no grupo estudo em relação ao grupo controle, em todas as frequências onde as respostas estavam presentes (9, 10, 12,5 e 14kHz). Houve diferença estatisticamente significativa nos limiares entre os grupos, nas frequências de 9 ($p=0,007$) e 10 kHz ($p=0,026$) (Figura 2). Estes são semelhantes aos de

MORIOKA *et al.*, (2000), que, embora tenham estudado sujeitos expostos a solventes e ruído, os autores observaram limiares superiores no grupo exposto a ruído e solventes, quando comparados ao grupo exposto somente a ruído e ao grupo controle. Os mesmos autores referem que a diferença de limiares foi estatisticamente significativa na audiometria de altas frequências, enquanto que os resultados da ATL não mostraram diferenças significantes. O nível de exposição ao solvente pode ser determinante para a ocorrência de perda auditiva em altas frequências, pois trabalhadores levemente expostos tiveram limiares auditivos melhores em altas frequências do que trabalhadores expostos a níveis elevados de solventes (aproximadamente 60%) (FUENTE, 2009).

As demais frequências (16, 18 e 20kHz) foram analisadas como resposta presente ou ausente, para ambos os grupos. A ausência de respostas foi maior no grupo estudo do que no grupo controle, nas três frequências analisadas, porém, sem diferença estatisticamente significativa (Tabela 1).

Em relação ao tempo de exposição, os limiares auditivos diferiram estatisticamente em todas as frequências (9, 10, 12,5 e 14kHz), quando comparados o grupo controle e o subgrupo 3 (expostos há mais de cinco anos).

Nos frentistas com tempo de exposição superior a cinco anos (subgrupo 3), os limiares das frequências de 9 ($p=0,009$), 10 ($p=0,003$), 12,5 ($p=0,002$) e 14kHz ($p=0,011$) foram superiores ao grupo controle.

As alterações nos limiares auditivos de altas frequências encontradas neste estudo reforçam o que foi sugerido por HOET e LISON (2008), evidenciando a importância da presença da audiometria de altas frequências na bateria de exames realizada na avaliação auditiva ocupacional.

Embora os limiares auditivos de todos os sujeitos estivessem normais, foi observada ausência de reflexo acústico da orelha média em alguns indivíduos. De acordo com MUSIEK *et al.*, (1994 *apud* FUENTE, 2008), reflexos acústicos em níveis elevados ou ausentes, em um indivíduo sem patologia condutiva ou envolvimento do nervo facial, é considerado indicador de envolvimento do nervo auditivo/tronco encefálico baixo.

A ausência do reflexo acústico no modo ipsilateral na orelha direita foi predominante no grupo estudo em relação ao grupo controle, nas duas frequências testadas (1 e 2kHz) (Tabela 2). Porém, o mesmo não ocorreu na orelha esquerda, onde o número de sujeitos com reflexo acústico ausente foi igual para ambos os

grupos, na frequência de 1kHz e a ausência predominou no grupo controle na frequência de 2kHz (Tabela 4). A ocorrência do reflexo acústico ipsilateral não diferiu estatisticamente entre os grupos controle e estudo, na orelha direita.

No reflexo acústico contralateral da orelha direita, a ausência foi predominante no grupo estudo em relação ao grupo controle, nas frequências de 0,5 e 4kHz. O número de sujeitos com reflexo acústico contralateral exacerbado foi maior no grupo estudo do que no grupo controle em todas as frequências (0,5, 1, 2 e 4kHz), sendo que na frequência de 1kHz nenhum indivíduo do grupo controle apresentou reflexo acústico exacerbado. Os resultados do reflexo acústico contralateral da orelha direita não foram estatisticamente significantes (Tabela 3).

Por outro lado, na orelha esquerda, o grupo estudo teve maior ocorrência de reflexo acústico ausente em todas as frequências testadas (0,5, 1, 2 e 4kHz), sendo que na frequência de 0,5kHz não houve ausência de reflexo acústico no grupo controle. Do mesmo modo, o reflexo acústico exacerbado teve maior ocorrência no grupo estudo, porém apenas nas frequências de 0,5, 2 e 4kHz. Os resultados do reflexo acústico contralateral da orelha esquerda não foram estatisticamente significantes (Tabela 5). Os achados do presente estudo estão de acordo com os de GOPAL (2008), que observou limiares do reflexo acústico elevados ou ausentes, em indivíduos expostos a solventes que apresentavam limiares auditivos normais. Segundo o autor, estes achados sugerem o envolvimento retrococlear e/ou central, causado pela exposição a solventes. FUENTE (2008), também encontrou maior percentual de sujeitos com audição normal e ausência do reflexo acústico (ipsi e contralateral) no grupo de trabalhadores expostos a solventes. Os dados do presente estudo corroboram os do CEREST de Campinas/SP (2009), onde apenas 27% dos frentistas avaliados apresentaram resultados alterados na ATL, e no entanto, 63% dos sujeitos apresentaram alteração nos reflexos acústicos.

No presente estudo, houve predominância de ausência do reflexo acústico contralateral em relação do ipsilateral na orelha direita (Tabelas 2 e 3). Em contrapartida, FUENTE (2008) observou predominância da ausência de reflexos acústicos no modo ipsilateral em relação aos contralaterais, na orelha direita, em trabalhadores expostos a solventes.

Nesta pesquisa, o reflexo acústico com maior índice de ausência na orelha direita, foi o reflexo contralateral na frequência de 4kHz; no reflexo exacerbado, a frequência com maior índice de sujeitos foi a de 0,5kHz (Tabela 3). O mesmo foi

observado por MORATA et al. (1997), em relação ao reflexo acústico exacerbado, porém, a ausência do reflexo acústico prevaleceu na frequência de 2kHz.

Na orelha esquerda, dos sujeitos do presente estudo, foi observado o mesmo que na orelha direita em relação ao reflexo acústico ausente e ao reflexo acústico exacerbado (Tabela 5). Diferentes resultados foram observados por MORATA *et al.*, (1997) na orelha esquerda, onde a maior porcentagem de ausência foi ipsilateral, na frequência de 2kHz; e a maior ocorrência de reflexos acústicos exacerbados, foi observada na frequência de 1kHz (contralateral).

Os achados do presente estudo sugerem que mesmo sujeitos com limiares auditivos normais na ATL e com ausência de componente condutivo, podem apresentar alteração retrococlear, manifestada por ausência do reflexo acústico ou reflexo acústico exacerbado, que indicam envolvimento do nervo auditivo (tronco encefálico baixo) (MUSIEK *et al.*, 1994 *apud* FUENTE, 2008) em relação à ausência do reflexo acústico ou à presença do reflexo acústico com limiares elevados, que indicam envolvimento do nervo auditivo (tronco encefálico baixo).

Conclusões

Frentistas expostos à combustíveis, que têm limiares auditivos normais, apresentam alterações em altas frequências, bem como reflexos acústicos ausentes ou exacerbados, indicando, respectivamente, alteração coclear e central. O tempo de exposição é diretamente proporcional a extensão do dano.

Referências Bibliográficas

1. BERNARDI A. P. A. **Exposição ocupacional a ruído e solventes e alterações auditivas periféricas e centrais.** Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2007.
2. BOTELHO, C. T.; PAZ, A.P.M.L.; Gonçalves, A.M.; FROTA, S. Estudo comparativo de exames audiométricos de metalúrgicos expostos a ruído e ruído associado a produtos químicos. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** v.75, n.1, São Paulo Jan./Feb., 2009.

3. CARDOSO, P. C. M.; VIANA, K. S.; OLIVEIRA, J. S.; SILVA, I. M. C. Audição em trabalhadores de manutenção de aeronaves. **Revista do Centro de Ensino Superior Unificado de Brasília**, v.1, n. 4, 2004.
4. CARY, R.; CLARKE, S.; DELIE, J. Effects of combined exposure to noise and toxic substances: Critical review of literature. **Ann Occup Hyg**, v.41, p.455-65, 1997.
5. AMÂNCIO, M. A. T. M. Centro de Referência em Saúde do Trabalhador (CEREST). A rede de atenção à saúde e acolhimento dos trabalhadores expostos a solventes. HISTÓRICO - "PROJETO FRENTISTA" . CEREST / Campinas – SP. 2009.
6. CHANG, S.; CHEN, C.J.; LIEN, C.H.; SUNG, F.C. Hearing loss in workers exposed to toluene and noise. **Environ. Health Perspect.** v. 114, n.8, p.1283–1286, 2006.
7. FERNANDES, T; SOUZA, MT. Efeitos auditivos em trabalhadores expostos a ruído e produtos químicos. **Rev. CEFAC**, São Paulo, v.8, n.2, 235-9, abr-jun, 2006.
8. FUENTE, A. Auditory Damage Associated with Solvent Exposure: Evidence from a Cross-Sectional Study. PhD Thesis, Hong Kong: **University of Hong Kong**, 2008.
9. FUENTE, A. *et al.*, Peripheral and Central Auditory Dysfunction Induced by Occupational Exposure to Organic Solvents. **JOEM**, v.51, n.10, p. 1202-1211, 2009.
10. FUENTE, A.; MCPHERSON, B. Central auditory processing effects induced by solvent exposure. **Int. J. Occup. Med. Environ. Health**, v.20, n.3, p.271–79, 2007.
11. FUENTE, A.; MCPHERSON, B.; MUNOZ, V.; ESPINA, J.B. Assessment of central auditory processing in a group of workers exposed to solvents. **Acta Otolaryngol**, v.126, n.11, p.88-94, 2006.
12. GOPAL, K.V. Audiological findings in individuals exposed to organic solvents: Case studies. **Noise Health**. v.10, n.40, p. 74-82, 2008.

