



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
SAÚDE, AMBIENTE E TRABALHO



**PERDA AUDITIVA ASSOCIADA À EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL A
SOLVENTES ORGÂNICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Lucienne Rezende Mont'Alverne

Dissertação de Mestrado

Salvador (Bahia)

Lucienne Rezende Mont'Alverne. PERDA AUDITIVA ASSOCIADA À EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL A SOLVENTES ORGÂNICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Número de Cutter// Mont'Alverne, Lucienne Rezende

Perda auditiva associada à exposição ocupacional a solventes orgânicos: uma revisão sistemática/ Lucienne Rezende Mont'Alverne – Salvador: LR, Mont'Alverne (2014)

Em outra linha: (número de páginas iniciais numeradas com algarismos romanos**), (número de páginas numeradas com algarismos arábicos, seguido de p.) (ESPAÇO) il. (se o trabalho tem ilustrações, fotos, ou desenhos).

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Saúde, Ambiente e Trabalho da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Palavras-chaves: 1. Hearing loss; 2. Organic solvents; 3. Occupational exposure; 4. Revisão sistemática.

CDU: (***)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
SAÚDE, AMBIENTE E TRABALHO



**PERDA AUDITIVA ASSOCIADA À EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL A
SOLVENTES ORGÂNICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Lucienne Rezende Mont'Alverne

Professor-Orientador: Marco Antônio Vasconcelos Rêgo

Dissertação apresentada ao Colegiado do Curso de Pós-Graduação em Saúde, Ambiente e Trabalho da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, como pré-requisito obrigatório para a obtenção do grau de Mestre em Saúde, Ambiente e Trabalho.

Salvador (Bahia), 2014

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

- . Fernando Martins Carvalho, Professor Titular do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Universidade Federal da Bahia. Docente do Programa de Pós Graduação em Saúde, Ambiente e Trabalho. Doutor em *Occupational Health* pela *University of London* (1982).
- . Ana Paula Corona, Professora Adjunto do Departamento de Fonoaudiologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia. Doutora em Medicina e Saúde.
- . Marco Antônio Vasconcelos Rêgo (Professor-Orientador), Professor Associado do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia. Docente do Programa de Pós Graduação em Saúde, Ambiente e Trabalho. Doutor em Saúde Pública.

"O fim duma viagem é apenas o começo doutra. É preciso ver o que não foi visto, ver outra vez o que se viu já, ver na Primavera o que se vira no Verão, ver de dia o que se viu de noite, com sol onde primeiramente a chuva caía, ver a seara verde, o fruto maduro, a pedra que mudou de lugar, a sombra que aqui não estava. É preciso voltar aos passos que foram dados, para os repetir, e traçar caminhos novos ao lado deles. É preciso recomeçar a viagem. Sempre. O viajante volta já."

José Saramago

DEDICATÓRIA

Dedico este estudo aos meus amados pais Vicente e Eliminair, minha preciosa irmã Régia, e ao meu amado marido Adelino. Em gratidão por tudo aquilo que fizeram e fazem por mim, e por tudo o que ainda faremos juntos.

FONTES DE FINANCIAMENTO

- Bolsa de estudos CAPES

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof^o. Dr. Marco Antônio Vasconcelos Rêgo, pelo aprendizado durante o percurso do mestrado, em especial pelo acolhimento, apoio e incentivo nos momentos finais.

Ao Prof^o. Dr. Fernando Martins Carvalho, pela atenção, cuidado e incentivo desde as disciplinas especiais até a conclusão deste trabalho.

Ao amigo “Dude” (Prof^o. Dr. Eduardo Adonias de Souza), pela gentileza e delicadeza do apoio e atenção no momento da coleta dos artigos.

Às Prof^{as}. Dr^{as}. Ana Paula Corona e Sílvia Ferrite, pela amizade, pela atenção e pelas importantes contribuições para o desenvolvimento deste trabalho.

Às colegas de mestrado, pelo coleguismo e palavras de incentivo nessa reta final.

À secretária do PPGSAT, Solange Xavier, e à “Inha”, pela constante colaboração em todo o curso, em especial pelo sorriso e atenção que transformavam dias de cansaço em dias suaves de alegria.

Às amigas Deise, Milena, Taís, Lori e Ticiania, pelo apoio em momentos decisivos.

ÍNDICE

LISTA DE SIGLAS	11
ÍNDICE DE TABELAS	14
ÍNDICE DE QUADROS	15
ÍNDICE DE FIGURAS	16
I. RESUMO	17
II. OBJETIVOS	19
GERAL	19
ESPECÍFICO	19
III. INTRODUÇÃO	20
IV. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA/ REVISÃO DE LITERATURA	26
1. ASPECTOS GERAIS SOBRE SOLVENTES E TOXICIDADE	26
2. OTOTOXICIDADE DOS SOLVENTES E EFEITOS DA EXPOSIÇÃO COMBINADA AO RUÍDO	32
3. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA AUDIÇÃO	38
3.1. AUDIOMETRIA TONAL LIMIAR	39
3.2. AUDIOMETRIA DE ALTAS FREQUÊNCIAS	40
3.3. REFLEXOS ACÚSTICOS E DECAY IMITANCIOMÉTRICO	40
3.4. EMISSÕES OTOACÚSTICAS	41
3.5. POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE TRONCO ENCEFÁLICO	42
3.6. AUDIOMETRIA DE RESPOSTA CORTICAL	43
3.7. AVALIAÇÃO DO PROCESSAMENTO AUDITIVO CENTRAL	43
3.7.1. PROCESSAMENTO TEMPORAL	45
3.7.2. ESCUTA DICÓTICA	46
3.7.3. INTEGRAÇÃO BINAURAL	47
3.7.4. MONOAURALS DE BAIXA REDUNDÂNCIA	47
4. LEGISLAÇÃO INTERNACIONAL E BRASILEIRA	48
5. REVISÃO DE LITERATURA	50
V. MÉTODOS	55
VI. RESULTADOS	58
VII. DISCUSSÃO	106
VIII. CONCLUSÃO	126
IX. SUMMARY	129
X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	131
X. ANEXOS	140
1. QUADROS	140
2. ARTIGO	142

LISTA DE SIGLAS

AIADH - *Amsterdam Inventory for Auditory Disability and Handicap*
ABR - *Auditory Brainstem Response*
ACGIH - American Conference of Governmental Industrial Hygienists
ATL - Audiometria Tonal Limiar
ATTR - (Teste adaptativo de resolução temporal)
BEI - *Biologic Exposure Index*
BTEX - Benzeno, Tolueno, Etilbenzeno e Xileno
BIREME - Biblioteca Regional de Medicina
BERA - *Brainstem Evoked Response Auditory*
CEI - *Cumulative Exposure Index*
CCE - Células Ciliadas Externas
COVs - Compostos Orgânicos Voláteis
CTE - Encefalopatia Tóxica Crônica induzida por solvente
CRA - *Cortical Response Audiometry* (Audiometria de Reposta Cortical)
dB - Decibel
dB(A) - Decibel Escala de Ponderação A
dBNA - Decibel Nível de Audição
dBNPS - Decibel Nível de Pressão Sonora
DD - Dicótico de Dígitos
DeCS - Descritores em Saúde
DK - Dinamarca
DPS - *Duration Pattern Sequence Test* (Teste de Sequência de Padrão de Duração)
ENG - Eletronistagmografia
ECS - Encefalopatia Crônica do Solvente
EOA - Emissões Otoacústicas
EOADP - Emissões Otoacústicas Evocadas Produto de Distorção
EOATE - Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes
EPI - Equipamento de Proteção Individual
EU - *European Union*
FD - Fala Distorcida
FS - Fala no silêncio

GIN - *Gaps in Noise*
g/g - Grama por grama
HINT - *Hearing In Noise Test*
Hz - *Hertz*
IC - Intervalo de Confiança
IPRF - Índice Percentual de Reconhecimento de Fala
ISO - *International Organization for Standardization*
kHz - Kilo Hertz
Leq - Equivalent sound pressure level
LOAEL – *Lowest Observed Adverse Effect Level*
LWAE - *Lifetime Weighted Average Exposure*
MA – *Mandelic Acid* (ácido mandélico)
MeSH - *Medical Subject Headings*
MEK - Metil Etil Cetona
mg/m³ - Miligramas por metro cúbico
MLD - *Masking Level Difference* (diferença de nível de mascaramento)
mmol/g - Milimol por grama
ms - Milissegundos
MTE - Ministério do Trabalho e Emprego
NIOSH - *National Institute of Safety and Health*
NOAEL – *No Observed Adverse Effect Level*
NR - Norma Regulamentadora
OEL - *Occupational Exposure Limit*
OMS - Organização Mundial de Saúde
OSHA - *Occupational Safety and Health Administration*
OR - *Odds Ratio*
PA - Perda Auditiva
PAC - Processamento Auditivo Central
PAIR - Perda Auditiva Induzida por Ruído
PAO - Perda Auditiva Ocupacional
PASN - Perda Auditiva Sensorineural
PCB - *Polychlorinated Biphenyl*
PEATE - Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico
PCA - Programa de Conservação Auditiva

PGA - *Phenylglyoxylic Acid* (ácido fenilglioxílico)
PEALL-P300 - Potenciais Evocados de Longa Latência P-300
POS - *Psycho-Organic Syndrome*
ppm - Partículas por milhão
PPS - *Pitch Pattern Sequence Test*
PTMF - Função de Transferência de Modulação Psico-acústica
RR - Risco Relativo
ROS - *Reactive Oxygen Species*
RGDT - *Random Gap Detection Test*
SNAC - Sistema Nervoso Auditivo Central
SNC - Sistema Nervoso Central
STS - *Shift Threshold Standart*
TPD - Teste de Padrão de Duração
TPF - Teste de Padrão de Frequência
TLV - Threshold Level Value
TWA - *Time-Weighted Average*
UK – *United Kingdom*
US - *United States*
WHO - *World Health Organization*

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Descrição dos estudos sobre exposições químicas ocupacionais associadas à Perda Auditiva Ocupacional	162
Tabela 2: Relação dos estudos que apresentaram medidas de associação para a análise da exposição química e a PAO	174

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1. Número de documentos identificados e número de artigos incluídos no estudo, de acordo com a base de dados.	140
Quadro 2. Limites de exposição ocupacional em ppm (mg/m ³) diferentes países para estireno, tolueno, xileno e dissulfeto de carbono.	141

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma da seleção e inclusão dos artigos no estudo.

80

I.RESUMO

PERDA AUDITIVA ASSOCIADA À EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL A SOLVENTES ORGÂNICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. **Introdução:** A perda auditiva ocupacional (PAO) tem sido universalmente reconhecida nos casos em que seu determinante direto é a exposição a ruído em elevados níveis de pressão sonora. Contudo, as evidências acumuladas apontam diferentes ramos ocupacionais com exposições químicas potencialmente oto-neurotóxicas, seja em sua apresentação isolada ou combinada ao ruído. **Objetivo:** Este estudo apresenta uma visão geral da produção científica existente em periódicos indexados em bancos de dados eletrônicos, sobre a presença de solventes orgânicos, em diferentes processos de trabalho, associada a danos auditivos ocupacionais de caráter periférico e/ou central. **Métodos:** Revisão sistemática da literatura, a partir da consulta a bases de dados eletrônicos (MEDLINE, SCOPUS, Web of Science, Science Direct, CINAHL, LILACS e Scielo), considerando artigos originais indexados até 2013. **Resultados:** Dos 838 documentos encontrados, 46 estudos originais foram incluídos no estudo, sendo 38 de corte transversal (82,6%), cinco de coorte histórica (10,9%) e três de caso-controle (6,5%). Os estudos apontam a exposição aos solventes estireno, tolueno, xileno, dissulfeto de carbono e a exposição à mistura de solventes como fatores de risco para PAO, sobretudo quando associadas à exposições a ruído. Níveis de exposição aos agentes foram variados, assim como a composição das misturas, os métodos de avaliação e a classificação do desfecho. Os estudos sugeriram danos sobre uma ampla extensão coclear, bem como às vias auditivas centrais e/ou nas habilidades do processamento auditivo central. **Conclusão:** Os resultados dos estudos confirmam a ação otoneurotóxica dos solventes orgânicos, contribuindo para a compreensão da extensão da PAO induzida quimicamente. Todavia, dados sobre efeito dose-resposta e níveis seguros de exposição ocupacional ainda não estão disponíveis. As

exposições químicas presentes nos processos produtivos devem ser identificadas, mapeadas e monitoradas, como parte dos esforços para prevenir a PAO, sobretudo promovendo a inclusão os trabalhadores nos Programas de Conservação Auditiva.

Palavras-chaves: 1. Perda auditiva; 2. Solventes orgânicos; 3. Exposição ocupacional; 4. Revisão sistemática.

II. OBJETIVOS

GERAL

Avaliar associação entre exposição a solventes orgânicos presentes em diferentes processos de trabalho e danos à função auditiva.

ESPECÍFICO

- Descrever os estudos que investigaram a associação entre exposição laboral a solventes orgânicos e danos auditivos ocupacionais quanto às características das exposições e dos desfechos auditivos.

III. INTRODUÇÃO:

A perda auditiva (PA) é uma disfunção dos receptores auditivos periféricos e/ou centrais, caracterizada por uma diminuição na percepção de informações sonoras, em diferentes graus de comprometimento, de acordo com seu agente causador. Considerado o fator de risco ototóxico universalmente mais significativo e ubíquo, o ruído é o determinante de danos auditivos de maior potencial de prevenção, entre os preveníveis (EU-OSHA, 2009; JOHNSON e MORATA, 2010; HOET e LISON, 2008; NELSON *et al.*, 2005; WHO, 2009). Os prejuízos decorrentes da exposição ocupacional a ototóxicos como o ruído são irreversíveis, implicando na perda da discriminação de frequência, bem como na perda de inteligibilidade de fala em ambientes ruidosos. Os danos não se estendem somente à acuidade auditiva dos trabalhadores, mas também ao seu *status* emocional, ao convívio familiar, social e no ambiente de trabalho.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 16% das perdas auditivas em adultos são atribuíveis à exposição ao ruído ocupacional em todo o mundo (WHO, 2009). A “Perda Auditiva Induzida por Ruído” (PAIR) é uma condição específica, relacionada ao trabalho, com características bem estabelecidas (MORATA e LACERDA, 2013). É desencadeada pela exposição sistemática e prolongada a níveis de pressão sonora elevados, que provocam um desvio permanente e gradual dos limiares auditivos, de acordo com o tempo de exposição ao risco (DIRETIVA 2003/10/CE, 2003; BRASIL, 1994 – NR7).

Embora presente em inúmeros processos produtivos, o ruído não é o único contribuinte da perda auditiva irreversível adquirida no período de vida laboral. As evidências observadas nos últimos anos apontam diferentes exposições ocupacionais potencialmente oto-neurotóxicas, seja em suas apresentações isoladas ou combinadas ao

ruído. Considerando os efeitos de outros agentes otoagressores como a vibração, as temperaturas extremas e os agentes químicos, os termos “Perda Auditiva Ocupacional” (PAO) e “Perda Auditiva Relacionada ao Trabalho” passaram a ser empregados aos danos auditivos ligados às condições de trabalho (MORATA e LACERDA, 2013; JOHNSON e MORATA, 2010).

Uma substância química é definida como agente ototóxico quando seu mecanismo de ação oferece risco potencial de danos a uma ou mais estruturas das vias auditiva e/ou vestibular, em níveis periférico e/ou central (JOHNSON e MORATA, 2010). Segundo o Manual de Procedimentos para Serviços de Saúde, do Ministério da Saúde, a hipoacusia ototóxica é descrita como perda auditiva do tipo neurossensorial, induzida por substâncias químicas de natureza endógena ou exógena. As substâncias químicas a que se expõe o trabalhador em seu ambiente de trabalho fazem parte da lista das substâncias ototóxicas chamadas exógenas (BRASIL, 2001).

Com a demanda crescente de consumo, anualmente a indústria introduz novas substâncias no mercado, muitas vezes não suficientemente estudadas a despeito de seus potenciais de toxicidade à saúde humana. Devido à variedade e à franca disseminação mundial dos químicos nos setores industrial e comercial, bem como às suas múltiplas combinações nos cenários laborais, o desafio dado aos profissionais envolvidos na prevenção da PA em populações expostas começa pela inexistência de dados precisos sobre a ototoxicidade, mesmo em se tratando de substâncias já conhecidas e utilizadas rotineiramente. Soma-se a esse fato o desconhecimento dos efeitos crônicos a baixas doses para a maioria das substâncias, enfatizando ainda mais a importância do conhecimento sobre as fontes de risco de origem química. (AZEVEDO, 2004; MORATA e LACERDA, 2013).

Partindo do pressuposto que a maioria dos agentes neurotóxicos e nefrotóxicos afeta concomitantemente o sistema auditivo, as instituições de pesquisa e as recomendações definidas em encontros internacionais sobre o tema sugerem que, na ausência de informações suficientes sobre o potencial ototóxico de uma substância, sejam buscadas informações sobre sua toxicidade geral e seus órgãos-alvo. Um dado relevante na tomada de decisão sobre a ototoxicidade de uma substância trata-se das informações sobre a produção de radicais livres associada à exposição química, uma vez que estes estão relacionados a lesões celulares - mecanismo básico de toxicidade da PAIR (MORATA e LACERDA, 2013).

Os produtos químicos têm estruturas moleculares variadas, podendo afetar o sistema auditivo em instâncias e quantidades diferentes. No entanto, quanto à sua ação ototóxica, alguns produtos químicos compartilham determinadas características que podem ser encontradas também para o agente físico ruído. Diferentes mecanismos causais possíveis resultam em um mesmo efeito: a perda auditiva. O achado mais comum nas alterações sensorineurais do ouvido interno é a degeneração das células sensoriais ciliadas da cóclea (JOHNSON e MORATA, 2010; COSTA *et al.*, 2005).

Dessa forma, a PA adquirida mediante a exposição a substâncias químicas pode ter características semelhantes à PAIR: perda auditiva sensorineural para altas frequências (3 a 6 kHz), com lesão principalmente em células ciliadas cocleares, bilateral, simétrica e irreversível (MORATA e LITTLE, 2002). Agentes químicos e ruído afetam o Órgão de Corti, e frequentemente compartilham os mesmos ambientes de exposição ocupacional. Essas características comuns entre os agentes retardam o diagnóstico diferencial e o reconhecimento dos produtos químicos industriais como potencialmente nocivos à audição. As PAO decorrentes das exposições combinadas a

agentes ototóxicos permanecem frequentemente atribuídas exclusivamente ao ruído (MORATA *et al.*,1994; MORATA *et al.*,1997c; JOHNSON e MORATA, 2010).

A principal causa da PA entre trabalhadores é a exposição a ruído em elevados níveis de pressão sonora. Entretanto, a PA pode ser exacerbada pela exposição a solventes químicos ainda que os ruídos se encontrem dentro do limite permitido (MORATA *et al.*,1997a).

A exposição combinada a agentes químicos e ruído pode, por um mecanismo de interação, exacerbar os efeitos adversos que cada agente isoladamente teria sobre a audição humana (JOHNSON e MORATA, 2010; HOET e LISON, 2008; CHANG *et al.*, 2006). Observa-se ainda que os efeitos auditivos desta exposição não podem necessariamente ser previstos com base em seus efeitos individuais. Os danos sofridos por agentes atuando em conjunto podem exceder a soma simples dos danos que cada agente produz isoladamente. Sendo o ruído a exposição mais comum causadora de perda auditiva no homem, tem sido dada atenção especial às exposições combinadas a agentes com efeitos ototóxicos que envolvam o ruído (JOHNSON e MORATA, 2010; COSTA *et al.*,2005).

Decorrentes das exposições combinadas ou mesmo das exposições isoladas, os efeitos auditivos produzidos pelas exposições a produtos químicos, bem como as concentrações e a quantidade de exposição diária necessárias para afetar o sistema auditivo, também têm sido discutidos. Pesquisas recentes sugerem níveis inferiores aos atuais limites de exposição recomendados para alguns solventes, como prejudiciais ao sistema auditivo (MORATA *et al.*,1997a; MORATA *et al.*,1997b). As evidências científicas sobre as características e a magnitude dos efeitos auditivos da exposição crônica a solventes, apesar de discutidas substancialmente, permanecem insuficientes ou são divergentes. Ainda não se tem um consenso quanto ao tempo e concentrações

seguras de exposição, às possíveis interações e ao topodiagnóstico preciso da lesão (MORATA e LACERDA, 2013).

Outro ponto a ser definido diz respeito à seleção dos métodos de avaliação audiológica a serem aplicados em indivíduos expostos. Com o avanço nas pesquisas e a descoberta do alcance dos danos à função auditiva provocados pelos agentes químicos, deve-se considerar a avaliação da acuidade auditiva através da audiometria tonal limiar somente como o ponto de partida e não como procedimento investigativo único. Para uma melhor definição dos danos existe a necessidade de aplicação de testes que avaliem outras extensões do sistema auditivo, a exemplo dos testes eletrofisiológicos e do Processamento Auditivo Central (MORATA, 2003).

Para um planejamento adequado das políticas e ações de saúde do trabalhador voltadas à preservação da função auditiva, no intuito de reduzir o número de casos de alterações e/ou evitar a evolução do problema para um quadro de maior severidade, são necessários dados sobre a distribuição e as características clínicas e epidemiológicas da PAO, nas diferentes populações de trabalhadores expostos a substâncias químicas.

São poucos os dados populacionais relativos à perda auditiva, sobretudo quando em decorrência da exposição ocupacional e mais especificamente a compostos químicos. A variedade das substâncias químicas e suas inúmeras possíveis combinações, de acordo com a demanda laboral de cada indivíduo, dificultam a localização de populações com exposições equivalentes e assim o delineamento de estudos comparativos, a análise e a geração de estimativas populacionais. Todavia, os resultados obtidos nas comparações entre populações expostas exclusivamente a ruído e aquelas expostas a ruído e produtos químicos, descrevem maiores graus de perda e um número maior de trabalhadores afetados entre os expostos a combinação de agentes de risco (COSTA *et al.*, 2005).

Considerando a condição de irreversibilidade da PAO, e por ser ela um agravo em tese prevenível, a simples ocorrência da PAO configura uma falha nos programas de conservação auditiva (JOHNSON e MORATA, 2010). Projetos de adequação do ambiente de trabalho assumem importância indiscutível, no sentido de mitigar ou diminuir os agentes físicos, químicos e biológicos, ainda que estes já se encontrem abaixo dos limites de tolerância regulamentados. Porém, estas ações costumam ser preteridas devido aos altos custos implicados em sua viabilização, sobretudo em países industrializados em desenvolvimento.

Mediante este cenário de vulnerabilidade em um crescente número de trabalhadores e das controvérsias e lacunas existentes na literatura e nas legislações quanto à elegibilidade para iniciativas e programas de prevenção da PAO decorrente de exposições químicas, delineou-se o suporte que justificou a seleção do tema como objetivo desta pesquisa. Visto que os fatores estudados podem ser minimizados e os dados gerados podem contribuir com a otimização na escolha dos mecanismos de avaliação e controle da exposição, ratificou-se a importância do conhecimento e integração das evidências científicas sobre a saúde auditiva dos trabalhadores expostos a solventes orgânicos, produzidas até o presente momento.

IV. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA / REVISÃO DE LITERATURA:

1. ASPECTOS GERAIS SOBRE SOLVENTES E TOXICIDADE

O termo solvente refere-se a uma classe de substâncias líquidas, em geral de natureza orgânica, de composições diversas, porém com algumas propriedades em comum: lipossolubilidade, volatilidade, pequeno tamanho molecular e relativo potencial para produzir efeitos tóxicos em animais e humanos. São substâncias em sua maioria obtidas a partir do refino do petróleo, usadas em larga escala em processos produtivos do ramo industrial para dissolver, diluir ou dispersar materiais insolúveis em água (BRUCKNER *et al.*, 2012).

São classificados, em grande parte, de acordo com sua estrutura molecular ou grupo funcional. As classes de solventes incluem hidrocarbonetos alifáticos, hidrocarbonetos aromáticos, álcoois, éteres, ésteres/acetatos, amidas/aminas, aldeídos, cetonas e misturas complexas sem classificação (BRUCKNER *et al.*, 2012).

Bruckner *et al.* (2012), ao descreverem as características dos solventes mais comumente utilizados, listam os seguintes processos produtivos onde estes podem ser encontrados:

- tricloroetileno; em processos de desengraxamento, lavagem de roupas a seco, extração de certas drogas, operações que abrangem aplicações de resinas, colas, tintas, vernizes;
- estireno; na produção industrial de polímeros plásticos e de borracha sintética;
- tolueno; na produção de tintas, lacas, adesivos, agentes de limpeza, colas e outros produtos químicos; na indústria gráfica e compo do a gasolina;

- xileno; na formulação de inseticidas do tipo emulsões e concentrados emulsionáveis, na gasolina e em outros combustíveis e como solventes e intermediários sintéticos;

- *n*-hexano; na indústria farmacêutica e de cosméticos, fabricação de tecidos, laminação de polietileno e polipropileno, como componente da gasolina e como solvente de colas para indústria de calçados, polidores e tintas. A contaminação ocupacional por solventes ocorre por múltiplas vias de acesso ao organismo. Devido à sua volatilidade e a fácil absorção pulmonar, a principal via de absorção é a respiratória (LARINI e SALGADO, 1997; BERTONCELLO, 1999). Ao serem inalados, os vapores dos solventes são absorvidos e distribuídos pela corrente sanguínea, a partir do seu ponto de entrada para um local distante, onde os efeitos deletérios são produzidos (EATON e GILBERT, 2012). Chegando a diferentes órgãos e tecidos, são armazenados em maiores níveis nos sítios onde encontram maior receptividade em decorrência dos conteúdos lipídicos, chamados “órgãos-alvo” (LARINI e SALGADO, 1997). O Sistema Nervoso Central (SNC) é o principal órgão-alvo para a maioria dos solventes (LARINI e SALGADO, 1997; BRUCKNER *et al.*, 2012).

O contato com a pele ocorre durante a manipulação do solvente e do manuseio do material de trabalho, produzindo uma contaminação gradativa do trabalhador. Menos frequente na atividade laboral, a contaminação pelo sistema digestório pode ocorrer em trabalhadores com o hábito de fumar ou comer no local de trabalho (BRUCKNER *et al.*, 2012).

Em seu processo de metabolização, os agentes químicos sofrem uma série de degradações biológicas denominadas “biotransformação”, gerando derivados hidrossolúveis (em sua maioria) chamados de “metabólitos”. Não há uma regra geral

referente a essa transformação para os diferentes grupos de solventes, tendo cada um deles um comportamento particular (EATON e GILBERT, 2012).

Na etapa final de sua rota no organismo, o processo de eliminação para a maior parte dos agentes químicos se dá pela excreção dos seus metabólitos na urina e/ou na bile, ou pela excreção da própria substância através do ar expirado (LARINI e SALGADO, 1997; BRUCKNER *et al.*, 2012). A análise desses chamados “marcadores biológicos” como uma das medidas de avaliação da exposição a produtos químicos, a exemplo do ácido hipúrico (para o tolueno) e do metil-hipúrico (para o xileno) na urina, tem sido habitualmente utilizada em estudos ocupacionais. A presença de determinados metabólitos como ácido metil-hipúrico e ácido mandélico/ácido fenilglioixílico na urina configura a exposição a solventes (xileno e estireno, respectivamente) (LARINI e SALGADO, 1997). Em muitos casos refletem de forma mais fidedigna o total de exposição individual quando comparado às medições feitas no ar, em decorrência ao uso informal dos químicos no dia-a-dia dos trabalhadores. Devido a rápida absorção de algumas substâncias através da pele, atos comuns no ambiente laboral como limpar pisos, mãos e máquinas com o uso de solventes podem aumentar o nível da exposição (MORATA *et al.*, 1997a).

Tanto os solventes quanto os seus metabólitos podem gerar efeitos adversos em um sistema biológico, desde que a concentração e o tempo de exposição sejam suficientes, que o(s) agente(s) atinja(m) o órgão-alvo e que haja uma susceptibilidade global do sistema biológico ou do indivíduo (EATON e GILBERT, 2012). Os elementos necessários para avaliar a relação exposição/efeito são a absorção, a biotransformação e a toxicidade; mas se ocorre combinação das exposições, a interação entre os elementos tóxicos também deve ser considerada (PRASHER *et al.*, 2005).

Os solventes orgânicos são os compostos químicos de maior presença nos mais variados processos produtivos (SULKOWSKI et al., 2002). Do ponto de vista toxicológico, por apresentarem alta volatilidade e solubilidade lipídica, atravessam a barreira hematoencefálica com facilidade e produzem alterações no tecido nervoso (alto teor lipídico), afetando, sobretudo o estado de consciência de forma similar aos níveis mais leves de anestesia (FORSTER *et al.*, 1994; SULKOWSKI *et al.*, 2002).

Em função da sua afinidade pelo tecido nervoso, os solventes são descritos como neurotóxicos. A exposição crônica, em baixas doses, a praticamente qualquer solvente ou mistura de solventes, tem sido analisada em função do seu possível potencial em produzir um padrão de disfunção neurológica referido como “*síndrome de pintores*”, “*síndrome do solvente orgânico*”, “*síndrome psico-orgânica*” e “*encefalopatia crônica do solvente*” (ECS). A ECS é caracterizada por sintomas inespecíficos (p. ex., cefaleia, fadiga e distúrbios do sono) com ou sem alterações na função neuropsicológica (BRUCKNER *et al.*, 2012).

Nas exposições a tricloroetileno, são observados efeitos depressores do SNC e lesões em nervos cranianos (trigêmeo, auditivo, olfativo, etc) (LARINI e SALGADO, 1997). Segundo Bruckner *et al.*, (2012), nas exposições a tolueno são encontrados sinais clínicos como tremores, nistagmo e atrofia cerebral, comprometimento auditivo, visual e da fala; além de manifestações que variam de ligeira tontura e cefaleia à inconsciência, depressão respiratória, podendo até levar a morte. O xileno, por sua vez, tem capacidade limitada de afetar de modo adverso outros órgãos além do SNC (BRUCKNER *et al.*, 2012). A exposição ao xileno resulta no aparecimento de cefaleia, transtornos da visão, diminuição da coordenação e náuseas. Nas exposições crônicas a este solvente, os sinais e sintomas mais importantes compreendem uma anemia moderada, cefaleia, anorexia, estado de fadiga, náuseas e hemorragia na mucosa nasal

(LARINI & SALGADO, 1997). Larini e Salgado (1997) descrevem as exposições ocupacionais ao *n*-hexano como produtoras de quadros neurológicos insidiosos e de progressão lenta, como por exemplo, a neuropatia periférica, as paresias dos músculos e membros e a perda dos reflexos tendinosos profundos.

Quando o dano à saúde esperado é a perda auditiva, os compostos orgânicos mais estudados são: tolueno, estireno, xileno, *n*-hexano, tricloroetileno, etil-benzeno e dissulfeto de carbono, assim como as exposições combinadas entre eles. Estes compostos têm demonstrado efeitos ototóxicos em animais e populações humanas ocupacionalmente expostas (FUENTE e McPHERSON, 2006; MORATA, 2003; DIRETIVA 2003/10/CE, 2003). Os solventes aromáticos da família alquilbenzeno (tolueno, etilbenzeno e xileno) são o maior grupo entre os solventes que podem afetar o sistema auditivo por estarem presentes em grande parte dos processos industriais. A ototoxicidade relativa, porém, varia entre os solventes aromáticos (JOHNSON e MORATA, 2010).

Os compostos orgânicos voláteis (COVs) como o benzeno, tolueno, etilbenzeno e xileno (BTEX) são ingredientes essenciais na indústria química e comercial, pois são de amplo uso como componente primário em uma variedade de sínteses químicas, além do uso na composição da gasolina (WANG *et al.*, 2003) - principal fonte de emissão atmosférica e de exposição da população geral (BRUCKNER *et al.*, 2012).

As exposições a um único composto químico são raras, desse modo grande parte delas tem como característica o envolvimento de uma série de produtos químicos. Quando os agentes ocorrem em combinação, é concebível que possa haver efeitos deletérios de natureza aditiva em sua maioria, ainda que a exposição isolada para cada agente esteja abaixo dos seus limites recomendados e, portanto, consideradas como seguras (MORATA *et al.*, 1997b). Muitas substâncias químicas são misturas complexas

consistindo de centenas de compostos, a exemplo das naftas e da gasolina. Os efeitos tóxicos da exposição a múltiplos solventes além de aditivos, também podem decorrer da interação sinérgica (BRUCKNER *et al.*, 2012).

“Interações químicas podem ocorrer por meio de diversos mecanismos, tais como alterações na absorção, nas ligações proteicas, biotransformação e excreção de uma ou ambas as substâncias tóxicas que estejam interagindo. Além desses modos de interação, a reação do organismo a combinações de substâncias tóxicas pode ser aumentada ou diminuída em razão das respostas toxicológicas no local da ação.

Quando duas substâncias químicas são administradas simultaneamente, pode ocorrer o chamado efeito aditivo. Ele representa a soma dos efeitos de cada agente de forma isolada. Já um efeito sinérgico ocorre quando os efeitos combinados de dois produtos químicos são muito maiores do que a soma dos efeitos de cada agente dado isoladamente. A potenciação pode ocorrer quando a uma substância sem efeito tóxico sobre um órgão ou sistema é adicionada outra substância química tóxica – o resultado final é um efeito muito mais tóxico”(EATON e GILBERT, 2012).

Estudos experimentais ou conduzidos em populações de trabalhadores de diversas atividades laborais sugerem efeitos aditivos, sinérgicos ou potencializadores de determinados agentes químico em exposição combinada ao ruído, sobre o funcionamento do sistema auditivo central e periférico (ABBATE *et al.*, 1993; MORATA *et al.*, 1993; MORATA e LEMASTERS, 1995; MORIOKA, 2000; SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2001; PRASHER *et al.*, 2002; CAMPO & MAGUIN, 2007; MOHAMMADI *et al.*, 2010; METWALLY *et al.*, 2012).

Em razão da presença frequente de misturas complexas de agentes químicos nos ambientes laborais, o profissional da área de saúde do trabalhador deve ser capaz de

reconhecer exposições combinadas que sejam particularmente perigosas (BRUCKNER *et al.*, 2012).

2. OTOTOXICIDADE DOS SOLVENTES E EFEITOS DA EXPOSIÇÃO COMBINADA AO RUÍDO

Como descrevem BRUCKNER *et al.*, (2012), para os demais riscos tóxicos, o maior desafio para a avaliação e o gerenciamento do risco é o de trabalhar de forma interdisciplinar para demonstrar a plausibilidade biológica e a significância clínica das conclusões dos estudos com compostos que possam apresentar efeitos adversos. Tal consideração se aplica também à saúde auditiva.

Com intuito de gerar informações relacionadas às causas, aos fatores de risco e aos efeitos à saúde auditiva em trabalhadores, as investigações têm sido conduzidas nas mais variadas áreas ocupacionais com a associação de métodos diferentes para medidas de exposição. Assim, ambientes que oferecem exposição a produtos químicos como a indústria petroquímica, refinarias de petróleo, farmacêutica, de cosméticos, de rotogravura e impressão; os setores de abastecimento de aeronaves e automóveis; fabricação e uso de agrotóxicos, móveis, tecidos, plástico e borracha, laboratórios de histologia, entre outros, têm se tornado importantes campos de estudo (ABBATE *et al.*, 1993; MORATA *et al.*, 1993, 1995, 1997a; MORATA *et al.*, 1997b; SCHAPER *et al.*, 2003; KOWALSKA *et al.*, 2005; CHANG *et al.*, 2006; HOET e LISON, 2008; JOHNSON e MORATA, 2010; FUENTE *et al.*, 2012). As estimativas do número de expostos a solventes e outros contaminantes potencialmente ototóxicos como metais pesados e gases asfixiantes, somam milhões de trabalhadores (VYSKOCIL *et al.*, 2012).

Entretanto, apesar das recentes discussões, permanecem insuficientes as informações geradas com as investigações sobre a avaliação do risco ototóxico dos agentes químicos e, particularmente, aquelas sobre a interação com o ruído em condições industriais reais, ainda que bem documentadas (SULKOWISK *et al.*,2002; VYSKOCIL *et al.*,2012. Com o conhecimento atual ainda não é possível quantificar com exatidão as relações de dose-resposta ou dose-efeito em humanos, inerentes a exposições isoladas e principalmente das interações, mesmo para as substâncias ototóxicas que constam das listas de órgãos reguladores ou agências de pesquisa (DIRECTIVA 2003/10/CE; EU-OSHA, 2009).

A base das relações quantitativas entre exposição a um agente tóxico e a incidência de um efeito adverso é a avaliação dose-resposta (FAUSTMAN e OMENN, 2012). A caracterização das relações dose-resposta limítrofes incluem o menor nível em que o efeito adverso é observado (*lowest observed effect level* – LOEL) e o nível onde o efeito adverso não é observado, ou seja, está ausente (*no observed effect level* – NOEL), ambos investigados em experimentos envolvendo animais. Não há níveis definidos de LOELs e NOELs para substâncias químicas, referentes aos efeitos ototóxicos (JOHNSON e MORATA, 2010), porém a identificação de interações aditivas atribuídas à exposição combinada a químicos e ruído, sugerem modificações no LOEL e NOEL (MORATA e ALMEIDA, 2013).

Essas características da exposição são divergentes entre ambientes controlados (laboratórios de pesquisa) e ambientes laborais, e sua associação ao desfecho parece ser diferente quando se trata de humanos (VYSKOCIL *et al.*, 2011), sobretudo pela dificuldade em se obter um histórico confiável e preciso dos numerosos fatores de confundimento ou possivelmente modificadores de efeito que podem estar presentes nas exposições humanas (SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*,2011; MORATA e

ALMEIDA, 2013). Esses fatores dificultam o consenso quanto às características da exposição e do desfecho auditivo (VYSKOCIL *et al.*, 2011) e torna difícil caracterizar o risco e separar os efeitos de cada agente em um cenário ocupacional de exposição combinada (JOHNSON e MORATA, 2010).

Devido ao seu metabolismo comparável ao dos humanos, o rato é o principal modelo animal usado nas investigações sobre as propriedades ototóxicas dos solventes aromáticos (CAMPO e MAGUIN, 2007). Contudo, em contraste com animais de laboratório, os seres humanos são caracterizados por grande variabilidade, desde as diferenças genéticas que criam susceptibilidade individual para a PA até as diferenças individuais nos históricos médicos e de exposição (JOHNSON e MORATA, 2010).

Diversos autores envidaram esforços para a investigação das propriedades ototóxicas dos agentes químicos em animais e têm demonstrado evidências claras dos efeitos ototóxicos provenientes da exposição isolada a algumas substâncias químicas ou combinada a outros agentes de risco, em níveis elevados de concentração, por um curto período de tempo (JOHNSON *et al.*, 1990; LATAYE e CAMPO, 1997; LATAYE *et al.*, 2000). Também têm sido encontradas alterações auditivas em populações humanas expostas à mistura de solventes em níveis elevados de concentração, isoladamente ou em combinação com outros agentes de risco (MORATA *et al.*, 1997a; SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2003; SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2004; SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2005; MOHAMMADI *et al.*, 2010; RATNASINGAM e IORAS, 2010).

Em outra direção, vários estudos epidemiológicos indicam níveis muito mais baixos em ambientes industriais e muitas vezes inferiores aos limites de exposição ocupacional preconizados, tanto para químicos quanto para o ruído, associados à presença de déficit auditivo (MORATA *et al.*, 1993; EL-SHAZLY, 2006).

Pesquisas recentes em animais demonstraram que esta diferença entre os resultados dos estudos experimentais e epidemiológicos está associada à adição de outros estressores comuns às exposições ocupacionais como: o ruído, a demanda física ou a associação a outros produtos químicos e até mesmo ao uso de fármacos ototóxicos. A associação a estes estressores pode reduzir o menor nível de exposição a solvente necessário para induzir um efeito auditivo adverso (JOHNSON e MORATA, 2010).

Os obstáculos encontrados pelos atores envolvidos na prevenção da PA em populações expostas a agentes químicos começam pela inexistência de dados precisos sobre ototoxicidade em humanos. Características como a grande variedade de produtos novos utilizados no meio industrial e suas variadas combinações nos diversos cenários laborais, dificultam definições nessa direção. Recomendações científicas orientam que, na ausência de informações suficientes sobre o potencial ototóxico de determinada substância, sejam consideradas informações sobre sua toxicidade geral, órgãos-alvo (SNC, rins etc.), produção de radicais livres e, como medida de precaução, avaliações do sistema auditivo sejam de antemão ponderadas (MORATA e ALMEIDA, 2013).