13. HOET, P.; LISON, D. Ototoxicity of toluene and styrene: state of current knowledge. **Crit. Rev. Toxicol.** v.38, p.127-170, 2008.
14. JOHNSON, A. C; MORATA, T. C. Occupational exposure to chemicals and hearing impairment. **The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals**, 2010.
15. KIM, J. *et al.* Combined effects of noise and mixed solvents exposure on the hearing function among workers in the aviation industry. **Industrial Health**, v. 43, p.567-573, 2005.
16. KOWALSKA, M.S. *et al.* Exacerbation of noise-induced hearing loss by co-exposure to workplace chemicals. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v.19, n.3, p.547-553, May, 2005.
17. MOLLER, C. *et al.*, Otoneurological findings in workers exposed to styrene. **Scand J Work Environ Health**, v.16, p.189-94, 1990.
18. MORATA, T. C. *et al.* Effects of occupational exposure to organic solvents and noise on hearing. **Scand. J. Work Environ. Health**, v.19, n.4, p.245–254, 1993.
19. MORATA, T.C. *et al.*, Toluene-induced hearing loss among rotogravure printing workers. **Scand J Work Environ Health**, v.23, p.289-98, 1997.
20. MORIOKA, I.; MIYAI, N.; YAMAMOTO, H.; MIYASHITA, K.. Evaluation of combined effect of organic solvents and noise by the upper limit of hearing. **Ind. Health**. v.38, p.252-7, 2000.
21. NIKLASSON, M. Audiological disturbances caused by long-term exposure to industrial solvents. Relation to the diagnosis of toxic encephalopathy. **Scand Audiol.**, v.27, n.3, p.131-6, 1998.
22. SLIWINSKA-KOWALSKA, M. *et al.* Effects of coexposure to noise and mixture of organic solvents on hearing in dockyard workers. **J. Occup. Environ. Med.** v.46, n.1, p.30–38, 2004.

23. SULKOWSKI, W.J. *et al.*, Effects of occupational exposure to a mixture of solvents on the inner ear: A field study. **Int J Occup Med Environ Health**, v.15, p.247-56, 2002.
24. VENET, T. *et al.* Neuronal Circuits Involved in the Middle-Ear Acoustic Reflex. **Toxicol. Sci.** v.119, n.1, p.146-155, 2011.
25. JACOBSEN, P. *et al.* Mixed solvent exposure and hearing impairment, an epidemiological study of 3284 men: the Copenhagen male study. **J. Occup. Med.**, v.43, n.4, p.1804, 1993.

ARTIGO DE PESQUISA II

Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico em Frentistas

Auditory Brainstem Response in gas station attendants

Resumo

Introdução: A ototoxicidade dos solventes orgânicos pode atingir o sistema auditivo a nível coclear e as estruturas centrais da audição. **Objetivo:** Avaliar a integridade neurofisiológica do sistema auditivo de frentistas. **Material e Método:** Estudo prospectivo. Foram estudados frentistas de três postos de gasolina da cidade de Santa Maria/RS. As avaliações foram realizadas no Centro de Referência em Saúde do Trabalhador (CEREST) de Santa Maria/RS. Após adequação dos critérios de inclusão, a amostra ficou composta por 21 sujeitos, que foram avaliados por meio de potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEATE), analisando-se as latências absolutas, latências interpicos e diferença interaural da onda V. **Resultados:** Constatou-se alteração nas latências absolutas das ondas I e III e em todas as latências interpicos, na orelha direita. Na orelha esquerda houve alteração na latência absoluta de todas as ondas, e em todos os intervalos interpicos. A latência absoluta da onda III foi a que teve maior ocorrência de alteração, em ambas as orelhas. Alteração na diferença interaural da onda V foi verificada em 19% dos sujeitos. O grupo exposto há pelo menos três anos, apresentou alteração estatisticamente significativa no intervalo interpico III-V da orelha direita e latência absoluta da onda V na orelha esquerda ($p=0,0257$). No grupo exposto entre três e cinco anos, não houve alteração significativa de latências absolutas nem de interpicos ($p=0,392$). No grupo exposto há mais de cinco anos, foram estatisticamente significantes o número de sujeitos com alteração: no intervalo interpico I-V da orelha direita ($p=0,0173$); na latência absoluta da onda I ($p=0,0173$) e no intervalo interpico III-V da orelha esquerda ($p=0,0173$). **Conclusão:** A exposição a combustíveis pode causar alterações no sistema auditivo central. A exposição a combustíveis por três anos já é suficiente para causar danos no sistema auditivo central do ser humano.

Palavras chave: audição; solventes; potenciais evocados auditivos.

Abstract

Introduction: The ototoxicity of the organic solvents can affect the hearing system up to the cochlea level and the central structures of hearing. **Aim:** To evaluate the neurophysiologic integrity of the hearing system in subjects exposed to fuels. **Material and Method:** It was a prospective study. Attendants of three gas stations from Santa Maria/RS were studied. After adaptation to the inclusion criteria, the sample was composed of 21 subjects, who were evaluated by auditory brainstem response (ABR), analyzing the absolute latencies, the interpeak latencies and the interaural difference of Wave V. **Results:** A change was found in the absolute latencies of Waves I and III and in all the interpeak latencies, in the right ear. In the left ear there was a change in the absolute latencies of all Waves, and in all the interpeaks. The absolute latency of Wave III was the one which had greater change, in both ears. A change in the interaural difference of Wave V was found in 19% of the subjects. The group exposed for at least three years had a statistically significant change in the III-V interpeak of the right ear and in the absolute latency of Wave V of the left ear. In the group exposed for more than five years, the number of subjects with a statistically significant change were: in the I-V interpeak of the right ear; in the absolute latency of Wave I and in the III-V interpeak of the left year. **Conclusion:** the exposition to fuels can cause changes in the central hearing system. The exposition to fuels for more than three year is enough to cause damage to the human hearing system.

Key-words: hearing; solvents; hearing evoked potentials.

Introdução

A literatura mostra que a ototoxicidade dos solventes orgânicos pode atingir o sistema auditivo não apenas a nível coclear, mas também pode afetar as estruturas centrais da audição.

Os efeitos de algumas substâncias neurotóxicas podem aparecer apenas depois de exposições repetidas ao longo de semanas ou mesmo anos, como por exemplo, respirar regularmente os vapores de um solvente no local de trabalho (U.S.A, 1990).

Cada sistema do organismo pode ser afetado de maneira diversa por substâncias tóxicas, mas o sistema nervoso é particularmente vulnerável. Uma das razões dessa vulnerabilidade é que certas regiões do cérebro e os nervos estão diretamente expostos a substâncias químicas do sangue. Além disso, ao contrário de outras células que compõem o corpo, os neurônios normalmente não se regeneram, uma vez que o dano causado por agentes tóxicos, ao cérebro ou medula espinhal, geralmente é permanente (U.S.A, 1990).

Foi observado, em ratos e em seres humanos, que a maior concentração de tolueno ocorre no tronco encefálico (AMENO *et al.*, 1992). Esse fato comprova que solventes orgânicos atravessam facilmente a barreira hematoencefálica após a inalação e produzem efeitos no SNC semelhantes aos do álcool e benzodiazepínicos (BALSTER, 1998).

Assim, indivíduos expostos à produtos químicos estão mais suscetíveis à alterações no SNC, principalmente aqueles que estão expostos de maneira ocupacional, onde a exposição é diária e contínua.

Nesse sentido, é importante ressaltar que a forma tradicional de investigação da perda auditiva ocupacional apenas por meio da audiometria tonal liminar (ATL) pode não ser suficiente ou adequada quando se estudam os efeitos da exposição a agentes químicos (MORATA e LEMASTERS, 1995). A avaliação neurofisiológica é útil na identificação dos efeitos adversos de substâncias neurotóxicas (U.S.A, 1990). Para MARTINS *et al.* (2007), o potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) atua como um auxiliar na detecção de perdas auditivas neurossensoriais de trabalhadores atuantes em locais onde o ruído está acompanhado de substâncias

neurotóxicas, pois essas substâncias atingem as vias auditivas do tronco encefálico e não necessariamente as células ciliadas.