A ototoxicidade dos solventes foi sugerida em estudos publicados a partir dos anos 60, mas não fora claramente demonstrada até os anos 80 (MORATA *et al.*, 2002). Bergström e Nyström (1986), durante um estudo de seguimento de 20 anos, sobre a audição de trabalhadores de uma fábrica de transformação de madeira, encontraram uma grande proporção de trabalhadores da divisão química com PA indenizável.

A partir da década de 90, quando efeitos neurotóxicos nos sistemas periférico e central foram sistematicamente identificados, progressos consideráveis ocorreram na compreensão dos efeitos auditivos decorrentes da exposição a metais, solventes, asfixiantes, nitrilas, policlorados (PCBs) e pesticidas, bem como em suas interações com o ruído (JOHNSON e MORATA, 2010).

Atualmente, pesquisadores defendem a hipótese de que a provável ação dos solventes orgânicos aromáticos é um envenenamento químico das células ciliadas, resultando em uma desorganização das suas estruturas membranosas, podendo desencadear a morte dessas células (MAGUIN et al., 2009).

Assim como o ruído,

“compostos químicos que adversamente afetam o metabolismo de energia celular, a homeostase de Ca^{2+} , o estado redox e, em última análise, causam necrose, podem também, induzir apoptose. Enquanto as células necróticas são caracterizadas por edema e lise, as células apoptóticas são caracterizadas por encolhimento, condensação do material nuclear e do citoplasma e subsequente quebra dos fragmentos da membrana (corpos apoptóticos) que são fagocitados. Em contraste com a sequência aleatória de múltiplos defeitos metabólicos que a célula sofre quando desencadeia necrose, para a apoptose, as rotas são ordenadas, envolvendo a ativação da cascata do processo catabólico que finalmente desmonta a célula.”
(GREGUS, 2012)

Porém, um acometimento mais central do sistema auditivo também é esperado, devido à neurotoxicidade geral dessas classes de produtos químicos (JOHNSON e MORATA, 2010). Esses efeitos dos solventes sobre a audição podem ser observáveis a partir de três (MORATA et al., 1993; BOTELHO et al., 2009) a cinco anos de exposição crônica (JACOBSEN et al., 1993) e podem estar presentes antes mesmo de serem detectáveis à ATL, atualmente considerada o padrão ouro da avaliação auditiva. Porém, a audiometria convencional tem se mostrado um indicador tardio nas disfunções auditivas centrais (EU-OSHA, 2009).

Estudos experimentais com ratos demonstraram que a exposição combinada a ruído e tolueno ocasionou maior dano auditivo sobre a cóclea, bem como PA mais severas em relação à exposição isolada a ruído (LATAYE e CAMPO, 1997). Danos

semelhantes também foram descritos em estudos experimentais com ruído e estireno (LATAYE *et al.*, 2000; MAKITIE *et al.*, 2003). Estudos epidemiológicos com ruído e dissulfeto de carbono, ruído e tolueno, e ruído e estireno confirmaram evidências da ação combinada entre dois agentes (CHANG *et al.*, 2003; MORATA *et al.*, 1993, CHANG *et al.*, 2006; JOHNSON *et al.*, 2006). Outros estudos também encontraram alterações auditivas em populações expostas a mistura de solventes isoladamente, mesmo sem a presença de ruído (MUIJISER *et al.*, 1988; SALAZAR *et al.*, 1991; SULKOWSKI *et al.*, 2002; ELSHAZLY, 2006; TRIEBIG *et al.*, 2008; ZAMYSLOWSKA-SZMYTKE *et al.*, 2009).

A ação química sobre o funcionamento coclear durante a exposição a ruído pode ser potencializada pela modificação da permeabilidade vascular. De forma contrária, o ruído pode tornar a cóclea mais vulnerável à ação tóxica devido ao desencadeamento de hipóxia local (FERRITE e SANTANA, 2005).

Outra hipótese para o aumento da susceptibilidade à PAIR baseia-se na ação tóxica à via auditiva central. Além dos danos sofridos pela cóclea, decorrentes da exposição às particularidades de cada agente agressor (químico e ruído), estudos descrevem a possível ação dos solventes na gênese do reflexo acústico estapediano, modificando o mecanismo de proteção à entrada de níveis elevados de pressão sonora, mediado pela orelha média. Uma perturbação desse reflexo permitiria a entrada de sons em intensidades elevadas na orelha interna quando da co-exposição a solventes e ruído (MORATA *et al.*, 1993; MAGUIN *et al.*, 2009).

3. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA AUDIÇÃO

Segundo Morata *et al.* (1997b), as características da PA decorrente da exposição industrial química podem ser muito variáveis e estão relacionadas a multiplicidade das substâncias químicas, às possibilidades ilimitadas de combinações entre os agentes químicos, às intensidades e padrões de exposição variados, bem como às exposições não ocupacionais.

A oto-neurotoxicidade induzida por solventes não está restrita ao ducto coclear. Além da acuidade auditiva pode afetar adversamente o desempenho dos indivíduos em suas habilidades de escuta como: localização sonora, detecção do som, processamento temporal e discriminação de fala no silêncio e no ruído. Essas atividades podem ser prejudicadas mesmo na ausência de perda auditiva mensurável pela audiometria convencional (FUENTE *et al.*, 2013c).

Sabendo que os efeitos do ruído sobre o sistema auditivo são caracteristicamente cocleares, a análise de outros resultados provenientes de procedimentos que avaliem as vias auditivas retrococleares e centrais, pode ajudar na diferenciação dos efeitos causados pelo ruído daqueles provavelmente desencadeados pela exposição química, colaborando com a identificação de trabalhadores susceptíveis (MORATA *et al.*, 1997a; EU-OSHA 2009).

Morata *et al.* (1997b) sugerem o uso da audiometria e imitanciometria como ferramentas de triagem para a investigação de desordens auditivas em populações onde as condições exposição ocupacional sejam complexas. Nessas circunstâncias, a utilização da audiometria tonal em Programas de Conservação Auditiva (PCA) apresenta algumas limitações, pois não permite a determinação da etiologia ou do

topodiagnóstico de determinadas alterações auditivas (BERNARDI, 2007; EU-OSHA, 2009).

O desenvolvimento de novas técnicas de avaliação audiológica trouxe condições para que o topodiagnóstico das lesões auditivas seja realizado com mais precisão. Emissões otoacústicas evocadas (EOAE), Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico (PEATE), Potenciais Evocados de Longa Latência P-300 (PEALL-P300) e testes subjetivos para a avaliação do Processamento Auditivo Central (PAC), permitem avaliar para além da acuidade auditiva, a função das estruturas ao longo da via periférica e central (BERNARDI, 2007). A aplicação de testes que avaliem toda a extensão do sistema auditivo dos trabalhadores expostos a agentes químicos é altamente recomendável (MORATA *et al.*, 2003; EU-OSHA, 2009).

3.1. Audiometria Tonal Limiar

Considerada o padrão ouro das avaliações auditivas, a ATL fornece informações a respeito da acuidade auditiva através da pesquisa do limiar auditivo, que corresponde ao som mais suave percebido em um ambiente silencioso. São avaliadas especificamente as frequências de 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 e 8 kHz, para as quais o limiar de resposta deve variar entre 0-25 dBNA (ISO 1999-1990) (EU-OSHA, 2009; JOHNSON e MORATA, 2010).

Por sua facilidade de aplicação e de controle dos estímulos, bem como à sua elevada confiabilidade intra e interclínica, é considerada o centro das medidas audiológicas. Na maioria dos países, sua realização periódica em trabalhadores tornou-se obrigatória nas exposições a níveis de ruído acima de 85 dB(A) (JOHNSON e MORATA, 2010). Contudo, os dados obtidos através da ATL não informam com

distinção efeitos centrais ou retrococleares, dificultando a definição da causa do dano auditivo. Em ambientes ocupacionais onde estejam presentes outros agentes potencialmente perigosos à audição, deve-se considerar o uso de procedimentos audiológicos complementares (FUENTE *et al.*, 2006, MORATA e LACERDA, 2013).

3.2. Audiometria de Altas Frequências

A ATL pode ser estendida para incluir as frequências de 9, 10, 12.5, 14, 16 e 20 kHz. Este procedimento foi reconhecido pela *American Academy of Otolaryngology* na década de 60 e, desde então, tem sido sugerido como um indicador precoce das mudanças de limiar à ATL decorrentes da exposição a ruído e/ou a outros agentes ototóxicos (FERNANDES e MOTA, 2001; MORATA e LITTLE, 2002; JOHNSON e MORATA, 2010).

Indivíduos com PA somente em altas frequências geralmente desconhecem o déficit, devido ao fato da habilidade para entender a fala não ser substancialmente afetada. Entretanto, elas mostram a tendência de progressividade particularmente em relação à exposição a ruído (SASS-KORTSAK *et al.*, 1995) e agentes químicos. Sua aplicabilidade na rotina das avaliações ocupacionais não é um consenso. Uma vez que sua realização demanda um consumo excessivo de tempo sua inclusão na bateria de testes ocupacionais é questionável.

3.3. Reflexos acústicos e Decay imitanciométrico

Estes testes fazem parte da bateria imitanciométrica utilizada na rotina clínica, com o principal objetivo de avaliar a conformidade do ouvido médio e a obtenção de

informações sobre o tipo de perda auditiva e local da lesão (JOHNSON e MORATA, 2010).

O reflexo acústico e o *decay* imitanciométrico envolvem as vias até o nível mais baixo do tronco cerebral. Nos casos de desordens auditivas, resultados positivos no teste do *decay* (declínio do *decay* do reflexo) sugerem envolvimento retrococlear, mais especificamente no VII par craniano. Contudo, sua presença não elimina a possibilidade da perda auditiva ter um componente coclear (MORATA *et al.*, 1997a).

Embora esses testes não suportem conclusivamente um diagnóstico, eles constituem forte evidência sobre o topodiagnóstico da lesão (MORATA *et al.*, 1997a). As medidas dos reflexos acústicos sugerem fortemente que os mecanismos subjacentes das lesões provenientes de exposições combinadas (ruído e químicos) devem ser diferentes daquelas esperadas na exposição isolada a ruído (MORATA *et al.*, 1997b).

3.4. Emissões Otoacústicas

A atividade fisiológica coclear pode produzir energia acústica através da atividade micromecânica das células ciliadas externas, de forma espontânea ou evocada pela eliciação de estímulos transientes ou tonais simultâneos (SOUSA *et al.*, 2008). Estes sinais fornecem informações objetivas importantes sobre a saúde funcional das células ciliadas externas (CCE) da cóclea (SOUZA *et al.*, 2008; JOHNSON e MORATA, 2010).

Na ausência de alterações de orelha média é uma medida sensível da integridade das CCE e pode indicar dano coclear antes que sejam observadas alterações no limiar psicoacústico (SOUZA *et al.*, 2008; JOHNSON e MORATA, 2010), como por exemplo nos indivíduos expostos a ruído (FIORINI, 2000). São esperadas mesmo nos danos

auditivos centrais, neurais ou psicogênicos (EU-OSHA, 2009), e dessa forma auxiliam no diagnóstico diferencial da perda auditiva sensorineural (SOUZA *et al.*, 2008; EU-OSHA, 2009).

Os tipos de EOA com comprovada aplicabilidade clínica são complementares. As transientes (EOAT) fornecem uma visão geral da função coclear e as EOA produtos de distorção (EOAPD) fornecem dados específicos por frequência (JOHNSON e MORATA, 2010). Porém, é importante esclarecer que não se trata de um teste da função auditiva, mas de uma avaliação sobre a atividade pré-neural na cóclea. Portanto, não é possível prever com precisão o limiar audiométrico por meio das EOA e sua ausência não significa necessariamente alterações cocleares. Isso implica em dizer que a pesquisa das EOA deve ser analisada conjuntamente a outros exames audiológicos (SOUSA *et al.*, 2008).

3.5. Pontencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

O potencial evocado auditivo de tronco encefálico, também conhecido por *Brainstem Evoked Response Auditory* (BERA) ou *Auditory Brainstem Response* (ABR), é um teste de sincronia neural que avalia objetivamente a atividade elétrica do VIII par craniano até tronco encefálico, em resposta a estímulos auditivos externos (SOUSA *et al.*, 2008; JOHNSON e MORATA, 2010).

A atividade elétrica captada a partir da derivação dos eletrodos de superfície posicionados fronte-lóbulo ou fronte-mastóide é registrada em forma de picos/ ondas que aparecem durante os primeiros 12 ms após estimulação sonora moderada/alta. Essas ondas são rotuladas com algarismos romanos de I a VII. As cinco primeiras e principais

ondas refletem a condução da resposta elétrica, ou seja, a integridade funcional do SNC da porção distal do nervo auditivo até o lemnisco lateral alto (SOUSA *et al.*, 2008).

Este procedimento pode ser útil na detecção de danos causados por agentes ototóxicos, ao revelarem diferenças entre os limiares psicoacústicos e eletrofisiológicos ou anormalidades nos parâmetros de interpretação dos resultados (EU-OSHA, 2009): ausência das ondas I, III e V; falta de replicabilidade; valores de latências absolutas e intervalos interpicos alargados; e/ diferença interaural das respostas maior que 0,3 ms (SOUSA *et al.*, 2008.). Entretanto, este procedimento ainda não faz parte do cenário ocupacional (EU-OSHA, 2009).

3.6. Audiometria de Resposta Cortical

A Audiometria de Resposta Cortical (ARC) é um procedimento eletrofisiológico que tem por objetivo avaliar as vias centrais do sistema auditivo. Usando pequenas modulações na frequência do estímulo de tom puro (intensidade moderada), em intervalos de tempo variados randomicamente, são avaliadas as respostas corticais provenientes da estimulação, de acordo com sua latência (JOHNSON *et al.*, 2006).

3.7. Avaliação do Processamento Auditivo Central

A importância dos estudos sobre a avaliação clínica do sistema nervoso auditivo central (SNAC) vem aumentando desde a década de 70, em grande parte devido aos avanços recentes da compreensão da estrutura e função do SNC (BARAN e MUSIEK, 2001).

A audição inicia-se quando a energia sonora captada pela orelha flui mecanicamente até a cóclea, onde é transduzida em informação elétrica e a partir daí conduzida até os centros auditivos do SNC (PEREIRA, 2005). O que acontece quando o cérebro de um indivíduo reconhece os sons a sua volta é descrito como processamento auditivo (MOMENSOHN-SANTOS e BRANCO-BARREIRO, 2004).

O termo processamento auditivo central é usado para descrever um conjunto de habilidades auditivas que possibilitam o indivíduo a localizar sons, decodificar, analisar e entender sinais verbais e não verbais, especialmente em ambientes desfavoráveis de escuta como na presença de ruído de fundo, fala competitiva, entre outros. Diante de padrões complexos de sons, como os característicos da fala, a audição periférica sozinha não é capaz de tornar a mensagem mais clara, ou seja, não está habilitada a analisar o significado, a estrutura ou o conteúdo da informação acústica, necessários para interpretar o que ouve (MOMENSOHN-SANTOS e BRANCO-BARREIRO, 2004; SANTOS *et al.*, 2007).

“Processamento de sons recebidos por meio da audição envolve diferentes comportamentos auditivos que podem ser elencados como detecção, discriminação (resolução temporal, resolução de frequência), localização ou lateralização, sequenciação ou ordenação temporal, identificação de sons de alta fidelidade no silêncio, identificação de sons de redundância reduzida (fechamento) identificação de sons no ruído (figura-fundo)” (PEREIRA, 2005).

O transtorno ou também chamado desordem do PAC acontece quando algum fator afeta de forma adversa o processamento da informação sonora (MOMENSOHN-SANTOS e BRANCO-BARREIRO, 2004), impedindo a habilidade de analisar e/ou interpretar padrões sonoros. Esse distúrbio é identificado quando um ou mais comportamentos auditivos encontram-se inadequados (PEREIRA, 2005).

A ATL é um instrumento útil para coletar dados sobre a acuidade auditiva (EU-OSHA, 2009), no entanto, o interesse pela avaliação do PAC vai além do conhecimento sobre o tipo e o grau da perda auditiva, ou mesmo da integridade de locais específicos do sistema auditivo através da avaliação eletrofisiológica. Estas informações são limitadas e não descrevem ou elucidam suficientemente como determinadas manifestações do comportamento auditivo podem influenciar o indivíduo em seu processo diário de comunicação (JOHNSON e MORATA, 2010).

Os testes auditivos para trabalhadores expostos a agentes químicos ototóxicos devem incluir a avaliação da audição central, com o intuito de esclarecer dificuldades auditivas que muitas vezes não são elucidadas pela audiometria ocupacional. Problemas inconsistentes com os limiares auditivos normais ou próximos à normalidade como dificuldades de discriminação da fala, sobretudo em ambientes com competição sonora, podem ajudar na detecção de alguns efeitos dos agentes químicos e diferenciá-los dos efeitos do ruído (MORATA e LACERDA, 2013).

A avaliação do PAC é um procedimento útil para diagnosticar o uso funcional correto e eficiente da audição. Baseado nas características das habilidades auditivas, os testes de PAC são geralmente divididos em quatro subcategorias: testes de fala de baixa redundância monoaural, testes de fala dicótica, testes de processamento temporal ou padronização, e testes de interação binaural (JOHNSON e MORATA, 2010).

3.7.1 Processamento Temporal

Envolve a competência para processar aspectos do som que variam com o tempo. Pode ser definido como a percepção do som ou da alteração do som dentro de um período restrito e definido de tempo, ou seja, refere-se à habilidade de perceber ou

diferenciar estímulos que são apresentados numa rápida sucessão (SHINN, 2003 *apud* PEREIRA e SCHOCHAT, 2011). Avaliam as habilidades auditivas de ordenação ou sequencialização temporal, discriminação (mascaramento temporal), resolução e integração temporal (MOMENSOHN-SANTOS e BRANCO-BARREIRO, 2004).

- Teste de Padrões de Frequência (PPS – *Pitch Pattern Sequence Test*) e Teste de Padrões de Duração (DPS – *Duration Pattern Sequence Test*): aplicados para avaliar ordenação temporal, envolvem o mecanismo fisiológico auditivo de discriminação de dois ou mais estímulos em uma determinada sequência de ocorrência no tempo (PEREIRA e SCHOCHAT, 2011).

- Teste de Detecção de Intervalo Aleatório (RGDT - *Random Gap Detection Test*): avalia resolução temporal. Um curto intervalo silencioso de tempo é inserido entre um par de estímulos, sendo solicitado ao sujeito que refira se o estímulo foi ouvido como um ou dois tons (JOHNSON e MORATA, 2010).

- GIN (*Gaps in Noise*): também empregado para avaliar resolução temporal, através da tarefa de detecção de intervalos (*gaps*) de silêncio inseridos em segmentos de ruído branco (BAZILIO, 2010).

3.7.2. Escuta dicótica

A partir da apresentação simultânea bilateral de estímulos diferentes, avaliam a integração e a separação binaural, ou seja, a habilidade do ouvinte para repetir tudo o que ouviu ou para escuta direcionada (atenção para uma só orelha) (BAZILIO, 2010).

- Dicótico de Dígitos (DD): apresentação simultânea de dois dígitos em cada orelha, em um nível de intensidade confortável. Solicitada a repetição de todos os

dígitos de cada apresentação bilateral. Tem uma elevada acurácia para a detecção de disfunções auditivas centrais (JOHNSON e MORATA, 2010).

3.7.3. Integração binaural

As informações apresentadas a cada orelha são díspares, porém, juntas constituem a mensagem completa, necessitando da integração das duas para que o todo seja percebido (BAZILIO, 2010).

- Limiar diferencial de mascaramento (*Masking Level Difference*): O mascaramento temporal é caracterizado pela mudança do limiar de um som na presença de outro estímulo subsequente. Isto ocorre quando um estímulo é apresentado com duração e intensidade suficientes para reduzir a sensibilidade do outro (BAZILIO, 2010; JOHNSON e MORATA, 2010).

3.7.4. Monoaurais de baixa redundância

Estímulos verbais distorcidos ou com ausência de uma parte são eliciados em cada orelha, separadamente, para avaliar a habilidade do indivíduo em complementar intrinsecamente a mensagem recebida (BAZILIO, 2010).

- Teste de fala no ruído (*Speech in Noise Test*): avalia a habilidade de fechamento. Utilizando-se vários tipos de estímulos de fala, ruído e níveis de relação/ruído, a tarefa cobrada é reconhecer sons verbais fisicamente distorcidos (PEREIRA e SCHOCHAT, 2011).

Embora um déficit dessa natureza prejudique a habilidade para ouvir, nem todas as dificuldades auditivas podem ser atribuídas a um transtorno do processamento auditivo central.

4. LEGISLAÇÃO INTERNACIONAL E BRASILEIRA

Da ação isolada ou da interação entre os fatores de risco químico e o ruído, podem ocorrer danos auditivos irreversíveis, ainda que as exposições não ultrapassem os atuais limites de tolerância (MORATA *et al.*,1993; MORATA e LEMASTERS, 1995; SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2001; CAMPO e MAGUIN, 2007; MOHAMMADI *et al.*,2010; METWALLY *et al.*,2012; FUENTE e McPHERSON, 2006; CHANG *et al.*, 2006).

Segundo Hughes *et al.* (2013), nenhum dos limites de tolerância descritos em regulamentações ocupacionais internacionais sobre solventes considera o ouvido como órgão alvo e estariam baseados em outros órgãos alvo ou parâmetros toxicológicos. Os autores consideram a limitação dos dados disponíveis sobre o conhecimento da ação ototóxica dos solventes, sobretudo em relação às misturas complexas, como uma das possíveis causas para essa exclusão. Procedimentos diagnósticos mais adequados, acompanhamentos audiológicos e medidas de prevenção, atualmente baseiam-se somente nas exposições a ruído, desconsiderando a possibilidade dos efeitos ototóxicos dos contaminantes químicos (JOHNSON e MORATA, 2010)).

No Brasil, a norma regulamentadora de nº 7 (NR 7) do Ministério do Trabalho e Emprego (BRASIL, 1998) em seu Anexo 1, dispõe sobre os parâmetros mínimos para avaliação e acompanhamento da audição dos trabalhadores, considerando obrigatória a avaliação periódica da audição somente para os trabalhadores expostos a elevados

níveis de pressão sonora. Esta norma não contempla exposições ocupacionais a outros agentes considerados de risco para a audição.

Assim como em outros países (EUA, União Européia entre outros), a norma brasileira de nº15 (NR 15), estabelece no Anexo 1, os limites de tolerância para ruídos contínuos e intermitentes nas atividades e operações insalubres (limite de tolerância 85 dB(A) por 08 horas diárias). Contudo trabalhadores expostos a determinados produtos químicos desenvolvem perda auditiva ainda que expostos a ruído em níveis inferiores ao limite de tolerância estabelecido.

Na ausência do ruído de fundo superior a 85 dB(A), não há exigência de monitoramento das condições auditivas de trabalhadores submetidos a produtos químicos potencialmente ototóxicos (VYSKOCIL *et al.*,2012). Conseqüentemente, os riscos e efeitos das exposições subsequentes ou combinadas entre dois ou mais agentes físicos e químicos causadores de PAO, não são avaliados. Desta forma, uma proporção importante da população de trabalhadores, com exposição isolada a químicos ou combinada a níveis de pressão sonora considerados não excessivos, não estão contemplados nas normas regulamentadoras internacionais.

No Brasil, o decreto n. 3048 de 06 de maio de 1999 do Ministério da Previdência Social (1999) reconhece os homólogos do benzeno (tolueno e xileno) como otoneurotóxicos e “solventes orgânicos otoneurotóxicos” como agentes etiológicos ou fatores de risco para a hipoacusia ototóxica, indicando que as exposições a esses agentes também devem ser consideradas quando se examina o nexos entre uma perda auditiva e as condições do ambiente de trabalho.

A *American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH) recomenda a realização de audiogramas periódicos em locais onde pode haver exposição ao ruído e monóxido de carbono, chumbo, manganês, tolueno, estireno, ou

xileno (HOET e LISON, 2008). Em 1998 o programa de conservação auditiva do exército americano passou a considerar como fato de risco para audição, as exposições químicas laborais, incluindo medidas de prevenção de perdas auditivas (HUGHES *et al.*, 2013).

Quando os limites de exposição a químicos são definidos, os efeitos auditivos raramente são levados em consideração, dessa forma, os limites de tolerância internacionais para alguns agentes químicos não correspondem à insalubridade destes para a audição humana (QUADRO 2) a exemplo dos limites para tolueno e xileno (78 ppm; até 48 horas/semana para ambos), contidos nos anexos 11 e 13 da NR 15 brasileira.

Determinados agentes químicos ambientais e ocupacionais correspondem a um perigo potencial à audição humana e sob a luz das práticas atuais da audiologia ocupacional, essas condições tornam-se ainda mais preocupantes. Na falta de definições sobre o risco de origem química e, por conseguinte, de legislação trabalhista sobre as exposições potencialmente ototóxicas, o princípio da precaução adquire importância crucial para tomada de decisão sobre avaliação e intervenção nos ambientes de trabalho.

5. REVISÃO DE LITERATURA

Amplamente usado nos laboratórios de histologia, os efeitos da exposição a xileno foram investigados em um trabalhador chileno, com 23 anos de exposição durante a preparação de amostras de tecido para exames histológicos, sem uso de qualquer equipamento de proteção manual ou respiratória e sem histórico de outras etiologias ligadas a danos auditivos ou exposições ocupacionais ou extraocupacionais a agentes ototóxicos. Concluiu-se pela origem coclear da PA, baseado na presença de

Perda Auditiva Sensorineural (PASN) de grau leve nas frequências de 3, 4 e 6 kHz associada à: ausência das EOAT e de sinais consistentes de disfunção auditiva central nos testes comportamentais de PAC; presença de reflexos acústicos (ipsi e contralateral); teste negativo do declínio do reflexo acústico e latências dos Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico (PEATE) dentro da normalidade (FUENTE *et al.*, 2012).

Morata *et al.* (1997b) em um estudo transversal, investigaram a sensibilidade auditiva de trabalhadores de rotogravura e pintura, expostos a mistura de solventes composta principalmente por tolueno, álcool etílico (etanol), e acetato de etila. Para avaliar a audição dos trabalhadores foram pesquisados os resultados dos testes de audiometria tonal liminar e imitanciometria. Todos os indivíduos foram entrevistados em relação à história médica, história do trabalho e exposições a solventes e ruído. Foi encontrado risco relativo quatro vezes maior para o grupo de expostos ao ruído do que para o grupo de referência não exposto, 11 vezes maior para o grupo exposto simultaneamente a ruído e à mistura de solventes orgânicos, e cinco vezes maior para o grupo exposto apenas à mistura de solventes orgânicos.

Kowalska *et al.* (2005) avaliaram os efeitos da exposição ocupacional isolada a solventes ou em combinação com o ruído, na audição de 1117 trabalhadores poloneses das indústrias naval, plástica, calçadista e de pintura. Expostos à mistura de solventes orgânicos, os grupos tinham exposição predominante ao xileno, ou ao estireno, ou à mistura de n-hexano e tolueno. Os resultados encontrados nos grupos expostos foram comparados aos do grupo de referência (não expostos a ruído e a solventes). A probabilidade de desenvolver perda auditiva aumentou substancialmente nos casos de exposição combinada a solventes orgânicos e ruído (OR > 20), em comparação com a exposição isolada a ruído ou a solventes. A média dos limiares auditivos foi

significativamente maior nos grupos de trabalhadores expostos a solventes do que no grupo de referência.

Em um estudo com trabalhadores militares sobre os efeitos auditivos da exposição ocupacional ao combustível utilizado na aviação, combinada ao ruído, os indivíduos expostos por três anos tiveram um aumento de 70% na probabilidade de perda auditiva (OR = 1,7; IC95% [1,14 - 2,53]) e as chances aumentaram para 2,41 (IC 95% [1,04 - 5,57]) naqueles com 12 anos de exposição, sugerindo que o combustível tem um efeito tóxico no sistema auditivo (KAUFMAN *et al.*, 2005).

Chang *et al.* (2006) encontraram entre trabalhadores de uma fábrica de materiais adesivos de Taiwan, uma prevalência de 86,2% de PA entre os indivíduos com exposição combinada a ruído e tolueno (58), 44,8% entre os expostos somente a ruído (58), e 5% entre os funcionários administrativos (58). Todos os expostos tinham mais de 10 anos de exposição. A estimativa de risco para PA foi 10,9 vezes maior entre os indivíduos expostos a ruído e tolueno, em detrimento aos expostos somente a ruído. O exame audiométrico revelou maior impacto nas frequências de fala entre os trabalhadores submetidos à exposição combinada, do que entre os expostos isoladamente a ruído. Os autores sugerem que o limite de exposição a tolueno em 100 ppm, não protege os trabalhadores em relação à PA decorrente de uma exposição combinada a ruído e tolueno.

Em trabalhadores de uma refinaria, as medições do ruído e solventes estavam dentro dos limites de exposição recomendados por organismos internacionais, no entanto, a prevalência de perda auditiva entre os grupos expostos a produtos químicos variou de 42% a 50%, significativamente superior a 15%-30% da prevalência observada para os grupos não expostos. Os autores concluem o estudo sugerindo que fatores além

do ruído devem ser considerados na investigação e prevenção da PAO (MORATA *et al.*, 1997a).

Fuente e McPherson (2006), em sua revisão de literatura sobre solventes orgânicos e perda auditiva, relatam estudos onde trabalhadores expostos a baixas concentrações de solventes adquiriram danos auditivos, sugerindo que a dose não está unicamente implicada na lesão auditiva.

Contudo, nenhuma deficiência auditiva foi observada no estudo de Schäper e colaboradores (2008), em trabalhadores de plantas de rotogravura expostos simultaneamente a tolueno até 45 ppm e 82 dB de ruído. Mediante os achados dos estudos, os autores sugerem que o limiar para o desenvolvimento de uma perda auditiva devido à exposição ao tolueno pode estar acima de 50 ppm.

Vyskocil *et al.* (2012) compilaram dados toxicológicos referentes à ototoxicidade de 29 substâncias químicas incluídas na regulação de saúde ocupacional de Quebec. Usando um peso sistemático de abordagem de provas aplicado às informações provenientes dos estudos em seres humanos e animais, qualificaram as substâncias quanto ao seu potencial ototóxico ou de interação com o ruído. Químicos mais comumente encontrados nos processos produtivos, o estireno, o tolueno e o xileno foram classificados como “substância ototóxica” ou “possível substância ototóxica”, agindo tanto na via auditiva periférica quanto na via auditiva central. Quando combinadas a ruído, dentre essas três substâncias somente a exposição “tolueno e ruído” foi classificada como “possível interação”.

Abbate *et al.* (1993), estudando trabalhadores expostos a tolueno em uma concentração média de 97 ppm, encontraram latências absolutas e intervalos interpicos maiores no PEATE em relação aos não expostos sugerindo que alterações ocasionadas pelo tolueno possam se localizar na região do tronco encefálico e vias auditivas centrais.

Todos os indivíduos deste estudo possuíam limiares audiométricos normais e ausência de sintomas relacionados à exposição a solventes, o que indica a importância de outros testes além da audiometria, no monitoramento grupos expostos a solventes.

No estudo de Bernardi (2007), 136 trabalhadores de uma indústria gráfica (21 - 49 anos), com padrões distintos de exposição (ruído e solventes (n=90); somente a ruído (n=24); somente a *n*-hexano (n=10); sem exposição a ruído e solventes (n=12)) foram avaliados quanto a alterações auditivas periféricas e centrais através da audiometria tonal liminar e o teste do potencial evocado auditivo de longa latência P300 (PEALL-P300), respectivamente. Os trabalhadores apresentaram maior probabilidade de alterações auditivas periféricas quando expostos simultaneamente a ruído e solventes em geral (efeito dose-resposta detectado para exposição simultânea a ruído e solventes e alterações audiométricas, com expressiva associação (OR=9,52; IC95%= 2,04-44,53). A exposição isolada a solventes em geral ou ao *n*-hexano aumentou a probabilidade de alterações auditivas centrais (nos grupos com média (OR=2,45 IC95%=1,06-5,60) ou alta exposição (OR=4,04; IC95%=1,55-10,40) a solventes em geral, independentemente da exposição a ruído). Indivíduos expostos simultaneamente a altos níveis de ruído e gasolina ou a *n*-hexano também apresentaram alta probabilidade de alterações auditivas centrais (OR=2,45; IC95%=1,06-5,60 e OR=4,02 IC95%=1,55-10,40, respectivamente).

Fuente *et al.* (2006) em seu estudo sobre possíveis desordens do PAC em trabalhadores expostos a baixas concentrações de solventes em uma fábrica de móveis, encontrou anormalidades nas respostas obtidas aos testes de PAC. Os trabalhadores expostos foram afetados mais adversamente que os controles não expostos, nos testes de FS, PPS, DD e RGD, mesmo tendo limiares audiométricos e desempenho auditivo no silêncio normais.

Camarinha *et al.* (2011) em um estudo descritivo transversal realizado com 43 trabalhadores rurais (18 a 59 anos), normo-ouvintes (limiares auditivos menores ou iguais a 25 dB NA), avaliaram as habilidades auditivas de resolução e ordenação temporal através dos testes: Teste de Padrão de Frequência (TPF); Teste de Padrão de Duração (TPD); e Teste *Gaps-in-noise* (GIN). Os trabalhadores expostos ao organofosforado apresentaram desempenho inferior ao esperado para os testes do Processamento Auditivo Temporal. O desempenho observado foi insatisfatório no TPF e TPD (média geral de acertos piores do que o padrão de normalidade esperado) e no teste GIN (média dos limiares superiores aos do padrão de normalidade).

Diante do exposto, observa-se que a escolha da audiometria tonal limiar como único método de avaliação das PAO pode ser insuficiente para avaliar os aspectos auditivos em populações expostas a substâncias químicas. A inclusão de testes que avaliem instâncias centrais da via auditiva, na bateria de avaliação audiológica ocupacional, permite uma visão mais ampla da função auditiva dos trabalhadores.

V. MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão sistemática, tendo como objeto a produção científica existente em periódicos indexados em bancos de dados eletrônicos, referentes à investigação da presença de solventes orgânicos em diferentes processos de trabalho associada a danos auditivos ocupacionais de caráter periférico e/ou central. Em decorrência das variações na forma de categorização e das distintas estratificações não comparáveis das variáveis investigadas, não foi conduzido estudo de metanálise dos artigos selecionados.

Para a definição dos termos utilizados na estratégia de busca foi realizada uma pesquisa nos vocabulários estruturados desenvolvidos pelo MeSH – *Medical Subject Headings* da *U.S. National Library of Medicine* e no vocabulário trilingue DeCS, desenvolvido pela Biblioteca Regional de Medicina (BIREME, Organização Pan-Americana de Saúde); afim de utilizar terminologia comum aos processos de indexação de publicações científicas. A escolha de descritores, qualificadores e termos livres para a construção da estratégia de busca, estruturada com uso de operadores booleanos (AND e OR) e técnicas de “*truncagem*” - ambas adaptadas às regras estabelecidas em cada base de dados -, foi orientada pelo problema da pesquisa: “As exposições a solventes orgânicos no ambiente ocupacional – sendo estas dentro ou fora dos limites de tolerância preconizados pelos órgãos reguladores - estão associadas aos danos auditivos observados em trabalhadores?”

As palavras-chave foram combinadas na língua inglesa, utilizando-se três níveis de estratégia de inclusão dos termos relacionados a: população alvo, desfecho clínico investigado e fator de risco (exposição). A seguinte estratégia foi digitada nos campos de busca obedecendo à ordem dos níveis estabelecidos ou simultaneamente, dependendo da configuração da base de dados utilizada: “worker” OR “employee” OR “occupational exposure” AND “hearing loss” OR “hearing impairment” OR “hearing disorder” OR “hypoacusis” OR “dysacusis” OR “central auditory dysfunction” AND “solvente” OR “organic solvents” OR “chemically induced” OR “solvente exposure” OR “chemical compound exposure”. Foram identificados documentos provenientes das seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE, SCOPUS, Web of Science, Science Direct, CINAHL, LILACS e Scielo. Após esta etapa, foi realizada a leitura de todos os títulos e resumos localizados, e selecionados os artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos para o estudo.

Foram incluídos neste estudo artigos originais de pesquisa epidemiológica, conduzidos no intuito de avaliar o *status* auditivo em humanos, publicados em português, espanhol ou inglês entre os anos de 1987 a 2013, que referiram alguma medida de análise estatística ou descritiva entre a exposição ocupacional a solventes orgânicos e danos auditivos. Foram excluídos do estudo artigos de revisão de literatura, relatos de caso ou cartas e editoriais, bem como os artigos publicados em duplicidade (com a mesma população e dados investigados) ou que descreveram procedimento diagnóstico, queixa auditiva autorreferida ou outros tipos de avaliações de saúde além da função auditiva.

O número de documentos identificados, bem como o número de artigos incluídos no estudo, por base de dados, é descrito no Quadro 1.

Para cada um dos artigos selecionados foi realizada a descrição do delineamento dos estudos obedecendo a um roteiro que incluiu local, desenho do estudo, população de estudo, origem da amostra, agente químico investigado e caracterização da exposição, presença e caracterização da exposição ao agente físico ruído, bem como o método diagnóstico utilizado para definição do desfecho em estudo. Aspectos metodológicos dos estudos selecionados foram analisados no intuito de discutir aspectos inerentes à validade do estudo. Para tanto, foram verificadas as variáveis estudadas e o controle de potenciais confundidores, bem como a descrição das limitações e dos possíveis vieses nos estudos. Os resultados obtidos nas investigações foram descritos e analisados através da avaliação de possíveis associações encontradas nas análises bivariadas, estratificadas, nos coeficientes de correlação e modelos de regressão, além das análises de variâncias entre as médias obtidas nas diferentes populações (expostas ou não expostas).

Os resultados dos estudos selecionados que investigaram o mesmo fator de risco para perda auditiva ocupacional induzida quimicamente ou em combinação ao ruído foram agrupados.

VI. RESULTADOS

Dos 838 documentos encontrados, 109 foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão. A fim de resolver os conflitos de duplicidade nas entradas dos artigos entre as diferentes bases de dados, foram elencadas as três principais para este estudo, sendo considerada a primeira entrada do artigo a partir da seguinte definição de hierarquia: MEDLINE, SCOPUS e Web of Science. Dos 51 artigos provenientes da aplicação da análise de conflito, apenas um artigo não foi encontrado devido à falta de informações suficientes incluídas na base de dados (GUEVARA *et al.*, 2008), impossibilitando a recuperação do mesmo. Um artigo foi excluído devido à duplicidade de publicação com a mesma população de estudo (SCHÄPER *et al.*, 2003). Outros três artigos foram excluídos por utilizarem métodos de avaliação auditiva não validados (JACOBSEN *et al.*, 1993; MORIOKA *et al.*, 1999; MORIOKA *et al.*, 2000). De acordo com os critérios de elegibilidade para este estudo, 46 artigos foram incluídos (Figura 1). Os principais motivos para exclusão dos 729 documentos encontrados foram: incompatibilidade do escopo do estudo (outros desfechos clínicos/ocupacionais; exposições ou descrição de procedimentos (430); pesquisa com cobaias (n= 84); documentos que não se tratavam de artigos (relatórios/ anais de congresso, documentos técnicos, teses/dissertações) (n=111); tipo do estudo (revisão de literatura (n=56), relato de casos (n=18) e idioma (n=30)). O número de documentos identificados, bem como o número de artigos incluídos no estudo, por base de dados, são descritos no Quadro 1.

Todos os estudos analisados foram do tipo observacional, sendo 38 (82,6%) de corte transversal, cinco (10,9%) de corte histórica e três (6,5%) de caso-controle (Tabela 1).

O primeiro artigo incluído nesta revisão sistemática foi publicado em 1987 e a maioria deles (82,6%) publicada após o ano 2000. O período dos estudos variou entre 1987 e 2013. Quanto ao país de publicação, verificou-se que o Brasil, a Polônia, o Chile, a Suécia e os Estados Unidos foram os países de maior número de publicações, contribuindo juntos com 28 artigos (60,9%). Demais países contribuíram cada um deles com um artigo (Tabela 3).