O local exato e o mecanismo de ação de solventes não são totalmente compreendidos. Grande parte do SNC é dedicado à identificação e processamento da informação auditiva, no entanto, ainda é necessário um entendimento perspicaz dos efeitos de solventes sobre o sistema nervoso auditivo central (SNAC) (GOPAL, 2008). FUENTE (2008) ressalta a importância de entender como o SNAC funciona, como ele pode ser danificado e como pode ser avaliado.

Portanto, o presente estudo teve como objetivo avaliar a integridade neurofisiológica do sistema auditivo de frentistas.

Material e Método

O presente trabalho é um estudo de natureza quantitativa. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Maria – UFSM (23081.011007/2010-80) e foi executado em parceria com o Centro de Referência em Saúde do Trabalhador (CEREST) de Santa Maria.

Foram estudados trabalhadores de postos de gasolina da cidade de Santa Maria/RS, expostos à combustíveis.

Os critérios de inclusão para os postos selecionados foram: postos de combustível da cidade de Santa Maria/RS, funcionamento 24 horas e maior comercialização de combustível que os demais. De acordo com este critério, foram selecionados três postos, obtendo-se um total de 78 trabalhadores.

O nível de pressão sonora nos três postos de combustíveis participantes da pesquisa foi mensurado, visando excluir a possibilidade de alterações auditivas causadas por níveis de pressão sonora elevados. A medição foi realizada com um dosímetro modelo Q-400, ajustado para escala de compensação “A” e velocidade de resposta lenta (*slow*). O aparelho foi colocado na cintura do trabalhador e um microfone foi preso próximo a sua orelha, sem interferir em seus movimentos. O dosímetro foi instalado às oito horas da manhã e retirado às 16 horas, tempo correspondente à jornada de trabalho diária.

Os critérios de inclusão dos sujeitos foram: não possuir passado otológico, apresentar limiares auditivos normais (250 a 8000Hz) e curva timpanométrica tipo A,

estar abaixo da faixa etária de 40 anos, não ter histórico de exposição a ruído, solventes orgânicos ou agrotóxicos, não estar fazendo uso de medicação ototóxica.

Dos 78 sujeitos que trabalham nos três postos, após a adequação aos critérios de inclusão restaram 21 sujeitos, sendo três do gênero feminino e 18 do gênero masculino.

Todos os sujeitos trabalhavam na plataforma de abastecimento do posto, ficando expostos a vapores dos solventes orgânicos que compõem a gasolina. O tempo de exposição variou de um a 15 anos.

A coleta de dados foi realizada na sala de Fonoaudiologia do CEREST de Santa Maria.

Os indivíduos foram testados após lerem e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE 1).

Os procedimentos executados foram: inspeção do meato acústico externo, ATL, timpanometria, pesquisa dos reflexos acústicos e PEATE.

A inspeção do meato acústico externo foi executada com o Otoscópio Clínico *Klinik Welch-Allyn*, visando verificar a presença excessiva de cerúmen ou qualquer outra alteração que impedisse a realização dos exames ou que pudesse alterar o resultado dos mesmos.

As avaliações audiológicas foram realizadas em uma cabine acusticamente tratada. A audiometria tonal liminar foi realizada com audiômetro da *Interacoustics* modelo AC40, com fones TDH-39. A timpanometria e os reflexos acústicos foram avaliados no analisador de orelha média da *Interacoustics* Modelo AT 235. As curvas timpanométricas foram classificadas segundo Jerger (1970).

Após, atendendo aos critérios de inclusão, os sujeitos foram submetidos à avaliação eletrofisiológica, através da pesquisa do PEATE. Foi utilizado equipamento *Interacoustics Eclipse* EP 15 de dois canais. O exame foi realizado em ambiente silencioso, com o indivíduo posicionado em decúbito dorsal, sem utilização de sedação ou qualquer tipo de medicação. Após a higienização da pele com álcool 70% e discreta esfoliação com pasta abrasiva, foi colocada entre a pele e os eletrodos uma pasta condutiva eletrolítica, procedendo então a fixação dos mesmos com micropore. Para a captação dos potenciais elétricos foram utilizados eletrodos de superfície não descartáveis. O posicionamento dos eletrodos correspondeu às definições do sistema internacional 10/20, com os negativos fixados nas mastóides (A1 e A2), respectivamente esquerda e direita, o positivo na região da fronte mais

próxima ao vértex (Cz) e o eletrodo terra na região frontal (Fpz). A impedância dos eletrodos foi verificada, iniciando-se as aquisições sempre quando identificados valores abaixo de 3 kOhms. Os indivíduos foram orientados a permanecer com os olhos fechados durante as aquisições, evitando qualquer movimento corporal. O estímulo acústico foi monoaural, apresentado por transdutor de inserção por pelo menos duas vezes em cada orelha, para que fosse possível a verificação da superposição das ondas. O espectro de frequência do estímulo estava entre 500 e 8000 Hz, com duração individual de 100 microssegundos e polaridade rarefeita.

Os resultados foram visualizados em janela de 12 ms, sendo utilizado filtro passa-baixo ajustado em 3000 Hz. A sensibilidade variou entre 10 e 40 μ V e os cliques foram apresentados na frequência de 39,1/s.

Os valores de latência absoluta das ondas I, III e V; os valores interpicos I-III, III-V e I-V; bem como a diferença interaural da onda V foram analisados de acordo com a padronização do aparelho. As latências absolutas das ondas I, III e V, bem como os intervalos interpicos, foram analisados na orelha direita e esquerda separadamente, pois foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as orelhas (teste t).

Como padrão de normalidade foram considerados os valores de referência do equipamento utilizado, admitindo-se como portadores de condução nervosa normal em vias auditivas, os indivíduos que apresentaram latências absolutas e interpicos dentro dos valores estabelecidos no equipamento - com o valor de desvio padrão (+/-) específico para cada onda. Os valores de normalidade estabelecidos no equipamento são: latência absoluta da onda I 1,8 ms com DP de 0,40; latência absoluta onda III 3,8 ms com DP de 0,167; e latência absoluta onda V 5,767 ms com DP de 0,60.

Foi utilizado o teste Binomial para análise das latências absolutas e interpicos do PEATE, bem como para a análise dos resultados em relação ao tempo de exposição.

As latências absolutas e os intervalos interpicos foram ainda analisados em relação ao tempo de exposição dos sujeitos, segundo MORATA *et al.*, (1993) e JACOBSEN *et al.*, (1993). As faixas de tempo de exposição foram estabelecidas em: de um a três anos, de três anos e um mês a cinco anos e mais de cinco anos de exposição.

Resultados

Na orelha direita, observou-se alteração nas latências absolutas das ondas I e III, porém a latência absoluta da onda V esteve normal em todos os sujeitos avaliados. Embora sem diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$), a onda III teve o maior número de sujeitos com alteração de latência (Figura 1).

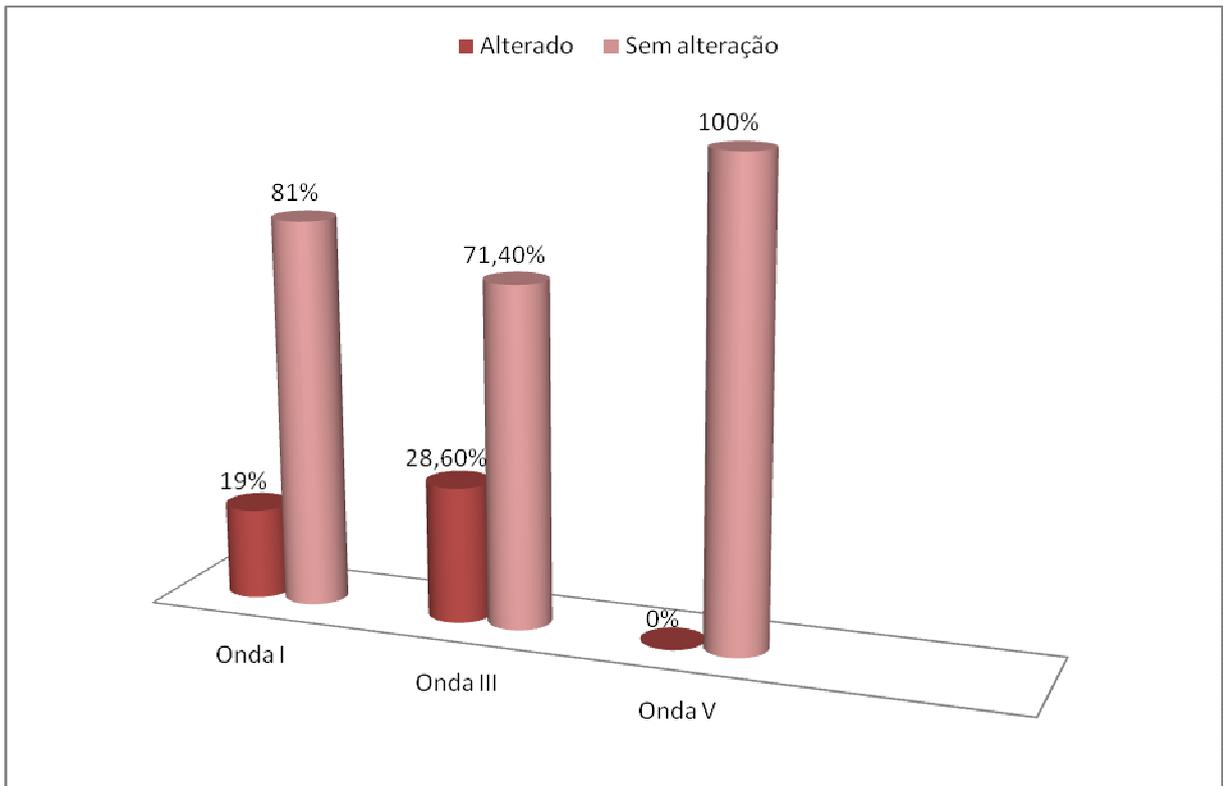


Figura 1 – Ocorrência de alteração nas latências absolutas das ondas I, III e V, na orelha direita.

Foi observada alteração em todas as latências dos intervalos interpicos da orelha direita: I-III (38,1% dos sujeitos), III-V (4,8% dos sujeitos) e I-V (14,3% dos sujeitos), onde o intervalo interpico I-III teve o maior número de sujeitos com alteração, sem no entanto, haver diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) entre o índice de alterados e não alterados neste intervalo.

Na orelha esquerda observou-se alteração nas latências absolutas de todas as ondas. Assim como na orelha direita, o número de sujeitos com latência alterada foi maior na onda III (Figura 2).

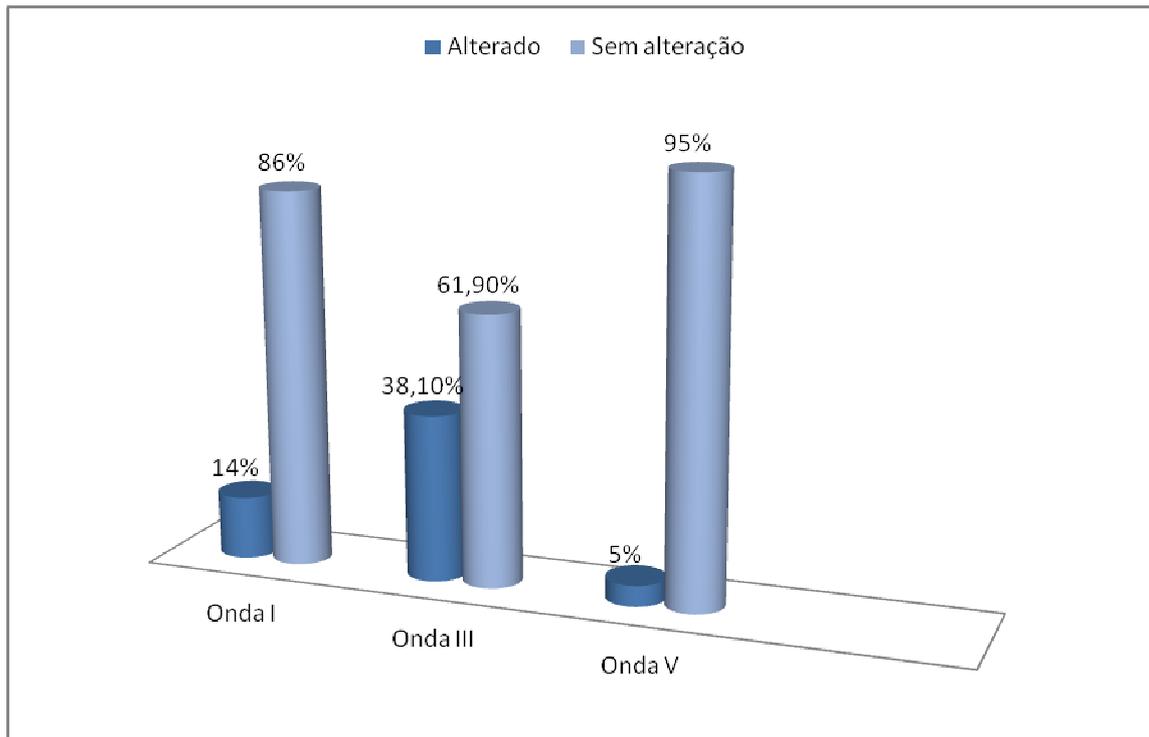


Figura 2 – Ocorrência de alteração das latências absolutas das ondas I, III e V, na orelha esquerda.

Embora os resultados não alterados tenham sido superiores aos alterados, foi observada alteração em todas as latências interpícos na orelha esquerda, onde os intervalos interpícos I-III (14,3%) e III-V (14,3%) tiveram maior número de sujeitos com alteração, em relação ao intervalo I-V (9,5%). Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa em nenhum dos intervalos ($p > 0,05$).

Parte dos sujeitos avaliados apresentou alteração na diferença interaural da onda V (19%), porém este valor não mostrou significância estatística (Figura 3).

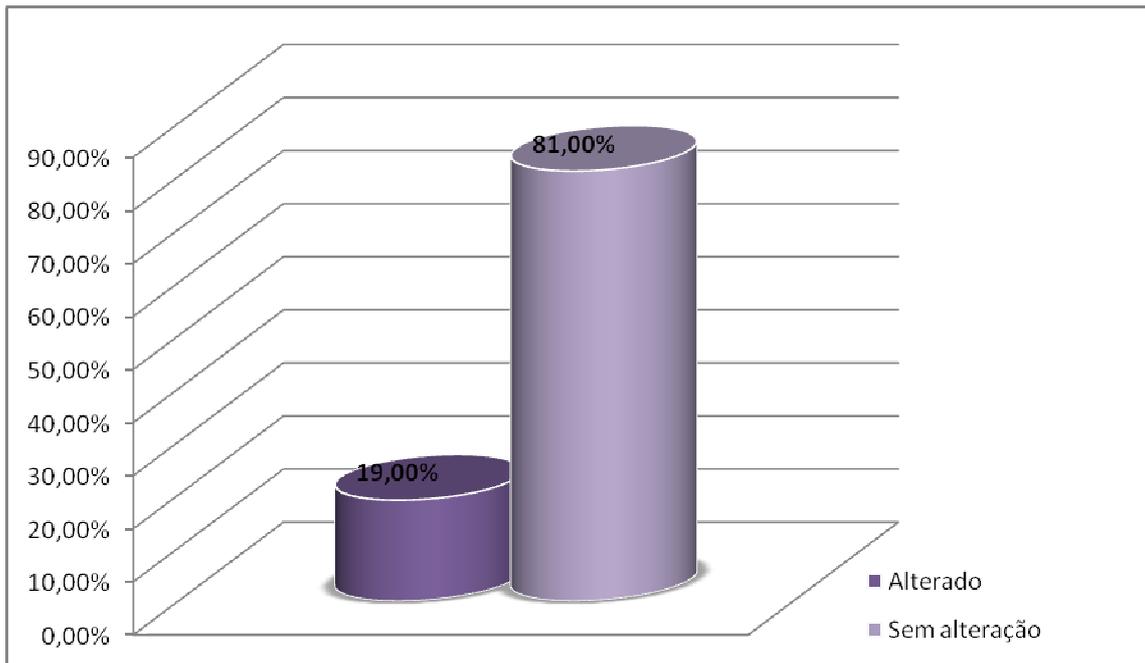


Figura 3 – Ocorrência de alteração na diferença interaural da onda V.

A análise das latências absolutas e interpicas, foram também analisadas de acordo com o tempo de exposição dos sujeitos, que foi dividido de acordo com o que afirmam MORATA *et al.*, (1993) e JACOBSEN *et al.*, (1993).

Nos frentistas expostos por pelo menos três anos constatou-se alteração, em todos os sujeitos ($n=8$), nas latências absolutas das onda I e V da orelha direita; no entanto este achado não foi estatisticamente significativo. Além disso, verificou-se diferença estatisticamente significativa na ocorrência de alteração do intervalo interpico III-V da orelha direita ($p=0,0257$) e na latência absoluta da onda V na orelha esquerda ($p=0,0257$).

No grupo exposto entre três anos e um mês a cinco anos, alterações na orelha direita foram observadas na totalidade dos sujeitos, a saber: latências absolutas das ondas I e V e todos os intervalos interpicos. Na orelha esquerda as latências absolutas das ondas I e V, os intervalos interpicos III-V e I-V, bem como a diferença interaural da onda V, também estavam alterados na totalidade dos sujeitos ($n=3$). Não foi observada alteração estatisticamente significativa nos valores de latência absoluta e interpicos.