Vinte e dois estudos foram conduzidos somente entre trabalhadores do sexo masculino. Uma parte dos estudos (n=24) não referiu o gênero dos trabalhadores. A seleção dos grupos de exposição e/ou de controles foi realizada de forma não aleatória em 32,6% dos estudos. Censo e amostra randomizada foram realizados por 26,1%, e 41,3% dos estudos não informaram critérios para seleção dos indivíduos. Nenhum dos estudos informou sobre cálculo do tamanho amostral (Tabela 3).

As exposições à mistura de solventes estiveram presentes em 34 estudos (73,9%) associada ou não ao ruído. Nas exposições isoladas (n=12), os compostos mais comumente presentes em ambientes laborais foram o estireno (n=6) e o tolueno (n=4); sendo que o tolueno, juntamente com o xileno, foram os solventes de maior frequência entre as composições das misturas (80,0% e 73,3%, respectivamente). Apenas um estudo avaliou os efeitos ototóxicos do xileno (FUENTE *et al.*, 2013a) e um os efeitos do dissulfeto de carbono (CHANG *et al.*, 2003). Cinco estudos analisaram os efeitos ototóxicos dos combustíveis utilizados na aviação (querosene, JP-8 e F-111) e no abastecimento de automóveis (gasolina): três envolvendo militares, um em mecânicos de aeronave e um em frentistas de postos de combustíveis (Tabela 1).

Os solventes metil-etil-cetona, benzeno, estireno e *n*-hexano, fizeram parte de 30%; 23,3%; 13,3% e 13,3% (respectivamente) das misturas estudadas. Em menor número e em menores quantidades (muitas vezes não mensuráveis), também estiveram presentes os solventes: acetato de etila, metil-isobutil-cetona (MEK), etanol, heptano, *white-spirit*, acetona, diclorometano, dissulfeto de carbono, *n*-butanol, acetato de butila, etil-benzeno, mineral spirit (*stoddard solvente*), isopropanolol, ciclohexano, varsol, tetracloroetileno e butadieno. Dois estudos não informaram sobre a composição dos produtos químicos envolvidos nas exposições (EL-SHAZLY, 2006; FERNANDES e TIVERON, 2006) (Tabela 3).

A magnitude da população ocupacionalmente exposta a agentes químicos pode ser observada pelo número variado de atividades e ramos de trabalho investigados. O grupo de trabalhadores mais estudado foi o da fabricação de tintas e vernizes (n=9), seguido da fabricação de produtos com fibra de vidro (n=6). Trabalhadores militares da aviação e da marinha; de estaleiros; refinarias de petróleo; metalurgia; usinas de açúcar; fabricação de móveis, cerâmicas e viscose de seda; laboratório de histologia e os trabalhadores expostos a combustíveis no setor de aviação e automotivo, também foram estudados. Em cada ambiente laboral, os agentes químicos presentes variaram de acordo com a demanda produtiva (Tabela 1).

No levantamento dos dados referentes à exposição aos solventes e ao ruído, a maioria dos estudos utilizou dados históricos das empresas ou agências fiscalizadoras locais e de medidas atualizadas de exposição, pontuais ou dosimetrias (91,3%). Somente cinco estudos não informaram sobre o levantamento dos dados de exposição às substâncias químicas e/ou ao ruído (EL-SHAZLY, 2006; FERNANDES e TIVERON, 2006; ÖDKVIST *et al.*, 1987; SALAZAR *et al.*, 1991; NIKLASSON *et al.*, 1998). As exposições à mistura de solventes ou a solventes isolados foram descritas em: medidas

de concentração atual e/ou cumulativa; índices de exposição atuais e/ou cumulativos (a soma total das relações entre a concentração de solvente e seu valor limite, calculado para todos os solventes na mistura); e/ou média da exposição por tempo de vida (duração da exposição × tempo de emprego).

Poucos estudos realizaram em conjunto a análise ambiental (concentrações dos solventes na zona respiratória do trabalhador ou no ambiente de trabalho) e a análise dos marcadores biológicos (concentração da substância ou seu metabólito eliminados na urina) (n=8) (MORATA *et al.*, 1997a; SUŁKOWSKI *et al.*, 2002; FUENTE *et al.*, 2013a; MORATA *et al.*, 2002; JOHNSON *et al.*, 2006; SCHÄPER *et al.*, 2008; TRIEBIG *et al.*, 2008; BESHIR *et al.*, 2011) (Tabela 1).

Quanto à bateria de testes audiológicos aplicada, 100% dos estudos utilizaram procedimentos de avaliação auditiva relacionados à via auditiva periférica, sendo que 47,82% também avaliaram conjuntamente os prejuízos ao SNAC (Tabela 1).

Dados de avaliações audiométricas convencionais (ATL) foram coletados em 100% dos estudos, encontrando-se alterados (de acordo com os critérios de definição de caso em cada estudo em particular) na maioria das investigações (86,9%). Somente em 32,5% destes estudos as alterações encontradas à ATL não foram consideradas como decorrentes da exposição química (HUGHES e HUNTING, 2013; RATNASINGAM e IORAS, 2010; FUENTE e MCPHERSON, 2006; FERNANDES e TIVERON, 2006; ÖDKVIST *et al.*, 1987; SALAZAR *et al.*, 1991; NIKLASSON *et al.*; 1998; SCHÄPER *et al.*, 2008; BESHIR *et al.*; 2011; SASS-KORTSAK *et al.*; 1995; PRASHER *et al.*, 1995; PRASHER *et al.*, 1995) (Tabela 1). Dos seis estudos onde foram encontrados limiares audiométricos dentro dos padrões de normalidade (FUENTE e MCPHERSON, 2006; . FERNANDES e MOTA, 2001; FUENTE e MCPHERSON, 2007; FUENTE *et al.*, 2011; QUEVEDO *et al.*, 2012; FUENTE *et al.*, 2013c) dois apresentaram resultados

piores entre os indivíduos expostos a solventes (FUENTE e MCPHERSON, 2007; FUENTE *et al.*, 2013c) e, em outros dois, a normalidade à ATL foi considerada critério de inclusão no estudo (FUENTE *et al.*, 2011; QUEVEDO *et al.*; 2012).

Avaliações da via auditiva periférica envolveram ainda a pesquisa audiométrica dos limiares para altas frequências entre 9 e 16 kHz (n= 4) e a pesquisa das emissões otoacústicas transientes e/ ou produto de distorção (n= 6) (Tabela 1). Os possíveis prejuízos causados pela exposição química à via auditiva retrococlear e central (do nervo auditivo até vias auditivas do córtex cerebral), foram investigados através de testes eletroacústicos (n= 5), eletrofisiológicos (n= 8) e do processamento auditivo central (n= 9) (Tabela 1).

Entre os 46 estudos investigados, 91,3% (n=42) apresentaram algum tipo de análise estatística: análise de co-variância, coeficiente de correlação (Pearson e Spearman), regressão linear e/ou logística (bivariada e/ou multivariada, análise de contingência). Demais estudos realizaram apenas uma análise descritiva (RATNASINGAM e IORAS, 2010; FERNANDES e TIVERON; 2006; ÖDKVIST *et al.*, 1987; QUEVEDO *et al.*, 2012) (Tabela 3).

Medidas de associação apresentaram valores estatisticamente significante em 21 estudos (40,47%) (MORATA *et al.*, 1993; MORATA *et al.*, 1997a; MORATA *et al.*, 1997b; CHANG *et al.*, 2006; SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2005; SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2003; SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2004; MOHAMMADI *et al.*, 2010; SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2001; FUENTE *et al.*, 2013a; CHANG *et al.*, 2003; MORATA *et al.*, 2002; TRIEBIG *et al.*, 2008; FUENTE *et al.*, 2013c; KIM *et al.*, 2005; KAUFMAN *et al.*, 2005; RABINOWITZ *et al.*; 2008; FUENTE *et al.*, 2009;

MORATA *et al.*, 2011; KAEWBOONCHOO *et al.*, 2013; FUENTE *et al.*, 2013b) (Tabela 1).

Em 27 estudos foi observada a neutralização de variáveis de confusão nas medidas de associação ajustadas. As variáveis idade (n=25) e tabagismo (n= 10), seguida do consumo de álcool (n= 6), tempo de exposição (n=5) e uso de equipamento de proteção individual auditivo (EPI) (n=5) estiveram presentes com maior frequência. Em alguns estudos as variáveis gênero, hipertensão, diabetes, trauma acústico induzido por ruído e história familiar também foram consideradas como possíveis confundidores (MOHAMMADI *et al.*, 2010; KAUFMAN *et al.*, 2005; FUENTE *et al.*; 2009; MORATA *et al.*; 2005; GUEST *et al.*, 2010).

As comparações da prevalência da PA entre grupos com diferentes condições de exposição e os resultados das principais medidas de sumarização (diferença entre as médias e cálculo do risco/ razão de chances) utilizadas na avaliação dos efeitos dos solventes sobre a audição dos trabalhadores são descritos a seguir, de acordo com a característica da exposição química.

Exposição a estireno

Embora exposições exclusivas a um tipo de solvente sejam raras, a indústria de produtos de plástico e fibra de vidro foi um dos poucos ambientes laborais em que a exposição isolada foi relatada. Oito estudos avaliaram os efeitos ototóxicos da exposição a estireno em trabalhadores: em sua maioria do ramo da indústria de plástico e fibra de vidro (MORATA *et al.*, 2002; JOHNSON *et al.*, 2006; MUIJSER *et al.*, 1988; SASS-KORTSAK *et al.*, 1995; MORATA *et al.*, 2011; ZAMYSŁOWSKA-SZMYTKE *et al.*; 2009) , além de trabalhadores de marinas (SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2003) e de uma planta de construção de barco (TRIEBIG *et al.*, 2008).

Todas as exposições a estireno estiveram abaixo dos limites recomendados, exceto no estudo de Sliwinska-Kowalska *et al.* (2003) onde o nível de ruído também foi superior ao recomendado. Em três outros estudos os níveis de ruído excederam o limite de exposição ocupacional em pelo menos um dos grupos de exposição avaliados (MORATA *et al.*, 2002; JOHNSON *et al.*, 2006; . SASS-KORTSAK *et al.*, 1995; MORATA *et al.*, 2011), e em um deles foi encontrada associação entre o ruído (exposição cumulativa) e a PA (3-4 kHz), não evidenciando os efeitos ototóxicos do estireno (SASS-KORTSAK *et al.*, 1995).

Todos os estudos avaliaram os limiares auditivos para ATL. Piores respostas foram encontradas entre os expostos a solvente, para uma ampla faixa de frequências, iniciando por 0.125; 0.25 e 0.5Hz (SALAZAR *et al.*, 1991), 1 e 1.5kHz (TRIEBIG *et al.*, 2008), perfazendo toda a faixa de frequências avaliada na ATL (0.25 – 8 kHz) (MORATA *et al.*, 2011; ZAMYSLOWSKA-SZMYTKE *et al.*, 2009).

Morata *et al.* (2002) encontraram as frequências entre 2 e 6 kHz com limiares significativamente piores no grupo de expostos a ruído e estireno, com uma razão de chance de 1,19 para cada incremento de um ano na idade (IC 95% 1,11 – 1,28); 1,18 para cada dB de ruído (IC 95% 1,01 – 1,34) e 2,44 para cada mmol de ácido mandélico por grama de creatinina na urina (IC 95% 1,01 – 5,89). Neste estudo, observou-se um efeito aditivo entre ruído e estireno.

Em outro estudo, a chance de desenvolver PA (1–8 kHz) foi quase quatro vezes maior entre os expostos a estireno. No grupo de exposição combinada “ruído e estireno” a chance de PA (OR=10,9) foi maior que a soma das chances dos expostos isoladamente a ruído (OR=3,4) e isoladamente a estireno (OR=5,2), também sugerindo um efeito

aditivo das exposições combinadas. O grupo de exposição combinada a estireno, tolueno e ruído, apresentou 21 vezes mais chance de desenvolver PA, sugerindo dessa forma uma ação sinérgica entre os múltiplos agentes ototóxicos (SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2003).

Os limiares auditivos para ATL de altas frequências não apresentaram diferença entre expostos e não expostos a estireno, porém foram estatisticamente diferentes entre os grupos mais e menos expostos a estireno (MUIJSER *et al.*, 1988), ou expostos a longo tempo a níveis de estireno dentro dos limites recomendados (8-12.5 kHz) (TRIEBIG *et al.*, 2008).

Complementando os resultados descritos para a mesma população de Morata *et al.* (MORATA *et al.*, 2002), o estudo de Johnson *et al.* (2006) apontou alterações referentes à via auditiva periférica, com resultados das EOA (*input-output*), bem como no SNAC, mediante diferenças observadas entre os resultados obtidos nos expostos a estireno e os escores de normalidade para os testes CRA e fala no ruído. Diferença significativa também foi encontrada entre os expostos a estireno para os testes FPT e DPT, mas não encontrada para o teste GIN (ZAMYSLOWSKA-SZMYTKE *et al.*, 2009).

Em um estudo multicêntrico conduzido em trabalhadores da indústria de fibra plástica na Suécia, Finlândia e Polônia, a exposição a estireno esteve associada a piores limiares auditivos encontrados à ATL, em toda a extensão de frequências avaliada, sendo também confirmada a associação entre PA e a exposição ocupacional combinada a estireno e ruído. Os dados indicaram interação estatisticamente significativa entre ruído e estireno na geração de PAO. Todavia, a falta de informações completas sobre o histórico de exposições e outros parâmetros relevantes impossibilitou a identificação precisa da contribuição de cada agente no desencadeamento do dano auditivo. Os

autores ainda consideram imprópria qualquer tentativa de calcular o efeito dose-resposta ou definir limites seguros relacionados à audição para exposições a estireno, a partir dos dados obtidos no estudo (MORATA *et al.*, 2011).

Exposição a tolueno

Quatro estudos avaliaram os efeitos ototóxicos da exposição a tolueno em trabalhadores de plantas de impressão, rotogravura (MORATA *et al.*, 1993; CHANG *et al.*, 2006; SCHÄPER *et al.*, 2008) e fábrica de adesivos (SEEBER *et al.*, 2005), através da ATL. Somente um estudo avaliou possível comprometimento da via auditiva central através de medida imitanciométrica (declínio do decay), sugerindo que os danos auditivos não podem ser atribuídos somente a ruído ($p < 0,001$) (MORATA *et al.*, 1993).

No estudo de Morata *et al.* (1993), todos os grupos expostos (ruído, ruído e tolueno ou a mistura de solventes) tiveram RR elevado para PA, porém a maior prevalência e probabilidade (RR ajustado para tempo de emprego) de PA foi encontrada nos expostos a ruído e tolueno em relação aos expostos somente a ruído. A ausência de grupo exposto somente ao tolueno não permitiu investigar a natureza da interação (aditiva ou multiplicativa) entre ruído e o solvente.

Dois estudos sugeriram que exposições a tolueno inferiores a 50 ppm podem não estar associadas a PAO. Com exposições de baixa concentração, a chance de ter uma progressão nos limiares audiométricos durante cinco anos de seguimento não foi estatisticamente significativa (SEEBER *et al.*, 2005). Nem a duração ou a intensidade da exposição revelou efeitos adversos sobre os limiares audiométricos (SCHÄPER *et al.*, 2008). São citados possíveis vieses nestes estudos como ausência de grupo controle, efeito do trabalhador sadio⁴⁹ e inadequada definição de “caso” (SCHÄPER *et al.*, 2008;

SEEBER *et al.*, 2005), que podem ter influenciado na ausência de risco para PAO em exposições em níveis mais baixos que o recomendado.

A PA induzida pela exposição combinada “ruído e tolueno” (frequências de fala) foi mais de seis vezes maior que a induzida somente por ruído, sendo discretamente menor entre os trabalhadores com menor exposição a tolueno. Contudo, nenhum efeito dose-resposta foi encontrado (CHANG *et al.*, 2006).

Exposição a xileno

Um estudo avaliou os efeitos auditivos decorrentes das exposições a mistura de isômeros do xileno em laboratórios de histologia em hospitais públicos (FUENTE *et al.*, 2013a). Neste, uma extensa bateria de testes audiológicos que exploram o sistema auditivo periférico e central foram aplicados e analisados conjuntamente aos dados obtidos na análise do biomarcador urinário (ácido metil hipúrico).

Diferença nos limiares audiométricos para uma ampla faixa de frequências foi observada entre expostos e não expostos, sendo encontrada uma correlação moderadamente significativa entre ácido metil hipúrico e a média dos limiares (2–8 kHz): para cada incremento de 1g/g de creatinina, aumento de 0.034 dBNA. Observado efeito dose-resposta para níveis de concentração a xileno sobre limiares auditivos: quanto maior a dose de exposição, pior o limiar audiométrico.

Não houve diferença entre expostos e não expostos com relação à avaliação das EOADP e níveis de ácido metil hipúrico, contudo a respeito da dose cumulativa, foi encontrada correlação com a média binaural da amplitude das EOADP: quanto maior a exposição, menor a amplitude.

Diferença nos parâmetros de análise dos PEATE e nos testes de PAC PPS, DD e HINT foi encontrada entre expostos e não expostos, entretanto, nenhuma correlação

com ácido metil hipúrico ou dose cumulativa foi observada. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada para os testes MLD, ATTR e HINT SRT ($p > 0,05$).

Exposição a dissulfeto de carbono

Um único estudo avaliou os efeitos adversos do dissulfeto de carbono na via auditiva (BERGSTRÖM e NYSTRÖM, 1986). Entre trabalhadores de fábrica de viscose de seda, uma aparente associação dose-resposta foi observada. Níveis de dissulfeto de carbono maiores que 14,6 ppm aumentaram os efeitos da exposição a ruído sobre a audição (OR=35 nas exposições associadas a ruído acima do limite de tolerância). A prevalência maior de PA no grupo de exposição combinada sugere o agravamento da PA devido ao dissulfeto de carbono. Os danos abrangem uma gama de frequências audiométricas maior do que o ruído atinge inicialmente (incluindo também as frequências de fala). Os autores descrevem a presença de limitações e vieses no estudo como a falta de precisão na caracterização da amostra quanto aos níveis de concentração (devido ao longo histórico de exposição laboral - viés de informação); a falta de homogeneidade entre os grupos com relação às variáveis idade, tempo de trabalho e escolaridade; bem como a ausência de grupo de expostos somente ao dissulfeto de carbono.

Exposição à mistura de solventes

Dos estudos selecionados, 33 analisaram a exposição à mistura de solventes com as mais diversas composições - com e sem combinações com o ruído -, referente aos seus possíveis efeitos adversos sobre a audição humana. Oito estudos não fizeram referência aos níveis de exposição química (EL-SHAZLY, 2006; FERNANDES e

TIVERON, 2006; ÖDKVIST *et al.*, 1987; SALAZAR *et al.*, 1991; NIKLASSON *et al.*, 1998; PRASHER *et al.*, 2005; QUEVEDO *et al.*, 2012; GUEST *et al.*, 2010), sendo que dentre estes, somente dois referiram níveis de exposição a ruído (elevados) (PRASHER *et al.*, 2005):

A diversidade dos ambientes laborais e ramos de atividade investigados dá significado à variedade encontrada nas composições das misturas de solventes empregadas nos processos produtivos: trabalhadores industriais; da manutenção e mecânica de aeronaves; oficiais da marinha e da força aérea; estaleiros navais; indústria petroquímica; fabricação de tintas, vernizes, cerâmica, móveis de madeira, automóveis e revestimentos; indústria de alumínio; metalurgia; usina de açúcar e álcool; pintura de carro; frentistas; impressão e rotogravura foram campos de estudo para pesquisadores de diferentes nacionalidades.

Mediante a complexidade das exposições, grupos homogêneos de exposição à mistura de solventes, com comparabilidade entre si, foram escassos. Observaram-se diferenças entre as caracterizações das exposições, o período de coleta de dados e seguimento, os procedimentos de avaliação auditiva e na definição dos desfechos, bem como nas análises dos dados obtidos em cada estudo.

Os estudos a seguir foram relacionados de acordo com o nível da exposição à mistura de solventes: dentro ou fora dos limites ocupacionais permitidos.

Baixa exposição à mistura

A maior parte dos estudos referiu níveis de exposição à mistura de solventes orgânicos dentro dos limites locais e/ ou internacionais de tolerância recomendados (n=19). Nestes, os níveis de exposição a ruído variaram em relação à conformidade com

o limite de tolerância de 85dB(A) por 8 horas de trabalho diário, preconizado internacionalmente.

Em 45 estudos, a ATL a foi aplicada para investigar a acuidade auditiva, sendo que em um deles a audiometria convencional foi utilizada como critério de inclusão, a fim de investigar possíveis danos centrais sem a interferência de comprometimentos na via auditiva periférica (QUEVEDO *et al.*, 2012).

Modificações nos limiares audiométricos, bem como um aumento da prevalência e/ou da probabilidade de PAO foram alguns dos dados encontrados entre os grupos de exposições simultâneas a ruído e mistura de solventes (MORATA *et al.*, 1997b; BOTELHO *et al.*, 2009; SUŁKOWSKI *et al.*, 2002; SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2001; METWALLY *et al.*, 2012; BESHIR *et al.*, 2011; FUENTE e MCPHERSON, 2007; FUENTE *et al.*, 2011; FUENTE *et al.*, 2013c; KAUFMAN *et al.*, 2005; RABINOWITZ *et al.*, 2008; FUENTE *et al.*, 2009; FUENTE *et al.*, 2013b).

Em todos os estudos sobre possíveis danos ao SNAC, os resultados encontrados sugeriram uma ação dos solventes sobre as vias auditivas centrais, sinalizando que a ATL pode não ser o único teste audiológico recomendável para esta população (MORATA *et al.*, 1997b; FUENTE e MCPHERSON, 2006; FUENTE e MCPHERSON, 2007; FUENTE *et al.*, 2011; FUENTE *et al.*, 2013c; FUENTE *et al.*, 2009; FUENTE *et al.*, 2013b).

No estudo de Fernandes e Mota (2001), piores limiares audiométricos em altas frequências foram atribuídos à exposição combinada “ruído e solvente” quando estes foram comparados aos estudos de padronização com indivíduos normo-ouvintes e sem histórico de exposição. Contudo, uma possível influência dos níveis elevados do ruído sobre os dados não foi investigada.

Sliwinska-Kowalska *et al.* (2001) encontraram maior incidência de PA entre os indivíduos com exposição combinada “ruído e solvente”, todavia a OR foi similar em ambos os grupos. O grupo de exposição isolada a solvente teve exposição levemente mais alta, o que pode ter subestimado o efeito aditivo da exposição combinada. O RR de 2,8 a 4,4 nos indivíduos expostos a solventes sugeriu risco aumentado para PA devido à exposição ocupacional a solventes orgânicos. O grupo exposto somente a solvente apresentou média dos limiares piores (1-8 kHz) do que o grupo não exposto.

Na avaliação das EOA (TE e DP), as reduções das amplitudes tiveram correspondência íntima com a dose cumulativa da exposição à mistura de solventes, assim como a PA encontrada na ATL: quanto maior a dose, mais altos os limiares audiométricos e menor a amplitude das EOA. A presença de baixos níveis de ruído associada às concentrações individuais de cada solvente dentro dos limites recomendados ou discretamente acima, levou os autores a acreditar que os achados auditivos encontrados foram provenientes da taxa de exposição à mistura (combinada) (SULKOWSKI *et al.*, 2002).

Com relação aos efeitos cumulativos da exposição combinada “ruído e solventes” sobre a PA, a OR da exposição combinada foi praticamente o produto das OR de exposições isoladas (significativamente elevadas) a cada agente. Esses achados sugeriram efeitos decorrentes de exposição crônica a solventes sobre o sistema auditivo, bem como uma interação multiplicativa entre os agentes. Todavia devido à diferença de número na composição dos grupos (expostos a solventes inferior aos não expostos ou expostos a ruído), as informações sobre a via ou o mecanismo da PA causada por solventes não pôde ser definida (KIM *et al.*, 2005).

Aumento significativo na chance de desencadear PA decorrente da exposição combinada “ruído e solvente” foi encontrado à medida que o tempo de exposição

aumentou de três para 12 anos. Após 12 anos de exposição não foram observadas diferenças estatisticamente significantes. Para o consumo regular de bebida alcoólica foi observada uma chance de 3,03 para o desencadeamento da PA na população com exposição combinada (KAUFMAN *et al.*, 2005).

Em um estudo com cinco anos de seguimento em trabalhadores expostos a mistura de solventes foram identificados efeitos deletérios sobre as frequências de 3, 4 e 6 kHz à ATL. Segundo os autores, não foi possível fazer extrapolações a respeito da relação dose-resposta ou de níveis seguros para audição. Ressaltam ainda que as medidas de associação podem ter sido comprometidas pela ausência de grupo controle sem exposição (RABINOWITZ *et al.*, 2008).

Em seu estudo com trabalhadores do ramo metalúrgico, Botelho *et al.* (2009) descreveram uma diferença ($p=0,017$) na prevalência de PA entre os grupos de exposição isolada a ruído (6%) ou combinada a produtos químicos (18,3%), todavia limitações quanto a medidas de exposição e outras variáveis preditoras não foram descritas, bem como não foi apresentado grupo controle (não exposto) e medidas de associação.

Aparentemente a exposição à mistura de solventes predispõe o aparecimento precoce de um entalhe (“*v-notched*”) no audiograma, bem como afeta principalmente e primeiramente a frequência de 8 kHz. Indivíduos fumantes expostos a solventes apresentaram limiares auditivos maiores do que indivíduos fumantes expostos somente a ruído (BESHIR *et al.*, 2011).

Um efeito sinérgico entre os agentes da exposição combinada “ruído e mistura de solventes” foi sugerido por Metwally *et al.* (METWALLY *et al.*, 2012), quando comparado a expostos somente a ruído. O tempo de exposição foi correlacionado positivamente a PASN, apresentando-se menor para os expostos concomitantemente.

Morata *et al.* (1997b) encontraram modificações nos limiares audiométricos e aumento da prevalência e do risco de PA nas exposições simultâneas a ruído e mistura de solventes. Medidas do decay imitanciométrico sugeriram possível comprometimento retrococlear. Os autores sugerem a possibilidade dos dados terem sido subestimados, uma vez que os métodos empregados podem ter fracassado na detecção das desordens auditivas, devido às suas localizações no sistema auditivo.

O objetivo do primeiro estudo a aplicar uma extensa bateria de testes para avaliar o PAC em um grupo de trabalhadores expostos a baixas concentrações de solventes foi investigar a possibilidade de desordens do PAC decorrentes da exposição a substâncias químicas. Os trabalhadores não apresentaram alterações nos limiares audiométricos e de reconhecimento de fala no silêncio. Porém, apresentaram anormalidades nos testes auditivos centrais, sugerindo que esta população pode ter dificuldade nas situações cotidianas de escuta (competição sonora), não sendo esta relacionada à diminuição dos limiares auditivos (alterações na via auditiva periférica). Os sujeitos do grupo controle apresentaram melhor discriminação no ruído (FUENTE e MCPHERSON, 2006).

Nos estudos seguintes, indivíduos expostos à combinação “ruído e mistura de solventes”, ao serem comparados com controles não expostos, apresentaram piores resultados para os testes de PAC: FS, PPS (FUENTE e MCPHERSON, 2007; FUENTE *et al.*, 2011), HINT (FUENTE e MCPHERSON, 2007; FUENTE *et al.*, 2011; FUENTE *et al.*, 2013b), RGD (FUENTE e MCPHERSON, 2007; FUENTE *et al.*, 2011; FUENTE *et al.*, 2013c; FUENTE *et al.*, 2013b) e DD (FUENTE e MCPHERSON, 2007; FUENTE *et al.*, 2011; FUENTE *et al.*, 2009), mas nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada para o teste de MLD (FUENTE *et al.*, 2011).

Os resultados sugerem que solventes podem ser adversamente associados com disfunção auditiva central.

As respostas obtidas para limiares tonais nas investigações sobre possíveis desordens do PAC relacionadas à exposição combinada variaram desde a presença de normalidade, porém com limiares maiores entre expostos (1; 2; 3 e 6 kHz) (FUENTE e MCPHERSON, 2007; FUENTE *et al.*, 2013c), à observação de efeitos adversos nas frequências de 1, 2 e 3kHz (FUENTE *et al.*, 2011); 3-6 kHz e 12-16 kHz, com um maior percentual de PA em indivíduos mais expostos (FUENTE *et al.*, 2009). Na ausência de ruído, sujeitos expostos à mistura de solventes também apresentaram piores limiares auditivos que os não expostos para 1, 2, 3 e 8 kHz, sendo que a exposição a solvente foi significativamente associada com média binaural dos limiares audiométricos (FUENTE *et al.*, 2013b).

Alterações periféricas também foram sugeridas entre expostos ao apresentarem relação S/R às EOATE mais baixas que os indivíduos não expostos (FUENTE *et al.*, 2013b).

Três estudos apontaram direção diferente para as investigações sobre a possível ototoxicidade da mistura de solventes (HUGHES e HUNTING, 2013; KAEWBOONCHOO *et al.*, 2013; DE BARBA *et al.*, 2005). Na investigação da ocorrência de STS em trabalhadores de indústria petroquímica, não foi observada dependência entre o tempo de exposição e o número de trabalhadores com STS ($p > 0,05$), bem como não existiu diferença entre os grupos para limiares nas frequências de 4, 6 e 8 kHz ($p > 0,05$). Todavia, sem grupo de referência, o estudo não avaliou risco ou chance de ocorrência da PA nestes trabalhadores (DE BARBA *et al.*, 2005).

Em oficiais da marinha tailandesa, autores encontraram associação entre PA, idade e tempo de serviço, porém os níveis de exposição a ruído ultrapassaram

consideravelmente os limites recomendados, enquanto a exposição a solventes permaneceu dentro dos limites de tolerância. Dessa forma, concluíram que os achados encontrados não podem ser atribuídos a um efeito combinado entre as exposições, sobrepondo-se, portanto, os efeitos da exposição a níveis elevados de pressão sonora (KAEWBOONCHOO *et al.*, 2013).

Em oficiais da reserva da força aérea americana, a PA não foi associada com aumento dos níveis de ruído e a OR para exposições moderadas a solventes foi menor que 1,0. Nenhuma interação foi evidenciada para indicar que solventes são ototóxicos na presença ou ausência de ruído (acima de 85dB(A)). Os resultados demonstraram que a PA foi associada com a idade do trabalhador na data do primeiro audiograma, com a extensão do seguimento e com a exposição a ruído. Nenhum risco adicional foi encontrado para o grupo de exposição combinada, embora o tempo de seguimento tenha sido suficiente para detectar mudanças na audição. Os autores ressaltam limitações no estudo como presença de viés de informação, por não terem dados de outros potenciais confundidores e da própria caracterização da exposição, que podem ter atribuído algum grau de incerteza sobre os dados (HUGHES e HUNTING, 2013).

Alta exposição à mistura

Os níveis de exposição à mistura de solventes orgânicos excederam os limites locais e/ ou internacionais de tolerância recomendados em um pequeno número de estudos (n=5). Uma característica comum a todos estes foram os níveis de exposição a ruído também acima do limite de tolerância (85 dB(A) por 8 horas de trabalho diário).

MORATA *et al.* (1997a) encontraram uma probabilidade aumentada de PA com OR=1,76 para cada grama de ácido hipúrico por grama de creatinina encontrada na urina, sendo o risco de desenvolver PA superior a quatro vezes (OR= 4,4), quando o

limite considerado foi de 2,5 g/g de creatinina (100 ppm no ar). Não observaram interação estatisticamente significativa entre solventes e ruído, provavelmente em decorrência do curto tempo de exposição da população (mínimo de um ano).

Em trabalhadores de estaleiros navais, a probabilidade de desenvolver PA foi quase cinco vezes maior no grupo de exposição combinada “ruído e solvente”. Limiares piores no grupo de exposição combinada, em relação ao de exposição somente a ruído, sugeriram efeito aditivo da co-exposição a ruído e solventes na probabilidade de desenvolver PA. Esta por sua vez se estendeu entre as frequências de 2 a 8 kHz (afetando mais 8 kHz). Os autores também sugeriram que em níveis de exposição altos (ruído e solventes), os efeitos de ruído sobre os limiares auditivos se sobrepõem aos dos solventes (SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2004).

Em um estudo envolvendo uma população de trabalhadores de diversas indústrias, autores afirmaram que a exposição ocupacional a solventes orgânicos está associada ao aumento de duas a cinco vezes na chance de desenvolver PA. As exposições à mistura de solventes ou combinações entre duas substâncias provocaram PA entre 4 e 8 kHz, enquanto que a exposição isolada a estireno atingiu uma ampla faixa de frequências (1–8 kHz). Os resultados também mostraram que a exposição a solventes combinada com o ruído quase duplicou a chance de PA, quando relacionada à exposição somente a ruído, sugerindo efeito aditivo da co-exposição. Foi encontrada correlação positiva entre índice de exposição média por tempo de vida a solventes e PA em 4, 6 e 8 kHz, entretanto, não foi encontrada relação dose-efeito para nenhuma das exposições combinadas ou isoladas (SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2005).

Um maior percentual de PA de grau leve (15,8%) foi encontrado entre trabalhadores de uma indústria de móveis, porém este estudo apresentou diversas limitações quanto a caracterização das substâncias componentes da mistura de

solventes, bem como a respeito de outras variáveis preditoras e potencialmente confundidoras. Nenhuma medida de associação foi aplicada (RATNASINGA e IORAS, 2010).

Também foram encontrados resultados que indicam aumento da taxa de PA entre trabalhadores de fábrica de automóveis com exposição combinada “ruído e mistura de solventes”, com chance quatro vezes maior para desenvolver PA, quando comparados aos expostos somente a ruído, sobretudo nas frequências entre 3 e 8 kHz. Também foi encontrada uma chance aumentada de 1,8 vezes nos expostos somente à mistura de solventes abaixo dos valores limites (MOHAMMADI *et al.*, 2010).

Oito estudos não referiram os níveis de exposição da mistura de solventes (EL-SHAZLY, 2006; FERNANDES e TIVERON, 2006; ÖDKVIST *et al.*, 1987; SALAZAR *et al.*, 1991; NIKLASSON *et al.*, 1998; PRASHER *et al.*, 2005; QUEVEDO *et al.*, 2012; GUEST *et al.*, 2010). Entre estes, alguns apresentaram ainda pequeno tamanho amostral (FERNANDES e TIVERON, 2006; SALAZAR *et al.*, 1991; QUEVEDO *et al.*, 2012), ausência de grupos de comparação e de referência (SALAZAR *et al.*, 1991), ausência de medidas estatísticas de associação e de análise de potenciais confundidores e vieses (EL-SHAZLY, 2006; FERNANDES e TIVERON, 2006; SALAZAR *et al.*, 1991; QUEVEDO *et al.*, 2012).

No estudo de Salazar *et al.* (1991) limiares auditivos com piores respostas para as frequências de 0,125; 0.25 e 0.5 kHz ($p < 0,005$) foram encontrados entre os expostos a estireno, com maior percentual de indivíduos alterados no grupo exposto somente a ruído (sem significância estatística). Todavia, a limitação na composição dos grupos (sem grupo de referência não exposto e sem grupo de exposição combinada) não permitiu avaliar probabilidade de associação e interação entre os agentes.

Em dois estudos, os resultados encontrados sugeriram prevalência maior da PA entre os trabalhadores expostos concomitantemente aos químicos e ao ruído (EL-SHAZLY, 2006; FERNANDES e TIVERON, 2006), atingindo prioritariamente as frequências de 4 e 6 kHz (FERNANDES e TIVERON, 2006). No estudo conduzido em frentistas no Brasil, os indivíduos selecionados deveriam apresentar normalidade na ATL. Os resultados encontrados para a pesquisa dos PEATE sugeriram comprometimento da via auditiva central mediado pela exposição mínima de três anos à gasolina, que, segundo os autores, pode ser identificado antes dos sinais clínicos audiométricos (QUEVEDO *et al.*, 2012).

Em trabalhadores de manutenção de aeronaves, efeitos adversos resultantes da exposição combinada foram observados somente sobre a via auditiva central. Na avaliação dos PEATE, 32,4% dos indivíduos expostos a ruído e solvente apresentaram intervalo interpico I-V prolongado e 41,2% dos indivíduos deste grupo apresentaram ausência dos reflexos acústicos contralaterais. Dados referentes à avaliação da via periférica (ATL e EOA) foram piores entre expostos somente a ruído, sendo atribuídos à discrepância dos níveis e da duração da exposição (maiores para o grupo somente ruído). Os autores discutem as limitações do estudo referente à adesão e, conseqüentemente, à diferença entre o número de participantes em cada grupo de exposição do estudo (não pareamento em quantidade) (PRASHER *et al.*, 2005).

Limitações na caracterização da exposição à mistura de solventes (combustível de aeronave) também foram observadas no estudo de Guest *et al.* (2010). A PA detectada apresentou nível alto e pouca variação entre os grupos. Um papel essencial do ruído na determinação da PA entre os grupos foi sugerido pela existência de um entalhe (“*noise notch*”) em 6 kHz, entretanto, autores ressaltaram a dificuldade em determinar o

papel da exposição química nos danos auditivos ocupacionais a partir de seus resultados.

Em dois estudos, a composição dos grupos de análise partiu da suspeita ou do diagnóstico de um determinado comprometimento do SNC, a saber: Síndrome Psico-Orgânica (*Psycho-organic syndrome - POS*) (ÖDKVIST *et al.*, 1987) e Encefalopatia Tóxica Crônica (CTE) (NIKLIASSON *et al.*,1998), ambas induzidas por solventes. No primeiro estudo (ÖDKVIST *et al.*, 1987), os sujeitos com exposição prévia ou atual a mistura de solventes foram submetidos à ATL, sendo as alterações encontradas atribuídas arbitrariamente à idade e/ou à exposição a ruído. No segundo estudo (NIKLIASSON *et al.*,1998), para o grupo de indivíduos expostos a solventes não foram encontradas diferenças nas repostas à ATL entre os subgrupos de indivíduos com diagnóstico, suspeita ou sem diagnóstico de CTE. Porém, houve diferença entre os resultados nos grupos de expostos e não expostos a solventes. Em ambos os estudos, os testes de fala interrompida e de respostas corticais (CRA), sugeriram distúrbios no SNAC dos trabalhadores, mediante a alta incidência de alterações encontrada, sobretudo no grupo com diagnóstico de POS (64%) (ÖDKVIST *et al.*, 1987), e a diferença entre os resultados entre expostos e não expostos a solventes (NIKLIASSON *et al.*,1998). Estes achados dão suporte a afirmações sobre danos à via central provocados pela exposição a solventes, contudo não há relato de predição.

Os estudos que apresentaram dados estatísticos com medidas de associação são apresentados na Tabela 2, de acordo com a substância avaliada, o topodiagnóstico do dano auditivo relatado e as características das exposições aos agentes ototóxicos.

Figura 1 – Fluxograma da seleção e inclusão dos artigos no estudo.