Já no grupo exposto há mais de cinco anos foram estatisticamente significantes o número de sujeitos com alteração no intervalo interpico I-V da orelha direita ($p=0,0173$), na latência absoluta da onda I e no intervalo interpico III-V da

orelha esquerda ($p=0,0173$). Além disso, a totalidade dos sujeitos ($n=10$) apresentou alteração na latência absoluta da onda V, em ambas as orelhas, bem como nos intervalos interpicos III-V (orelha direita) e I-V (orelha esquerda).

Discussão

Os sujeitos estudados eram 14,3% do gênero feminino e 85,7% do gênero masculino. A média de idade dos sujeitos foi de 29,76 anos.

A mensuração dos níveis de pressão sonora em cada um dos postos de combustível mostrou que nenhum deles apresentava níveis de pressão sonora acima dos limites de tolerância estabelecidos na norma regulamentadora NR-15 Anexo N° 1. Portanto, supõem-se que os resultados alterados observados nos sujeitos deste estudo, sejam decorrentes da exposição aos produtos químicos que compõe os combustíveis.

As latências absolutas das ondas I e III na orelha direita estavam alteradas em 19% e 20,60% dos indivíduos, respectivamente. Na onda V não foram observadas alterações. Já na orelha esquerda observou-se aumento de latência absoluta das três ondas (Figura 1). A onda III foi a que apresentou maior número de sujeitos com alteração, tanto na orelha direita (20,60%) quanto na orelha esquerda (38,10%) (Figura 2). Estes resultados, embora não tenham sido estatisticamente significantes ($p>0,05$), sugerem alteração na porção distal do nervo auditivo e núcleo coclear. Assim como neste estudo, ABBATE *et al.*, (1993) também observaram maiores alterações nas ondas I e III, sendo, no entanto, a onda I a mais afetada. Por outro lado, estudos observaram alteração não apenas na onda I ou III, mas na latência absoluta de todas as ondas, em um grupo exposto à solventes (NIKLISSON *et al.*, 1998; VRCA *et al.*, 1996). Diferente dos achados anteriores, uma pesquisa relatou diferença estatisticamente significativa no aumento das latências absolutas das ondas III e V (LOPE-HUERTA *et al.*, 1996). Em contrapartida, GOPAL (2008) não encontrou alterações de latência absoluta nas ondas, embora quatro sujeitos tenham apresentado ondas com pouca reprodutibilidade e morfologia pobre.

Pesquisas com cobaias avaliadas por meio do PEATE mostram resultados importantes em relação à ação neurotóxica dos solventes. Em estudos com cobaias expostos ao tolueno, foi observada piora no limiar eletrofisiológico pesquisado por

meio do PEATE, porém, sem alteração nas latências absolutas e interpicos (JOHNSON e CANLON, 1994). CAMPO *et al.*, (1997) avaliaram ratos adultos expostos à tolueno por meio de potenciais evocados auditivos do colículo inferior e análise histológica da cóclea. Os dados eletrofisiológicos mostraram que uma concentração de pelo menos 1500 ppm é necessária para obter uma mudança significativa no limiar auditivo. Um déficit auditivo significativo ocorreu na faixa de frequência de 8 a 24 KHz. Mudança permanente de limiar na mesma faixa de frequências foi observada por LATAYE e CAMPO (1997), em cobaias expostas ao tolueno e ao ruído, onde o ruído de maneira isolada, não causou alterações no limiar eletrofisiológico, mas lesou as células ciliadas externas (CCE). BRANDT-LASSEN *et al.*, (2000) também observaram mudança de limiar em cobaias expostas ao ruído e tolueno, sendo as frequências de 12,5, 16 , 20kHz as mais afetadas. Segundo os autores a ação sinérgica entre ruído e tolueno ficou evidente na concentração a partir de 1500 ppm. DAVIS *et al.*, (2002) avaliaram ratos e chinchilas por meio do PEATE, após exposição ao tolueno. Houve mudança significativa no limiar das frequências de 0,5, 1,2, 4, 8 e 16 kHz apenas nos ratos. O grupo de chinchilas não sofreu nenhum efeito auditivo. Os autores sugerem que o sistema do rato seja mais semelhante ao dos humanos, uma vez que eles eliminam os solventes usando o mesmo processo.

Em relação às latências interpicos, no presente estudo foram observadas alterações em todos os intervalos, em ambas as orelhas. Na orelha direita o intervalo interpico I-III teve o maior número de sujeitos com alteração (38,1%). Já na orelha esquerda, os intervalos I-III e III-V tiveram o mesmo número de sujeitos com alteração (14,3%). A ocorrência de sujeitos com alteração nos intervalos interpicos não foi estatisticamente significante ($p > 0,05$). Entretanto, o estudo de ABBATE *et al.*, (1993), observou uma diferença estatística significante em todos os intervalos interpicos em trabalhadores de rotogravura expostos a tolueno. Numa pesquisa com trabalhadores de uma gráfica expostos a agentes neurotóxicos, comparados com um grupo controle, observou-se que a latência interpico III-V foi significativamente maior nos indivíduos expostos (VRCA *et al.*, 1996). Indivíduos dependentes de inalação de solventes orgânicos, apresentaram atraso nos intervalos interpico I-III e I-V na intensidade de 90 dBNA, quando comparados ao grupo controle (LOPE-HUERTA *et al.*, 1996).

Do total de sujeitos avaliados neste estudo (n=21), 19% apresentaram alteração na diferença interaural da onda V, embora sem diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) (Figura 3). A diferença interaural da onda V com valor maior que 0,3ms é sugestiva de patologia retrococlear (HYDE, 1981; TERKILDSEN *et al.*, 1981; MUSIEK *et al.*, 1986 *apud* MUSIEK *et al.*, 1999).

Assim, os resultados da diferença interaural da onda V observados nos sujeitos deste estudo sugerem alteração retrococlear como consequência da exposição a combustíveis, mesmo sem a interação sinérgica do ruído e do produto químico, observada em grande parte das pesquisas atuais.

Os limiares auditivos de todos os sujeitos deste estudo eram normais, no entanto alguns apresentaram alteração no PEATE. Este achado corrobora os de ABBATE *et al.*, (1993) que também verificaram alterações auditivas centrais em um grupo de trabalhadores expostos ao tolueno, antes do aparecimento de sinais clínicos na audição. As alterações centrais em sujeitos expostos a solventes podem ocorrer não apenas no sistema auditivo central. Confirmando tais achados, YAMANOUCHI *et al.*, (1995) observaram, por meio de Ressonância Magnética, anormalidades neurológicas em 50% dos pacientes avaliados (n=20), os quais tinham histórico de exposição aguda a solventes orgânicos.

Os sujeitos deste estudo não apresentaram perda auditiva, apenas alteração nas latências absolutas e interpicos das ondas do PEATE. Entretanto, MORATA *et al.*, (1993) e JACOBSEN *et al.*, (1993) afirmam ser necessário, respectivamente, três e cinco anos de exposição a solventes para surgimento de uma perda auditiva.

Portanto, no que tange ao tempo de exposição, os achados do presente estudo sugerem que sujeitos expostos a solventes por pelo menos três anos podem ter alteração do nervo auditivo (onda I), do tronco encefálico alto (interpico III-V estatisticamente significativa - $p=0,0257$) e alteração no leminisco lateral (onda V - $p=0,0257$). Além disso, verificou-se que sujeitos expostos entre três anos e um mês a cinco anos, podem apresentar alteração em todas as estruturas avaliadas pelo PEATE, exceto no núcleo coclear. Observou-se ainda que sujeitos expostos há mais de cinco anos podem apresentar alteração difusa de tronco encefálico (interpicos I-V e III-V), além de alteração na porção periférica do nervo auditivo (onda I). Os sujeitos deste grupo, podem ainda apresentar alteração de leminisco lateral, já que todos apresentaram alteração na latência absoluta da onda V.

Os achados do PEATE do presente estudo sugerem a ação neurotóxica dos solventes orgânicos, que podem ser identificadas antes que sinais clínicos evidentes possam ser observados, uma vez que todos os sujeitos avaliados apresentaram limiares auditivos normais, porém com alteração nos resultados do PEATE. Da mesma forma, FUENTE (2009) observou limiares auditivos normais em alguns dos sujeitos expostos a solventes, porém com alteração no teste dicótico de dígitos, que também avalia parte da via auditiva central. Assim o autor sugere que dois mecanismos independentes podem estar relacionados com a perda auditiva induzida por solventes. Um mecanismo pode induzir apenas a disfunção coclear enquanto o outro apenas a disfunção auditiva central. Desse modo, ambos os mecanismos e variáveis, como a susceptibilidade do sujeito, podem ser levados em consideração para esclarecer as diferenças existentes entre os processos de toxicidade, e assim identificar qual mecanismo prevalece.

Conclusão

Frentistas expostos a combustíveis por um período mínimo de três anos, mesmo com limiares auditivos normais, sofrem alterações no sistema auditivo central, demonstradas neste estudo pelo aumento das latências absolutas, intervalos interpicos e diferença interaural.

Referências Bibliográficas

1. ABBATE, C.; GIORGIANNI, C.; MUNA, F. W.; BRECCIAROLI, R. Neurotoxicity induced by exposure to toluene. An electrophysiologic study. **Int. Arch. Occup. Environ. Health**, v.64, p.389–392, 1993.
2. AMENO, K. *et al.*, Regional brain distribution of toluene in rats and in a human autopsy. **Arch Toxicol.**,v.66, p.153-6, 1992.
3. BALSTER, R.L. Neural basis of inhalant abuse. **Drug Alcohol Depend**, v.51, p.207-14, 1998.

4. BRANDT-LASSEN, R.; LUND, S. P.; AND JEPSEN, G. B. Rats exposed to toluene and noise may develop loss of auditory sensitivity due to synergistic interaction. **Noise Health**, v.3, n.9, p.33–44, 2000.
5. CAMPO, P. *et al* Toluene-induced hearing loss: a mid-frequency location of the cochlear lesions. **Neurotoxicology and Teratology**, v.19, n.2, p.129-140, 1997.
6. DAVIS, R. R *et al*. Susceptibility to the ototoxic properties of toluene is species specific. **Hear. Res.** v.166, n.1–2, p.24–32, 2002.
7. FUENTE, A. Auditory Damage Associated with Solvent Exposure: Evidence from a Cross-Sectional Study. PhD Thesis, Hong Kong: **University of Hong Kong**, 2008.
8. FUENTE, A. *et al.*, Peripheral and Central Auditory Dysfunction Induced by Occupational Exposure to Organic Solvents. **JOEM**, v.51, n.10, p. 1202-1211, 2009.
9. GOPAL, K.V. Audiological findings in individuals exposed to organic solvents: Case studies. **Noise Health**. v.10, n.40, p. 74-82, 2008.
10. JOHNSON, A.; CANLON, B. Progressive hair cell loss induced by toluene exposure. **Hear. Res.**, v.75, p.201–8, 1994.
11. LATAYE, R.; CAMPO, P. Combined effects of a simultaneous exposure to noise and toluene on hearing function. **Neurotoxicol. Teratol.** v.19, n.5, p.373–382, 1997.
12. LOPE-HUERTA, M.; POBLANO, A.; MARTÍNEZ, J.M.; FALCÓN-SANGEADO, HD. Potenciales provocados auditivos en adictos a la inhalación de solventes orgánicos. **Rev Invest Clin.**, v.48, p.369-72, 1996.
13. MARTINS, C.H.F. *et al.*, Emissões otoacústicas e potencial evocado auditivo de tronco encefálico em trabalhadores expostos a ruído e ao chumbo. **Acta ORL**. v.25, n.4, p.255-325, 2007.
14. MINISTÉRIO DO TRABALHO. Portaria No. 3214 - NR -15. Brasília: 08 de junho de 1998.

15. MORATA, T. C. et al. Effects of occupational exposure to organic solvents and noise on hearing. **Scand. J. Work Environ. Health**, v.19, n.4, p.245–254, 1993.
16. MORATA, T.; LEMASTERS, G.K. Epidemiologic considerations in the evaluation of occupational hearing loss. **Occupational Medicine: State of the Art Reviews**. v.10, n.3, p.641-56, 1995.
17. MUSIEK, F.E.; BARENSTEIN, S.P.; HALL, J.W.; SCHWABER, M.K. Audiometria de tronco encefálico: neurodiagnóstico e aplicações intra-operatórias. In: KATZ, J. **Tratado de audiologia clínica**. São Paulo: Manole, 1999.
18. NIKLASSON, M. Audiological disturbances caused by long-term exposure to industrial solvents. Relation to the diagnosis of toxic encephalopathy. **Scand Audiol.**, v.27, n.3, p.131-6, 1998.
19. U.S.A. Congress, Office of Technology Assessment, Neurotoxicity: Identifying and Controlling Poisons of the Nervous System, OTA-BA-436 (Washington, DC: U.S. Government Printing Office), April, 1990. CAPÍTULO 1
20. VRCA, A. et al. Brainstem auditory evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations of toluene. **Am. J. Ind. Med.** v.30, n.1, p.62–66, 1996.
21. YAMANOUCHI, N. *et al.*, White matter changes caused by chronic solvent abuse. **Am. J. Neuroradiol.**, v.16, p.1643-9, 2002.
22. JACOBSEN, P. et al. Mixed solvent exposure and hearing impairment, an epidemiological study of 3284 men: the Copenhagen male study. **J. Occup. Med.**, v.43, n.4, p.1804, 1993.

6. REFERÊNCIAS

1. ABBATE, C.; GIORGIANNI, C.; MUNA, F. W.; BRECCIAROLI, R. Neurotoxicity induced by exposure to toluene. An electrophysiologic study. **Int. Arch. Occup. Environ. Health**, v.64, p.389–392, 1993.
2. AMENO, K. *et al.*, Regional brain distribution of toluene in rats and in a human autopsy. **Arch Toxicol.**,v.66, p.153-6, 1992.
3. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents & biological exposure indices. Cincinnati, OH, 2007.
4. American EEG Society. Clinical evoked potentials guidelines: recommended standards for normative studies of evoked potentials, statistical analyses of results and criteria for clinically significant abnormality. **J. Clin. Neurophysiol.** v.11, p.45-47, 1994.
5. BALSTER, R.L. Neural basis of inhalant abuse. **Drug Alcohol Depend**, v.51, p.207-14, 1998.
6. BERNARDI A. P. A. **Exposição ocupacional a ruído e solventes e alterações auditivas periféricas e centrais.** Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2007.
7. BOTELHO, C. T.; PAZ, A.P.M.L.; Gonçalves, A.M.; FROTA, S. Estudo comparativo de exames audiométricos de metalúrgicos expostos a ruído e ruído associado a produtos químicos. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** v.75, n.1, São Paulo Jan./Feb., 2009.
8. BRANDT-LASSEN, R.; LUND, S. P.; AND JEPSEN, G. B. Rats exposed to toluene and noise may develop loss of auditory sensitivity due to synergistic interaction. **Noise Health**, v.3, n.9, p.33–44, 2000.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Risco químico: atenção à saúde dos trabalhadores expostos ao benzeno / 47 p. (Série A. Normas e manuais técnicos (Saúde do trabalhador. Protocolos de complexidade diferenciada, 7), 2006.

10. CAMPO, P. *et al* Toluene-induced hearing loss: a mid-frequency location of the cochlear lesions. **Neurotoxicology and Teratology**, v.19, n.2, p.129-140, 1997.
11. CAMPO, P.; LATAYE, R.; LOQUET, G.; BONNET, P. Styrene-induced hearing loss: a membrane insult. **Hear Res**, v.154, n.1/2, p.170–80, 2001.
12. CAMPO, P.; LOQUET, G.; BLACHÈRE, V.; ROURE, M. Toluene and styrene intoxication route in the rat cochlea. **Neurotox Teratol**, v.21, n.4, p.427–34, 1999.
13. CAMPO, P.; MAGUIN, K. Solvent-induced hearing loss: mechanisms and prevention strategy. **Int J Occup Med Environ Health**. v.20, n.3, p.265-70, 2007.
14. CARDOSO, P. C. M.; VIANA, K. S.; OLIVEIRA, J. S.; SILVA, I. M. C. Audição em trabalhadores de manutenção de aeronaves. **Revista do Centro de Ensino Superior Unificado de Brasília**, v.1, n. 4, 2004.
15. CARY, R.; CLARKE, S.; DELIE, J. Effects of combined exposure to noise and toxic substances: Critical review of literature. **Ann Occup Hyg**, v.41, p.455-65, 1997.
16. CEREST. Centro de Referência em Saúde do Trabalhador. A rede de atenção à saúde e acolhimento dos trabalhadores expostos a solventes. Maria Aparecida Torres Mourão Amâncio. HISTÓRICO - “PROJETO FRENTISTA” . CEREST / Campinas – SP. 2009.
17. CHANG, S.; CHEN, C.J.; LIEN, C.H.; SUNG, F.C. Hearing loss in workers exposed to toluene and noise. **Environ. Health Perspect**. v. 114, n.8, p.1283–1286, 2006.
18. Chemical Abstracts Service (CAS) <http://www.cas.org/cqi-bin/cas/regreport.pl>. Acesso em: 04 abr. 2010.
19. DAVIS, R. R et al. Susceptibility to the ototoxic properties of toluene is species specific. **Hear. Res**. v.166, n.1–2, p.24–32, 2002.