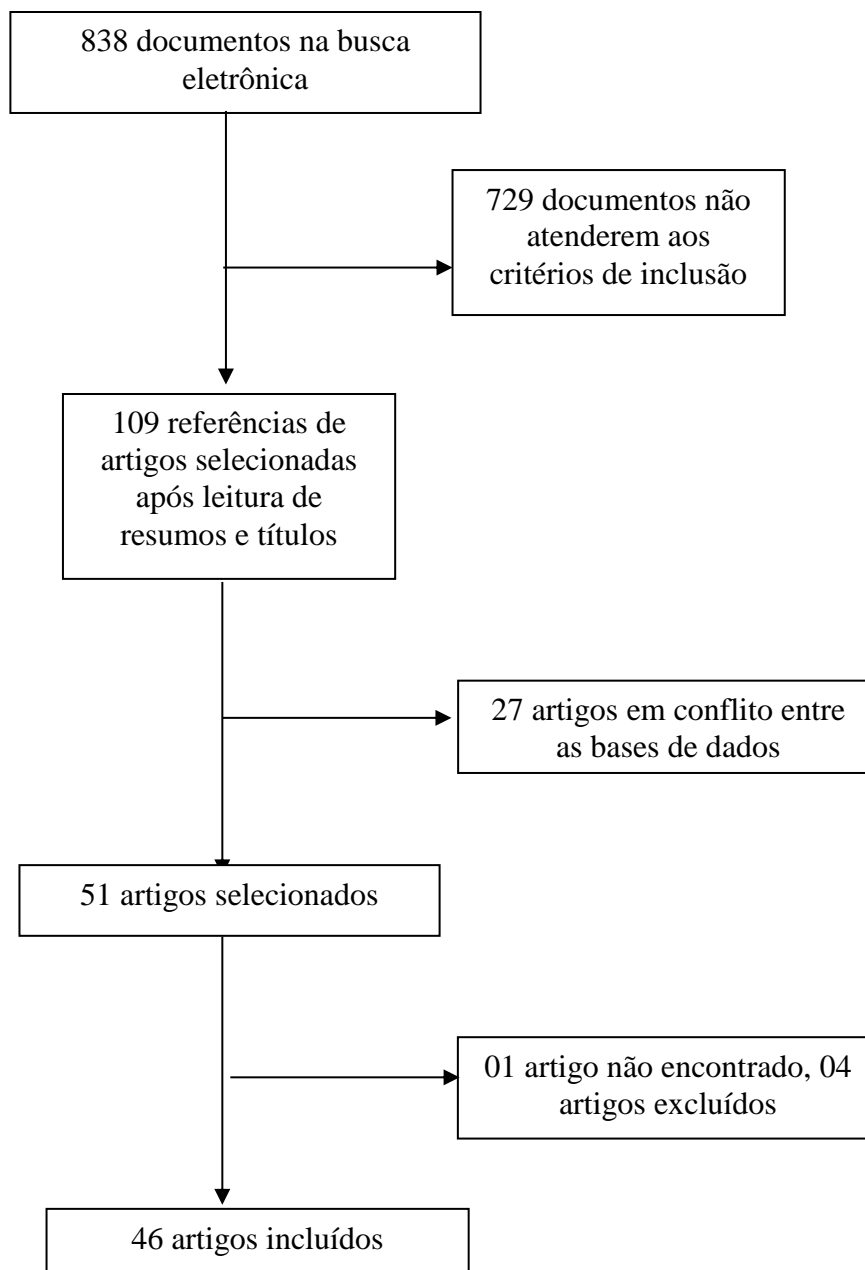


Tabela 1. Descrição dos estudos sobre exposições químicas ocupacionais associadas à Perda Auditiva Ocupacional

Referência	Exposições	Local / Desenho de estudo	População / Seleção / Atividade	Características dos grupos	Exposição a solventes	Exposição a ruído	Definição dos desfechos auditivos	Resultados
ÖDKVIST et al., 1987	Mistura de solventes / Combustível de jato	Suécia / Transversal	31 homens / Não informada/ Mecânica de aeronave; exposição a diversas apresentações de tintas e a combustível	(1) 16 diagnóstico POS (média 56 anos) (2) 7 suspeita POS (média 51 anos) (3) 8 livre de POS (média 51 anos) (1) e (2) exp. solventes alifáticos e aromáticos (3) 8 exp. combustível Tempo de trabalho – média em anos: (1) 27(2) 21(3) 25	Não informado	Não informado	ATL Desvio da normalidade: resultados diferiram da média de valores normais (mínimo 2 desvios-padrões) SRT, IPRF, FIREflexos acústicosDecay imitanciométricoPEATE CRAENG Repouso auditivo: não informado	ATL – PA (77%) atribuídas à idade e/ou ruído Fala interrompida – 13 sujeitos alterados (1) + (2) + (3): 50%; (1): 64% CRA – 14 sujeitos alterados (1) + (2) + (3): 54%; (1): 64% (nenhuma correlação entre os sujeitos) Demais testes auditivos – freq. baixa de alterações
MUIJSER et al., 1988	Estireno	Holanda/ Transversal	147 homens/ Não informada/ Expostos: empresa de produção de produtos plásticos e forçados com fibra de vidro. Não expostos: Empresa de produção de película as fotográfica	(1) 59 exp. estireno (33,8 ± 10,3 anos) (1a): indiretamente (1b): diretamente (2) 88 não expostos (35,3 ± 8,0 anos). Comparados em idade e nível sócio-econômico Tempo de emprego: 8,6 ± 6,5 anos (< 01 mês – 24 anos)	Estireno (1) (1a): (61 mg/m ³ ± 32) (1b): (138mg/m ³ ± 76) (2) 32 ± 17ppm	(medida pontual) Ruído - dB(A) (1) 66 - 70 (2) 80 – 85	ATL automática: 0.25 – 8kHz ATL altas frequências: 8-16kHz Comparação dos limiares entre os grupos	ATL – sem diferença estatística entre (1) e (2) ATL altas freqs – sem diferença estatística entre (2) e (1b); com diferença estatística entre (1b) e (1a) • maior nível de ruído(2)
SALAZAR et al., 1991	Ruído/ Solventes	Chile/ Transversal	88 trabalhadores/ Não informado/ Não informado	(1) 44 exp. solventes (33,57 10.65 anos) (2) 44 exp. ruído(33,14 10.96 anos) Tempo de exposição: (1) 13,95 ± 10,14 anos) (2) 12,64 ± 10,41 anos) Comparáveis por idade e tempo de exposição	Não informado	Não informado	ATL 1 – 6kHz PA: média de todas as freqs >25dBNA	ATL (média) PA: (1) 5 sujeitos (5,8%); (2) 6 sujeitos (6.8%) – Qui-quadrado: 0,10 ATL (por freq..) PA: (1) 18 sujeitos (20,5%); (2) 20 sujeitos (22.7%) – Qui-quadrado: 0,18 PA em 0.125, 0.25 e 0.5Hz em (1) – estatisticamente significativa (p<0,05)
MORATA et al., 1993	Ruído/ Tolueno/ Mistura de	Brasil/ Transversal	190 homens/ Amostra	(1) 50 não expostos (2) 50 exp. ruído	Tolueno (3) excederam TLV =	Ruído - dB(A) (1) <85	ATL: 0.5 – 8kHz	Prevalência PA/ RR: (1) 8%

	solventes: - tolueno (componente principal) - xileno - MEK (metil etil cetona) - metil isobutil cetona		randomizada/ Indústria de impressão e de fabricação de tinta	(3) 50 exp. ruído + tolueno (4) 39 exp. mistura de solventes	100ppm Mistura de solventes (medidas atuais): (4) excederam TLV para mistura	(2) 88 – 97 (3) 88 – 98 (4) <85	Classificação – média interaural de 0,5, 1 e 2kHz / 3,4 e 6kHz: 0 - ≤ 25dB(A); ≤ 25dB(A) I - ≤ 25dB(A); 30 - 40dB(A) II - ≤ 25dB(A); 45 - 55dB(A) III - ≤ 25dB(A); >60dB(A) IV - >25dB(A); --- V-C ou V-U – perda auditiva condutiva ou unilateral Imitanciometria: Ausência, elevação ou recrutamento dos reflexos acústicos (0,5, 1 e 2kHz) Decay imitanciométrico: Declínio de 50% do reflexo antes de 10 segundos (0,5, 1 e 2kHz)	(2) 26%/ 4.1 (IC 95% 1.4 – 12.2) (3) 53%/ 10.9 (IC 95% 4.1 –28.9) (4) 18%/ 5.0 (IC 95% 1.5 – 7.5) PA classificação I: maioria (3) (p<0,001) PA classificação I-IV - probabilidade preditiva (ajustada por tempo de serviço): (3) > (4) > (2) > (1) Recrutamento (% maior): (2) p<0,005 Decay (% maior contralateral e 2kHz): (3) p<0,001
SASS-KORTSAK et al., 1995	Ruído/ Estireno	Sul de Ontário – Canadá/ Transversal	- 299 homens (36,6 anos ±10,7)/ Conveniência/ Expostos: fábricas de produtos de plástico reforçados com fibras de vidro. Não expostos: escritórios locais	(idade: 36,6 ±10,7 anos) (1) “diretamente” (2) “indiretamente” (3) “não expostos” Duração 7,6 ± 6,4 anos	Estireno – média ponderada no tempo (mg/m ³) (1) 108,7 ± 98,2 (2) 36,0 ± 49,0 (3) 10,7 ± 14,7 Medidas de exposição cumulativa - atual: InTSty - progressa: InTWA	Ruído - níveis Leq (dB(A)) (dosimetria) (1) 88,1 ± 5,3 (2) 89,2 ± 6,1 (3) 80,0 ± 7,0 Medidas de exposição cumulativa - atual: InNoise - progressa: InTWAN Tempo de exposição cumulativa	ATL 0.125 – 8kHz (início e fim do turno de trabalho) PA: limiares >25dBNA para as freqs. de 3, 4, 6 e 8kHz	PA -geral: - 10% indenizatória (0,5; 1; 2 e 3kHz ≥ 25dBNA) - 1/3 PA >25dBNA em 6 e 8kHz - Associação entre idade e desenvolvimento de PA (sujeitos < 50 anos e PA <50dBNA): - Idade: significativa - InTSty: não significativa - cigarro (P=0,001 β=0,01) - Ruído extraocupacional: signif. ((P=0,01 β= - 0,02)) - Químico extra ocupacional: signif. em 4kHz Correlação - Idade e InNoise (r=0,55) – alta - InTSty e InNoise (r=0,52) – alta

								<p>- Idade e InTSty (r=0,16) - baixa</p> <p>Regressão – InTSty/ InNoise: - Associação significativa entre ruído e PA (3 e 4kHz) - Idade e InNoise - interação signif.</p> <p>Regressão – InTWA/ InTWN: - Associação entre ruído e PA em 3 e 4kHz mais forte (4kHz – OE: P=0,006 β= 3,55)</p>
MORATA et al., 1997a	<p>Ruídoq Mistura de solventes: - tolueno - álcool etílico (etanol) - acetato de etila</p>	São Paulo – Brasil/ Transversal	<p>124 homens/ Não informado/ Indústria de impressão em rotogravura</p>	<p>Média de idade: 33,8 anos (21-58)</p> <p>Grupo de estudo (várias combinações entre solventes e ruídos)</p> <p>Tempo médio de emprego – anos: 07 (1-25)</p>	<p>Etanol 0,25–1240mg/m³ - Índice de exposição cumulativa: <1</p> <p>Acetato de etila 11–2635 mg/m³ - Índice de exposição cumulativa: >1</p> <p>Tolueno 0,14–919 mg/m³ - Índice de exposição cumulativa: >1</p> <p>Mistura - Índice de exposição cumulativa: >1</p> <p>Índice de exp. biológica (BEI) - (ác. hipúrico): 8% dos trabalhadores >1 (>2,5g/g de creatinina)</p> <p>Monitoramento biológico/ ar: correlatos (r=0,60;p<0,0001)</p>	<p>Dosimetria - TWA: 70,5 – 92,8dB(A)</p> <p>Resultados compatíveis com registros históricos</p> <p>60% exp. a altas doses de ruído</p>	<p>ATL 0.5 – 8kHz PA: limiar >25dBNAem qualquer freq. de qualquer orelha</p> <p>Classificação – média interaural de 0.5, 1 e 2kHz / 3,4 e 6kHz: 0 - ≤ 25dB(A); ≤ 25dB(A) I - ≤ 25dB(A); 30 - 40dB(A) II - ≤ 25dB(A); 45 - 55dB(A) III - ≤ 25dB(A); >60dB(A) IV - >25dB(A); --- V-C ou V-U – perda auditiva condutiva ou unilateral</p> <p>Imitanciometria: Ausência, elevação ou recrutamento dos reflexos acústicos (0.5, 1 e 2kHz)</p> <p>Decay imitanciométrico: Declínio de 50% do reflexo antes de 10 segundos (0.5, 1 e 2kHz)</p> <p>Repouso auditivo: 14 horas</p>	<p>PA (3-6kHz) – 49% (total geral)</p> <p>PA – idade e marcador biológico (tolueno): OR: 1,07 /ano de idade (IC 95% 1,03 – 1,11)</p> <p>OR para 2.5 g/g de creatinina (100 ppm no ar): 4.4 (IC 95% 2,50 – 7,45); 1,76 / grama de ácido hipúrico (IC 95% 1,00 – 2,98)</p> <p>Nenhuma interação significativa: entre os solventes, a mistura de solventes e ruído, ou solvente individual e ruído.</p>

MORATA et al., 1997b	Ruído/ Mistura de solventes: - benzeno - tolueno - xileno - etil benzeno - ciclohexano	América do Sul/ Transversal	438 trabalhadores/ Conveniência/ Refinaria de petróleo	(1) 41 não expostos (2) 89 (monitoramento) (3) 40 (departamento de expedição) (4) 180 (manutenção) (5) 19 (somente exp. anterior a aromáticos) (6) 69 (laboratório de controle de qualidade)	Somente exp. benzeno foi > TWA: (2) 15 ppm (4) 32 ppm	TWA (8h/dia) – 85dB (A): (2) dentro do TWA (3) dentro do TWA (4) acima do TWA (6) dentro do TWA	ATL 0.5 – 8kHz PA: limiar >25dBNAqualquer freq., qualquer orelha Classificação – média interaural de 0.5, 1 e 2kHz / 3,4 e 6kHz: 0 - ≤ 25dB(A); ≤ 25dB(A) I - ≤ 25dB(A); 30 - 40dB(A) II - ≤ 25dB(A); 45 - 55dB(A) III - ≤ 25dB(A); >60dB(A) IV - >25dB(A); --- V-C ou V-U – perda auditiva condutiva ou unilateral Reflexo acústico 0.5, e 1kHz Decay imitanciométrico: Declínio de 50% do reflexo antes de 10 segundos (0.5, 1 e 2kHz) Repouso auditivo: 14 horas	PA (3-6kHz) maior número (p<0,005) / OR ajustada: (2) 49% / 2.4 (IC 95% 1.0 – 5.7) (3) 42% / 1.8 (IC 95% 0.6 – 4.9) (4) 50% / 3 (IC 95% 1.3 – 6.9) (5) 42% PA (3-6kHz): (6) 15% Decay do reflexo: (2) (4) (p<0,005)
NIKlassON et al., 1998	Solventes: - White spirits - thinner - tolueno - xileno	Suécia/ Transversal	60 homens/ Não informado/ Pacientes admitidos em uma unidade de saúde ou serviço de seguro social. Trabalhadores industriais	(1) 18 não expostos (54,9 ± 10,5 anos) (2) 60 exp. solvente (48 ± 10 anos) (2a) 19 não-CTE (4410 anos) (2b) 21 suspeita CTE (50 ± 9 anos) (2c) 20 diagnóstico CTE (48 ± 9 anos) Tempo de exposição - anos: (a) 4 - 10(b) 11 – 20 (c) 21 – 45 Comparáveis por	Classificação da exposição a solventes – escala de 2 a 5 (Niklasson et al., 1997): (2) 2 a 5	Não informado	ATL Respostas comparadas com tabela ISO 7029 para correção da idade IPRF, FD, CRA, Bateria vestíbulo-oculo- motora: comparação entre expostos e grupo controle. Patológico = diferença excedente em dois desvios padrão	Limiares auditivos: similares (1) e (2) Média dos valores audiométricos: similares (2a) (2b) e (2c) Fala distorcida: scores mais baixos (2) (p ≤ 0,01) CRA: latências mais longas (2) (p ≤ 0,01) Duração e intensidade da exposição: nenhuma diferença estatisticamente significante

				idade, ambiente de trabalho, tabagismo e consumo de álcool				
FERNANDES e MOTA, 2001	Ruído/ Mistura de solventes: - tolueno - benzeno	Brasil/ Transversal	25 homens/ Conveniência/ Não informado (setor de colagem)	Todos indivíduos: exp. a ruído + solvente Tempo de emprego: 01 a 4 anos	Concentrações individuais dos solv. - mg/m ³ : - tolueno: 4,16 (1,09 ppm) - benzeno: 4,47 (1,38 ppm) (dentro do TLV)	(medida pontual): 93 – 110dB (A)	ATL 0.5 – 8 kHz PA: limiar >25dBNA em qualquer fre.de qualquer orelha ATL altas frequências: 9-18 kHz Comparação dos limiares com padrões de normalidade de outros estudos Repouso auditivo: 14 horas	Limiares médios em altas freqs. piores que nos estudos de referência (estudos de padronização). Freqs. 10, 12, 14, 16 e 18kHz: OD - 33,2;38,2; 42,4; 70,6 e 93,2dBNPS OE - 33,4;34,0; 43,4; 63,8 e 91,2dBNPS
SLIWINSKA-KOWALSKA et al., 2001	Ruído/ Mistura de solventes: - isômeros do xileno misto (orto, meta e para) - acetato de etila - white spirit (concentrações detectáveis de tolueno,acetato de butila e etil-benzeno)	Polônia/ Transversal	517 trabalhadores (311 homens; 206 mulheres)/ Não informado/ Empresas de tintas e vernizes	(1) 214 não expostos (113) homens,101 mulheres; 38,5 ±10,6 anos (1a)174 (1b) 40 (2) 207 exp. solventes (121 homens, 86 mulheres; 39,3 ±9.5 anos) (2a) 104 (2b) 103 (3) 96 expostos ruído + solvente (77 homens, 19 mulheres; 38,4 ±9.1 anos) Tempo de emprego (2) 12,8 ± 8,2 anos (3) 12,2 ± 8,5 anos	(2) Xileno: 96% dos exp. ≤ 100 mg/m ³ - “índice de exp. a mistura”: 72% dos exp. ≤ 1. (3) Xileno: 100% exp. a ≤ 100mg/m ³ . - “índice de exp. a mistura”: 96% dos exp. ≤ 1.	Ruído - dB(A) (1) (1a) ≤ 80 (1b) 81 – 85 (2) até 85 (2a) ≤ 80 (2b) 81 – 85 (3) 85	ATL 1 – 8kHz Perda auditiva: limiar >25dBNA em qualquer frequência de qualquer orelha Repouso auditivo: 14 horas	Incidência PA/RR - PA em 2-8kHz: (1) 36% (2) 57,5% (2a) 4.4 (IC 95% 2.3 – 8.1) (2b)2.8 (IC 95% 1.8 – 4.3) (3) 61,5%/ 2.8 (IC 95% 1.6 – 4.9) OR: risco de PA discretamente mais alto em (3) do que (2) (todas as freqs.) Limiares auditivos mais altos em 1-8kHz: (2) (3) Média dos limiares auditivos mais altas em 2-8kHz: (3) Correlação linear: Risco de PA e índice de exposição a solventes - não observada Freqs isoladas e índice de exposição a solventes – observada (3, 4 e 6kHz para tolueno e 2 e 3kHz para xileno)

MORATA et al., 2002	Ruído/ Estireno	Suécia/ Transversal	313 trabalhadores (278 homens; 35 mulheres)/ Conveniência/ Indústria de produtos de fibra de vidro e metal	(1) (1a) 65 exp. a estireno (43 anos (21-62)) (1b) 89 exp. a estireno e ruído (43 anos (21- 65)) (2) 78 exp. a ruído (42 anos (20-64)) (3) 81 não expostos (45 anos (26-62)) Tempo de trabalho – anos: (1) (1a) 17 (01-39) (1b) 15 (02-37) (2) 12 (01-35) (3) 18 (2-38)	Estireno- mg/m ³ : (1) (1a) 16 (0.2-96) (1b) 12 (0.03-50) (2) 0 (3) 0 Nível de ác. mandélico – mmol/g creat.: (1) (1a) 0.9 (até 2.9) (1b) 0.9 (até 3.0) (2) 0 (3) 0 Estireno por tempo de vida – mg-ano/m ³ : (1) (1a) 1303 (1b) 884 (2) 22.04 (3) 0	Ruído- dB(A): (1) (1a) 82 (75-84) (1b) 89 (85-108) (2) 85 (75-116) (3) 77 (69-86) Média ponderada no tempo - dB(A): (1) (1a) 84 (1b) 89 (2) 86 (3) 79	ATL 0.1 – 8 kHz PA: limiar >25dBNA em qualquer frequência de teste; ou presença de “notch” em uma das frequências entre 3 – 6kHz Perda auditiva em altas freqs.: piores limiares entre 3 – 6kHz	ATL (1) > limiares em 2, 3, 4 e 6kHz (p<0,05), sendo piores que a mediana em 4, 6 e 8kHz (p<0,01). (2) limiares piores que a mediana em 6 e 8kHz (p<0,01; p< 0,05) PA (1a) 47% (1b) 48% (2) 42% (3) 33% (sem diferença estatisticamente significante entre os grupos) Limiares 2 – 6kHz: Piores para (1) em relação a (2) e (3) OR (para cada ano de idade) 1.19 (IC 95% 1.11 – 1.28) OR (para cada 1mmol de ác. mandélico po grama de creatinina urinária) 2.44 (IC 95% 1.01 – 5.89). OR (para cada 1dB de ruído > 85dB) 1.18 (IC 95% 1.01 – 1.34)
SULKOWSKI et al., 2002	Mistura de solventes: - etilbenzeno -xileno - isômeros do trimetilbenzeno - tolueno - etiltolueno - estireno - n- propilbenzeno	Polônia/ Transversal	101 homens/ Não informado/ Empresa de tintas e vernizes	(1) 61 exp. solventes (39,8 ± 11,2 anos) (2) 40 não expostos(39,2 ±10.5 anos) (1a) 20 (1b) 23 (1c) 18 Tempo de emprego (1) 15.8 ± 9.1 anos	Xileno- mg/m ³ : - > 100mg/m ³ (excedeu TLV) Demais solventes - muito baixas ou dentro do TLV Taxa total da exp. a mistura - mg/m ³ : 0.94-3.73 Dose cumulativa (1a) ≤ 10 (1b) 10-20 (1c) > 20 BEI:	Ruído - dB(A) (1) 60 - 75	ATL não informado EOATE, EOADP Amplitude reduzida Reflexos acústicos ENG Repouso auditivo: não informado	PA (acima de 1kHz) (1) 42% (2) 5% Amplitude das EOADP – dBNPS (1a) 1.99 ± 6.14 (1b) -0.31 ± 10.90 (1c) -2.87 ± 9.06 (2) 7.48 ± 4.67

					Dentro do limite (para cada solvente)			
SLIWINSKA-KOWALSKA et al., 2003	Ruído/ Estireno/ Mistura de solventes: - estireno (composto principal) - tolueno - acetona - diclorometano	Polônia/ Transversal	513 (homens e mulheres)/ Não informado/ Expostos a solventes: fábrica de plástico e marina ("yacht yard"). Não expostos: - subgrupo 1: trabalhadores de colarinho branco - subgrupo 2: metais	(1) 157 não expostos (2) 356 expostos (2a) 194 exp. estireno (2b) 66 exp. ruído (2c) 26 exp. estireno + tolueno (2d) 56 exp. estireno + ruído (2e) 14 exp. estireno + tolueno + ruído	Concentrações - mg/m ³ : - estireno: 0,2 – 198,4 - tolueno: 0 – 224,9 - acetona: 0,3 – 307 - diclorometano: 1 – 145 Concentração média de exp. estireno/ tempo de trabalho” – mg/m ³ : (2) 51% super exp. (2a) 59,9 ± 39,6 60,8% super exp. (2b) 0 (2c) 164,0 ± 56,7 92,3% super exp. (2d) 34,4 ± 25,9 14,3% super exp. (2e) 6,8 ± 6,0 0,0% super exp. Concentração média de exp. tolueno / tempo de trabalho” - mg/m ³ : (2) 81% super exp. (2a) 0 (2b) 0 (2c) 3,4 ± 7,8 (2d) 0 (2e) 28,0 ± 3,9 Índice de exposição para mist. solv.” (> 1): (1) 0 (2) (2a) 3,4 ± 2,4 84,5% superexp. (2b) 0 (2c) 3,5 ± 0,9 100% super exp. (2d) 2,1 ± 1,7 58,9% superexp. (2e) 1,1 ± 0,1	Média do nível de exp. a ruído - dB(A): (1) 73,2 ± 5,3 (2) (2a) 80,3 ± 3,0 (2b) 89,2 ± 3,1 (2c) 80,2 ± 1,2 (2d) 88,6 ± 2,4 (2e) 86,0 ± 0,4	ATL 1 – 8kHz PA: limiar >25dBNA em qualquer frequência de qualquer orelha Repouso auditivo: 16 horas	PA(1-8kHz) / OR - PA: (1) 93 (41,7%) (2) 183 (63,1%) / 3,9 (IC 95% 2,4- 6,2) (2a) 56,2% / 5,2 (IC 95% 2,9 – 8,9) (2b) 63,3% / 3,4 (IC 95% 1,7 – 6,4) (2c) 76,8% / 13,1 (IC 95% 4,5 – 37,7) (2d) 76,9% / 10,9 (IC 95% 4,9 – 24,2) (2e) 78,6% / 21,5 (IC 95% 5,1 – 90,1) Estireno e ruído OR: 3 Média dos limiares auditivos em todas as freqs.: Expostos a solventes foi significativamente mais alta Nenhuma relação dose-respostas para PA e concentrações de solventes. Relação linear positiva entre média de exposição por tempo de vida (estireno) e limiares auditivos em 6 e 8kHz. Diferença entre os grupos - Exposição prévia a ruído ocupacional (p< 0.001): (1) 6% (2) 28%

CHANG et al., 2003	Ruído/ Dissulfeto de carbono	Taiwan/ Transversal	346 homens/ Grupo de estudo: censo. Grupos de controle: (3) randomizado e (2) censo / Planta de fabricação de viscose de seda (1) (3). Indústrias de eletrônicos e fita adesiva (2)	(1)131 exp. ruído + dissulfeto de carbono (48.3 ± 8.7 anos) (1a) 41: <14.6 ppm + ≤ 85dB(A) (1b) 5: <14.6 ppm + > 85dB(A) (1c) 24: ≥14.6 ppm + ≤ 85dB(A) (1d) 61: ≥14.6 ppm + > 85dB(A) (2) 105 exp. ruído (42.2 ± 5.8 anos) (3) 110 não expostos (42.0 ± 6.2 anos) Tempo de emprego: (1) 20.8 ± 10,5 anos (2) 21 ± 5,7 anos (3) 11.3 ± 6,4 anos	85.7%super exp. Dissulfeto de carbono - ppm: (1) 8,9 – 20.1 (de acordo com a área)	Ruído – dB(A) (1) 80 – 91 (2) 83 - 90 (3) 75 - 82	ATL 0.5 – 8kHz PA: limiar >25dBNA em qualquer frequência Repouso auditivo: 16 horas	PA / OR – PA (1) 67,9 % / 6.8 (IC 95% 3.9 – 12.1) (1a) 1.7 (IC 95% 0.8 – 3.7) (1b) 0.8 (IC 95% 0.1 –7.5) (1c) 35.5 (IC 95% 7.8 – 161.3) (1d) 18.7 (IC 95% 8.1 – 42.9) (2) 32,4% (3) 23,6% PA – 40-54dBNA (1) 18% (ruído ≤ 85dB(A)) (2) 4% PA 0.5, 1 e 2kHz: (1) PA 4kHz: (2) PA 6kHz: (1) e (2)
SLIWINSKA-KOWALSKA et al., 2004 ³⁰	Ruído/ Mistura de solventes: - isômeros de xileno - etil-benzeno - acetato de etila - acetato de butila - n-butanol - white spirit	Polônia/ Transversal	906 (homens e mulheres)/ Não informado/ Expostos: estaleiros navais. Não Expostos: trabalhadores de colarinho	Controles da mesma empresa (1) 517 exp. ruído + solvente (37.4 ± 9.2 anos) (2) 184 exp. ruído (42.2 ± 9.3 anos) (3) não exposto (39.8 ± 9.3 anos)	Média da exp. atual a xileno - mg/m ³ : (1) 245.2 ± 235.4 Média da exp. a xileno por tempo de vida - mg/m ³ x ano: (1) 3025.2 ± 3412.1 Média da exp. atual a tolueno - mg/m ³ : (1) 28.9 ± 53.8 Média da exp. a tolueno por tempo de vida - mg/m ³ x ano: (1) 762.3 ± 1740.9 Média do “índice de exposição atual a mistura” - mg/m ³ : (1) 6.3 ± 3.0 82.4% “super expostos”	Média da exp. ruído – dB(A): (1) 93.1 ± 3.3 (2) 90.1 ± 4.1 Média da “exp. ruído por tempo de vida”: (1) 94.2 ± 3.4 (2) 90.3 ± 3.8 (3) 74.1 ± 5.1	ATL 1 – 8kHz PA: limiar >25dBNA em qualquer freq. de qualquer orelha Repouso auditivo: 14 horas	PA / OR – PA: (1) 67,5 % / 4.8 (IC 95% 3.9 – 7.6) (2) 64,7 % / 3.3 (IC 95% 2.0 – 5.4) (3) 39,5 % OR para cada ano de idade: 1.12 OR para cada dB(A) média do tempo total de exposição a ruído: 1.07 OR para cada incremento no índice de exposição por tempo de vida a solventes: 1.00 Limiares mais pobres para (1) e (2), principalmente em 8kHz (pior em (1) – correlação linear positiva com o tempo de exposição a solventes)

					Média do “índice de exposição a mistura por tempo de vida” - mg/m ³ : (1) 66.6 ± 72.6			
DE BARBA et al., 2005	Ruído/ Mistura de solventes: -benzeno - tolueno -xileno -butadieno	Rio Grande do Sul – Brasil/ Transversal	172 homens/ Não informado/ Indústria petroquímica	Média de idade: 44,3 anos (1) 52 olefinas 1 (2) 21 olefinas 2 (3) 61 aromáticos (4) 38 <i>utilities</i> Tempo de exposição - média: (1) 18.7 anos (2) 19.1 anos (3) 18.6 anos (4) 20.2 anos (5) 19.0 anos Expostos e não expostos comparáveis quanto à idade	Concentrações – ppm: (1) benzeno: 0.5 – 0.36 tolueno: 0,05 xileno: 0,05 butadieno: 1.5 –23.0 (2) benzeno: 0.05– 0.100 tolueno: 0.05 xileno: 0.05 butadieno: 0 (3) benzeno: 0.100 tolueno: 0.05 xileno: 0.05 butadieno: 0 (4) benzeno: 0 tolueno: 0 xileno:0 butadieno: 0	Ruído – Leq/dB(A): (1) 77.8 – 88.8 (2) 69.4 – 85.3 (3) 68.2 – 83.0 (4) 74.4 – 91.8	ATL 0.25 – 8kHz Mudança de limiar padrão (STS): mudança de 15dB ou mais , em qualquer freq. entre 0.5 a 6kHz, partindo do exame de referência.	STS nos grupos (1) 30,7 % (2) 19,0 % (3) 26,2 % (4) 36,8 % PA entre 3 – 8kHz: (1) 46,1 % (2) 23,8 % (3) 49,1 % (4) 50 % Não houve dependência entre o tempo de exposição e o número de trabalhadores com STS (p>0,05) Não existiu diferença entre os grupos para limiares nas freqs. de 4, 6 e 8kHz (p>0,05)
KIM et al., 2005	Ruído/ Mistura de solventes: - tolueno - xileno - metil etil cetona (em todas as amostras)	Kimhae – Coréia/ Transversal	328 homens/ Conveniência/ Indústria de aviação	De acordo com o “índice de exposição cumulativa”: (1) 151 não exposto (31.1 ± 6.3 anos) (2) 146 exp. ruído (31.2 ± 6.1 anos) (3) 18 exp. solvente(38.6 ± 6.0 anos) (4) 13 exp. ruído + solvente (39.6 ± 4.7 anos)	Concentrações dos principais solventes - ppm: Tolueno < 3,6 Xileno < 2,24 Critério - “Índice de exposição cumulativa” para solventes: - não exposto ≤ 10 anos - exp. solvente > 10 anos (para níveis baixos de exp.)	Ruído: (2) 85 – 101dB(A) (3) dentro dos TLVs (4) 85 – 101 dB(A) Critério - “Índice de exposição cumulativa” para ruído: - não exposto ≤ 05anos - exp. solvente > 05 anos	ATL 0.5 – 8kHz PA: limiar >25dBNA nas frequências de 0.5, 1 e 2kHz e média binaural dos limiares > 25dBNA nas frequências de 3, 4, 6 e 8kHz. Repouso auditivo: 14 horas	PA/ OR (ajustada) para PA: (1) 6.0% (2) 17,1%/ 4.8 (IC 95% 1.71 – 10.75) (3) 27,8%/ 2.57 (IC 95% 0.64 – 10.31) (4) 54,6%/ 8.12 (IC 95% 2.03 – 32.53)
KAUFMAN et al., 2005	Ruído/ Mistura de solventes: - benzeno - tolueno - xileno - hexano - heptano - querosene de	Estados Unidos/ Transversal	138 trabalhadores/ Não informado/ Instalação militar (manutenção de aeronaves e outros trabalhadores)	(1) 90 expostos (42,8 ± 6.0 anos) (2) 48 não expostos (40.8 ± 9.9 anos) Anos trabalhados: (1) 15,8 ± 5.4	Exposição cumulativa anual a JP-4: (1) 0 – 33% do máximo de 161,000 mg/m ³ por ano - abaixo do TLV)	Todos os indivíduos foram considerados como “expostos a ruído”	ATL automática: 0.5 – 6kHz PA: mudança de 15dB ou mais, a partir do exame de referência, em pelo menos numa orelha, nas freqs. de 1 a 4kHz.	OR para PA por exp. combinada “ruído e solvente”: 03 anos – 1.70 (IC95% 1.14 – 2.3) 12 anos – 8.25 (IC95% 1.67 – 55.6) OR para consumo regular de

	aviação			(2) 15,6 ± 7.2				PA persistente: mudança de 15dB ou mais, a partir do exame de referência, durante dois sucessivos anos, na mesma orelha e freq., entre 1 a 4kHz.	bebida alcoólica: 3.03 (IC95% 1.42 – 6.45)
PRASHER et al., 2005	Ruído/ Mistura de solventes: - benzeno - tolueno - xileno - n- hexano - naftalina - tricloroetano - dimetilacetamina	Inglaterra/ Transversal	379 trabalhadores/ Não informado/ Manutenção de aeronaves, trabalhadores do moinho, agentes da placa de circuito impresso	(1) 39 controle (47.6 ± 14.8 anos) (2) 153 exp. ruído (53.3 ± 7.8 anos) (3) 13 exp. mistura de solventes (49.6 ± 14.2 anos) (4) 174 exp. mistura de solventes + ruído (47.4 ± 7.5 anos)	Níveis de exposição não informados	(2) “ruído constante” – mediana das exp.: 93dB(A) (4) “ruído intermitente”: 59.6 - 97.9 dB(A)	ATL 0.5 – 8kHz PA: limiares ≥ 25dB Reflexos acústicos 0.5, 1 e 2kHz EOATE, EOADP Relação S/R Reprodutibilidade PEATE Intervalo interpico I-V: > 4.4ms Ausência onda V na presença das ondas I e III Nistagmografia Posturografia	Média dos limiares audiométricos/ PA (≥ 25dBNA): (1) 20.1 ± 12.1/ 5,5% (2) 35.3 ± 17.7 (3) 26.9 ± 14.8 (4) 20.8 ± 11.3/ 33,3% EOADP (2) menores amplitudes (principalmente 4kHz) (p<0,001) EOATE (2) menor relação S/N e menor reprodutibilidade (p<0,001) PEATE (4) intervalo interpico I-V prolongado (32,4% dos sujeitos) Reflexos acústicos - ausentes (4) 41,2 % contralaterais e 25,1% ipsilaterais	
SEEBER et al., 2005	Tolueno	Alemanha/ Coorte retrospectiva (05 anos de seguimento)	216 trabalhadores (inicialmente: 333 trabalhadores)/ Conveniência/ Planta de impressão	(1) 106 exp. alta (2) 86 exp. baixa (a) exp. curta (b) exp. longa Tempo de exposição - média: (a) 6 anos (b) 21 anos	Média da exp. atual – ppm: (1) 26 ± 19 (2) 2 ± 3 Média da “exp. tolueno/ tempo de vida (LWAE) - ppm”: (1) 45 ± 17 (2) 9 ± 7	Média da exp. ruído – dB(A): (1) 81.1 ± 3.5 (2) 81.6 ± 4.2 Média da “exp. ruído/ tempo de vida”: (1) 81.9 ± 7.1 (2) 81.8 ± 4.1	ATL 0.125, 0.25, 0.5, 0.75 1, 1.5, 2 – 12kHz (dados ajustados pela idade ISO 7029) “Caso”: definidos a partir da média das respostas do grupo menos exp. – 20% acima/abaixo, em direção adversa	“Casos” (1) 29 (2) 28 OR: 0.791 (IC95% 0.42 – 1.50)	
LIWINSKA-KOWALSKA et al., 2005	Ruído/ Mistura de solventes: - xileno como componente principal -	Polónia/ Transversal	1117 trabalhadores/ Não informado/ (1) (2) (3): lacas e tintas, calçados,	(1) 731 exp. mistura de solventes (xileno) (38.0 ± 9.4 anos) (2) 290 exp. estireno (34.5 ± 7.9 anos) (3) 96 exp. n- hexano e	Média da concentração do solvente principal da mistura – mg/m ³ : (1) 194.0 ± 162.9 (2) 61.8 ± 51.9 (3) n- hexano: 46.0 ±	Média da exp. ruído – dB(A) (1) 89.9 ± 7.1 65% super exp. (2) 82.1 ± 4.3 24% super exp.	ATL 1, 1.5 – 8kHz Perda auditiva: limiar>25dBNA em qualquer freq. de qualquer orelha	PA/ OR/ freqs. ATL: (1) 63,1%/ 2.4 (p<0,001)/ 4; 6 e 8kHz (2) 63,1%/ 3.9 (p<0,001) / 1 – 8kHz (3) 73%/ 5.3 (p<0,001) / 6	

	predominantemente a estireno - n- hexano e tolueno		plásticos, navio e iate. (4a): fábrica de metal. (4b): trabalhadores de colarinho branco	tolueno (39.0 ± 8.7 anos) (4) 223 não expostos a solventes (40.0 ± 9.4 anos) (4a) 66 exp. ruído (4b) 157 não exp. ruído	45.9; tolueno: 54.4 ± 70.3 (4) 0 Média do índice de exp. mistura de solventes: (1) 4.8 ± 3.9 62% super exp. (2) 3.0 ± 2.2 81% super exp. (3) 1.6 ± 1.1 52% super exp. (4) 0	(3) 79.3 ± 4.6 15% super exp. (4) 77.9 ± 8.7 30% super exp.	Repouso auditivo: 16 horas	e 8kHz (4) 41,7% Exp. isolada a solventes OR: 4.1 – 5.2 vezes maior que controles Exp. isolada a ruído OR: 3.8 vezes maior que controles Exp. combinada “ruído e solvente” OR: 6.7 – 21.5 Exp. combinada “ruído e dois solventes” OR: 20
CHANG et al., 2006	Ruído/ Tolueno	Taiwan/ Transversal	174 homens/ Censo/ Fabricação de materiais adesivo	(1) 58 exp. tolueno + ruído (1a) (1b) (1c) (2) 118 referência (2a) 58 exp. ruído (2b) 60 administrativo Taxa de resposta: (1) 89,2% (2a) 86,6% (2b) 93,5% Média de idade: (1) 40,0 ± 9.7 (2a) 41.5 ± 3.1 (2b) 40.9 ± 3.4 Tempo de emprego: (1) 12.3 ± 8.81 (2a) 11.5 ± 5.73 (2b) 9.52 ± 5.26	(medidas atuais) Média das concentrações - ppm: (1a) 33 (1b) 107,6 (1c) 164,6 (de acordo com o setor da fábrica)	(medidas atuais) Ruído – dB(A): (1) 83.9 ± 1.3 (2a) 85.0 ± 4.2 (2b) 70.0 ± 1.1	ATL 0.5 – 6kHz Perda auditiva: ≥ 25dBNA Comparação entre as médias dos limiares de 1 a 6kHz, entre os grupos Repouso auditivo: 14 horas	PA - incluindo 0.5kHz/ excluindo 0.5kHz (1) 86,2%/ 67.2% (2a) 44,8%/ 32.8% (2b) 5,0%/ 8.3% OR - incluindo 0.5kHz/ excluindo 0.5kHz (1) 10.9 vezes maior que (2a)/ 5.8 vezes maior que (2a) Limiars pobres em todas as freqs., mais acentuado em 4 e 6kHz, para (1) e (2a), com 1kHz pior em (1). OR ajustada - incluindo 0.5kHz/ excluindo 0.5kHz (1) 140 (IC95% 32.1 – 608)/ 29.1 (C 95% 9.3 – 91.4)
EL-SHAZLY, 2006	Ruído/ Substâncias não informadas	Cairo – Egito/ Transversal	160 trabalhadores/ Não informado/ Fábricas de pintura de carro	(idade: 20 – 40 anos) (1) 10 exp. ruído (2) 10 exp. produtos químicos (3) 10 exp. ruído + produtos químicos	Não informado	Não informado	ATL 0.25, 0.5, 1, 2, 4 e 8kHz Comparação com resultados de referência (grupos pareados por idade)	(1) redução da acuidade auditiva (2) limiares auditivos semelhantes ao parâmetro de normalidade (3) redução dos limiares auditivos em todas as freqs.,