20. FERNANDES, T; SOUZA, MT. Efeitos auditivos em trabalhadores expostos a ruído e produtos químicos. **Rev. CEFAC**, São Paulo, v.8, n.2, 235-9, abr-jun, 2006.
21. FINOTTI, A.R. *et al.*, Avaliação da influência do etanol sobre o grau de volatilização BTEX em solos impactados por derrames de gasolina/etanol. **Eng. Sanit. Ambient.**, v.14, n.4, 2009.
22. FUENTE, A. Auditory Damage Associated with Solvent Exposure: Evidence from a Cross-Sectional Study. PhD Thesis, Hong Kong: **University of Hong Kong**, 2008.
23. FUENTE, A. *et al.*, Peripheral and Central Auditory Dysfunction Induced by Occupational Exposure to Organic Solvents. **JOEM**, v.51, n.10, p. 1202-1211, 2009.
24. FUENTE, A.; MCPHERSON, B. Central auditory processing effects induced by solvent exposure. **Int. J. Occup. Med. Environ. Health**, v.20, n.3, p.271–79, 2007.
25. FUENTE, A.; MCPHERSON, B.; MUNOZ, V.; ESPINA, J.B. Assessment of central auditory processing in a group of workers exposed to solvents. **Acta Otolaryngol.**, v.126, n.11, p.88-94, 2006.
26. GOPAL, K.V. Audiological findings in individuals exposed to organic solvents: Case studies. **Noise Health**. v.10, n.40, p. 74-82, 2008.
27. HODGKINSON, L.; PRASHER, D. Effects of industrial solvents on hearing and balance: a review. **Noise Health**. v.8, n.32, p.114–133, 2006.
28. HOET, P.; LISON, D. Ototoxicity of toluene and styrene: state of current knowledge. **Crit. Rev. Toxicol.** v.38, p.127-170, 2008.
29. JACOBSEN, P. *et al.* Mixed solvent exposure and hearing impairment, an epidemiological study of 3284 men: the Copenhagen male study. **J. Occup. Med.**, v. 43, n. 4, p. 1804, 1993.
30. JERGER, J. *Clinical experience with impedance audiometry*. **Arch. Otolaryng.**, v.92, p. 311-324, Oct. 1970.

31. JOHNSON, A.C.; CANLON, B. Toluene exposure affects the functional activity of the outer hair cells. **Hear Res.**, v.72, n.1/2, p.189-96, 1994.
32. KIM, J. *et al.* Combined effects of noise and mixed solvents exposure on the hearing function among workers in the aviation industry. **Industrial Health**, v. 43, p.567-573, 2005.
33. LARINI, L; SALGADO, P.E.T. Compostos voláteis. In: LARINI, L. **Toxicologia**. São Paulo: Manole, 1997.
34. LATAYE, R.; CAMPO, P. Combined effects of a simultaneous exposure to noise and toluene on hearing function. **Neurotoxicol. Teratol.** v.19, n.5, p.373–382, 1997.
35. LATAYE, R.; MAGUIN, K.; CAMPO, P. Increase in cochlear microphonic potential after toluene administration. **Hear. Res.**, v.230, n.1–2, p.34–42, 2007.
36. LEE, D.; DE VENECIA, R.; GUINAN, J.; BROWN, C. Central auditory pathways mediating the rat middle ear muscles reflexes. The anatomical record part A. **Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol**, v.288, p.358–69, 2006.
37. LEITE, E.M.A. Solventes orgânicos. In: OGA, S.; CAMARGO, M.M.A.; BATISTUZZO, J.A.O. **Fundamentos de toxicologia**. 3. ed. São Paulo: E. Atheneu, 2008.
38. LOPE-HUERTA, M.; POBLANO, A.; MARTÍNEZ, J.M.; FALCÓN-SANGEADO, HD. Potenciales provocados auditivos en adictos a la inhalación de solventes orgânicos. **Rev Invest Clin.**, v.48, p.369-72, 1996.
39. MARTINS, C.H.F. *et al.*, Emissões otoacústicas e potencial evocado auditivo de tronco encefálico em trabalhadores expostos a ruído e ao chumbo. **Acta ORL**. v.25, n.4, p.255-325, 2007.
40. MOLLER, C. *et al.*, Otoneurological findings in workers exposed to styrene. **Scand J Work Environ Health**, v.16, p.189-94, 1990.
41. MOMENSOHN-SANTOS, T.M.; RUSSO, I. C. P; BRUNETTO-BORGIANNI, L.M. Interpretação dos resultados da avaliação audiológica. In:

- MOMENSOHN-SANTOS, T.M.; RUSSO, I.C.P. **Prática da audiologia clínica**. 6ª Ed. São Paulo: Cortez, p.291-310, 2007.
42. MORATA, T. C. et al. Effects of occupational exposure to organic solvents and noise on hearing. **Scand. J. Work Environ. Health**, v.19, n.4, p.245–254, 1993.
43. MORATA, T.; LEMASTERS, G.K. Epidemiologic considerations in the evaluation of occupational hearing loss. **Occupational Medicine: State of the Art Reviews**. v.10, n.3, p.641-56, 1995.
44. MORATA, T.C. Chemical exposure as a risk factor for hearing loss. **JOEM** v.45, n.7, p. 676-682, July 2003.
45. MORATA, T.C. *et al.*, Toluene-induced hearing loss among rotogravure printing workers. **Scand J Work Environ Health**, v.23, p.289-98, 1997.
46. MORIOKA, I.; MIYAI, N.; YAMAMOTO, H.; MIYASHITA, K.. Evaluation of combined effect of organic solvents and noise by the upper limit of hearing. **Ind. Health**. v.38, p.252-7, 2000.
47. MUSIEK, F.E.; BARENSTEIN, S.P.; HALL, J.W.; SCHWABER, M.K. Audiometria de tronco encefálico: neurodiagnóstico e aplicações intra-operatórias. In: KATZ, J. **Tratado de audiologia clínica**. São Paulo: Manole, 1999.
48. NIKLASSON, M. Audiological disturbances caused by long-term exposure to industrial solvents. Relation to the diagnosis of toxic encephalopathy. **Scand Audiol.**, v.27, n.3, p.131-6, 1998.
49. PEDROZO, M.F.M.; JESUS, M.G.S. Inalantes. In: OGA, S.; CAMARGO, M.M.A.; BATISTUZZO, J.A.O. **Fundamentos de toxicologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, p 407-408, 2008.
50. PETROBRÁS. Ficha de Informação de Segurança de Produto Químico. Produto: Gasolina C. 2009.
51. RUMEAU, C. et al. Toluene Effect on the Olivocochlear Reflex. **Toxicol. Sci.** v.121, p.140-145, 2011.

52. SASS-KORTSAK, A.M.; COREY, P.N.; ROBERTSON, J.M. An investigation of the association between exposure to styrene and hearing loss. **Ann. Epidemiol.**, v.5, p.15–24, 1995.
53. SLIWINSKA-KOWALSKA, M. Effects of coexposure to noise and mixture of organic solvents on hearing in dockyard workers. **J. Occup. Environ. Med.** v.46, n.1, p.30–38, 2004.
54. SLIWINSKA-KOWALSKA, M. *et al.*, Exacerbation of noise-induced hearing loss by co-exposure to workplace chemicals. **Environ. Toxicol. Pharmacology**, v.19, n.3, p.547-553, May, 2005.
55. SLIWINSKA-KOWALSKA, M. Exposure to organic solvent mixture and hearing loss: literature overview. **Int. J. Occup. Med. Environ. Health.** v.20, n.4, p.309 – 314, 2007.
56. SPICER, S.; SCHULTE, A. Evidence for a medial K⁺ recycling pathway from inner hair cells. **Hear Res**, v.118, p.1–12, 1998.
57. SPICER, S.; SCHULTE, A. The fine structure of spiral ligament cells relates to ion return to the stria and varies with place-frequency. **Hear Res**, v.100, p.80–100, 1996.
58. SULKOWSKI, W.J. *et al.* . Effects of occupational exposure to a mixture of solvents on the inner ear: A field study. **Int. J. Occup. Med. Environ. Health**, v.15, p.247-56, 2002.
59. TOPILLA, E. Synergistic effects of noise and solvents – what we know and future research needs. Proceedings of the International Workshop “Synergistic exposure to noise, vibrations and ototoxic substances”. Roma. September, 2010.
60. U.S.A. Congress, Office of Technology Assessment, *Neurotoxicity: Identifying and Controlling Poisons of the Nervous System*, OTA-BA-436 (Washington, DC: U.S. Government Printing Office), April, 1990.
61. VENET, T. *et al.* Neuronal Circuits Involved in the Middle-Ear Acoustic Reflex. **Toxicol. Sci.** v.119, n.1, p.146-155, 2011.

62. VRCA, A. et al. Brainstem auditory evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations of toluene. **Am. J. Ind. Med.** v.30, n.1, p.62–66, 1996.

63. YAMANOUCHI, N. *et al.*, White matter changes caused by chronic solvent abuse. **Am. J. Neuroradiol.**, v.16, p.1643-9, 2002.