				Tempo de exposição - anos: (1) 40% 5 – 10; 60% 10 – 20 anos (2) 70% 5 – 10; 30% 10 – 20 anos (3) 20% 5 – 10; 70% 10 – 20; 10% 20 – 30				principalmente 4 e 8kHz Diferença entre grupos em 4 e 8kHz (1) x (2) p<0,005 (1) x (3) p>0,005
FERNANDES e TIVERON DE SOUZA, 2006	Ruído / Produtos químicos	Brasil/ Transversal	30 homens/ Conveniência/ Usina de açúcar e álcool	(1) 50 exp. ruído + solvente (2) 50 exp. ruído (3) 60 exp. ruído Tempo de exposição - anos: 5 – 15 Comparáveis por tempo de exposição	Não informado	Ruído – dB(A): (1) 81.5 – 85 (2) 81.5 – 85 (3) 92.5 – 107	ATL 0.5 – 6kHz Perda auditiva: >25dBNA somente nas freqs 3, 4 e 6kHz Repouso auditivo: 14 horas	PA/ grau: (1) 22.22%/ 80% normais; 20% grau I (2) 44.44%/ 60% normais; 40% grau I (3) 33.33%/ 70% normais; 10% grau I; 20% grau II
FUENTE et al., 2006	Ruído/ Mistura de solventes: - tolueno - xileno - n-hexano	Santiago – Chile/ Transversal	20 trabalhadores/ Conveniência/ (1) fábrica e móveis. (2) Universidade do Chile	(1) 10 exp. mistura de solventes (2) 10 não expostos Pareados por idade e nível educacional Tempo de exposição - anos: (1) 17.5 ± 10.6 (2) 11.5 ± 5.73 (2b) 9.52 ± 5.26	(medidas atuais) Média das concentrações dos solventes – mg/m ³ : - tolueno 16.8 - xileno 10.5 - n-hexano 22.7 (abaixo do TLV chileno)	(medidas atuais) Ruído – dB(A): (1) e (2) < 85	ATL 0.125 – 8kHz Decay do reflexo acústico: Declínio de 50% do reflexo durante 10 seg de teste (0.5 e 1 kHz) Comparação entre os grupos: RGD: Ponto de corte: 15 ms MLD: Ponto de corte: 6.2 dB (diferença dos limiares da relação sinal/ruído, nas duas condições de teste) PPS: Ponto de corte: 80% de acertos DD: Ponto de corte: 96% de acertos FF: Ponto de corte: 70% de acertos HINT: Ponto de corte:	(1) Limiares audiométricos e de reconhecimento de fala dentro da normalidade. Sem resultados anormais nos reflexos acústicos Scores mais baixos para (1) em: HINT (score final) (Z= - 2.34 p<0.05) DD (Z= - 2.32 p<0.05) FS (Z= - 2.08 p<0.05) PPS (Z= - 2.24 p<0.05) RGD (0.5; 1; 2kHz) (Z= - 2.56; -2.58; -2.72 p<0.05 respectivamente)

							combinação dos resultados das 3 diferentes condições de apresentação dos estímulos (fala e ruído)	
JOHNSON et al., 2006	Ruído/ Estireno	Suécia/ Transversal	313 (278 homens; 35 mulheres)/ (1) conveniência; (2) seleção equivalente à (1); (3) randomizado/ (1) fabricação de produtos de fibra de vidro; (2) fabricação de produtos de metal; (3) terminal de correio	(1) (1a) 89 exp. a estireno (43 anos (21-62)) (1b) 81 exp. a estireno e ruído (43 anos (21-65)) (2) 65 exp. a ruído (42 anos (20-64)) (3) 78 não expostos (45 anos (26-62)) Tempo de trabalho – anos: (1) (1a) 17 (01-39) (1b) 15 (02-37) (2) 12 (01-35) (3) 18 (2-38)	Estireno – mg/m ³ : (1) (1a) 16 (0.2-96) (1b) 12 (0.03-50) (2) 0 (3) 0 Nível de ác. mandélico – mmol/g creat.: (1) (1a) 0.9 (até 2.9) (1b) 0.9 (até 3.0) (2) 0 (3) 0 Estireno/ tempo de vida – mg-ano/m ³ : (1) (1a) 1303 (1b) 884 (2) 22.04 (3) 0	Ruído - dB(A): (1) (1a) 82 (75-84) (1b) 89 (85-108) (2) 85 (75-116) (3) 77 (69-86) Média ponderada pelo tempo de exposição a ruído - dB(A): (1) (1a) 82 (1b) 89 (2) 86 (3) 79	ATL 0.1 – 8kHz Comparação com população normal, não-ocupacionalmente exposta ao ruído (Suécia) EOADP Relação S/R <2dB Input-Output - 4 kHz para níveis de entrada em geral 35 a 80 dB SPL, em passos de 5 dB. PMT: Melhor capacidade (ou seja, a maior diferença entre o limiar pico e o vale) em níveis de ruído ≥ 55-65 dB NPS CRA: Latência da resposta FI: Ponto de corte: 93 % de respostas corretas - abaixo da média (< 93 %) - anormal (< 78%) Fala no ruído: Valor da relação S/N quando 40% de respostas corretas foram obtidas	ATL (1) > limiares em 2, 3, 4 e 6kHz (p<0,05), sendo piores que a mediana em 4, 6 e 8kHz (p<0,01). (2) limiares piores que a mediana em 6 e 8kHz (p<0,01; p< 0,05) ATL após 03 anos: 20% de indivíduos com piora dos limiares auditivos em pelo menos uma frequência PTMF – média dos limiares Diferença significante entre (1b) e (3) e entre (1b) e (2), com diminuição dos valores-pico para (2) EOADP – “input-output” Interação entre grupos expostos e o nível de sinal (p< 0.006) - sinal até 50dB: (2) e (3) nível de EOADP mais alto do que (1) - sinal >50dB: (3) nível de EOADP estabilizou , (1) e (2) baixou. CRA (1) e (2) diferença sobre o escore da latência (p< 0,05) em relação a (3) Fala Interrompida Média dos escores sem diferença entre os grupos Comparado a valores de referência: (1) abaixo de 93% ou 78% de respostas corretas (p< 0,05) Fala no ruído Diferença entre os grupos (p<0,001)

								Comparado a valores de referência: (1) e (2) abaixo de - 7.8 S/N (p< 0,05)
FUENTE et al., 2007	Mistura de solventes: - tolueno - xileno - metil etil cetona	Chile/ Transversal	100 homens/ Não informado/ Indústria de fabricação de tinta	(1) 50 expostos (36 ±6,8 anos) (2) 50 não expostos (35,4 ±4,6 anos) Pareados por idade, gênero e nível de escolaridade Tempo de exposição - anos: (1) 13.2 ± 7.7	Média de concentração – mg/m ³ : - tolueno 25,72 - xileno 36,82 - metil etil cetona 17,45 (abaixo do TLV chileno)	(medidas atuais) Ruído – dB(A): (1) e (2) < 85	ATL 0.25 – 8kHz Comparação entre os grupos: RGD: Ponto de corte: 15 ms PPS: Ponto de corte: 80% de acertos DD: Ponto de corte: 96% de acertos FF: Ponto de corte: 70% de acertos HINT: Ponto de corte: combinação dos resultados das 3 diferentes condições de apresentação dos estímulos (fala e ruído) AIADH	ATL (1) (2) média dos limiares <20dBNA (1) limiares maiores em 1, 2, 3 e 6kHz (p<0.005) Scores mais baixos para (1) em: HINT (score final) (Z= - 3.53 p<0.01) DD (Z= - 2.15 p<0.005) FS (Z= - 4.60 p<0.01) PPS (Z= - 3.50 p<0.001) RGD (1; 2; 4kHz) (Z= - 3.16; - 2.80; -4.52 p<0.01 respectivamente)
SCHÄPER et al., 2008	Ruído/ Tolueno	Alemanha/ Coorte (05 anos)	Homens Total inicial: 333 (100%) Total final: 216 (64,9%) (dados completos para 192 participantes)/ Conveniência/ impressão de rotogravura	Seguimentos: - inicial: 333 (100%) - 2: 278 (83,5%) - 3: 241 (72,4%) - 4: 216 (64,9%) Dados completos para 192 participantes Estratificação por intensidade da exp. a tolueno: (1) 106 alta exp. (2) 86 baixa exp. Estratificação por duração da exp. a tolueno: (3) longa exp. (4) curta exp. Estratificação por	Média ponderada pelo tempo - ppm: (1) 45 ± 17 (2) 10 ± 7 Média da exp. atual - ppm: (1) 25.7± 20.1 (2) 3.2 ± 3.1 Biomarcadores ác. hipúrico e orto-cresol (sub-amostra de 80 indivíduos): - AH: 1.8 ± 1.6 (0.1- 8.9) g/l (BEI 1.6 g/g creat.) - o-cresol: 1.0 ± 1.2 (0-6.0) mg/l (BEI 0,5 mg/l)	Média ponderada pelo tempo – dB(A): (1) 82 ± 7 (2) 82 ± 4 Média da exp. atual – dB(A): (1) 81.1 ± 3.5 (2) 81.6 ± 4.2 (5) 84 ± 1 (6) 79 ± 3 Ponto de corte – divisão dos grupos: mediana dos dados de ruído =82dB(A)	ATL 0.125 – 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2 – 8, 12 kHz “Sujeito caso”: declínio ≥ 10dB nas freqs. entre 1.5 a 8kHz, em qualquer orelha, entre duas ATL com intervalo de 01 ano. PA: ≥ 25 dB em qualquer freq. de teste, presença de entalhe entre 1 e 6kHz ou limiares mais pobres nestas freqs. Mínimo de 03 horas livres de exposição	PA: 36% Efeito da intensidade do ruído sobre a média dos limiares foi quase duas vezes maior que os efeitos da intensidade do tolueno. Diferenças entre nível ou duração da exposição dentro dos casos e não casos não foram significantes (p=0,49; p=0,51 respectivamente). PA altas freqs. (sub-amostra com biomarcadores): 36% Nenhuma variável de exposição encontrou qualquer significância no modelo estatístico.

				intensidade da exp. a ruído: (5) alta exp. (6) baixa exp. Tempo de exposição a tolueno e a ruído - anos: (3) 21.3 ± 6.5 (4) 5.9 ± 2.2				
RABINOWITZ et al., 2008	Ruído/ Monóxido de carbono/ Mistura de solventes: - tolueno - xileno - metil etil cetona	Estados Unidos/ Coorte retrospectiva – 05 anos	1319 (homens e mulheres)/ Censo/ Indústria de alumínio	1319 sujeitos (30.4 ± 3.7 anos): - 1167 homens (1) 116 (8.8%) exp. solventes (índice de exp. solvente > 1) (2) 140 (10.6%) exp. monóxido de carbono (índice de exp. solvente > 1) “Índice de exp. solventes”: 0.26 ± 0.26	(registros de dados históricos) Média das exp. solventes ponderada no tempo (5anos) - ppm: (1) - xileno: 7.6 ± 13.4 - tolueno: 4.0 ± 5.9 - metil etil cetona: 21.4 ± 35.7 (abaixo do TLV para a maioria das funções)	(registros de dados históricos) Nº de sujeitos por categorias de exp. a ruído – dB(A): - < 82: 129 (9.8%) - 82-84: 593 (45%) - 85 – 87: 510 (38.7%) - ≥ 88: 87 (6.6%)	ATL PA: taxa de mudança em excesso (dB/ ano) na média binaural dos limiares auditivos nas freqs. de 3, 4 e 6kHz, sobre o período de seguimento	OR (PA resultado dicotômico/ exp.> 05 anos) (1) 1.87 (IC 95% 1.22 – 2.89; p=0.04)
BOTELHO et al., 2009	Ruído/ Produtos químicos: - acetona - estireno - resinas - cobalto	Rio de Janeiro- Brasil/ Caso- controle	155 homens/ Conveniência/ Metalurgia	(1) 81 exp. ruído (2) 71 exp. ruído + produto químico Idade média geral: 31 anos (18 – 50 anos) Tempo médio de exposição: 7 anos (3 a 20 anos)	Medidas dos vapores orgânicos: (2) dentro do TLV	Ruído - dB(A) (dosimetria) (1) e (2) 80,5 – 99,5 Uso de EPI	ATL 0.5 – 8kHz PA: limiar >25dBNA (3 – 6 kHz) Repouso auditivo: 14 horas	PA: (1) 6% ; (2) 18,3% (diferença p= 0,017)
TRIEBIG et al., 2008	Estireno	Alemanha/ Transversal – com medidas de repetição	155 homens/ Censo/ construção de barco	- 128 mais exp. estireno - 127 menos exp. (5 – 25 ppm (abaixo de 200mg/g creat.)) De acordo com biomarcadores - todos os participantes: (1a) 99 baixa exp. (37.8 ± 8.9 anos) (1b) 118 média exp.	Monitor.do ar ppm (mediana): a partir de 1995: 30 (5 – 100) Monitor.biológico – (ác. mandélico (MA) + ác. fenilgloxflico (PGA) – g/g de creatinina (mediana)): - a partir de 1995: 0.4 (0.1 – 2.1)		ATL “Caso” – PA > 25 entre 3 e 6 kHz em qualquer orelha ATL altas freqs 9 – 16 kHz EOAT Relação sinal/ruído (1, 2, 3 e 4kHz) Amplitudes ponderadas	PA: 105 “casos”/ 132 “não-casos” Exp. alta: 55% / 45% Exp. baixa: 41% / 59% (2a) 35%/ 65% (2b) 60%/ 40% Limiares auditivos (dB) entre 8 e 12.5kHz discretamente diferentes entre os grupos de alta e baixa exposição, não havendo efeito dose-resposta.

				<p>(38.5 ± 8.9 anos) (1c) 31 alta exp.(37.9 ± 11anos)</p> <p>De acordo com o tempo de exposição – “grupos extremos”: (2a) 34 “baixa-curta” exp.(42.6 ± 8.4 anos) (2b) 17 “alta-longa” exp. (43.5 ± 11.1 anos)</p> <p>Tempo de emprego - anos: (1a) 6.2 ± 4.3 (1-26) (1b) 5.7 ± 3.6 (1-23) (1c) 6.3 ± 4.8 (1-26)</p> <p>(2a) 6.4 ± 3.4 (2-16) (2b) 14.6 ± 6.7 (10-26)</p> <p>Comparáveis quanto à idade, nível educacional/etnia</p>	<p>Concentração MA + PGA – mg/g creat.: (1a) 50.8 ± 27.1 (1b) 229 ± 103 (1c) 970 ± 410 (2a) 196 ± 282 (2b) 319 ± 423</p> <p>Índice de exp. crônica (CEI MA + PGA) - mg/g creat. x meses: (1a) 20,302 ± 38,093 (1b) 21,683 ± 33,879 (1c) 51,129 ± 102,505 (2a) 13,694 ± 12,606 (2b) 125,091 ± 145,512</p> <p>Exp. média ponderada pelo tempo (LWAE MA + PGA) – CEI MA + PGA x meses: (1a) 251 ± 298 (1b) 293 ± 267 (1c) 569 ± 441 (2a) 200 ± 171 (2b) 660 ± 613</p> <p>Concentração estireno (sangue) –µg/L.: (1a) 53.9 ± 68.6 (1b) 60.6 ± 54.1 (1c) 108 ± 109 (2a) 60.5 ± 86.9 (2b) 90.5 ± 127</p>		<p>(1.4, 2, 2.8, 4, 5.7 e 8kHz) (reprodutibilidade - critério de exclusão)</p>	<p>Mudança nas exposições crônicas de (2a) para (2b): OR 7.46 (IC >1) para PA</p> <p>EOATE Nenhuma associação direta entre os grupos e a relação S/N ou a amplitude.</p>
FUENTE et al., 2009	<p>Mistura de solventes: - tolueno - metil etil cetona</p> <p>menor quantidade: - tricloroetileno - acetona - n-metil-pirrolidona -</p>	<p>New Haven – Estados Unidos</p> <p>Transversal</p>	<p>110 participantes/ Censo/ Fábrica dervedimento</p>	<p>(1) 20 exp. mínima (38.1 ± 11.6 anos; 12 mulheres, 08 homens) (2) 18 exp. moderada (41.0 ± 12.4 anos; 01 mulher, 17 homens) (3) 72 exp. máxima (39.5 ± 11.4 anos, 04 mulheres , 68 homens) (categorizados por um higienista)</p>	<p>Média geométrica - ppm: (2) MEK – 5.81 ± 3.82 Tolueno – 3.21 ± 3.17</p> <p>(3) MEK – 12.45 ± 2.34 Tolueno – 4.77 ± 4.18</p>	Sem exposição	<p>ATL 0.5 – 8 kHz PA: - mínimo 01 limiar ≥ 30 dBNA - média dos limiares em 0.5, 1, 2 e 3 kHz ≥ 26 dB (média binaural)</p> <p>ATL altas freqs. 12 e 16 kHz (média binaural)</p>	<p>ATL alterada em 69 sujeitos/ ATL altas freqs alterada em 22 sujeitos (1) 25% (2) 61%/ 16,6% (3) 73,6%/ 26,4% (1) limiares melhores que (3) (ATL p=0,004; ATL altas freqs. p=0,034)</p> <p>DD (1) melhores resposta que (2) (p=0,001) e (3) (p= 0,000)</p>

	dimetilformamida -clorobenzeno -álcool isopropílico						DD: Comparação entre os grupos / média binaural do scores	Estimativa para sujeitos com ATL normal: (2) -0.382(3) – 0.471 Estimativa para todos os sujeitos: (2) -0.274(3) – 0.386
ZAMYSLOWSKA-SZMYTKE et al., 2009	Estireno	Polônia/ Transversal	109 trabalhadores/ Não informado/ fibra de vidro para fins de produção	(1) 59 exp. estireno (40 ± 09 anos; 06 mulheres, 53 homens); (2) 50 não expostos (37 ± 11 anos; 16 mulheres, 34 homens)	Média de exp. estireno por tempo de vida profissional: (1) 38 ± 24 mg/m ³	Exposição inferior a 85dB(A): (1) 79 ± 03dB(A) (2) 67 ± 08dB(A)	ATL 0.125 – 8 kHz PA: limiar >25dBNA em qualquer freq. de qualquer orelha GIN Ponto de corte: 07 ms FPT Ponto de corte: 78% de acertos DPT Ponto de corte: 73% de acertos	ATL (1) piores limiares (0.25-8kHz) (1) 86,4% (2) 34% GIN/FPT / DPT (1) piores médias (1) 24%/ 59%/ 85% (2) 12%/ 20%/ 26% (1) - Qui-quadrado/ ANCOVA ajustado para idade e PA FPT: 11.7 (p<0,01) / 6.8 (p<0,01) DPT: 26.4 (p<0,01) / 19.3 (p<0,001) GIN: 1.2 (p>0,05)
GUEST et al., 2010	Combustível de aeronave (F-111)	Austrália/ Transversal (com medidas seriadas)	1530 trabalhadores/ (1) conveniência; (2) (3) randomizada/ Força Aérea Real Australiana	(1) 605 expostos (98% homens; 87% < 55anos) (2) 510 comparação técnica - diferente base, mesma função (99% homens; 91% < 55anos) (3) 398 sem comparação técnica - mesma base, diferente função (99% homens; 90% < 55anos) Comparados por gênero e tempo de emprego (5 anos)	Combustível de aeronave (F-111) Composição e concentrações de compostos químicos: não informado.	Nível de ruído: - medição na área: 106dB(A)	ATL 0.5, 1, 1.5 – 8 kHz Comparação dos limiares da população de estudo com os valores de normalidade ISO-7029 - 2003	PA geral: 25% diferença clinicamente significativa (indenização). ATL (0.5, 1, 1.5 – 8 kHz) piores que o padrão de normalidade (presença de um “noise notch” em 6 kHz) OR para PA: similar entre os 3 grupos (2) 1.1 (IC95% 0.2-2.0) (3) 0.9 (IC95% 0.6- 1.3)
MOHAMMADI et al., 2010 ³¹	Ruído/ Mistura de solventes: - benzeno - tolueno - xileno - tetracloroetileno - acetona	Terã – Iran/ Transversal	441 homens/ Censo/ Fábrica de automóveis	Média de idade: (33.07anos; 20-58anos) (1)173 exp. ruído (33.36 ± 6.95 anos) (2) 104 exp. solventes - dentro do limite (31.87 ± 5.49) (3) 164 exp. ruído +	(medidas atuais) Exposição equivalente para mistura de solventes orgânicos: (1) 0 (2) 0.446 (< 1) (3) 2.52 (> 1) Concentrações dos solventes – mg/m ³ :	(medidas atuais) Média do nível de ruído – dB(A): (1) 84 (79 – 86) (2) 83.5 (77 – 86.5) (3) 85 (75 – 88)	ATL 0.5 – 8kHz Perda auditiva: ≥ 25dBNA Modelo 1: média dos limiares > 25dBNA em 0.5, 1 e 2 kHz Modelo 2: média dos	PA (média 3-8kHz) / OR ajustada (1) 24.08 ± 11.89/ 1 (2) 25.71 ± 7.01/ 1.8 (IC 95% 1.08 – 3.03) (3) 32.77 ± 16.04/ 4.13 (IC 95% 2.59 – 6.58) (3) mais comum (p<0,001))

				solventes - acima do limite (33.53 ± 6.22) Média de idade: 33.07 anos (20 – 58 anos) Tempo de trabalho: 8.06 anos (0.5 a 30 anos)	(2) benzeno: 2.012 tolueno: 31 xileno: 388 acetona: 0 tetracloroetileno: 41 (3) benzeno: 0.003 tolueno: 19 xileno: 137 acetona: 101 tetracloroetileno: 0		limiaries > 25dNA em 3, 4, 6 e 8 kHz Repouso auditivo: 14 horas	
RATNASINGAM e IORAS, 2010	Ruído/ Formaldeído / Mistura de solventes: - etanol - acetato de etila menos predominantes: - alifáticos C4 - C2 - acetona - I-propanol - metil etil cetona	Malásia/ Transversal	1500 trabalhadores/ randomizado/ Indústria de móveis de madeira	(1) 645 seção de desbaste (2) 855 oficina mecânica	Média da exposição - ppm: solventes químicos: 1.43 (1.03 – 1.89) formaldeído: 1.93 (1.66 – 2.18)	Média do nível de ruído – d(BA): (1) 130 (2) 67 Limite de ruído permitido (Malásia): ≤ 90dB(A)	ATL Extensão das freqs. e definição de perda auditiva: não informadas	Limiares audiométricos: Normais: 65,3% 30-40dB: 15,8% >40dB: 8,9%
BESHIR et al., 2011	Ruído/ Mistura de solventes: - acetona - butanol - etanol - acetato de etila - isopropranolol - tolueno - xileno	Sadat – Egito/ Transversal	204 homens/ (1) censo; (2) (3) não informado/ Fábrica de cerâmica	(1) 44 exp. mistura de solventes (36 ± 2 anos) (2) 73 exp. ruído (38.1 ± 7.3 anos) (3) 87 não expostos (37 ± 3.5 anos) Tempo de exposição: (1) 16 ± 6 (2) 15 ± 9 Comparáveis por média de idade e nível sócio-econômico	Níveis de exposição ao vapor dos solventes orgânicos (ppm): abaixo do limite Biomarcador – ácido hipúrico g/g creatinina: (1) 2 ± 0.3 (signif. mais alto) (2) 1 ± 0.3 (3) 1 ± 0.3	Ruído – Leq dB(A): (1) 76 - 83 (2) 85 - 100 (3) 48 - 60	ATL 0.25 – 2, 4, 8kHz PA: limiaries ≥ 25dBNA (0.5 – 8 kHz) Entalhes em freqs. isoladas com recuperação nas freqs. adjacentes. Repouso auditivo: 16 horas	PA – 0.5; 1 e 4kHz (1) 72,7%; 45,5%; 45,5% (2) 94,5%; 69,9%; 67,1% (p<0,05) (1) mais comum em 8kHz do que em 4kHz (2) mais comum em 4kHz do que em 8kHz “v-notched” (1) 63,3% (2) 31,5% (p<0,01) Correlação entre duração da exp. e freqs. de 4 e 8kHz (ajustada) (1) 0.795 (p=0,000) e 0.869 (p=0,000)
FUENTE et al., 2011	Mistura de solventes: - tolueno - xileno	Chile/ Transversal	92 trabalhad./ (1) não informado; (2) conveniência/ (1) fábricas de	(1) 46 exp. mistura de solventes (37,3 ± 8,2 anos; 41 homens e 05 mulheres)	Concentrações dos solventes – mg/m³: - tolueno: 13.7 ± 25.5 - xileno: 26.5 ± 41.9	Ruído (1) ≤ 85dBA	ATL 0.5 – 8kHz PA: limiaries > 25 dBNA	Limiares auditivos normais (critério de inclusão), porém piores para (1) nas freqs. de 1, 2 e 3kHz.

	- metil etil cetona - varsol		tinta; (2) Universidade do Chile / policiais da cidade do Chile	(2) 46 não expostos (36,1 ± 6,1 anos; 41 homens e 05 mulheres) Tempo de exposição: (1) 02 a 30 anos (13.3± 8.2 anos)	- metil etil cetona: 8.7 ± 11.4 - varsol: 111.9 ± 236.6		Comparação entre os grupos: RGD MLD PPS DD FF HINT	Diferença dos scores entre grupos (ajustada) DD (F= 4.77 p=0,032) PPS (F= 2.87 p=0.014) FS (F= 5.85 p<0.0001) RGD (1; 2; 4kHz) (F= 3.22; 2,83; 4.20 p<0.02 respectivamente) HINT SRT (F= 13.3 p<0.0001) Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada para MLD e HINT (subtestes de fala no ruído)
MORATA et al., 2011	Ruído/ Estireno	Finlândia, Suécia e Polónia/ Transversal	Total inicial: 1620 trabalhadores (1276 homens; 312 mulheres; 32 sem informação de gênero). Total final: 1404 trabalhadores/ Não informado/ Fábricas de produtos de fibra de vidro; indústrias: metal, produtos de madeira, marinas e trabalho em escritório	(1) 423 exp. solventes (2) 268 exp. ruído + solventes (3) 359 exp. ruído (4) 354 não expostos Idade - anos: 18- 63	Exp. atual – mg/m ³ : (1) 0 - 309 (a maioria das exp. estiveram entre 50 – 105 (12 – 20 ppm))	(dosimetria) Média da exp. atual – dB(A): 70 – 84 (1) < 85 dB(A) (2) ≥ 85 dB(A)	ATL 0.125 – 8 kHz Perda auditiva: limiar >25dBNA em qualquer freq. “notched”: entalhe em qualquer freq. entre 3 e 6 kHz Comparada freq. por freq. com anexos A e B da ANSI S3.44 (1996) Repouso auditivo: 16 horas	(1) e (2) limiares piores que o padrão de referência em toda as freqs. (1) p=0.0001 (2) p=0.0192 OR para PA (para cada ano de idade e cada incremento de 1 mg/m ³ de estireno): (1) 1.0188 (IC 95% 1.0140 – 1.0236) (2) 1.0055 (IC 95% 1.0009 – 1.0102) (3) 1.01 (IC 95% 0.99 – 1.03)
METWALLY et al., 2012	Ruído Mistura de solventes: - tolueno - xileno - thinner	Egito Caso-controle	222 trabalhad./ (1) (2) não informado; (3) randomizado/ Plantas de produção de tinta; administração, carpintaria, manutenção de compressor de ar e engenharia (Centro Nacional de Pesquisa)	(1) 70 exp. ruído (44,8 ± 9,2 anos) (2) 93 exp. ruído + solventes (43,5 ± 10.9 anos) (3) 59 não expostos (41,4 ± 8,6 anos) Tempo de exposição - anos: (1) 20,4 ± 11,8 (2) 18,4 ± 10.3 Comparáveis por idade e nível sócio-econômico	(2) todos os solventes dentro do TLV	(1) > (2), ambos dentro do TLV (90dB)	ATL 0.5 – 8 kHz	PASN (1) 24,3% (2) 43% (qui-quadrado 11.72p<0,05) PA de acordo com duração da exp. em anos (1) 24.53 ± 9.59 (2) 16.38 ± 9.44 (t teste 2.97 p<0,001)

QUEVEDO et al., 2012	Gasolina	Rio Grande do Sul – Brasil/ Transversal	21 sujeitos (03 mulheres; 18 homens)/ Censo/ Frentistas	Divisão por tempo de exposição: (1) 01 – 03 anos (2) 03 anos e 05 mês – 05 anos (3) >05 ano Tempo de exposição (01 - 15 anos)	Não informado	Não informado	ATL (critério de inclusão) 0.25 – 8 kHz PEATE: Latências absolutas ondas I, III e V Intervalos Interpicos I-III, I-V e III-V Diferença interaural da onda V	ATL normal – inclusão PEATE (1) (2) (3) latências absolutas ondas I, III e V atrasadas (> III); intervalos interpicos I-III e I-V aumentados (diferença entre indivíduos alterados e não alterados (p>0,05)) Diferença interaural da onda V encontrada em 19% dos sujeitos avaliados (p>0,05)
KAEWBOONCHOO et al., 2013	Ruído/ Mistura de solventes: - tolueno - xileno - acetato de etila - acetato de butila - ciclohexanona	Tailândia/ Transversal	149 homensq Censo/ Oficiais da marinhatailandesa	Idade: (20-56anos) Expostos a solventes: 103 (69.1%) Tempo de trabalho: 01 a 36 anos (31,5% > 08 anos; 6,9 ± 8.5 anos)	Mistura de solventes – médias geométricas - ppm: - tolueno: 0.18 – 0,32 - xileno: 0.12 – 0.15 - acetato de etila: 0.40 – 0.70 - acetato de butila: 0.09 – 0.11 - ciclohexanona: 0.13 – 0.29	Média do nível de ruído dB(A): - 68.8 – 100.6 (superior a 85 somente na sala de máquinas)	ATL 0.5, 1, 2, 4, 8 kHz PA: limiares > 25 dB em 0.5, 1 e 2 kHz e > 35 dB em 4 e 8 kHz - ≤ 25 dB em 0.5, 1 e 2 kHz e limiar anormal em 4 kHz (entalhe) - ≤ 25 dB em 0.5, 1 e 2 kHz e limiar anormal em 8 kHz (alta freq.) - limiar anormal em 0.5 – 8kHz (mista) Repouso auditivo: 14 horas	PA em 40 % dos trabalhadores Inclinação em 4 kHz: 22,8% Altas freqs.: 14,8% OR ajustada Idade: 15.83 (IC 95% 3.39 – 73.92) Tempo de serviço: 2.19 (IC 95% 1.01 – 4.97) Coeficiente de correlação ajustado para idade Tempo de serviço – freq.. de 4kHz: 0.108 (p< 0,05)
FUENTE et al., 2013a	Mistura de isômeros de xileno	Santiago – Chile/ Transversal	60 trabalhadores/ Conveniência/ (1) laboratório de histologia de hospitais públicos; (2) Universidade do Chile	(1) 30 exp. xileno (15 homes, 15 mulheres; 37,1 ± 10.7 anos) - dose cumulativa de ácido metil hipúrico: (1a) 10 (1b) 10 (1c) 10 (2) 30 não expostos (15 homes, 15 mulheres. 35,9 ± 11.7 anos) - equiparados aos subgrupos de estudo: (2a) 10 (2b) 10 (2c) 10	Média da concentração de xileno - mg/m ³ : (1) 36.5 ± 66.6 (8 – 217) (abaixo do TLV chileno e OSHA) Biomarcadores – ácido metil-hipúrico g/g de creatinina: 216 ± 44.2 mg (24 – 2237 mg) (1a) 96.8 ± 26.36mg/ano “baixa dose” (1b) 434.9 ± 289.9mg/ano “dose moderada”	Ruído – dBA: (1) 72.9 ± 4.5	ATL 0.25 – 8 kHz Perda auditiva: limiares > 25 dBNA PEATE: Latências absolutas ondas I, III e V Intervalos Interpicos I-III, I-V e III-V EOADP: Relação sinal/ruído (2, 4, 6 e 8 kHz) Comparação entre os grupos PPS	PA – 0,5 – 8 kHz (1) limiares piores que (2) EOADP ajustada para idade Nenhuma diferença estatisticamente significante entre (1) e (2) (idade associada p≤0,001) PEATE ajustada para idade (1) maiores latências I, III e V) e intervalos Interpicos (I-III, III-V e I-V) (p= 0,001) (idade não estatisticamente associada) Diferença dos escores entre grupos (ajustada para idade)

				<p>Tempo de exposição (auto relato): 11.8 ± 10.5 anos (02 – 29 anos)</p> <p>Pareados em idade, gênero e nível educacional</p>	<p>(1c) 5630.2 ± 3150mg/ano “dose alta” (limite: 1500mg)</p>		<p>ATTR DD MLD HINT</p>	<p>PPS (F= 8.04 p<0.01) DD (F= 9.03 p<0.01) HINT (score final) (F= 13.77 p<0.0001)</p> <p>Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada para MLD , ATTR e HINT SRT (p>0,05) (idade associada com HINT (score final) e PPS (p<0.01 e p<0.0001 respectivamente))</p> <p>BEI em (1) Correlação positiva moderada entre BEI (p= 0,42) e média binaural dos níveis de audição em 2-8kHz (p=0.02). As concentrações no BEI predisseram a média binaural dos níveis de audição (β=0.59, p<0.01): para cada 1g/g de creatinina, aumento de 0.034 dBNA.</p> <p>Nenhuma correlação com demais procedimentos (p>0.05)</p> <p>Efeito dose-resposta e ATL – média (1a) 8.1 ± 6.7 (1b) 9.0 ± 3.9 (1c) 20.7 ± 9.1 ((1a) e (1b) significativamente diferentes de (1c)) (1c) diferente de (2) (p<0,01)</p> <p>Efeito dose-resposta e EOADP – média (1a) 4.15 ± 8.78 (1c) -4.04 ± 6.03 ((1a) e (1c) significativamente diferentes) (1b) -0.57 ± 5.39</p> <p>Efeito dose-resposta e demais procedimentos não houve diferença significativa entre os subgrupos</p>
--	--	--	--	---	--	--	-------------------------------------	--

FUENTE et al., 2013b	Mistura de solventes: - metil etil cetona - tolueno - xileno - thinner (<i>Stoddard solvent -mineral spirit</i>) menor quantidade: - benzol - esterres - álcool	Santiago – Chile/ Transversal	144 trabalhadores/ conveniência/ Fábrica de tintas	(1)72 exp. solventes (66 homens, 06 mulheres; 39.9 ± 8.5 anos) (2)72 não expostos (58 homens, 14 mulheres; 37.5 ± 7.1anos) Tempo de emprego – exp. a solventes: (1) 15.8 ± 8.1 anos Pareados em nível educacional	Concentrações dos solventes da mistura – mg/m ³ : - metil etil cetona: 8.68 ± 11.39 - tolueno: 13.69 ± 25.53 - xileno: 26.48 ± 41.86 - thinner (<i>Stoddard solvent -mineral spirit</i>): 111.91 (236.63)		ATL 0.25 – 8 kHz PA: limiaries > 25 dBNA PEATE: Latências absolutas ondas I, III e V Intervalos Interpicos I-III, I-V e III-V EOAT 0.5 – 5 kHz Relação sinal/ruído Amplitudes Comparação entre os grupos: RGD HINT	ATL (1) piores limiaries (1, 2, 3 e 8kHz) que (2) (p<0,003) EOATE (1) pior relação S/R que (2) (p<0,01) Testes do PAC Piores escores (1) para RGD, HINT SRT, HINT1, HINT 2 e HINT (score final) - (p<0,05) Nenhuma diferença estatisticamente significante foi observada para HINT3 (p>0,05)
FUENTE et al., 2013c	Mistura de solventes: - metil etil cetona - tolueno - xileno - <i>Stoddard solvent</i>	Santiago – Chile/ Transversal	96 trabalhadores/ censo/ Fábrica de tintas	(1)48 exp. solventes (38.6 ± 7.1 anos) (2)48 não expostos (36.8 ± 4.8anos) Tempo de exp. a solventes: (1) 13.5 anos Pareados em idade, gênero e nível educacional	Concentrações dos solventes da mistura – mg/m ³ : - metil etil cetona: 10.8 - tolueno: 14.3 - xileno: 28.2 - <i>Stoddard solvent</i> : 116.3	Ruído – dB(A): (1) < 85	ATL 0.5 – 8 kHz PA: limiaries comparados com parâmetro WHO Média dos limiaries de 3-8kHz ≥ 26 dBNA RGD: Comparação entre os grupos AIADH	ATL – média dos limiaries (dBNA) OD / OE (1) 9.2 ± 5.6/ 10.1 ± 5.6 (piores limiaries em 0.5-4 kHz) (2) 7.1 ± 4.3/ 8.4 ± 4.1 Nenhum dos sujeitos apresentou PA de acordo com WHO RGD (1) piores resultados (diferença entre (1) e (2) (p<0.05))
HUGHES; HUNTING, 2013	Ruído/ JP -8 (querosene de aviação)/ Mistura de solventes: - tolueno - estireno - xileno - benzeno	Estados Unidos/ Coorte retrospectiva (3,2 anos)	503 trabalhadores (94,6% do sexo masculino)/ Não informado/ Reserva da Força Aérea	(1) 148 exp. ruído (2) 65 exp. solventes (3) 220 exp. ruído + solventes (4) 70 não expostos (94,6% homens) Idade (anos) na data do primeiro audiograma - mediana: (1) 28.5 ± 8.5 (2) 34.0 ± 8.7 (3) 30.5 ± 8.4 (4) 30.0 ± 10.0	Mistura de solventes: - não exp.: 218 (43,3%) - baixa exp.: 192 (38,2%) - moderada exp.: 93 (18,5%) (Exposição moderada: concentrações abaixo dos limites de exposição, porém utilizados em quantidades moderadas ou em espaços fechados ou confinados)	Ruído: - <85dB(A): 135 (26,8%) - 85 – 94dB(A): 270 (53,6%) - ≥ 95dB(A): 98 (19,5%)	ATL 0.25 – 8 kHz Mudança de limiar padrão (STS): mudança ≥ 10dB, em qualquer orelha, entre 2 e 4 kHz, partindo do exame de referência. Categorias: - STS (≥ 10 dB) - perda auditiva (> 0 a <10 dB) - sem perda auditiva (≤ 0 dB)	Mudança de limiar padrão (STS) – média não informado da pior orelha: (1) 11 ± 7.4 (2) 3 ± 4.6 (3) 12 ± 5.5 (4) 6 ± 8.6 RR para PA – pior orelha: (1) 1.1 (IC95% 0.9 – 1.4) (2) 0.8 (IC95% 0.6 – 1.2) (3) 1.2 (IC95% 0.9 – 1.5) (4) 1.1 (IC95% 0.7 – 1.5) Tempo de seguimento do estudo associado com aumento

				Tempo de seguimento - anos: (1) 3.5 ± 2.4 (2) 1.8 ± 1.7 (3) 3.3 ± 2.0 (4) 3.4 ± 1.7				da chance de PA (OR=1.23, IC95% 1.12 – 1.35) para cada ano de seguimento.
--	--	--	--	--	--	--	--	---

* MEK: metil etil cetona. POS: *Psycho-organic syndrome*. ATL- Audiometria Tonal Liminar. SRT – *Speech Recept Detection*. IPRF: Índice Percentual de Reconhecimento de Fala. FI- Fala Interrompida. FD – Fala Distorcida. PEATE – Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico. CRA: Audiometria de Resposta Cortical. ENG –Eletronistagmografia. CTE - Encefalopatia Tóxica Crônica induzida por solvente. EOAT – Emissões Otoacústicas Transientes. EOADP – Emissões Otoacústicas Produto de Distorção.S/R – Sinal/Ruído. RGD – *Random Gap Detection*. MLD: *Masking Level Difference*. PPS: *Pitch Pattern Sequence*. DD – Dicótico de Dígitos. FF: Fala Filtrada. HINT: *Hearing-In-Noise Test*. PMT: Função de transferência de modulação psicoacústica. AIADH: *Amsterdam Inventory for Auditory Disability and Handcap*. GIN: *Gaps-in-noise*. FPT: *Frequency Pattern Test*. DPT: *Duration Pattern Test*. FF: Fala Filtrada. ATTR: Teste adaptativo de resolução temporal. STS: *Shift Threshold Standart*.

Tabela 2: Relação dos estudos que apresentaram medidas de associação para a análise da exposição química e a PAO

Substância	Abaixo OEL e ausência/ ruído <85 dB(A)	Acima OEL e ausência/ ruído <85 dB(A)	Abaixo OEL e ruído ≥ 85 dB(A)	Acima OEL e ruído ≥ 85 dB(A)	Associação	Dano auditivo	Referências
Estireno				X	-	P	Sass-Kortsak <i>et al.</i> , 1995;
			X		+	P	Morata <i>et al.</i> , 2002;
				X	+	P	Sliwinska-Kowalska <i>et al.</i> , 2003;
			X		+	P	Johnson <i>et al.</i> , 2006;
	X				+	P	Triebig, Buckner, Seeber, 2009;
	X	X			+	P e HA	Zamysłowska-Szmytke <i>et al.</i> , 2009;
Tolueno				X	+	P e C	Morata <i>et al.</i> , 1993;
	X				-	P	Seeber <i>et al.</i> , 2005;
		X			+	P	Chang <i>et al.</i> , 2006;
	X	X			-	P	Shäper <i>et al.</i> , 2008.
Dissulfeto de Carbono			X	X	+	P	Chang <i>et al.</i> , 2003.
Xileno	X				+	P, C e HA	Fuente, Mcpherson; Cardemil, 2013a.
Mistura de Solventes				X	+	P	Morata <i>et al.</i> , 1997a;
	X				+	P e C	Morata <i>et al.</i> , 1997b;
	X	X			+	P	Sulkowski <i>et al.</i> , 2002;
	X				+	P	Sliwinska-Kowalska <i>et al.</i> , 2001;
				X	+	P	Sliwinska-Kowalska <i>et al.</i> , 2004;
			X		+	P	Kim <i>et al.</i> , 2005;
			X		+	P	Kaufman <i>et al.</i> , 2005;
				X	+	P	Sliwinska-Kowalska <i>et al.</i> , 2005;
			X		+	P	Rabinowitz <i>et al.</i> , 2008;
	X				+	P e HA	Fuente <i>et al.</i> , 2009;
				*X	-	P	Guest <i>et al.</i> , 2010;
			X	+	P	Mohammadi <i>et al.</i> , 2010;	
X				-	P	Beshir; Elserougy; Amer, 2011;	

X		+	P e HA	Fuente <i>et al.</i> , 2011;
X		+	P e HA	Fuente; Mcpherson; Hickson, 2013;
X		+	P e HA	Fuente;Mcpherson;Hormazabal, 2013;
X		+	P	Kaewboonchoo <i>et al.</i> , 2013;
	X	-	P	Hughes; Hunting, 2013.

+ = associação observada; - = associação não observada; * não estudado ou não relatado; P = periférico; C = central; HA = habilidades auditivas. OEL: *Occupational Exposure Limits*.

VII. DISCUSSÃO

A análise e síntese de evidências acumuladas em estudos sobre um tópico específico oferecem elementos importantes para os profissionais envolvidos nas ações práticas, uma vez que os auxiliam no acompanhamento do conteúdo produzido e contribuem com a construção do conhecimento científico. Uma abordagem comumente utilizada neste processo são as escalas com escores compostos, onde diferentes aspectos da qualidade das investigações são refletidos. Todavia, alguns autores chamam a atenção para a presença de problemas decorrentes da escolha desse método, uma vez que esses instrumentos costumam variar em relação às dimensões avaliadas e têm conduzido a resultados discordantes entre os estudos de revisão sistemática (COUTINHO e RODRIGUES, 2012).

Estudos primários tendem a ser diferentes, uma vez que parte de escolhas metodológicas diferentes em relação aos critérios de inclusão dos sujeitos, definição dos grupos, tipo de avaliação da exposição e de definição do desfecho, bem como do uso de diferentes análises dos dados obtidos (BERWANGER *et al.*, 2007). Fator de confusão e viés de seleção podem distorcer resultados de estudos observacionais e podem produzir dados precisos, porém espúrios, ao se aplicar a metanálise. A combinação estatística dos dados não deve ser o aspecto principal de um estudo podendo ser mais útil a investigação das fontes de heterogeneidade (EGGER *et al.*, 1998 apud COUTINHO e RODRIGUES, 2012) como desenho de estudo, características dos participantes, controle de confundimento, intervenção e mensuração do desfecho (THOMPSON *et al.*, 2001 apud COUTINHO e RODRIGUES, 2012).

No presente estudo, a falta de comparabilidade entre as investigações analisadas, decorrente das limitações e das diversidades nos protocolos de seleção, avaliação,

classificação e análise das exposições e desfechos, restringiu a síntese dos dados inviabilizando a aplicação de métodos estatísticos para a análise conjunta dos dados. Dessa forma, as recentes publicações científicas sobre danos auditivos relacionados à exposição ocupacional a solventes orgânicos foram apresentadas de acordo com as características da exposição (compostos isolados ou em composição de misturas), a fim de compilar informações sobre desfechos auditivos, possíveis associações com a exposição química, natureza do efeito nas exposições combinadas e os testes audiológicos indicados para inclusão na bateria ocupacional. Cabe-nos ressaltar que a análise e interpretação dos resultados de estudos primários devem considerar a fragilidade a que estão propensos devido às limitações metodológicas, muitas vezes inerentes ao processo de investigação ocupacional.

Estudos sobre a ação dos agentes químicos na função auditiva vêm se acumulando ao longo das últimas décadas. Apesar do crescente aumento na divulgação da produção científica, alguns questionamentos referentes às características das exposições e dos danos auditivos provocados ainda não foram totalmente elucidados. A dose e o tempo de exposição necessários para produzir efeitos adversos, a combinação entre diferentes substâncias e com outros agentes de risco (presentes ou não em ambientes laborais) e a extensão dos prejuízos ao longo da via auditiva ainda são questões pertinentes, uma vez que, permanecendo indefinidas, contribuem com o retardo na definição e inclusão da PAO induzida por exposições químicas em medidas de prevenção e promoção à saúde do trabalhador.

O primeiro estudo a relatar a presença dos agentes químicos na gênese da PAO data de 1986 (BERGSTRÖM e NYSTRÖM, 1986). Ao investigarem a ocorrência de PAIR em trabalhadores de uma empresa de transformação de madeira, os autores observaram um número alto de trabalhadores da divisão química (23%) com PA

indenizável, sugerindo que os solventes químicos industriais poderia ser um fator contribuinte para o desenvolvimento da PAIR.

A maioria das publicações ocorreu a partir da primeira década dos anos 2000 e uma perspectiva positiva ficou demonstrada pelo relativo aumento dos estudos com aprimoramento metodológico ocorrido nas últimas décadas, o que reflete um crescente interesse no aprofundamento do conhecimento sobre os fatores de risco ototóxicos ocupacionais.

Observa-se que a investigação das exposições químicas ototóxicas no âmbito ocupacional é uma tarefa relativamente recente e o aumento na quantidade de estudos pode estar relacionado ao crescente número de substâncias presentes em diferentes processos produtivos. Como consequência da alta demanda sobre o uso dos solventes, espera-se um aumento na ocorrência e na extensão dos danos à saúde dos trabalhadores, especialmente à função auditiva.

Os avanços no diagnóstico audiológico clínico também podem ter colaborado com o aumento no número de estudos relacionados aos fatores de risco ocupacionais. Instrumentos diferenciados passaram a permitir investigações sobre a integridade e funcionalidade de outras estruturas da via auditiva e despertaram para a lacuna no conhecimento em relação ao topodiagnóstico e alcance da lesão.

Os efeitos da exposição sobre os limiares e extensão de frequências audiométricas, bem como nas respostas eletrofisiológicas e nos escores dos procedimentos de avaliação do PAC apresentaram diferença entre expostos e não expostos a compostos químicos. Estes parâmetros de avaliação da audição não apresentaram variações relevantes entre os tipos de exposição: isolada a um determinado solvente ou exposições à mistura de solventes. Contudo, a prevalência ou a chance/ risco de desenvolver PAO foi maior entre os indivíduos expostos à combinação “solvente(s) e

ruído” (MORATA *et al.*, 1993; MORATA *et al.*, 2002; CHANG *et al.*, 2003; SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2003; SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2004; KIM *et al.*, 2005; KAUFMAN *et al.*, 2005; RABINOWITZ *et al.*, 2008; MOHAMMADI *et al.*, 2010) e a combinação “ruído e dois solventes” (SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2003; SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2005).

Dados de avaliações audiométricas convencionais encontraram-se alterados (de acordo com os critérios de definição de caso em cada estudo em particular) na população com algum tipo de exposição a solventes em 40 investigações (Tabela 1). Em dois dos seis estudos onde os limiares audiométricos foram descritos como normais (FERNANDES e MOTA, 2001; FUENTE *et al.*, 2006; FUENTE *et al.*, 2007; FUENTE *et al.*, 2011; QUEVEDO *et al.*, 2012; FUENTE *et al.*, 2013c), a ATL normal foi aplicada como critério de inclusão para a investigação dos PEATE (QUEVEDO *et al.*, 2012) ou das habilidades do PAC (FUENTE *et al.*, 2011), garantindo respostas isentas de influências provenientes de déficits na acuidade auditiva.

O parâmetro utilizado para definição do desfecho “Perda Auditiva” foi a ocorrência de limiares auditivos acima de 25 dBNA para a maioria dos estudos (n= 27). Outras definições de desfecho utilizadas variaram desde a comparação dos limiares obtidos com padrões de normalidade pré estabelecidos (normatizações locais, da OMS ou ISO 7029-2003) até à variação de respostas durante o período de seguimento nos estudos de coorte (taxa de mudança em excesso (dB/ano) na média binaural dos limiares de 3 a 6 kHz durante o seguimento ou declínio de 10dB ou mais nas frequências de 1.5 a 8 kHz entre duas ATL com intervalo de um ano) (TABELA 1).

De um modo geral, um acometimento de ampla gama frequencial, desde a porção basal da cóclea (SALAZAR *et al.*, 1991) até o seu ápice (FERNANDES e MOTA, 2001), foi demonstrado nos resultados da ATL em expostos a solventes comumente

encontrados em ambientes laborais. Os achados à ATL convencional e de altas frequências corroboram com a diferenciação entre os fatores de risco para a PAO, na medida em que apresentam traços distintos da clássica configuração dos danos cocleares induzidos por níveis elevados de pressão sonora.

O acometimento inicial típico na região das frequências entre 3 a 6 kHz na PAIR (MORATA e LITTLE 2002), também apareceu nas exposições a solventes e, por muitas vezes, de forma prioritária nas exposições combinadas a ruído (FERNANDES e TIVERON DE SOUZA, 2006; FUENTE *et al.*, 2007; FUENTE *et al.*, 2009). Porém, a ação dos solventes sobre uma extensão maior da estrutura coclear foi observada em vários estudos (SALAZAR *et al.*, 1991; SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2001; CHANG *et al.*, 2003; SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2003; FUENTE *et al.*, 2009; TRIEBIG *et al.*, 2008; FUENTE *et al.*, 2011), sobretudo nas frequências de 2 e 8 kHz (SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2004; JOHNSON *et al.*, 2006; MOHAMMADI *et al.*, 2010; BESHIR *et al.*, 2011; MORATA *et al.*, 2011; FUENTE *et al.*, 2013a; FUENTE *et al.*, 2013b). Em estudo experimental com ratos, danos às CCE foram encontrados principalmente entre a gama de frequências audíveis nos ratos expostos ao xileno (8 a 24 kHz) (PRYOR *et al.*, 1987; CROFTON *et al.*, 1994) e a exposição isolada a estireno a 600 ppm provocou uma diminuição de 03 dBNA no limiar auditivo para a frequência de 8 kHz, sendo que a exposição ao ruído em 100-105 dB(A) causou uma diminuição de 2-9 dBNA. Um efeito interativo foi demonstrado quando a exposição ao solvente esteve abaixo do nível crítico (100 ppm) e associada ao ruído, condição em que a diminuição o limiar auditivo esteve em torno de 23 a 25 dB (MAKITIE *et al.*, 2003).

Em alguns estudos não foi observada diferença estatisticamente significativa entre indivíduos expostos e não expostos a solventes com relação aos danos auditivos à ATL (MUIJISER *et al.*, 1988; NIKLASSON *et al.*, 1998; DE BARBA *et al.*, 2005; FUENTE

et al., 2006; FUENTE *et al.*, 2007; FUENTE *et al.*, 2013c), porém, os limiares auditivos mostraram-se piores nos grupos em que a exposição a solventes esteve presente (FUENTE *et al.*, 2007; FUENTE *et al.*, 2013c) ou apresentou níveis maiores de exposição (MUIJISER *et al.*, 1988). Ressalta-se que além do viés de seleção (NIKLIASSON *et al.*, 1998; FUENTE *et al.*, 2006), a falta de informações confiáveis referentes às características de intensidade e duração da exposição (NIKLIASSON *et al.*, 1998), bem como o pequeno tamanho amostral (FUENTE *et al.*, 2006) comprometem a conclusão de alguns desses estudos.

Quatro estudos atribuíram a PAO encontrada entre os indivíduos dos grupos de exposição combinada à provável ação do ruído (ÖDVIST *et al.*, 1987; SASS-KORTSAK *et al.*, 1995; SCHAPER *et al.*, 2008; KAEWBOONCHOO *et al.*, 2013). Esta conclusão pode ser questionada ao se observar limitações entre os estudos que podem ter prejudicado a qualidade das análises: a ausência de grupo controle com exposição isolada a ruído (SASS-KORTSAK *et al.*, 1995; SCHAPER *et al.*, 2008); o tamanho amostral insuficiente e a ausência de medidas de exposição e de análise estatística (ÖDVIST *et al.*, 1987); o efeito do trabalhador sadio e a inadequada definição de caso (SCHAPER *et al.*, 2008); ou mesmo a diferença entre os níveis de exposição dos agentes (solventes dentro do limite permitido e ruído consideravelmente acima do limite) (KAEWBOONCHOO *et al.*, 2013). A diferença entre os níveis e a duração da exposição a ruído, entre expostos concomitantemente a solventes e expostos somente a ruído (maiores), também induziu à conclusão sobre o predomínio do ruído nos limiares auditivos (PRASHER *et al.*, 2005).

Além dos danos observados à ATL, outros danos cocleares foram observados com os dados da pesquisa audiométrica para altas frequências (entre 9 e 16 kHz) e das EOA. Em quatro investigações os limiares para altas frequências foram acometidos entre

expostos à mistura de solventes (FERNANDES e MOTA, 2001; FUENTE *et al.*, 2009) ou apresentaram-se piores entre os indivíduos mais expostos a estireno (MUIJISER *et al.*, 1988; TRIEBIG *et al.*, 2008). Zeigelboim, Fukuda e Iorio (1996), a partir de uma revisão bibliográfica concluíram que a pesquisa dos limiares auditivos à ATL em altas frequências pode contribuir com a detecção precoce da PAIR, uma vez que estas parecem ser atingidas anteriormente às frequências convencionais.

A diminuição no padrão de respostas das EOA (amplitude, relação S/R, reprodutibilidade) sugeriu comprometimento das CCE e, portanto, prejuízo da função motora coclear nas exposições a estireno e em sua combinação com o ruído (JOHNSON *et al.*, 2006), como também nas exposições à mistura de solventes e ruído (SULKOWISK *et al.*, 2002). Três estudos não encontraram associação direta entre a relação S/N ou a amplitude das EOA e os grupos expostos a mistura de solventes (PRASHER *et al.*, 2005), estireno (TRIEBIG *et al.*, 2008) ou a xileno (FUENTE *et al.*, 2013a). Porém, influência nos dados obtidos decorrente das limitações quanto à falta de paridade entre os grupos de exposição (nível e duração da exposição a ruído, número de participantes em cada grupo) é questionada pelos autores (PRASHER *et al.*, 2005).

É sabido que danos às CCEs são os primeiros a serem observados após a exposição à NPS elevados e a substâncias químicas ototóxicas, podendo ser observados antes mesmo dos danos à acuidade auditiva avaliada pela ATL (AZEVEDO, 2003). Para situações de risco como as exposições ocupacionais a agentes ototóxicos, o teste das EOA pode ser utilizado na detecção dos indícios primários de alteração coclear, tomando por base a amplitude das respostas obtidas. Attias *et al.* (2001), em estudo sobre a aplicabilidade da EOAPD na detecção e diagnóstico clínico da PAIR, revelaram grande sensibilidade (79-95%) e especificidade (84-87%) do teste. Os autores

concluíram que o caráter objetivo desse procedimento pode complementar os achados da ATL, quando se averigua a função coclear devido à exposição ao ruído.

Os prejuízos causados pela exposição química à via auditiva central estenderam-se desde o nervo auditivo (VIII par craniano) e tronco encefálico até as vias auditivas do córtex cerebral responsáveis pelas habilidades do processamento auditivo central.

O declínio do Decay imitanciométrico sugeriu acometimento da porção retrococlear e foi observado nos estudos envolvendo exposições a tolueno (MORATA *et al.*, 1993) e a mistura de solventes (MORATA *et al.*, 1997b). Contudo, não foi observado em outros estudos com a mistura de solventes (MORATA *et al.*, 1997a, FUENTE *et al.*, 2006).

No estudo experimental feito por Campos e Maguin (2007), os autores descreveram como possível ação do tolueno a inibição do reflexo da orelha média (reflexo acústico), modificando os receptores colinérgicos. Nas exposições combinadas a tolueno e ruído, o solvente pode permitir a entrada de altos níveis de pressão sonora dentro da cóclea. Considerando esta informação, autores recomendam que em ambientes com presença de solventes o uso de proteção auricular para exposições a ruído ocorra a partir de um valor de ação de 80 dB/ 8h.

Alterações nos parâmetros de avaliação dos PEATE sugerindo comprometimento de tronco encefálico como: ausência ou atraso das ondas (I, III e V), alongamento de intervalos-interpicos (I-III, III-V e I-V), falta de replicabilidade e/ou aumento na diferença interaural (onda V e intervalo interpico I-V), foram observadas em indivíduos expostos isoladamente à mistura de solventes (FUENTE *et al.*, 2013b) ou combinada a ruído elevado (PRASHER *et al.*, 2005); a combustível (gasolina) (QUEVEDO *et al.*, 2012) e a xileno (FUENTE *et al.*, 2013a). Em nenhum dos estudos sobre PEATE esteve presente a pesquisa do Decay imitanciométrico e em apenas dois estudos foi realizada

investigação sobre o PAC, estando este comprometido em suas habilidades de reconhecimento de padrão de frequência e duração (FUENTE *et al.*, 2013a), resolução temporal (FUENTE *et al.*, 2013b) e figura-fundo (FUENTE *et al.*, 2013a; FUENTE *et al.*, 2013b).

Abbate *et al.* (1993), encontraram latências absolutas e intervalos interpicos maiores no PEATE entre expostos a tolueno, em relação aos não expostos sugerindo que alterações ocasionadas pelo tolueno possam se localizar na região do tronco encefálico e vias auditivas centrais. Todos os indivíduos deste estudo possuíam limiares audiométricos normais e ausência de sintomas relacionados à exposição a solventes, o que indica a importância de outros testes além da audiometria, no monitoramento grupos expostos a solventes.

Danos em porções mais centrais da via auditiva foram sugeridos, uma vez encontradas diferenças entre os escores de normalidade no teste de CRA e os resultados para indivíduos expostos a mistura de solventes (ÖDKVIST *et al.*, 1987; NIKLASSON *et al.*, 1998) e a estireno (JOHNSON *et al.*, 2006). Também nos testes de PAC, as habilidades auditivas de discriminação (figura-fundo), fechamento, processamento temporal e reconhecimento de padrões de duração e frequência encontraram escores diferentes dos padrões de normalidade entre indivíduos expostos a estireno, xileno e mistura de solventes (NIKLASSON *et al.*, 1998; FUENTE *et al.*, 2006; JOHNSON *et al.*, 2006; FUENTE *et al.*, 2007; ZAMYSLOWSKA-SZMYTKE *et al.*, 2009; FUENTE *et al.*, 2011; FUENTE *et al.*, 2013a; FUENTE *et al.*, 2013b; FUENTE *et al.*, 2013c). Nenhum estudo aplicando os procedimentos de avaliação auditiva CRA ou sobre o PAC foi conduzido em expostos isoladamente a tolueno ou dissulfeto de carbono.

Nos estudos de Fuente *et al.* (FUENTE *et al.*, 2006; FUENTE *et al.*, 2007; FUENTE *et al.*, 2011; FUENTE *et al.*, 2013c) a avaliação das habilidades auditivas

centrais foi realizada em indivíduos com acuidade auditiva normal (limiars auditivos normais), tendo sido encontrados escores mais baixos que os parâmetros considerados normais para os testes de DD, PPS, DPS, FS, FF, RGD e HINT. Os autores sinalizam para o fato de que limiars audiométricos normais não garantem desempenho auditivo normal do indivíduo quando este se encontra em situações de escuta desfavoráveis. A análise das habilidades auditivas pode demonstrar compatibilidade com queixas auditivas que muitas vezes não são compatíveis com a presença de normalidade na ATL.

Nos estudos onde os limiars auditivos à ATL foram investigados em conjunto às habilidades auditivas centrais, resultados fora do padrão esperado de normalidade foram obtidos para ambos procedimentos (NIKLISSON *et al.*, 1998); JOHNSON *et al.*, 2006); ZAMYSLOWSKA-SZMYTKE *et al.*, 2009; FUENTE *et al.*, 2013a; FUENTE *et al.*, 2013b).

Camarinha *et al.* (2011), encontraram respostas abaixo do padrão de normalidade para o teste de resolução temporal (GIN), em trabalhadores rurais expostos a agrotóxicos organofosforados. Em adolescentes expostos ao mercúrio metálico, uma média geral de acertos pior que a esperada para normalidade foi encontrada nos testes de padrão de frequência e duração (TPF e TPD), ratificando a ocorrência de respostas auditivas centrais insatisfatórias em indivíduos expostos à substâncias químicas (Dutra, 2008).

Em seus escopos de investigação, alguns estudos incluíram a aplicação de questionário/ inventário sobre perda auditiva autorreferida (FUENTE *et al.*, 2007; FUENTE *et al.*, 2013c) e exames relacionados à equilibriometria (avaliação vestibular) (SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2001; SULKOWSKI *et al.*, 2002; SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2003; SLIWINSKA-KOWALSKA V 2004; SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2005). Tais avaliações nos estudos não fizeram parte desta análise, por não seguirem os objetivos do estudo.

Os índices de exposição biológica obtidos apresentaram associação com as exposições à mistura de solventes (MORATA *et al.*, 1997a), estireno (MORATA *et al.*, 2002) e a xileno (FUENTE *et al.*, 2013a).

A audição de indivíduos com suspeita ou diagnóstico de alterações do SNC como POS (ÖDKVIST *et al.*, 1987) ou CTE (NIKLASSON *et al.*, 1998), induzidas pela exposição a agentes químicos, também foi investigada em dois dos estudos. Os testes de fala interrompida e de respostas corticais sugeriram distúrbios no SNAC dos trabalhadores, mediante a alta incidência de alterações encontrada; todavia não houve relato de predição. Estes achados corroboram os resultados obtidos por Sorensen *et al.* (2006), em um estudo piloto conduzido em pacientes com diagnóstico de encefalopatia tóxica e histórico de exposição ocupacional a ruído e a substâncias tóxicas (tolueno e *white spirit*). Apenas um dos 13 pacientes avaliados através da ATL e da pesquisa dos PEATE não apresentou sinais de PA, contudo apresentou queixa de zumbido como outros seis indivíduos. Os autores sugerem a inclusão dos exames de audição e de visão, para além da entrevista clínica e testes neuropsicológicos, na bateria de diagnóstico da encefalopatia tóxica.

Dessa forma, os resultados sugerem que os solventes podem ser adversamente associados com diminuição dos limiares auditivos à ATL, bem como com uma disfunção da via auditiva central, caracterizada por uma diminuição nos processos auditivos de integração binaural; ordenação temporal e percepção de fala no ruído.

Os procedimentos ideais para avaliação da audição, bem como a periodicidade desta, ainda não estão claramente definidos com o atual conhecimento sobre o tema.

Em uma visão geral dos 46 estudos investigados é possível observar a diferença nas estratificações das exposições e das variáveis estudadas. Este fato tem dificultado a

análise do risco químico para audição e, conseqüentemente a tomada de decisão sobre limites considerados seguros.

A diversidade nos métodos para a avaliação da exposição e, por conseguinte nas caracterizações das exposições ocupacionais entre os estudos, bem como a ausência de dados completos sobre as exposições, não permitiram inferências precisas sobre a relação dose-efeito para cada agente isolado e, principalmente, para as misturas de solventes. Alguns estudos mostraram efeitos auditivos adversos nas exposições inferiores aos atuais limites de exposição recomendados internacionalmente, sobretudo quando associadas a ruído, estando este acima, dentro ou abaixo dos limites permitidos (MORATA *et al.*, 1997b; FERNANDES e MOTA, 2001; SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2001; MORATA *et al.*, 2002; KIM *et al.*, 2005; KAUFMANN *et al.*, 2005; FUENTE *et al.*, 2006; JOHNSON *et al.*, 2006; FUENTE *et al.*, 2007; RABINOWITZ *et al.*, 2008; BOTELHO *et al.*, 2009; FUENTE *et al.*, 2009; ZAMYSLOWSKA-SZMYTKE *et al.*, 2009; FUENTE *et al.*, 2011; MORATA *et al.*, 2011; METWALLY *et al.*, 2012; KAEWBOONCHOO *et al.*, 2013; FUENTE *et al.*, 2013b; FUENTE *et al.*, 2013c). Estes achados indicam que a exposição combinada poderia modificar o LOEL e o NOEL das exposições. A dificuldade em obter um histórico de exposição detalhado e/ou confiável e a existência de múltiplos fatores de confusão ou efeitos modificadores tornam a identificação do LOEL em humanos extremamente difícil.

Uma chance de 7,46 vezes maior para PA a partir da mudança nos tempos das exposições a estireno (de curta para longa) foi encontrada no estudo de Triebig *et al.* (2008). Sulkowski *et al.* (2002) encontrou correspondência íntima entre PA e redução nas amplitudes das EOA (TE e DP) com a dose cumulativa da exposição à mistura de solventes: quanto maior a dose, mais altos os limiares audiométricos, e menor a amplitude das EOA (correlação negativa). Aparente associação dose-resposta entre

dissulfeto de carbono e PA foi relatada por Chang *et al.* (2003): níveis de exposição maiores que 14,6 ppm aumentariam os efeitos da exposição a ruído sobre a audição dos trabalhadores. No estudo de Fuente *et al.* (2009), grupos de trabalhadores expostos à diferentes intensidades - mínima, moderada e máxima - de exposição à mistura de solventes apresentaram piores limiares audiométricos à medida em que expostos à intensidades maiores; com percentual por grupo de 25%, 61% e 73% de indivíduos com alterações auditivas, respectivamente.

Ressalta-se que os atuais limites de exposição ocupacional a substâncias químicas não consideram os efeitos adversos à audição na determinação dos parâmetros de exposição limites e, portanto, podem não assegurar a integridade das vias auditivas periféricas e centrais (HUGHES e HUNTING, 2013). Vários estudos mostraram que trabalhadores em baixas exposições aos agentes químicos, ainda que na ausência de ruído ou estando estes sob os limites controlados, apresentaram alterações auditivas significativas (MORATA *et al.*, 1997b; SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2001; TRIEBIG *et al.*, 2008; FUENTE *et al.*, 2009; MORATA *et al.*, 2011; FUENTE *et al.*, 2013a; FUENTE *et al.*, 2013b; FUENTE *et al.*, 2013c; KAEWBOONCHOO *et al.*, 2013) (TABELA 1).

O tempo mínimo necessário para que as exposições a solventes desencadeassem efeitos auditivos foi pouco investigado entre os estudos, e a definição da natureza do processo de dano, se agudo ou crônico, não pôde ser atingida. As poucas pesquisas com dados sobre efeitos auditivos adversos em relação ao tempo de exposição indicaram que os danos podem surgir a partir de três anos de exposições a estireno (JOHNSON *et al.*, 2006) ou a gasolina (QUEVEDO *et al.*, 2012). À exposição combinada “mistura de solventes e ruído”, a chance de PA depois de três anos de exposições variou de 1,70 (KAUFMAN *et al.*, 2005) a 1,87 (RABINOWITZ *et al.*, 2008), aumentando para 8,25

após 12 anos (KAUFMAN *et al.*, 2005). De acordo com os dados destes estudos, a latência do dano não parece depender do tipo do agente ototóxico, porém a característica da exposição referente à cronicidade aumenta a chance de desenvolver a PA.

Alguns estudos relataram a interação entre os agentes ototóxicos e a ocorrência de danos auditivos. Sliwinska-Kowalska *et al.* (2001; 2004) encontrou piores limiares auditivos entre os expostos à combinação “mistura de solventes e ruído” em relação aos expostos somente a ruído, sinalizando um efeito aditivo do solvente. Em 2003, em trabalhadores expostos a estireno e a mistura de solventes, Sliwinska-Kowalska *et al.* encontraram uma chance 3,4 vezes maior para PA entre os expostos a ruído e 5,2 vezes entre os expostos a estireno, sendo que uma chance de 10,9 foi encontrada para o grupo exposto simultaneamente a estes agentes, configurando a interação entre ruído e estireno. Neste estudo, o autor observou ainda a presença de sinergismo entre os agentes ruído, estireno e tolueno (OR=13,1). Em um estudo multicêntrico os dados confirmaram uma associação entre PA e a exposição ocupacional combinada a estireno e ruído, indicando interação estatisticamente significativa entre ruído e estireno na geração de PAO. Os autores classificam o ruído como um modificador de efeito da exposição ao estireno (MORATA *et al.*, 2011).

As limitações metodológicas nas investigações analisadas estiveram presentes desde a escolha do desenho de estudo para o desfecho esperado até a presença de possíveis vieses de informação, memória e classificação das exposições. As principais limitações encontradas além do desenho de estudo foram:

- o pequeno tamanho amostral, sobretudo nos estudos que investigaram o PAC (ÖDKVIST *et al.*, 1987; FUENTE *et al.*, 2006; FUENTE *et al.*, 2007; FUENTE *et al.*, 2009; ZAMYSŁOWSKA-SZMYTKE *et al.*, 2009; FUENTE V 2011; FUENTE *et al.*, 2013a; FUENTE *et al.*, 2013b; FUENTE *et al.*, 2013c);

- a falta de homogeneidade ou mesmo a ausência de grupos de comparação expostos isoladamente ao químico investigado ou mesmo isentos de exposição a solventes e/ou ruído (ÖDKVIST *et al.*, 1987; SALAZAR *et al.*, 1991; MORATA *et al.*, 1993; MORATA *et al.*, 1997a; FERNANDES e MOTA, 2001; CHANG *et al.*, 2003; SLIWINSKA-KOWALSKA *et al.*, 2004; DE BARBA *et al.*, 2005; KAUFMAN *et al.*, 2005; SEEBER *et al.*, 2005; CHANG *et al.*, 2006; EL-SHAZLY, 2006; FERNANDES e TIVERON DE SOUZA, 2006; SCHÄPER *et al.*, 2008; RABINOWITZ *et al.*, 2008; BOTELHO *et al.*, 2008; TRIEBIG *et al.*, 2008; FUENTE *et al.*, 2009; RATNASINGAM e IORAS, 2010; METWALLY *et al.*, 2012; QUEVEDO *et al.*, 2012; KAEWBOONCHOO *et al.*, 2013);

- a caracterização insuficiente dos níveis de exposição a solventes e/ou ruído (ÖDKVIST *et al.*, 1987; SALAZAR *et al.*, 1991; NIKLASSON *et al.*, 1998; EL-SHAZLY, 2006; FERNANDES e TIVERON DE SOUZA, 2006);

- a estratégia insuficiente de análise de dados, com ausência de procedimentos estatísticos (ÖDKVIST *et al.*, 1987; FERNANDES e TIVERON DE SOUZA, 2006; RATNASINGAM e IORAS, 2010; QUEVEDO *et al.*, 2012);

- a diversidade na definição de PA (desfecho) e o tratamento estatístico das perdas unilaterais e condutivas nem sempre explicitado.

A escolha pelo desenho transversal foi majoritária entre os estudos investigados (n=40). Muitas vezes é o único desenho de estudo viável na epidemiologia ocupacional (ALMEIDA FILHO e BARRETO, 2012) por ser considerado como o estudo de maior viabilidade (menor custo, fácil aplicabilidade e maior rapidez) e talvez por essa razão o mais presente entre os estudos analisados. Todavia não é o mais recomendado para o desfecho analisado.

O diagnóstico das doenças e agravos ocupacionais traz implícita a identificação e reconhecimento de uma relação causal com a ocupação (FERRITE e SANTANA, 2013). A verificação de hipóteses causais através de estudos transversais deve considerar a limitação deste desenho em garantir a antecedência da exposição em relação ao desfecho, portanto, medidas de associação obtidas nestes estudos, não podem ser interpretadas como equivalentes ao risco relativo (SANTANA e CUNHA, 2012).

Como ambas as variáveis foram mensuradas simultaneamente em 86,9% dos estudos, de um modo geral não houve garantia da dimensão de temporalidade, a qual sustenta todo o processo saúde/doença (Santana e Cunha, 2012). Contudo, observa-se que alguns estudos utilizaram questionários ou entrevistas com o intuito de obter informações sobre a sequência temporal entre a exposição e o desfecho, na tentativa de superar a limitação da temporalidade. Discernir a antecedência temporal dificulta a inferência causal, e nos estudos transversais a chamada “causalidade reversa” pode exercer influência direta (SANTANA e CUNHA, 2012). Entretanto, é importante ressaltar que na relação causa-efeito entre solvente-PAO não é plausível supor que o desfecho provoque alterações na exposição.

Outro aspecto metodológico não observado entre os estudos diz respeito ao planejamento do processo de amostragem, mais especificamente do tamanho e desenho amostral, bem como dos aspectos relativos à garantia da representatividade da amostra. Sabe-se que nem sempre a determinação do tamanho da amostra é uma tarefa fácil e muito menos a obtenção do número desejável de indivíduos para conferir um bom poder estatístico ao estudo. Foi observado tamanho reduzido da amostra em alguns estudos (dos 46 estudos 11 tiveram menos de 100 indivíduos avaliados), sobretudo entre os que investigaram a *performance* dos trabalhadores quanto às habilidades auditivas, sendo que nenhum dos 46 estudos analisados referiu a realização de cálculo do tamanho

amostral. A falta de um planejamento cuidadoso do processo de amostragem dos estudos gera inquietação sobre a capacidade de generalização dos dados e os torna passíveis de questionamentos, dificultando o esclarecimento definitivo do papel de cada fator de risco estudado sobre o desenvolvimento da PAO.

Em contrapartida, Rothmann *et al.* (2011) enfatizam que:

“A seleção de grupos de estudo que são representativos de populações maiores no entendimento estatístico tornará mais difícil, frequentemente, fazer inferências válidas internamente, por dificultar o controle do confundimento por fatores que variam em tais populações, torna mais difícil garantir níveis de cooperação uniformemente altos e assegurar mensurações uniformemente acuradas.

...

A representatividade frequentemente é um empecilho à execução de um estudo internamente válido, e considerações de ciências afins demonstram que ela nem sempre é necessária para a generalização válida. Assim prevenimos que a perseguição cega da representatividade geralmente leva ao desperdício de recursos preciosos dos estudos.”

As populações foram consideravelmente diversificadas em relação à caracterização da exposição. Questões de relevante interesse como a composição da mistura de solvente, bem como os níveis e tempo de exposição e a combinação a outros agentes de risco auditivo foram concernentes apenas para a restrita população estudada, e em alguns estudos mostraram-se comprometidas pela falta de informação suficiente (SASS-KORTSAK *et al.*, 1995; JOHNSON *et al.*, 2006; NIKLASSON *et al.*, 1998; CHANG *et al.*, 2003; KIM *et al.*, 2005; SCHÄPER *et al.*, 2008; RABINOWITZ *et al.*, 2008; MOHAMMADI *et al.*, 2010; FUENTE *et al.*, 2011; FUENTE *et al.*, 2013b; FUENTE *et al.*, 2013c; HUGHES *et al.*, 2013). Vieses de informação e de seleção

(oriundos do erro de medida das variáveis de estudo), bem como a falta de controle ou análise correta de fatores de confusão, comprometem a validade interna dos dados e por conseguinte limitam as suposições sobre o domínio ao qual os resultados do estudo se aplicam (ROTHMAN *et al.*, 2011).

A falta de grupos de comparação com exposição isolada ao agente químico e/ou ao ruído, ou mesmo a falta de grupos sem exposição, impossibilitam afirmar que mudanças auditivas encontradas nas exposições combinadas resultaram da exposição química, uma vez que a exposição isolada a ruído sabidamente promove um comprometimento auditivo em indivíduos expostos.

Foram observadas as seguintes estratégias de delineamento descritas por Rothman *et al.* (2011), com o objetivo de melhorar a acurácia dos estudos:

- o pareamento, para controle de confundidores como idade, gênero, tempo de emprego, e/ou nível educacional, aumentando a precisão da estimativa ajustada (MUIJISER *et al.*, 1988; SALAZAR *et al.*, 1991; DE BARBA *et al.*, 2005; EL-SHAZLY, 2006; FUENTE *et al.*, 2006; FUENTE *et al.*, 2007; TRIEBIG *et al.*, 2008; GUEST *et al.*, 2010; BESHIR *et al.*, 2011; METWALLY *et al.*, 2012; FUENTE *et al.*, 2013a; FUENTE *et al.*, 2013b; FUENTE *et al.*, 2013c);

- a randomização, que permite limitar o confundimento por fatores não mensurados de forma probabilística (MORATA *et al.*, 1993; CHANG *et al.*, 2003; RATNASINGAM e IORAS, 2010);

- e a restrição, aplicada através dos critérios de admissão, aplicada na quase totalidade dos estudos investigados.

Subjacente a essas questões metodológicas, encontra-se a multicausalidade. Várias causas são reconhecidas para um mesmo efeito, assim como um mesmo agente de risco pode desencadear diferentes desfechos. Interações podem ser identificadas entre

dois agentes de risco na presença de um terceiro fator. Sua identificação é complexa e requer a análise de hipóteses em estudos com desenho, variáveis e análises específicas (FERRITE e SANTANA, 2013).

Investigações sobre associação entre causa e efeito devem considerar fatores que podem interferir nessa relação como potenciais confundidores e modificadores de efeito. No caso da PAO, esses fatores podem advir de outras exposições ocupacionais ou extraocupacionais a agentes ototóxicos como ruído e o próprio químico; da história pregressa de saúde auditiva e geral; da ingestão de substâncias ototóxicas; do estilo de vida; do gênero e da idade do indivíduo exposto/acometido.

Segundo Ferrite e Santana (2013),

“Outro problema crucial para a obtenção de estimativas epidemiológicas é a disponibilidade de dados demográficos dos trabalhadores, os denominadores, em nível de agregação adequado para uso das variáveis descritoras encontradas para os casos de doenças e agravos. Essas variáveis são comumente a idade, o sexo, a escolaridade, o nível socioeconômico e, de particular importância, o ramo de atividade econômica e de ocupação.”

Níveis educacionais diferentes ou até mesmo tipos de atividades laborais (manuais ou com envolvimento de equipamentos tecnológicos), podem interferir no padrão de respostas obtidas a exemplo dos testes de PAC (FUENTE *et al.*, 2006).

Grande parte dos estudos investigou a ocorrência desses fatores através da aplicação de questionários ou da coleta de dados a partir de registros históricos já existentes de exposição e de saúde (n= 42). Alguns estudos não apresentaram informação sobre fatores de confusão, até mesmo para o conhecido fator ruído, ou não explicitaram a presença de confundidores na análise dos dados (ÖDKVIST *et al.*, 1987; SALAZAR *et al.*, 1991; NIKLASSON *et al.*, 1998; FERNANDES e MOTA, 2001; DE

BARBA *et al.*, 2005; PRASHER *et al.*, 2005; EL-SHAZLY, 2006; FERNANDES e TIVERON DE SOUZA, 2006; FUENTE *et al.*, 2006; FUENTE *et al.*, 2007; BOTELHO *et al.*, 2009; RATNASINGAM e IORAS, 2010; METWALLY *et al.*, 2012; QUEVEDO *et al.*, 2012).