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
 Ministério da Educação
 Universidade Federal de Santa Maria/RS
 Centro de Ciências da Saúde
 Programa de Pós-Graduação em Distúrbios da Comunicação Humana

Mestranda Pesquisadora: Fga. Lenita Quevedo

Endereço para contato:

Telefone: (55) 99591488

Profª Orientadora: Dra. Fga. Tânia Tochetto

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “Audição periférica e central de frentistas”, que tem por objetivo investigar a condição auditiva de frentistas.

Sua participação nesta pesquisa será através do comparecimento ao Hospital Universitário de Santa Maria, onde será realizada uma anamnese (entrevista sobre sua saúde auditiva) e exames de Audiometria tonal liminar, Audiometria de Altas Frequências, Timpanometria, Pesquisa de Reflexos Acústicos e Emissões Otoacústicas (todos estes exames são para avaliar como você está ouvindo).

Não existe risco. Poderá haver um leve desconforto devido ao tempo da realização de todos os exames, aproximadamente 40 minutos.

Você fará uma avaliação auditiva, assim, se alguma alteração for encontrada, serão realizados os encaminhamentos necessários. Os encaminhamentos quando necessários, não garantem o atendimento, sendo realizada apenas a indicação de locais e/ou profissionais aos quais devem buscar atendimento.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e será mantido sigilo sobre sua participação. Caso este estudo seja publicado, seus dados serão divulgados de maneira onde não seja possível sua identificação. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre a pesquisa e sua participação, a qualquer momento.

Sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

Eu, _____, portador(a) da carteira de identidade nº _____ certifico que após a leitura deste documento, estou de acordo em participar deste estudo.

 Participante da pesquisa

 Profª Dra. Tânia Tochetto
 Orientadora

 Fga. Lenita Quevedo
 Mestranda

Santa Maria, ____ / ____ / ____

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato:

Comitê de Ética em Pesquisa – CEP – UFSM

Av. Roraima, 10 000, Prédio da Reitoria – 7º andar – Campus Universitário – 97105-900 – Santa Maria/RS

[Tel:\(55\) 3220-9362](tel:(55)3220-9362)

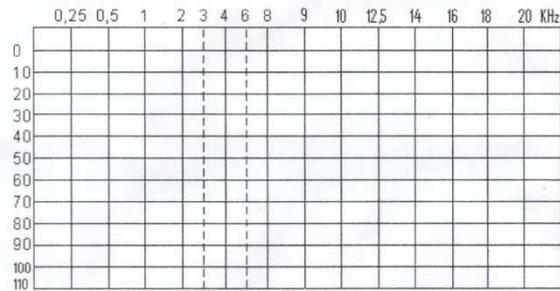
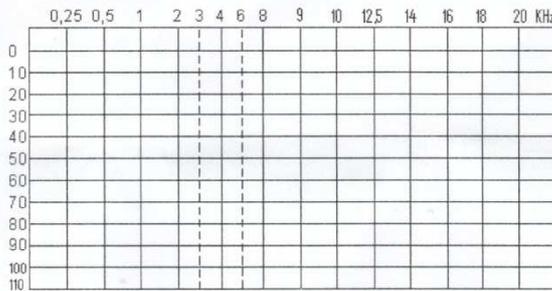
APÊNDICE 2



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA – UFSM
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DISTÚRBIOS DA COMUNICAÇÃO HUMANA
CENTRO DE REFERÊNCIA EM SAÚDE DO TRABALHADOR – CEREST / SANTA MARIA

NOME: _____ IDADE: _____ DATA: _____

AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA
 Audiômetro Interacoustics modelo AC40



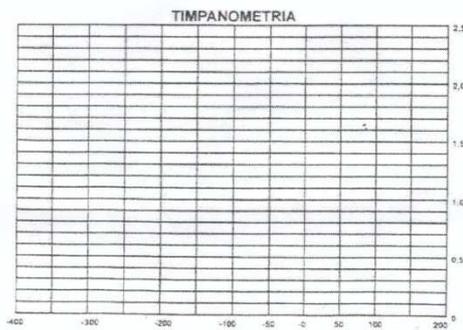
LRF: _____ (dB)
 IPRF: _____ (dB) _____ %

LRF: _____ (dB)
 IPRF: _____ (dB) _____ %

MEDIDAS DE IMITÂNCIA ACÚSTICA

Imitanciômetro Interacoustics Modelo AT 235

Timpanometria tipo: A B C Ad Ar



REFLEXOS ACÚSTICOS

Freq.(Hz)	OD			OE		
	CON	DIF	IPSI	CON	DIF	IPSI
500						
1000						
2000						
4000						

 <p>MINISTÉRIO DA SAÚDE Conselho Nacional de Saúde Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)</p>	<p>UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa Comitê de Ética em Pesquisa - CEP- UFSM REGISTRO CONEP: 243</p> 
--	---

CARTA DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa – UFSM, reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – (CONEP/MS) analisou o protocolo de pesquisa:

Título: Estudo da condição auditiva e do DNA de frentistas

Número do processo: 23081.011007/2010-80

CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética): 0172.0.243.000-10

Pesquisador Responsável: Tânia Maria Tochetto

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos e metodológicos de acordo com as Diretrizes estabelecidas na Resolução 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente a este Comitê. O pesquisador deve apresentar ao CEP:

Janeiro/ 2011- Relatório parcial

Fevereiro/ 2012- Relatório final

Os membros do CEP-UFSM não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores.

DATA DA REUNIÃO DE APROVAÇÃO: 01/09/2010

Santa Maria, 01 de Setembro de 2010.



Félix A. Antunes Soares
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa-UFSM
Registro CONEP N. 243.



PREFEITURA MUNICIPAL DE SANTA MARIA
SECRETARIA DE MUNICÍPIO DA SAÚDE
CENTRO DE REFERÊNCIA EM SAÚDE DO TRABALHADOR
CEREST REGIÃO CENTRO
e-mail cerest-santamaria@santamaria.rs.gov – Fone (55) 3286 2609



Termo de Consentimento Institucional

Ministério da Educação
Universidade Federal de Santa Maria/RS
Centro de Ciências da Saúde

Programa de Pós-Graduação em Distúrbios da Comunicação Humana

Pesquisadoras responsáveis
Professora Doutora Tania Tochetto CRFa 0347-RS
Mestranda: Fga. Lenita da Silva Quevedo CRFa 9349 - RS
Telefone: (55)99591488 (54)96024367
E-mail: lenitaquevedo@yahoo.com.br

TERMO DE CONSENTIMENTO INSTITUCIONAL

As informações dispostas neste documento foram ministradas pelas Fga. Dra. Tania Tochetto (orientadora) e Fga. Lenita Quevedo (pesquisadora), com a finalidade de explicar de forma concisa a natureza desta pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais de riscos e possíveis incômodos que esta possa vir a acarretar para os sujeitos participantes. Assim, fui informado pelas referidas pesquisadoras sobre sua pesquisa, que tem como:

Título: Estudo da condição auditiva e do DNA de frentistas

Objetivo: Investigar a condição auditiva e do DNA de frentistas.

Benefícios:

Benefícios ao sujeito: a avaliação audiológica proposta pode auxiliar no diagnóstico precoce de alterações auditivas. Caso estas sejam encontradas, o sujeito será orientado e encaminhado.

Procedimentos:

Primeiramente será feito o contato com os sujeitos da pesquisa. Neste contato será realizada a explanação dos objetivos, justificativas, benefícios, e procedimentos da pesquisa. Somente farão parte da pesquisa, adultos que consentirem em participar da mesma, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Será realizada uma anamnese e exames de audiometria tonal liminar, audiometria de altas frequências, timpanometria, pesquisa de reflexos acústicos, emissões otoacústicas transientes, emissões otoacústicas produto de distorção e supressão das emissões otoacústicas.

Para avaliação do DNA, será coletada uma amostra sanguínea e uma amostra de células epiteliais da mucosa oral.

Potenciais de riscos e possíveis desconfortos: Nesta pesquisa não estão previstos riscos. Poderá haver um leve desconforto devido ao tempo da realização de todos os exames, aproximadamente 40 minutos.

Possibilidade de Desistência: A qualquer momento, qualquer pessoa que estiver participando da pesquisa pode desistir de participar da mesma sem sofrer qualquer tipo de imposição, constrangimento ou represália por parte das pesquisadoras.

Mediante os esclarecimentos recebidos das Fonoaudiólogas Tania Tochetto e Lenita Quevedo, eu, Carla Cristina Haas Centurião, portadora do documento de identidade número 1007665753, autorizo a realização da pesquisa no Centro de Referência em Saúde do Trabalhador de Santa Maria, no qual exerço função de coordenação. Afirmando que estou ciente de que os dados deste estudo serão divulgados em meio científico, sem a identificação dos participantes.

Data: 10 de junho de 2010

Assinatura do responsável
Fl. Carla Centurião
Coordenadora
CEREST REG. CENTRO
Santa Maria -RS

Ass. da pesquisadora