Em 27 estudos foi observada a neutralização de variáveis de confusão. As variáveis idade (n=24) e tabagismo (n= 10), seguida do consumo de álcool (n= 6), tempo de exposição (n=5) e uso de equipamento de proteção individual auditivo (EPI) (n=5) estiveram presentes com maior frequência. Em alguns estudos as variáveis sexo, hipertensão, diabetes, trauma acústico induzido por ruído e história familiar também foram consideradas como possíveis confundidores.

De maneira geral é possível afirmar com a análise dos estudos incluídos, um crescente comprometimento dos autores em relação ao uso dos parâmetros metodológicos para a obtenção de resultados conclusivos, ainda que estes permaneçam sob a interferência de vieses e limitações muitas vezes implícitos à dinâmica dos estudos epidemiológicos ocupacionais e que, portanto, permaneçam sob a necessidade de avaliações com a máxima cautela.

Limitações do presente estudo

Todos os estudos que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão participaram da análise, exceto de um artigo não encontrado com dados suficientes para a busca nas bases de dados ou mesmo através do endereço eletrônico dos autores.

O presente estudo foi conduzido especificamente com base em artigos originais publicados em revistas indexadas em bases de dados eletrônicas de reconhecimento internacional. Não foram consultados especialistas ou resumos de congresso, bem como referências bibliográficas de estudos sobre o mesmo tópico ou pesquisadas de forma

sistemática as teses e dissertações realizadas sobre o assunto. Esta escolha pode ter induzido ao aparecimento do viés de publicação proveniente da identificação de estudos em que os resultados encontrados sejam favoráveis à associação investigada.

A definição pela limitação dos idiomas de publicação dos estudos, também pode ter conduzido a outro viés (de idioma) no delineamento do estudo. Segundo Coutinho e Rodrigues (2012), alguns artigos em outras línguas podem trazer informações importantes que contribuiriam com as conclusões gerais.

VIII. CONCLUSÃO

Dentre os artigos analisados a mistura de solventes foi o agente químico mais investigado, com valores de concentração variados, estando dentro dos limites de tolerância referênciais para a população de estudo, na maioria das investigações.

Os resultados provenientes do levantamento e análise dos estudos conduzidos em circunstâncias distintas contribuíram para a compreensão da extensão da PAO induzida quimicamente e forneceram pistas para a identificação de grupos populacionais susceptíveis.

Danos à via auditiva periférica, central e às habilidades auditivas foram observados em diferentes populações com diferentes características de exposição em relação ao tempo, duração, intensidade, composição e combinação de agentes ototóxicos no ambiente laboral.

Todavia, ainda que os estudos tenham apontado a influência dos compostos químicos no mecanismo da PAO, estes não obtiveram sucesso em demonstrar precisamente uma correlação entre os níveis de exposição a solventes e o risco ou probabilidade de PAO. Os dados produzidos com relação a dose-resposta ou dose-efeito

associada ao aumento do risco da PA, bem como sobre a duração e os níveis de exposição necessários para o aparecimento de sinais e sintomas, e a determinação dos procedimentos mais acurados de investigação destes apresentaram-se contraditórios ou ainda insuficientes para que algumas hipóteses sejam amplamente aceitas.

Baseado no crescente aumento de interesse sobre os efeitos auditivos decorrentes da exposição ocupacional a solventes, bem como nos achados encontrados a partir da análise dos estudos, sugerimos que sejam realizadas investigações mais amplas, com observância ao rigor metodológico, para:

- a determinação dos efeitos interativos, identificando o envolvimento de cada fator de risco nos casos de exposição combinada a agentes físicos e químicos, considerando, sobretudo as diferenças na composição e nas concentrações das misturas de solventes encontradas nas atividades laborais;

- um conhecimento minucioso sobre sinais e sintomas a fim de estabelecer os valores limites das exposições seguras para cada agente químico;

- uma revisão da metodologia tradicional de avaliação das PAO, no intuito de confirmar a adequação das práticas correntes e o desenvolvimento de um protocolo padrão de procedimentos acurados para avaliação das funções auditiva na população quimicamente exposta.

Ainda que alguns questionamentos sobre os mecanismos subjacentes dos efeitos dos solventes no sistema auditivo não estejam precisamente esclarecidos, deve-se pensar na prudência como forma de evitar o dano à saúde, mesmo que não se disponha de evidências suficientes sobre o risco. As informações atualmente disponíveis levantam inquietações a respeito da diversidade das exposições químicas e das combinações entre os agentes ototóxicos presentes no ambiente laboral, e podem subsidiar uma tomada de

decisão, planejamento e definição de prioridades, ou mesmo a avaliação de políticas e programas de saúde.

A conduta mais conservadora e segura no âmbito da saúde auditiva do trabalhador seria assumir que solventes orgânicos parecem ter efeitos ototóxicos em humanos, ainda que em intensidades baixas, e dessa forma incluir ambientes de trabalho e trabalhadores expostos quimicamente, com ou sem a presença do ruído, nas propostas regulatórias de controle sanitário e epidemiológico. As exposições químicas presentes nos processos produtivos devem ser identificadas, mapeadas e monitoradas, como parte dos esforços para prevenir a PAO, sobretudo promovendo a inclusão os trabalhadores nos PCA, com avaliações auditivas periódicas.

IX. SUMMARY

HEARING LOSS ASSOCIATED WITH ORGANIC SOLVENT EXPOSURE: A SYSTEMATIC REVIEW.

Introduction: Occupational hearing loss (PAO) has been universally acknowledged in which its direct determinant is the exposure to noise at high sound pressure levels. However, accumulating evidence suggest different occupational groups with potentially otoneurotoxic chemical exposures, either in its isolated form or combined with noise exposure. **Objective:** This study presents an overview of the scientific papers in indexed journals from electronic databases, on the presence of organic solvents in different work processes associated with occupational hearing damage of peripheral and / or central character. **Methods:** Systematic review of the literature, from electronic databases query (MEDLINE, Scopus, Web of Science, Science Direct, CINAHL, LILACS and SciELO), considering original articles indexed until 2013. **Overall result:** Of the 838 documents found, 46 original studies were included in the study, 38 cross-sectional (82.6%), five historical cohort (10.9%) and three case-control (6.5%). Studies indicate that exposure to styrene solvents, toluene, xylene, carbon disulfide and exposure to solvent mixture are risk factors for PAO, especially when associated with exposure to noise. Levels of exposure to agents were varied, as well as the composition of the mixtures, methods of evaluation and classification of the outcome. Studies have suggested damage over a wide cochlea and the central auditory pathways and / or the central auditory processing skills. **Conclusion:** The results of the studies confirm the otoneurototoxic action of organic solvents, contributing to the understanding of the extent of chemically induced PAO. However, data on dose-response effect and safe levels of occupational exposure are not yet available. The chemical exposures present in the production processes must be identified, mapped and monitored as part of efforts to

prevent PAO, especially promoting the inclusion workers in Hearing Conservation Programs.

Keywords: 1. Hearing Loss; 2. organic solvents; 3. Occupational exposure; 4. Systematic review.

X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBATE, C.; GIORGIANNI, C.; MUNAO, F.; BRECCIAROLI, R. Neurotoxicity induced by exposure to toluene. An electrophysiologic study. **Int Arch Occup Environ Health**; v.64.n.6, p.389-92, 1993.

ALMEIDA FILHO, N.; BARRETO, M.L. Desenhos de pesquisa em epidemiologia. In: Epidemiologia & Saúde. Fundamentos, métodos e aplicações. ALMEIDA FILHO, N.; BARRETO, M.L. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, cap. 14. p. 165-74, 2012.

ATTIAS, J.; HOROVITZ, Gil; EL-HATIB, N.; NAGERIS, Benny. Detection and clinical diagnosis of noise-induced hearing loss by otoacoustic emissions. **Noise and Health**. v.3, n.12, p.19-31, aug, 2001.

AZEVEDO, P. Efeito de produtos químicos e ruído na gênese de perda auditiva ocupacional. [dissertação] Escola Nacional de Saúde Pública Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, 2004

AZEVEDO, M.F. Emissões otoacústicas. In: FIGUEIREDO, M. S. Emissões Otoacústicas e BERA. São José dos Campos. Pulso, p. 35-75, 2003.

BARAN, J.A.; MUSIEK, F.E. Avaliação comportamental do sistema nervoso central. In: Perspectivas atuais em avaliação auditiva. MUSIEK, F.E.; RINTELMAN, W.F. Barueri. Manole, cap.13, p. 371-409, 2001.

BAZILIO, M. M.M. Avaliação do Processamento Auditivo Temporal (ordenação e resolução temporal) em trabalhadores rurais expostos a agrotóxicos em Campos, Estado do Rio de Janeiro. [dissertação] Programa de Pós- Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2010.

BERANGER, O.; SUZUMURA, E.A.; BUEHLER, A.M.; OLIVEIRA, J.B. Como avaliar criticamente revisões sistemática e metanálise? **Rev. Bras. de Terapia Intensiva**, vol. 19 n.14 out-dez, 2007.

BERGSTRÖM, B., NYSTRÖM, B. Development or hearing loss during long-term exposure to occupational noise. A 20-year follow-up study. **Scand Audiol**, v. 15, p. 227-34, 1986.

BERNARDI, A.P. Exposição ocupacional a ruído e solventes e alterações auditivas periféricas e centrais. [Tese] Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

BERTONCELLO, Lígia. Efeitos da exposição ocupacional a solventes orgânicos, no sistema auditivo. **Revista CEFAC**, Porto alegre: 1999. [monografia]. Disponível em: <http://www.cefac.br/library/teses/0a5977636e419be3ba93e8ee8400ee72.pdf>.

BESHIR, S.; ELSEROUGY, S. M.; AMER, N. M. Ototoxic and Ototraumatic Effects of Organic Solvents and Occupational Noise in Ceramic Workers. **Aust J of Basic and Applied Science**. v. 5, n. 12, p. 21-28, 2011.

BOTELHO, C.T.; LOPES PAZ, A.P.M.; 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, p. 51-7, 2009.

BRASIL. Ministério da Previdência e Assistência Social. Decreto nº 3.048 de 12/05/1999 – Aprova o Regulamento da Previdência Social e dá outras providências. Brasília, 1999.

_____. Ministério da Saúde. Doenças relacionadas ao trabalho. Manual de Procedimentos para Serviços de Saúde. Série A, Normas e Manuais Técnico; n. 114. Brasília, 2001.

_____. Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria nº 24, de 29 de dezembro de 1994. Aprova o texto da Norma Regulamentadora nº 7 – Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional. Brasília, 1994.

_____. Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria nº 19. de 08 de abril de 1998. Diretrizes e parâmetros mínimos para o acompanhamento da audição em trabalhadores expostos a níveis de pressão sonora elevados. Brasília, 1998.

BRUCKNER, J.V.; ANAND, S.S.; WARREN, D.A. Efeitos tóxico dos solventes e vapores. In: Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull / KLASSEN, C.D.; WATKINS III, J.B. 2. ed., Porto Alegre. Artmed, cap 24, p. 337-46, 2012.

CAMARINHA, C.R.; FROTA, S.M.M.C.; PACHECO-FERREIRA, H.; LIMA, M.A.M.T. Avaliação do processamento auditivo temporal em trabalhadores rurais expostos a agrotóxicos organofosforados. **J Soc Bras Fonoaudiol.** v.23, n.2, p.102-6, 2011.

CAMPO, P.; MAGUIN, K. Solvent-induced hearing loss: mechanisms and prevention strategy. **Int. Journal of Occupational Medicine and Environmental Health.** v. 20, n. 3, p. 265 –70, 2007

CHANG, S-J.; SHIH, T.S.; CHOUU, T-C.; CHEN, C-J.; CHANG, H-Y. SUNG. F-C. Hearing loss in workers exposed to carbon disulfide and noise. **Environ Health Perspec.**, v. 111, n. 13, p. 1620-24, 2003.

CHANG, S.-J. et al. Hearing Loss in Workers Exposed to Toluene and Noise. **Environmental Health Perspectives**, v. 114, n. 8, p. 1283–1286, 26 abr. 2006.

COSTA, E.A.; MORATA, T.C.; KITAMURA, S. Patologia do ouvido relacionadas com o trabalho. In: MENDES, R. Patologia do Trabalho. São Paulo. Atheneu, p. 1254-82, 2005.

CROFTON, K.M.; LASSITER, T.L.; REBERT, C.S. Solvent-induced ototoxicity in rats: an atypical selective mid-frequency hearing deficit. **Hear Res** v.80,p.25–30, 1994.

DE BARBA, MC.; JURKIEWICZ, A.L.; ZEIGELBOIM, B.S.; OLIVEIRA, L.A.; POMPERMAYER, B. Audiometric findings in petrochemical workers exposed to noise and chemical agents. **Noise Health**, v. 7, p. 7-11, 2005.

DIRECTIVA 2003/10/CE. Guia indicativo de boas práticas para a aplicação da Directiva 2003/10/CE “Ruído no Trabalho”. Parlamento Europeu, dez 2007.
<http://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=148&langId=en>

DUTRA, M. D. S. Avaliação do Processamento Auditivo Central em Adolescentes Expostos ao mercúrio metálico. [dissertação]: Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro/IESC., 2008.

EATON, D.L.; GILBERT, S.G.. Princípios de Toxicologia. In: Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull. KLASSEN, C.D.; WATKINS III, J.B. 2. ed., Porto Alegre. Artmed, cap 2, p. 5-17, 2012.

EGGER, M.; SHNEIDER, M.; DAVEY SMITH, G. Meta-analysis spurius precision? Meta-analysis of observation studies. *British Medical Journal*, 316:140-144. 1998 *apud* COUTINHO, E.S.F; RODRIGUES, L.C. Metanálise de estudos epidemiológicos observacionais e de intervenção. In: *Epidemiologia & Saúde. Fundamentos, métodos e aplicações*. ALMEIDA FILHO, N.; BARRETO, M.L.. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, cap 27. p. 307-18, 2012.

EL-SHAZLY, A. "Toxic solvents in car paints increase the risk of hearing loss associated with occupational exposure to moderate noise intensity." **B-ENT.**; (1):1-5. 2006.

EU-OSHA - EUROPEAN AGENCY FOR SAFETY AND HEALTH AT WORK. Combined exposure to noise and ototoxic substances. Office for Official Publications of the European Communities, 2009. Disponível em: <http://europa.eu>.

FAUSTMAN, E.M.; OMENN, G.S. Avaliação do risco. In: Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull. KLASSEN, C.D.; WATKINS III, J.B. 2. ed., Porto Alegre. Artmed, cap 4, p. 47-55, 2012.

FERRITE, S.; SANTANA, V. Joint effects of smoking, noise exposure and age on hearing loss. **Occup Med.**; v.55, n.1, p.48-53, 2005.

FIORINI, A.C. O uso do registro de emissões otoacústicas como instrumento de vigilância epidemiológica de alterações auditivas em trabalhadores expostos a ruído. [Tese] Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2000.

FORSTER, L.M.; TANNHAUSER, M.; TANNHAUSER, S.L. Toxicologia do tolueno: aspectos relacionados ao abuso. **Rev. Saúde Pública**, v.28,n.2, p.167-72, 1994.

FERNANDES, B.J.; MOTA, H.B. Estudo dos limiares de audibilidade nas altas frequências em trabalhadores expostos a ruído e solventes. **Pró-Fono**, v.13, n.1, 2001.

FERNANDES, T.; TIVERON DE SOUZA, M. Efeitos auditivos em trabalhadores expostos a ruído e produtos químicos. **Rev. CEFAC**, v.8, n.2, p. 235-9, abr-jun 2006.

FUENTE, A.; MC PHERSON, B. "Organic solvents and hearing loss: the challenge for audiology. **Int J Audiol.**, v. 45, p. 367-81, 2006.

FUENTE, A.; MCPHERSON, B. Central auditory processing effects induced by solvent exposure. **International journal of occupational medicine and environmental health**, v. 20, n. 3, p. 271-9, jan. 2007.

FUENTE, A. et al. Peripheral and central auditory dysfunction induced by occupational exposure to organic solvents. **Journal of occupational and environmental medicine /**

American College of Occupational and Environmental Medicine, v. 51, n. 10, p. 1202–11, out. 2009.

FUENTE, A.; MCPHERSON, B.; HICKSON, L. Central auditory dysfunction associated with exposure to a mixture of solvents. **International journal of audiology**, v. 50, n. 12, p. 857–65, dez. 2011.

FUENTE, A.; MCPHERSON, B.; HORMAZABAL, X. Self-reported hearing performance in workers exposed to solvents. **Rev. Saúde Pública**, v. 47, n. 1, p. 86–93, 2013c.

FUENTE, A.; MCPHERSON, B.; HICKSON, L. Auditory dysfunction associated with solvent exposure. **BMC public health**, v. 13, n. 1, p. 39, jan. 2013b.

FUENTE, A.; MCPHERSON, B.; HOOD, L. J. Hearing loss associated with xylene exposure in a laboratory worker. **Journal of the American Academy of Audiology**, v. 23, n. 10, p. 824–30, 2012.

FUENTE, A.; MCPHERSON, B.; CARDEMIL, F. Xylene-induced auditory dysfunction in humans. **Ear and hearing**, v. 34, n. 5, p. 651–60, set. 2013a.

GREGUS, Z. Mecanismos de toxicidade. In: Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull. KLASSEN, C.D.; WATKINS III, J.B. 2. ed., Porto Alegre, Rc. Artmed. cap 3, p. 21-44, 2012.

GUEST, M. et al. Hearing Impairment in F-111 Maintenance Workers: the Study of Health Outcomes in Aircraft Maintenance Personnel (SHOAMP). **General Health and Medical Study**, May, 2010.

GUEVARA, H.; LUGO, F.; CARDOZO R.; SÁNCHEZ, C.; RIVERO, E. Exposición a ruído, solventes orgânicos y capacidade auditiva de trabajadores de uma empresa papelera. **Informe Medico**, 2008.

HOET, P., LISON, D. Ototoxicity of Toluene and Styrene: State of Current Knowledge. **Critical Reviews in Toxicology**, v.38,p.127–70, 2008.

HUGHES, H.;HUNTING, K.L. Evaluation of the effects of exposure to organic solvents and hazardous noise among US Air Force Reserve personnel. **Noise Health**, v.15, n. 67, p. 379-87, 2013.

JACOBSEN, P.; HEIN, H.O.; SUADICANI, P.; PARVING, A.; GYNTELBERG, F. Mixed solvent exposure and hearing impairment: an epidemiological study of 3284 men. The Copenhagen male study. **Occup. Med.**, v.43, p. 180-4, 1993.

JOHNSON, A.C.; NYLEN, P.; BORG, E.; HOGLUND, G. Sequence of exposure to noise and toluene can determine loss of auditory sensitivity in the rat. **Acta Otolaryngol**, v.109,p.34-40.,1990.

JOHNSON, A.C.; MORATA, T.C.; LINDBLAD, A.C.; NYLEN, P.R.; SVENSSON E.B.; KRIEG,E.; AKSENTIJEVIC, A.; PRASHER, D. Audiological findings in

workers exposed to styrene alone or in concert with noise. **Noise Health**, v. 8, n. 30, p. 45-57, 2006.

JOHNSON, C.; MORATA, T.C. Occupational exposure to chemicals and hearing impairment. In: The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. v.44. n.4, 2010.

KAEWBOONCHOO, O. et al. Hearing Loss in Thai Naval Officers of Coastal Patrol Crafts. **Asia-Pacific journal of public health / Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health**, v.27, nov. 2013.

KAUFMAN, L.R.; LEMASTERS, G.K.; OLSEN, D.M.; SUCCOP, P. Effects of Concurrent Noise and Jet Fuel Exposure on Hearing Loss. **Journal of Occupational & Environmental Medicine**; v.47,n.03,p. 212-18, 2005.

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, n. 3, p. 567–73, jul. 2005.

LARINI, L.; SALGADO, P.E.T. Compostos voláteis. In: Toxicologia LARINI, L.; SALGADO, P.E.T. 3. ed., São Paulo. Manole, cap 4, p. 88-119, 1997.

LATAYE, R.; CAMPO, P. Combined Effects of a Simultaneous Exposure to Noise and Toluene on Hearing Function. **Neurotoxicology and Teratology**, v.19, n.5, p. 373-82. 1997.

LATAYE, R.; CAMPO, P.; LOUQUET, G. Combined effects of noise and styrene exposure on hearing function in the rat. **Hearing Research**, v.139,p. 86-96, 2000.

MAGUIN, K., CAMPO, P., PARIETTI-WINKLER, C. Toluene can perturb the neuronal voltage-dependent Ca²⁺ channels involved in the middle-ear reflex. **Toxicol Sci.**, v.107, p.:473-81

MAKITIE, A.A.; PIRLOVA, U.; PYYKK, I.; SAKAKIBARA, H.; RIIHIMOKI, V.; YLIKOSKI, J. The ototoxic interaction of strene and noise. **Hear Res.**, v. 179, p.9-20, 2003.

METWALLY, F. M. et al. Effect of combined occupational exposure to noise and organic solvents on hearing. **Toxicology and industrial health**, v. 28, n. 10, p. 901–7, nov. 2012.

MOHAMMADI, S.; LABBAFINEJAD, Y.; ATTARCHI, M. Combined effects of ototoxic solvents and noise on hearing in automobile plant workers in Iran. **Arhiv za higijenu rada i toksikologiju**, v. 61, n. 3, p. 267–74, set. 2010.

MOMENSOHN-SANTOS, T.M.;BRANCO-BARREIRO, F.C.A. Avaliação e intervenção fonoaudiológica no transtorno do processamento auditivo. In: Tratado de Fonoaudiologia. FERREIRA, L.P.; BEFI-LOPES, D.M.; LIMONGI, S.C.O. São Paulo. Roca, cap.43, p. 553-68, 2004.

- MORATA, T.C.; DUNN, D.E.; KRETSHMER, L.K.; LEMASTERS, G.K.; KEITH, R.W. Effects of occupational exposure to organic solvents and noise on hearing. **Scandinavian Journal of Work, Environment & Health**, v. 19, n. 4, p. 245–254, ago. 1993.
- MORATA, T.C.; LITTLE, M.B. Suggested guidelines for studying the combined effects of occupational exposure to noise and chemicals on hearing. **Noise and Health**; v.4,n.14, p. 73-87, 2002.
- MORATA, T. C.; DUNN, D. E.; SIEBER, W. K. Occupational exposure to noise and ototoxic organic solvents. **Archives of environmental health**, v. 49, n. 5, p. 359–65, 1994.
- MORATA, T.C.; LEMASTERS, G.K. Epidemiologic considerations in the evaluation of occupational hearing loss. **Occup Med.**; v.10,p.641-56, 1995.
- MORATA, T. et al. Toluene-induced hearing loss among rotogravure printing workers. **Scandinavian Journal of Work, Environment & Health**, v. 23, n. 4, p. 289–298, ago. 1997a.
- MORATA, T.C.; ENGEL, T.; DURAO, A.; COSTA, T.R.; KRIEG, E.F. et al. Hearing loss from combined exposures among petroleum refinery workers. **Scand Audiol.**; v.26, n.3, p.141-49, 1997b.
- MORATA, T.C.; DUNN, D.E.; SIEBER, W.K. Perda auditiva ocupacional a agentes ototóxicos. In: NUDELMAN, A.; COSTA, E.A.; SELIGMAN J.; IBANEZ, R.N. PAIR-perda auditiva induzida por ruído. Porto Alegre. Baggagem, p.189-201, 1997c.
- MORATA, T.C. Chemical exposure as a risk factor for hearing loss. **J Occup Environ Med.**; v. 45, n.7,p. 676-82, 2003.
- MORATA, T.C.; LACERDA, A.B.M. Saúde auditiva. In: Multidisciplinaridade na Otoneurologia. ZEIGELBOIM, B.S.; JURKIEWICZ, A.L. Ed. Roca. São Paulo, SP. 2013, cap.16, p. 386-9, 2009.
- MORIOKA, I.; KURODA, M.; MIYASHITA, K.; TAKEDA, S. Evaluation of organic solvent ototoxicity by the upper limit of hearing. **Archives of environmental health**, v. 54, n. 5, p. 341–6, 1999.
- MORIOKA, I.; MIYAI, N.; YAMAMOTO, H.; MIYASHITA, K. Evaluation of combined effect of organic solvents and noise by the upper limit of hearing. **Industrial health**, v. 38, n. 2, p. 252–7, abr. 2000.
- MORIOKA, I. et al. Evaluation of combined effect of organic solvents and noise by the upper limit of hearing. **Industrial health**, v. 38, n. 2, p. 252–7, abr. 2000.
- MORATA, T.C.; JOHNSON, A.C.; NYLEN, P.; SVENSSON, E.B.; CHENG, J. et al. Audiometric findings in workers exposed to low levels of styrene and noise. **J Occup Environ Med.**; v. 44, n.9, p.806-14, 2002.

- MUIJSER, H.; HOOGENDIJK, E. M. G.; HOOISMA, J. The effects of occupational exposure to styrene on high-frequency hearing thresholds. **Toxicology**, v. 49, p. 331–340, 1988.
- NELSON, D.I.; NELSON R.Y.; CONCHA-BARRIENTOS, M.; FINGERHUT, M. The global burden of occupational noise-induced hearing loss. **Am J Ind Med.**, v. 48, n. 6, p. 446-58, 2005.
- NIKLASSON, M. et al. Audiological disturbances caused by long-term exposure to industrial solvents. Relation to the diagnosis of toxic encephalopathy. **Scandinavian audiology**, v. 27, n. 3, p. 131–6, jan. 1998.
- PEREIRA, L.D.L. Avaliação do processamento auditivo central. In: Tratado de Fonoaudiologia. LOPES-FILHO, O. Ribeirão Preto. Tecmedd, cap.5, p. 111-30, 2005.
- PEREIRA, L.D.; SCHOCHAT, E. Testes auditivos comportamentais para avaliação do processamento auditivo central. Barueri. Pró Fono, p. 1-21, 2011.
- PRASHER, D.; MORATA; T.; CAMPO, P.; FETCHER, L.; JOHNSON, A-C. et al. “Noise Chem: An European Commission research project on the effects of exposure to noise and industrial chemicals on hearing and balance. **Noise Health**, v.14,n.4, p.41-48, 2002.
- ÖDKVIST, L.M.; ARLINGER, S.D.; EDLING, C.; LARSBY, B.; BERGHOLTZ, L.M. Audiological and vestibulo-oculomotor findings in workers exposed to solvents and jet fuel. **Scan. Audiol.**, v,16, p. 75-81, 1987.
- PRASHER, D. et al. Effect of exposure to a mixture of solvents and noise on hearing and balance in aircraft maintenance workers. **Noise health**, v. 7, n. 29, p. 31–9, 2005.
- PRYOR, G.T.; REBERT, C.S., HOWD, R.A. Hearing loss in rats caused by inhalation of mixed xylenes and styrene. **J Appl Toxicol**, v.7, p. 55–61, 1987.
- QUEVEDO, L. D. S. et al. Auditory brainstem response in gas station attendants. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 78, n. 6, p. 63–68, 2012.
- RABINOWITZ, P. M. et al. Organic solvent exposure and hearing loss in a cohort of aluminium workers. **Occupational and environmental medicine**, v. 65, n. 4, p. 230–5, abr. 2008
- RATNASINGAM,J.; IORAS, F. The safety and health of workers in the Malaysian wooden furniture industry: an assessment of noise and chemical solvents exposure. **J. Applied Sci.**, v.10, n.7, p590-94, 2010.
- ROTHMAN, K.J.; GREENLAND, S.; LASH, T.L. Medidas de efeito e medidas de associação. In: Epidemiologia moderna. ROTHMAN, K.J.; GREENLAND, S.; LASH, T.L. 3.ed. Porto Alegre. Artmed, cap. 4, p. 67-88, 2011.
- ROTHMAN, K.J.; GREENLAND, S.; LASH, T.L. Validade em estudos epidemiológicos. In: Epidemiologia moderna. ROTHMAN, K.J.; GREENLAND, S.; LASH, T.L. 3.ed. Porto Alegre. Artmed, cap. 9, p. 156-178, 2011.

SALAZAR, A.M.; VIADA, J.; GONZALEZ, G.; CALVO, M. Comparacion de umbrales audiométricos entre trabajadores expuestos a ruído y a solventes. Ver. Otorino cir cabeza y cuello, n.51, p. 109-114, 1991.

SANTANA, V.S.; CUNHA, S. Estudos transversais. In: Epidemiologia & Saúde. Fundamentos, métodos e aplicações. ALMEIDA FILHO, N.; BARRETO, M.L. Ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, RJ. 2012. cap 16. p. 186-193

SANTANA, V.S.; FERRITE, S. Vigilância epidemiológica em saúde do trabalhador. IN: Vigilância em saúde do trabalhador no sistema único de saúde. CORRÊA, M.J.M.; PINHEIRO, T.M.M.; MERLO, A.R.C. Belo Horizonte. Coopmed, cap 5. p. 99-123, 2013.

SANTOS, T. M. M, DIAS, A. M. N; ASSAYAG, F. H. M. Processamento auditivo. In: Santos, Russo. Prática da Audiologia Clínica. 6.ed, São Paulo. Cortez, 2007.

SASS-KORTSAK, A. M.; COREY, P. N.; ROBERTSON, J. M. An Investigation of the Association and Hearing Loss between Exposure to Styrene. **AEP**, v. 5, n. 1, p. 15-24, jan 1995.

SCHÄPER, M.; DEMES, P.; ZUPANIC, M; BLASZKEWICZ, M.; SEEBER, A. Occupational toluene exposure and auditory function: results from a follow-up study. **Ann. Occup. Hyg.**, v. 47, n. 6, p. 493-502, 2003.

SCHÄPER, M.; SEEBER, A.; VAN THRIEL, C. The effects of toluene plus noise on hearing thresholds: an evaluation based on repeated measurements in the German printing industry. **International journal of occupational medicine and environmental health**, v. 21, n. 3, p. 191–200, jan. 2008

SEEBER, A. et al. Changes of neurobehavioral and sensory functions due to toluene exposure below 50ppm? **Environmental toxicology and pharmacology**, v. 19, n. 3, p. 635–43, maio 2005.

SHINN, J.B. Temporal processing: the basics. *Hear j.* [s.l.], v. 56, n.7, p.52, 2003 *apud* PEREIRA, L.D.; SCHOCHAT, E. Testes auditivos comportamentais para avaliação do processamento auditivo central. Barueri. Pró Fono, p. 1-21, 2011.

SLIWINSKA-KOWALSKA, M. et al. Hearing loss among workers exposed to moderate concentrations of solvents. **Scandinavian Journal of Work, Environment & Health**, v. 27, n. 5, p. 335–342, out. 2001

SLIWINSKA-KOWALSKA, M.; ZAMYSLOWSKA-SZMYTKE, E.; SZYMCZAK, W.; KOTYLO, P.; FISZER, M. et al. Ototoxic effects of occupational exposure to styrene and co-exposure to styrene and noise. **J Occup Environ Med.**, v.45,p.15-24, 2003.

SLIWINSKA-KOWALSKA, M. et al. Effects of coexposure to noise and mixture of organic solvents on hearing in dockyard workers. **Journal of occupational and**

environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine, v. 46, n. 1, p. 30–8, jan. 2004.

SLIWINSKA-KOWALSKA, M. et al. Exacerbation of noise-induced hearing loss by co-exposure to workplace chemicals. **Environmental toxicology and pharmacology**, v. 19, n. 3, p. 547–53, maio 2005.

SORENSEN, A.M.; SHAPIRO, A.U.C.; LUND, S.P.; ROSEMBERG, T.; LYKKE, J. Toxic encephalopathy and noise-induced hearing loss. **Noise Health**, v. 8, n. 33, p. 139–46, 2006.

SUŁKOWSKI, W. J. et al. Effects of occupational exposure to a mixture of solvents on the inner ear: a field study. **International journal of occupational medicine and environmental health**, v. 15, n. 3, p. 247–56, jan. 2002.

TRIEBIG, G.; BRUCKNER, T.; SEEBER, A. Occupational styrene exposure and hearing loss: a cohort study with repeated measurements. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, v. 82, n. 4, p. 463–480, 2 set. 2008.

THOMPSON, S.G. Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated. In: EGGER, M.; DAVEY SMITH, G.; ALTMAN, D.G. (ed.) *Systematic reviews in medical care: meta-analysis I context*. London, BMJ Publishing, p. 157–75, 2001. *apud* COUTINHO, E.S.F; RODRIGUES, L.C. Metanálise de estudos epidemiológicos observacionais e de intervenção. In: *Epidemiologia & Saúde. Fundamentos, métodos e aplicações*. ALMEIDA FILHO, N.; BARRETO, M.L. Rio de Janeiro. Ed. Guanabara Koogan., cap 27. p. 307–318, 2012.

VYSKOCIL, A et al. Ototoxicity of trichloroethylene in concentrations relevant for the working environment. **Human & experimental toxicology**, v. 27, n. 3, p. 195–200, mar. 2008.

VYSKOCIL, A.; TRUCHON, G.; LEROUX, T.; LEMAY, F.; GENDRON, M. et al. “A weight of evidence approach for the assessment of the ototoxic potential of industrial chemicals.” **Toxicology and Industrial Health**, v.28, n.9, p. 796–819, 2012.

ZAMYSŁOWSKA-SZMYTKE, E. et al. Temporal processing disorder associated with styrene exposure. **Audiology & neuro-otology**, v. 14, n. 5, p. 296–302, jan. 2009.

ZEIGELBOIM, B.S.; FUKUDA, Y.; IORIO, M.C. Audiometria de alta frequência. **Acta Awho**, v.15,n.3, p.155-8, 1996.

WANG, C-Y.; HUANG, C-T.; HSIEH, Y-Z. Determination of metabolites of benzene, toluene, ethylbenzene, and xylene by b-cyclodextrin modified capillary electrophoresis. **J. Sep. Sci.**, v.26, p. 69–74, 2003.

WHO. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. GLOBAL HEALTH RISKS, 2009. <http://www.who.int/ipcs/assessment/en/>)

XI. ANEXOS

1. Quadros

Quadro 1. Número de documentos identificados e número de artigos incluídos no estudo, de acordo com a base de dados.

Documentos	Medline		Scopus		Web of Science		Science Direct		Lilacs		CINAHL		SciELO	
	Total	Selecionados	Total	Selecionados	Total	Selecionados	Total	Selecionados	Total	Selecionados	Total	Selecionados	Total	Selecionados
	57	25	155	40	116	31	476	4	15	5	19	6	0	0
Artigos incluídos	23		16		6		1		3		1		0	

Quadro 2: Limites de exposição ocupacional em ppm (mg/m³) diferentes países para estireno, tolueno, xileno e dissulfeto de carbono.

Solvente	DK	Finlândia	Suíça	Alemanha	UK	EU	OSHA	NIOSH	ACGIH
Estireno									
TWA-8h	-	20(109)	20(90)	20(86)	100(430)	-	100(426)	50(215)	20(86)
Tolueno									
TWA-8h	25(94)	25(81)	50(200)	50(190)	50(191)	50(192)	200(754)	100(375)	20(75)
Xileno									
TWA-8h	25(109)	50(220)	50(200)	50(200)	50(220)	50(221)	100(435)	100(435)	100(435)
Dissulfeto de Carbono									
TWA-8h	5(15)	5(16)	5(16)	5(16)	10(32)		20(62)	1(3)	1(3)

*DK= Dinamarca. UK=United Kingdom. EU= European Union. OSHA= Occupational Safety and Health Administration. NIOSH = National Institute of Safety and Health. ACGIH=merican

Conference of Governmental Industrial Hygienists.TWA= time-weighted average (8 horas ou para NIOSH acima de 10 horas por dia).

Fonte: JOHNSON e MORATA, 2010.

2. Artigo

PERDA AUDITIVA ASSOCIADA À EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL A SOLVENTES ORGÂNICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Lucienne Rezende Mont'Alverne¹

Ana Paula Corona²

Marco Antônio Vasconcelos Rêgo³

Programa de Pós-Graduação em Saúde, Ambiente e Trabalho

Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil¹

Departamento de Fonoaudiologia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil²

Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil³

Faculdade de Medicina da Bahia

Lucienne Rezende Mont'Alverne

Largo Terreiro de Jesus, s/n

Centro Histórico, Salvador, Bahia

CEP: 40.026-010

Tel/fax number: +55 71 3283-5573

Address email to: lrrezende@ufba.br

CEP: 40.150-050

PERDA AUDITIVA ASSOCIADA À EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL A SOLVENTES ORGÂNICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

Introdução: Evidências acumuladas apontam os produtos químicos como agentes potencialmente otoneurotóxicos, todavia, ainda não há consenso quanto às características das exposições e à ototoxicidade das diversas substâncias químicas presentes em ambientes laborais. **Objetivo:** Revisar a evidência científica disponível sobre os danos auditivos associados à exposição laboral a solventes orgânicos. **Método:** Revisão sistemática da literatura, a partir da consulta a bases de dados eletrônicos, considerando artigos originais, indexados até 2013. **Resultados:** Trinta e um estudos foram incluídos na revisão sistemática. **Conclusão:** Os estudos confirmaram a exposição a determinados solventes como fator de risco para perda auditiva ocupacional, sobretudo na presença do ruído. Foram utilizados métodos variados de avaliação e classificação do defeito coclear e/ou central, que contribuíram para a compreensão da extensão da perda auditiva induzida quimicamente, bem como com a identificação dos grupos populacionais susceptíveis. Contudo, dados sobre procedimentos diagnósticos adequados, níveis seguros e efeito dose-resposta da exposição química ainda não foram totalmente elucidados.

Palavras chaves: Perda auditiva; 2. Solventes orgânicos; 3. Exposição ocupacional; 4. Revisão sistemática.

HEARING LOSS ASSOCIATED WITH ORGANIC SOLVENT EXPOSURE: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Introduction: Accumulated evidence indicate chemicals as potentially otoneurotoxic agents, however, there is no consensus as to the characteristics of the exposures and the ototoxicity of different chemicals present in industrial environments. **Objective:** To review the available scientific evidence on the hearing impairment associated with occupational exposure to organic solvents. **Method:** A systematic review of the literature, through query on electronic databases, considering only original articles, indexed until 2013. **Results:** Thirty-one studies were included in the systematic review. **Conclusions:** Studies have confirmed exposure to certain solvents as a risk factor for occupational hearing loss, especially in the presence of noise. Various assessment and classification methods were used regarding the cochlear hearing impairment and / or central, contributing to the understanding of the extent of chemically induced hearing loss as well as to the identification of populations at risk. However, data on appropriate diagnostic procedures, safe levels of chemical exposure and dose-response effect have not yet been fully elucidated.

Keywords: 1. Hearing Loss; 2. Organic solvents; 3. Occupational exposure; 4. Systematic review.

Introdução

Embora presente em diversos processos produtivos, o ruído não é o único determinante da perda auditiva relacionada ao trabalho. Atualmente as evidências apontam diferentes exposições laborais potencialmente otoneurotóxicas, entre elas a exposição a agentes químicos; seja de forma isolada ou em combinação ao ruído (MORATA; LACERDA, 2013; JOHNSON; MORATA, 2010). Os produtos químicos são considerados substâncias ototóxicas exógenas, passíveis de induzir à hipoacusia ototóxica (BRASIL 2001), em trabalhadores de variados seguimentos ocupacionais.

A inexistência de dados precisos sobre a toxicidade dos agentes químicos rotineiramente utilizados ou recentemente disseminados pela indústria, em suas inúmeras possíveis combinações, bem como o desconhecimento dos efeitos crônicos sobre a audição, decorrentes da exposição a baixas doses, representam um desafio para os profissionais envolvidos na prevenção da perda auditiva ocupacional (PAO) (AZEVEDO, 2004; MORATA; LACERDA, 2013).

Devido à neurotoxicidade geral de alguns produtos químicos, pode-se esperar um acometimento em instâncias do sistema auditivo além das estruturas cocleares. No entanto, a ação ototóxica de alguns produtos compartilham determinadas características encontradas na ação ruído (JOHNSON; MORATA, 2010; COSTA; MORATA; KITAMURA, 2005). Estas características comuns entre os agentes retardam o diagnóstico diferencial e o reconhecimento dos agentes químicos industriais como potencialmente nocivos à audição. A PAO decorrente da exposição combinada entre ototóxicos ainda permanece frequentemente atribuída exclusivamente ao ruído (MORATA; DUNN; SIEBER, 1994; MORATA; DUNN; SIEBER, 1997; JOHNSON; MORATA, 2010). Nenhum dos limites de tolerância descritos em regulamentações internacionais sobre os solventes considera o ouvido como órgão alvo (HUGHES; HUNTING, 2013).

A PAO pode ser exacerbada pela exposição a solventes químicos em ambientes com presença de ruído, estando ambos acima ou mesmo dentro dos níveis legalmente permitidos (MORATA et al., 1993; MORATA et al., 1997a; SLIWINSKA-KOWALSKA et al., 2003; SLIWINSKA-KOWALSKA et al., 2004; SLIWINSKA-KOWALSKA et al., 2005; RATNASINGAM; IORAS, 2010). Por um mecanismo de interação, a ação combinada dos agentes pode exacerbar seus efeitos adversos isolados sobre a audição (JOHNSON; MORATA, 2010; HOET; LISON, 2008; CHANG et al., 2006). Os danos sofridos por agentes atuando em conjunto podem exceder a soma simples dos danos produzidos por cada agente isoladamente (JOHNSON; MORATA, 2010; COSTA; MORATA; KITAMURA, 2005). Os dados sobre a magnitude e as características dos efeitos auditivos produzidos pela exposição crônica a substâncias químicas, bem como as possíveis interações, níveis de concentração, quantidade e tempo de exposição seguros para a saúde auditiva, apesar de substancialmente discutidos, permanecem insuficientes ou divergentes (MORATA et al., 1997a; MORATA et al., 1997b; MORATA; LACERDA, 2013; SULKOWISK et al., 2002; VYSKOCIL et al., 2012).

Dessa forma, este estudo teve como objetivo revisar a evidência científica disponível na literatura para identificar estudos sobre a associação entre exposição a

agentes químicos, em suas diferentes configurações e características, e a extensão do dano auditivo, a fim de integrar o conhecimento existente.

Metodologia

Para atingir o objetivo deste estudo, foi proposto o seguinte questionamento: *"As exposições a solventes orgânicos no ambiente ocupacional estão associadas aos danos auditivos observados em trabalhadores?"*.

Durante a pesquisa bibliográfica foi utilizada para a construção da estratégia de busca a combinação de descritores e qualificadores, indexados no MeSH (*Medical Subject Headings*) e DeCS (Descritores em saúde), e alguns termos livres. Utilizando operadores booleanos e técnicas de "truncagem" (ambas adaptadas às regras estabelecidas em cada base de dados), as palavras-chave foram combinadas na língua inglesa, em três níveis de estratégia de inclusão: a população alvo, o desfecho clínico investigado e o fator de risco (exposição). A estratégia de busca foi digitada nas bases de dados obedecendo à ordem dos níveis estabelecidos ou, em alguns casos, simultaneamente, conforme configuração da base consultada: "worker" OR "employee" OR "occupational exposure" AND "hearing loss" OR "hearing impairment" OR "hearing disorder" OR "hypoacusis" OR "dysacusis" OR "central auditory dysfunction" AND "solvent" OR "organic solvents" OR "chemically induced" OR "solvent exposure" OR "chemical compound exposure".

Foram considerados artigos originais de pesquisa epidemiológica, com medidas estatísticas de associação entre a exposição e o desfecho de interesse, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, produzidos até fevereiro de 2013. A última busca manual realizada nas bases eletrônicas de dados ocorreu em fevereiro de 2013. Nesta revisão, as fontes de pesquisa consultadas foram: MEDLINE, SCOPUS, Web of Science, Science Direct, CINAHL, LILACS e Scielo.

Para a identificação dos estudos pertinentes, a seleção incluiu a análise de todos os títulos identificados, mantendo-se aqueles que contemplavam os critérios de inclusão determinados acima (primeira etapa). Na etapa seguinte (segunda etapa), o conteúdo dos resumos foi verificado. Nos casos em que o título ou o corpo do resumo suscitaram dúvidas a respeito da adequação ao tema, os textos foram levantados na íntegra (terceira etapa) para posteriormente serem julgados pertinentes e em seguida analisados.

Foram excluídos do estudo artigos de revisão de literatura; relatos de caso ou cartas e editoriais; bem como os artigos publicados em duplicidade (com a mesma população e dados investigados) ou que descreveram procedimento de diagnóstico, queixa auditiva autorreferida ou outros tipos de avaliações de saúde além da função auditiva; e aqueles que não atenderam aos critérios de inclusão deste estudo.

No total, 838 títulos, com ou sem resumo, foram identificados em todas as bases de dados. Em uma pré-seleção dessas citações, baseada na leitura dos títulos e dos resumos de todos os estudos localizados na busca eletrônica, 729 foram excluídos devido a: incompatibilidade do escopo do estudo (430); pesquisa com cobaias (84);

documentos que não se tratavam de artigos (111); tipo do estudo (56 revisões de literatura e 18 relatos de casos) e idioma (30).

Dos 109 documentos inicialmente selecionados, 27 foram localizados em mais de uma base de dados. Após a análise de duplicidade dos artigos entre as bases, 51 títulos foram considerados pertinentes para o estudo, dentre estes um não foi recuperado devido a informações insuficientes incluídas na base de dados (GUEVARA et al., 2008). Para a leitura completa foram selecionados 50 artigos.

Após a leitura dos 50 textos, um artigo foi excluído devido à duplicidade de publicação com a mesma população de estudo (SCHÄPER et al., 2003) três foram excluídos por utilizarem métodos de avaliação auditiva não validados (JACOBSEN et al., 1993; MORIOKA et al., 1999; MORIOKA et al., 2000) e 15 não apresentaram análises estatísticas compatíveis com os critérios de elegibilidade para este estudo.

Ao final, 31 artigos atenderam aos critérios de inclusão. Todos os estudos incluídos nesta revisão foram do tipo observacional, sendo 27 de corte transversal e três de corte histórica.

Resultados

As exposições à mistura de solventes estiveram presentes em 21 estudos, associadas ou não ao ruído, sendo o tolueno (17) e o xileno (16) os solventes de maior frequência entre as misturas. Os compostos encontrados nas exposições isoladas foram o estireno (7), o tolueno (4) e o dissulfeto de carbono (1) (Tabela 1).

As avaliações da via auditiva periférica foram incluídas em todos os estudos analisados, sendo que em 10 deles também foram avaliados os prejuízos ao Sistema Nervoso Auditivo Central (SNAC) através dos testes eletroacústicos, eletrofisiológicos e do Processamento Auditivo Central (Tabela 1).

Medidas de associação apresentaram valores estatisticamente significantes para “exposição a solventes orgânicos e danos auditivos”, em 21 estudos (Tabela 2).

As publicações científicas foram apresentadas a seguir, de acordo com as características da exposição (compostos isolados ou em composição de misturas), a fim de compilar informações sobre desfechos auditivos, possíveis associações com a exposição química, natureza do efeito nas exposições combinadas e os testes audiológicos indicados para inclusão na bateria ocupacional.

Estireno:

Conduzidos em sua maioria em indústria de plástico e fibra de vidro, seis estudos encontraram associação positiva entre a exposição a estireno e PA (MORATA et al., 2002; SLIWINSKA-KOWALSKA et al., 2003; JOHNSON et al., 2006; TRIEBIG; BRUCKNER; SEEBER, 2008; ZAMYSLOWSKA-SZMYTKE et al., 2009; MORATA et al., 2011) sendo que em quatro deles os níveis de exposição a estireno estiveram abaixo dos limites recomendados (MORATA et al., 2002; JOHNSON et al., 2006; TRIEBIG; BRUCKNER; SEEBER, 2008; ZAMYSLOWSKA-SZMYTKE et al., 2009). As piores respostas encontradas à ATL, para uma ampla faixa de frequências (0.25 – 8 kHz) (SALAZAR et al., 1991; TRIEBIG; BRUCKNER; SEEBER, 2008;

MORATA et al., 2011; ZAMYSLOWSKA-SZMYTKE et al., 2009), estavam entre os indivíduos dos grupos de expostos ao solvente.

Morata et al (2002) encontraram as frequências entre 2 e 6 kHz com limiares significativamente piores no grupo de expostos a ruído e estireno, com uma razão de chance de 1,19 para cada incremento de um ano na idade (IC 95% 1,11 – 1,28); 1,18 para cada dB de ruído (IC 95% 1,01 – 1,34) e 2,44 para cada mmol de ácido mandélico por grama de creatinina na urina (IC 95% 1,01 – 5,89). Neste estudo, observou-se um efeito aditivo entre ruído e estireno.

Em outro estudo, a chance de desenvolver PA (1–8 kHz) foi quase quatro vezes maior entre os expostos a estireno. No grupo de exposição combinada “ruído e estireno” a chance de PA (OR=10,9) foi maior que a soma das chances dos expostos isoladamente a ruído (OR=3,4) e isoladamente a estireno (OR=5,2), também sugerindo um efeito aditivo das exposições combinadas. O grupo de exposição combinada a estireno, tolueno e ruído, apresentou 21 vezes mais chance de desenvolver PA, sugerindo dessa forma uma ação sinérgica entre os múltiplos agentes ototóxicos (SLIWINSKA-KOWALSKA et al., 2003).

Os limiares auditivos para ATL de altas frequências foram estatisticamente diferentes para os grupos com exposição prolongada a níveis de estireno dentro dos limites recomendados (8-12.5 kHz) (TRIEBIG; BRUCKNER; SEEBER, 2008).

O estudo de Johnson et al (2006) apontou alterações tanto na via auditiva periférica, com resultados das EOA, como no SNAC. Foram observadas diferenças entre os achados obtidos nos expostos a estireno e os escores de normalidade para os testes CRA e fala no ruído. Diferença significativa também foi encontrada entre os expostos a estireno para os testes de habilidades auditivas *Frequency Pattern Test* (FPT) e *Duration Pattern Test* (DPT), mas não encontrada para o teste *Gaps-in-noise* (GIN) (ZAMYSLOWSKA-SZMYTKE et al., 2009).

Em um estudo multicêntrico conduzido na Suécia, Finlândia e Polônia (MORATA et al, 2011) a exposição a estireno esteve associada a piores limiares auditivos à ATL, sendo confirmada associação entre PA e a exposição combinada a estireno e ruído. Os dados indicaram interação estatisticamente significativa entre ruído e estireno na geração de PAO. Todavia, a falta de informações completas sobre o histórico de exposições e outros parâmetros relevantes impossibilitou a identificação precisa da contribuição de cada agente no desencadeamento do dano auditivo. Os autores ainda consideram imprópria qualquer tentativa de calcular o efeito dose-resposta ou definir limites seguros relacionados à audição para exposições a estireno, a partir dos dados obtidos no estudo.

Tolueno:

Quatro estudos avaliaram os efeitos ototóxicos da exposição a tolueno através da ATL: três em trabalhadores de plantas de impressão e rotogravura (MORATA et al., 1993; CHANG et al., 2006; SCHÄPER; SEEBER; VAN THRIEL, 2008) e um em fábrica de adesivos (SEEBER et al., 2005). Somente um estudo avaliou possível comprometimento da via auditiva central através de medida imitanciométrica (declínio do decay), sugerindo que os danos auditivos não podem ser atribuídos somente a ruído ($p < 0,001$) (MORATA et al., 1993).

No estudo de Morata et al (1993), todos os grupos expostos (ruído, ruído e tolueno ou a mistura de solventes) tiveram RR elevado para PA, porém, a maior

prevalência e probabilidade (RR ajustado para tempo de emprego) de PA foi encontrada nos expostos a ruído e tolueno, em relação aos expostos somente a ruído. A ausência de grupo exposto somente ao tolueno não permitiu investigar a natureza da interação (aditiva ou multiplicativa) entre ruído e o solvente.

Dois estudos sugeriram que exposições a tolueno inferiores a 50 ppm podem não estar associadas a PAO. Com exposições de baixa concentração, a chance de ter uma progressão nos limiares audiométricos durante cinco anos de seguimento não foi estatisticamente significativa (SEEBER et al., 2005). Nem a duração ou a intensidade da exposição revelaram efeitos adversos sobre os limiares audiométricos (SCHÄPER; SEEBER; VAN THRIEL, 2008). São citados possíveis vieses nestes estudos como ausência de grupo controle, efeito do trabalhador sadio (SCHÄPER; SEEBER; VAN THRIEL, 2008) e inadequada definição de “caso” (SCHÄPER; SEEBER; VAN THRIEL, 2008; SEEBER et al., 2005), que podem ter influenciado na ausência de risco para PAO em exposições em níveis mais baixos que o recomendado.

A PA induzida pela exposição combinada “ruído e tolueno” (frequências de fala) foi seis vezes maior que a induzida somente por ruído, sendo discretamente menor entre os trabalhadores com menor exposição a tolueno. Contudo, nenhum efeito dose-resposta foi encontrado (CHANG et al., 2006).

Xileno

O estudo de Fuente et al (2013a) em trabalhadores de laboratórios de histologia avaliou os efeitos das exposições à mistura de isômeros do xileno. Diferença nos limiares à ATL, para uma ampla faixa de frequências, foi observada entre expostos e não expostos, sendo encontrada uma correlação moderadamente significativa entre ácido metil hipúrico e a média dos limiares (2–8 kHz): para cada incremento de 1g/g de creatinina, aumento de 0.034 dBNA. Observado efeito dose-resposta para níveis de concentração a xileno sobre limiares auditivos: quanto maior a dose de exposição, pior o limiar audiométrico.

Não houve diferença entre expostos e não expostos com relação à avaliação das EOADP e níveis de ácido metil hipúrico, contudo a respeito da dose cumulativa, foi encontrada correlação com a média binaural da amplitude das EOADP: quanto maior a exposição, menor a amplitude.

Diferença nos parâmetros de análise do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) e nos testes de processamento auditivo central (PAC) *Pitch Pattern Sequence* (PPS), Dicótico de Dígitos (DD) e *Hearing-In-Noise Test* (HINT) foi encontrada entre expostos e não expostos, entretanto, nenhuma correlação com ácido metil hipúrico ou dose cumulativa foi observada. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada para os testes *Masking Level Difference* (MLD), teste adaptativo de resolução temporal (ATTR) e *Hearing-In-Noise Test - Speech Recept Detection* HINT - SRT ($p>0,05$).

Dissulfeto de carbono

Um estudo avaliou os efeitos adversos do dissulfeto de carbono na via auditiva (CHANG et al., 2003) de trabalhadores de fábrica de viscose de seda, encontrando uma aparente associação dose-resposta. Níveis de dissulfeto de carbono maiores que 14,6 ppm aumentaram os efeitos da exposição a ruído sobre a audição (OR=35 nas exposições associadas a ruído acima do limite de tolerância). A prevalência maior de PA no grupo de exposição combinada sugeriu o agravamento da PA devido ao solvente. Os danos abrangem uma gama de frequências audiométricas maior do que o ruído

atinge inicialmente (incluindo também as frequências de fala). Os autores descrevem a presença de limitações e vieses no estudo como a falta de precisão na caracterização da amostra quanto aos níveis de concentração (viés de informação) falta de homogeneidade entre os grupos com relação à variáveis idade, tempo de trabalho e escolaridade; bem como a ausência de grupo exposto somente ao solvente.

Mistura de solventes

A exposição à mistura de solventes em diversas composições, combinada ou não ao ruído, foi analisada em 18 estudos. Um estudo não fez referência aos níveis de exposição química (GUEST et al., 2010), porém referiu níveis elevados de exposição a ruído.

A diversidade dos ambientes laborais e ramos de atividade investigados dá significado à variedade encontrada nas composições das misturas de solventes empregadas nos processos produtivos: trabalhadores da indústria petroquímica, alumínio e metalurgia; da fabricação de tintas, vernizes, cerâmica, móveis de madeira, automóveis e revestimento; da impressão e rotogravura; da manutenção e mecânica de aeronaves; de estaleiros navais e militares foram campos de estudo para pesquisadores de diferentes nacionalidades.

Mediante a complexidade das exposições, grupos homogêneos de exposição à mistura de solventes, com comparabilidade entre si, foram escassos. Observaram-se diferenças entre as caracterizações das exposições, o período de coleta de dados e seguimento, os procedimentos de avaliação auditiva e na definição dos desfechos, bem como nas análises dos dados obtidos em cada estudo. O nível da exposição à mistura de solventes, dentro ou fora dos limites permitidos, foi considerado, a fim de facilitar a análise dos estudos.

Baixa exposição à mistura

A maior parte dos estudos referiu níveis de exposição à mistura de solventes orgânicos dentro dos limites locais e/ ou internacionais de tolerância recomendados (MORATA et al., 1997b; SLIWINSKA-KOWALSKA et al., 2001; KIM et al., 2005; KAUFMAN et al., 2005; RABINOWITZ et al., 2008; FUENTE et al., 2009; BESHIR; ELSEROUGY; AMER, 2011; FUENTE; MCPHERSON; HICKSON, 2011; FUENTE; MCPHERSON; HICKSON, 2013b; FUENTE; MCPHERSON; HORMAZABAL, 2013c; KAEWBOONCHOO et al., 2013; HUGHES; HUNTING, 2013). Nestes, os níveis de exposição a ruído variaram em relação à conformidade com o limite de tolerância de 85 dB(A) por 8 horas de trabalho diário, preconizado internacionalmente.

Modificações nos limiares audiométricos, bem como um aumento da prevalência e/ou da probabilidade de PAO foram alguns dos dados encontrados entre os grupos de exposições simultâneas a ruído e mistura de solventes (MORATA et al., 1997b; SLIWINSKA-KOWALSKA et al., 2001; BESHIR; ELSEROUGY; AMER, 2011; FUENTE; MCPHERSON; HICKSON, 2011; FUENTE; MCPHERSON; HORMAZABAL, 2013; KAUFMAN et al., 2005; RABINOWITZ et al., 2008; FUENTE et al., 2009; FUENTE; MCPHERSON; HICKSON, 2013).

Em todos os estudos sobre possíveis danos ao SNAC e habilidades auditivas, os resultados encontrados sugeriram uma ação dos solventes sobre as vias auditivas centrais, sinalizando que a ATL pode não ser o único teste audiológico recomendável para esta população (MORATA et al., 1997b; FUENTE; MCPHERSON; HICKSON,

2011; FUENTE; MCPHERSON; HORMAZABAL, 2013; FUENTE et al., 2009; FUENTE; MCPHERSON; HICKSON, 2013).

Sliwinska-Kowalska et al (2001) encontraram maior incidência de PA entre indivíduos com exposição combinada “ruído e solvente”, todavia a OR foi similar em ambos os grupos. O grupo de exposição isolada a solvente teve exposição levemente mais alta, o que pode ter subestimado o efeito aditivo da exposição combinada. O RR de 2,8 a 4,4 nos indivíduos expostos a solventes sugeriu risco aumentado para PA devido à exposição ocupacional a solventes orgânicos. O grupo exposto somente a solvente apresentou média dos limiares piores (1-8 kHz) do que o grupo não exposto.

Na avaliação das EOA, as reduções das amplitudes tiveram correspondência íntima com a dose cumulativa da exposição à mistura de solventes, assim como a PA encontrada na ATL: quanto maior a dose, mais altos os limiares audiométricos e menor a amplitude das EOA. A presença de baixos níveis de ruído associada às concentrações individuais de cada solvente dentro dos limites recomendados ou discretamente acima, levou os autores a acreditar que os achados auditivos encontrados foram provenientes da taxa de exposição à mistura (combinada) (SUŁKOWSKI et al., 2002).

Com relação aos efeitos cumulativos da exposição combinada “ruído e solventes” sobre a PA, a OR foi praticamente o produto das OR de exposições isoladas (significativamente elevadas) a cada agente. Esses achados sugeriram efeitos decorrentes de exposição crônica a solventes sobre o sistema auditivo, bem como uma interação multiplicativa entre os agentes. Todavia, devido à diferença de número na composição dos grupos (expostos a solventes inferior aos não expostos ou expostos a ruído), as informações sobre a via ou o mecanismo da PA causada por solventes não pôde ser definida (KIM et al., 2005).

Aumento significativo na chance de desencadear PA decorrente da exposição combinada “ruído e solvente” foi encontrado à medida que o tempo de exposição aumentou de três para 12 anos. Após 12 anos de exposição não foram observadas diferenças estatisticamente significantes. Para a variável confundidora “consumo regular de bebida alcoólica” foi observada uma chance de 3,03 para o desencadeamento da PA na população com exposição combinada (KAUFMAN et al., 2005).

Em um estudo com cinco anos de seguimento foram identificados efeitos deletérios sobre as frequências de 3, 4 e 6 kHz à ATL. Segundo os autores, não foi possível fazer extrapolações a respeito da relação dose-resposta ou de níveis seguros para audição. Ressaltam ainda que as medidas de associação podem ter sido comprometidas pela ausência de grupo controle sem exposição (RABINOWITZ et al., 2008).

Aparentemente a exposição à mistura de solventes predispõe o aparecimento precoce de um entalhe (“*v-notched*”) no audiograma, bem como afeta principalmente e primeiramente a frequência de 8 kHz. Indivíduos fumantes expostos a solventes apresentaram limiares auditivos maiores do que indivíduos fumantes expostos somente a ruído (BESHIR; ELSEROUGY; AMER, 2011)

Morata et al (1997b) encontraram modificações nos limiares audiométricos e aumento da prevalência e do risco de PA nas exposições simultâneas a ruído e mistura de solventes. Medidas do decay imitanciométrico sugeriram possível comprometimento retrococlear. Os autores sugerem a possibilidade dos dados terem sido subestimados, uma vez que os métodos empregados podem ter fracassado na detecção das desordens auditivas, devido às suas localizações no sistema auditivo.

Trabalhadores expostos à combinação “ruído e mistura de solventes”, ao serem comparados com controles não expostos, apresentaram piores resultados para os testes de PAC: Fala no silêncio (FS), PPS (FUENTE; MCPHERSON; HICKSON, 2011),

HINT (FUENTE; MCPHERSON; HICKSON, 2011; FUENTE; MCPHERSON; HICKSON, 2013), *Random Gap Detection* (RGD) (FUENTE; MCPHERSON; HICKSON, 2011; FUENTE; MCPHERSON; HORMAZABAL, 2013; FUENTE; MCPHERSON; HICKSON, 2013b) e DD (FUENTE; MCPHERSON; HICKSON, 2011; FUENTE et al., 2009), mas nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada para o teste de MLD (FUENTE; MCPHERSON; HICKSON, 2011). Os resultados sugerem que solventes podem ser adversamente associados com disfunção auditiva central.

As respostas obtidas para limiares tonais nas investigações sobre possíveis desordens do PAC relacionadas à exposição combinada variaram desde a presença de normalidade, porém com limiares maiores entre expostos (1; 2; 3 e 6 kHz) (FUENTE; MCPHERSON; HORMAZABAL, 2013) à observação de efeitos adversos nas frequências de 1, 2 e 3kHz (FUENTE; MCPHERSON; HICKSON, 2011); 3-6 kHz e 12-16 kHz, com um maior percentual de PA em indivíduos mais expostos (FUENTE et al, 2009). Na ausência de ruído, sujeitos expostos à mistura de solventes também apresentaram piores limiares auditivos do que os não expostos, para 1, 2, 3 e 8 kHz, sendo que a exposição a solvente foi significativamente associada com média binaural dos limiares audiométricos (FUENTE; MCPHERSON; HICKSON, 2013b).

Alterações periféricas também foram sugeridas entre expostos ao apresentarem relação sinal/ ruído às Emissões Otoacústicas Transientes (EOATE) mais baixas que os indivíduos não expostos (FUENTE; MCPHERSON; HICKSON, 2013b).

Em oficiais da marinha tailandesa, autores encontraram associação entre PA, idade e tempo de serviço, porém os níveis de exposição a ruído ultrapassaram consideravelmente os limites recomendados, enquanto a exposição a solventes permaneceu dentro dos limites de tolerância. Dessa forma, concluíram que os achados encontrados não podem ser atribuídos a um efeito combinado entre as exposições, sobrepondo-se, portanto, os efeitos da exposição a níveis elevados de pressão sonora (KAEWBOONCHOO et al.; 2013).

Em oficiais da reserva da força aérea americana, a PA não foi associada com aumento dos níveis de ruído e a OR para exposições moderadas a solventes foi menor que 1,0. Nenhuma interação foi evidenciada para indicar que solventes são ototóxicos na presença ou ausência de ruído (acima de 85 dB(A)). Os resultados demonstraram que a PA foi associada com a idade do trabalhador na data do primeiro audiograma, com a extensão do seguimento e com a exposição a ruído. Nenhum risco adicional foi encontrado para o grupo de exposição combinada, embora o tempo de seguimento tenha sido suficiente para detectar mudanças na audição. Os autores ressaltam limitações no estudo como presença de viés de informação, por não terem dados de outros potenciais confundidores e da própria caracterização da exposição, que podem ter atribuído algum grau de incerteza sobre os dados (HUGHES; HUNTING, 2013).

Alta exposição à mistura

Os níveis de exposição à mistura de solventes orgânicos excederam os limites locais e/ ou internacionais de tolerância recomendados em um pequeno número de estudos (MORATA et al., 1997a; SULKOWSKI et al., 2002; SLIWINSKA-KOWALSKA et al., 2005; MOHAMMADI; LABBAFINEJAD; ATTARCHI, 2010). Dentre eles, somente um apresentou níveis de exposição a ruído abaixo do limite de tolerância permitido (SULKOWSKI et al., 2002).

MORATA et al (1997a) descreveram uma probabilidade aumentada de PA com OR=1,76 para cada grama de ácido hipúrico por grama de creatinina encontrada na

urina, sendo o risco de desenvolver PA superior a quatro vezes (OR= 4,4), quando o limite considerado foi de 2,5 g/g de creatinina (100 ppm no ar). Não observaram interação estatisticamente significante entre solventes e ruído, provavelmente em decorrência do curto tempo de exposição da população.

Em trabalhadores de estaleiros navais, a probabilidade de desenvolver PA foi quase cinco vezes maior no grupo de exposição combinada “ruído e solvente”. Limiares piores no grupo de exposição combinada, em relação ao de exposição somente a ruído, sugeriram efeito aditivo da coexposição a ruído e solventes na probabilidade de desenvolver PA. Esta por sua vez se estendeu entre as frequências de 2 a 8 kHz (afetando mais 8 kHz). Os autores sugeriram que em níveis de exposição altos (ruído e solventes), os efeitos do ruído sobre os limiares auditivos se sobrepõem aos dos solventes (SLIWINSKA-KOWALSKA et al., 2004).

Em um estudo envolvendo uma população de trabalhadores de diversas indústrias, autores afirmaram que a exposição ocupacional a solventes orgânicos está associada ao aumento de duas a cinco vezes na chance de desenvolver PA. As exposições à mistura de solventes ou combinações entre duas substâncias desencadearam PA entre 4 e 8 kHz, enquanto que a exposição isolada a estireno atingiu uma ampla faixa de frequências (1–8 kHz). A exposição combinada com o ruído quase duplicou a chance de PA, quando comparada à exposição somente a ruído, sugerindo efeito aditivo da coexposição. Foi encontrada correlação positiva entre índice de exposição média por tempo de vida (solventes) e PA em 4, 6 e 8 kHz, entretanto, não foi encontrada relação dose-efeito para nenhuma das exposições combinadas ou isoladas (SLIWINSKA-KOWALSKA et al., 2005).

Foi encontrado aumento da taxa de PA entre trabalhadores de fábrica de automóveis com exposição combinada “ruído e mistura de solventes”, com chance quatro vezes maior para desenvolver PA (3 e 8 kHz), quando comparados aos expostos somente a ruído. Também foi encontrada uma chance aumentada de 1,8 vezes nos expostos somente à mistura de solventes abaixo dos valores limites (MOHAMMADI; LABBAFINEJAD; ATTARCHI, 2010).

No estudo de Guest et al (2010) foram observadas limitações na caracterização da exposição à mistura de solventes. A PA detectada apresentou nível alto e pouca variação entre os grupos. Um papel essencial do ruído na determinação da PA entre os grupos foi sugerido pela existência de um entalhe (“*noise notch*”) em 6 kHz, entretanto, autores ressaltaram a dificuldade em determinar o papel da exposição química nos danos auditivos ocupacionais a partir de seus resultados.

Discussão

Os efeitos da exposição sobre os limiares e extensão de frequências audiométricas, bem como nas respostas eletrofisiológicas e nos escores dos procedimentos de avaliação do PAC apresentaram diferença entre expostos e não expostos a compostos químicos. Estes parâmetros de avaliação da audição não apresentaram variações relevantes entre os tipos de exposição: isolada a um determinado solvente ou exposições à mistura de solventes. Contudo, a prevalência ou a chance/ risco de desenvolver PAO foi maior entre os indivíduos expostos à combinação “solvente(s) e ruído” (MORATA et al., 1997a; SLIWINSKA-KOWALSKA et al., 2003; SLIWINSKA-KOWALSKA et al., 2004; MOHAMMADI; LABBAFINEJAD; ATTARCHI, 2010; CHANG et al., 2003; MORATA et al., 2002; KIM et al., 2005; KAUFMAN et al., 2005; RABINOWITZ et al., 2008) e a combinação “ruído e dois

solventes” (SLIWINSKA-KOWALSKA et al., 2003; SLIWINSKA-KOWALSKA et al., 2005).

O acometimento inicial típico na região das frequências entre 3 a 6 kHz na PAIR, também apareceu nas exposições a solventes e, por vezes, de forma prioritária nas exposições combinadas a ruído (FUENTE et al., 2009). Porém, a ação dos solventes sobre uma extensão maior da estrutura coclear (0.25 – 8 kHz) foi observada em vários estudos (SLIWINSKA-KOWALSKA et al., 2001; SLIWINSKA-KOWALSKA et al., 2005; CHANG et al., 2003; TRIEBIG; BRUCKNER; SEEBER, 2008; FUENTE; MCPHERSON; HICKSON, 2011; FUENTE et al., 2009), sobretudo nas frequências de 2 e 8 kHz (SLIWINSKA-KOWALSKA et al., 2004; MOHAMMADI; LABBAFINEJAD; ATTARCHI, 2010; FUENTE; MCPHERSON; CARDEMIL, 2013a; JOHNSON et al., 2006; BESHIR; ELSEROUGY; AMER, 2011; MORATA et al., 2011; FUENTE; MCPHERSON; HICKSON, 2013b). Em um dos estudos não foi observada diferença estatisticamente significativa entre indivíduos expostos e não expostos a solventes com relação aos danos auditivos à ATL; porém, os limiares auditivos mostraram-se piores nos grupos em que a exposição a solventes esteve presente (FUENTE; MCPHERSON; HORMAZABAL, 2013).

Três estudos atribuíram a PAO encontrada entre os indivíduos dos grupos de exposição combinada à provável ação do ruído (SCHÄPER; SEEBER; VAN THRIEL, 2008; SASS-KORTSAK; COREY; ROBERTSON, 1995; KAEWBOONCHOO et al., 2013). Esta conclusão pode ser questionada ao se observar limitações entre os estudos, que podem ter prejudicado a qualidade das análises: a ausência de grupo controle com exposição isolada a ruído (SCHÄPER; SEEBER; VAN THRIEL, 2008; SASS-KORTSAK; COREY; ROBERTSON, 1995;); o efeito do trabalhador sadio e a inadequada definição de caso (SCHÄPER; SEEBER; VAN THRIEL, 2008); ou mesmo a diferença entre os níveis de exposição dos agentes (solventes dentro do limite permitido e ruído consideravelmente acima do limite) (KAEWBOONCHOO et al., 2013).

Além dos danos observados à ATL, outros danos cocleares foram observados com a pesquisa audiométrica para altas frequências (entre 9 e 16 kHz) (FUENTE, et al., 2009) e das Emissões Otoacústicas (EOA). A diminuição no padrão de respostas das EOA sugeriu comprometimento das CCE e, portanto, prejuízo da função motora coclear tanto nas exposições a estireno e em sua combinação com o ruído (JOHNSON et al., 2006), quanto nas exposições à mistura de solventes e ruído (SUŁKOWSKI et al., 2002). Todavia, dois estudos não encontraram associação direta entre a relação S/N ou a amplitude das EOA e os grupos expostos a estireno (TRIEBIG; BRUCKNER; SEEBER, 2008) ou a xileno (BESHIR; ELSEROUGY; AMER, 2011).

Os prejuízos causados pela exposição química à via auditiva central estenderam-se desde o nervo auditivo (VIII par craniano) e tronco encefálico até as vias auditivas do córtex cerebral responsáveis pelas habilidades do processamento auditivo central.

O declínio do Decay imitanciométrico sugeriu acometimento da porção retrococlear e foi observado nos estudos envolvendo exposições a tolueno (MORATA et al, 1993) e a mistura de solventes (MORATA et al., 1997b). Contudo, não foi observado no estudo de Morata et al (1997a) com mistura de solventes.

Alterações nos parâmetros de avaliação dos PEATE, sugerindo comprometimento de tronco encefálico, foram observadas em indivíduos expostos isoladamente à mistura de solventes (FUENTE; MCPHERSON; HICKSON, 2013); a combustível (gasolina) e a xileno (FUENTE; MCPHERSON; CARDEMIL, 2013). Apenas dois estudos investigaram conjuntamente os PEATE e as habilidades auditivas, estando estas comprometidas quanto ao reconhecimento de padrão de frequência e

duração (FUENTE; MCPHERSON; CARDEMIL, 2013), resolução temporal (FUENTE; MCPHERSON; HICKSON, 2013) e figura-fundo (FUENTE; MCPHERSON; CARDEMIL, 2013; FUENTE; MCPHERSON; HICKSON, 2013).

Diferenças entre os escores de normalidade no teste “Audiometria de resposta cortical” (CRA) e os resultados obtidos em indivíduos expostos a estireno (JOHNSON et al., 2006), sugeriram danos em porções mais centrais da via auditiva. Também as habilidades auditivas de discriminação (figura-fundo), fechamento, processamento temporal e reconhecimento de padrões de duração e frequência encontraram escores diferentes dos padrões de normalidade entre indivíduos expostos a estireno, xileno e mistura de solventes (FUENTE; MCPHERSON; CARDEMIL, 2013; JOHNSON et al., 2006; FUENTE; MCPHERSON; HICKSON, 2011; FUENTE; MCPHERSON; HORMAZABAL, 2013; FUENTE; MCPHERSON; HICKSON, 2013; ZAMYSLOWSKA-SZMYTKE et al., 2009). Nenhum estudo aplicando os procedimentos de avaliação auditiva por CRA ou sobre o PAC foi conduzido em expostos isoladamente a tolueno ou dissulfeto de carbono.

Nos estudos de Fuente et al (FUENTE; MCPHERSON; HICKSON, 2011; FUENTE; MCPHERSON; HORMAZABAL, 2013b) a avaliação das habilidades auditivas centrais foi realizada em indivíduos com acuidade auditiva normal (limiars auditivos normais), tendo sido encontrados escores mais baixos que os parâmetros considerados normais para os testes de DD, PPS, *Duration Pattern Sequence* (DPS), FS, FF, RGD e HINT. Estes autores sinalizam para o fato de que limiars audiométricos normais não garantem desempenho auditivo normal do indivíduo, quando este se encontra em situações de escuta desfavoráveis. A análise das habilidades auditivas pode demonstrar compatibilidade com queixas auditivas que muitas vezes não são compatíveis com a presença de normalidade na ATL. Em alguns estudos os resultados obtidos para ATL e testes das habilidades auditivas estavam fora do padrão esperado para normalidade (FUENTE; MCPHERSON; CARDEMIL, 2013; JOHNSON et al., 2006; FUENTE; MCPHERSON; HICKSON, 2013; ZAMYSLOWSKA-SZMYTKE et al., 2009).

Dessa forma, os resultados sugerem que os solventes podem ser adversamente associados com diminuição dos limiars auditivos à ATL, bem como com uma disfunção da via auditiva central, caracterizada por uma diminuição nos processos auditivos de integração binaural, ordenação temporal e percepção de fala no ruído.

A análise dos índices de exposição biológica obtidos também apontou associação entre PA e as exposições à mistura de solventes (MORATA et al., 1997a), estireno (MORATA et al, 2002) e a xileno (FUENTE; MCPHERSON; CARDEMIL, 2013).

Em uma visão geral dos 31 estudos analisados é possível observar associação entre a exposição ocupacional a solventes orgânicos e danos à via auditiva periférica e/ou central. Porém, a diferença nas estratificações dos grupos e nos métodos para a avaliação e caracterização das exposições e variáveis estudadas (por vezes a ausência de dados completos), bem como a ausência de um protocolo adequado para avaliação da função auditiva periférica e central, não permitiram inferências precisas sobre a relação dose-efeito para cada agente isolado e, principalmente, para as misturas de solventes.

Alguns estudos mostraram efeitos auditivos adversos nas exposições inferiores aos atuais limites de exposição recomendados internacionalmente, sobretudo quando associadas a ruído, estando este acima ou dentro dos limites permitidos. Estes achados indicam que a exposição combinada poderia modificar *Lowest Observed Adverse Effect Level* (LOAEL) e o *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) das exposições a solventes orgânicos. A dificuldade em obter um histórico de exposição detalhado e/ou

confiável e a existência de múltiplos fatores de confusão ou efeitos modificadores são empecilhos na identificação do LOAEL em humanos.

Uma chance de 7,46 vezes maior para PA a partir da mudança nos tempos das exposições a estireno (de curta para longa) foi encontrada no estudo de Triebig, Bruckner e Seeber (2009). Sulkowski et al (2002) encontraram correspondência íntima entre PA e redução nas amplitudes das EOA (TE e DP) com a dose cumulativa da exposição à mistura de solventes: quanto maior a dose, mais altos os limiares audiométricos, e menor a amplitude das EOA (correlação negativa). Aparente associação dose-resposta entre dissulfeto de carbono e PA foi relatada por Chang et al (2003): níveis de exposição maiores que 14,6 ppm aumentariam os efeitos da exposição a ruído sobre a audição dos trabalhadores. No estudo de Fuente et al (2009), grupos de trabalhadores expostos à diferentes intensidades - mínima, moderada e máxima - de exposição à mistura de solventes apresentaram piores limiares audiométricos à medida em que expostos à intensidades maiores; com percentual por grupo de 25%, 61% e 73% de indivíduos com alterações auditivas, respectivamente.

Ressalta-se que, os atuais limites de exposição ocupacional a substâncias químicas não consideram os efeitos adversos provocados na audição dos trabalhadores. Dessa forma, os limites atuais podem não assegurar a integridade das vias auditivas periféricas e centrais dessa população (HUGHES; HUNTING, 2013). Vários estudos mostraram que trabalhadores em baixas exposições aos agentes químicos, ainda que na ausência de ruído, ou estando estes sob os limites controlados, apresentaram alterações auditivas significativas (MORATA et al., 1997b; SLIWINSKA-KOWALSKA et al., 2001; FUENTE; MCPHERSON; CARDEMIL, 2013; TRIEBIG; BRUCKNER; SEEBER, 2008; FUENTE; MCPHERSON; HORMAZABAL, 2013; FUENTE et al., 2009; MORATA et al., 2011; KAEWBOONCHOO et al., 2013; FUENTE; MCPHERSON; HICKSON, 2013).

O tempo mínimo necessário para que as exposições a solventes desencadeassem efeitos auditivos foi pouco investigado entre os estudos, e a definição da natureza do processo de dano, se agudo ou crônico, não pôde ser atingida. À exposição combinada “mistura de solventes e ruído”, a chance de PA depois de três anos de exposições variou de 1,70 (KAUFMAN et al., 2005) a 1,87 (RABINOWITZ et al., 2008) aumentando para 8,25 após 12 anos (KAUFMAN et al., 2005). De acordo com os dados destes estudos, a latência do dano não parece depender do tipo do agente ototóxico, porém a característica da exposição referente à cronicidade aumenta a chance de desenvolver a PA. O estudo de Johnson et al (2006), com dados sobre efeitos auditivos adversos em relação ao tempo de exposição, indicou que os danos podem surgir a partir de três anos de exposições a estireno .

Alguns estudos relataram a interação entre os agentes ototóxicos e a ocorrência de danos auditivos. Sliwinska-Kowalska et al (2004; 2001) encontraram piores limiares auditivos entre os expostos à combinação “mistura de solventes e ruído” em relação aos expostos somente a ruído, sinalizando um efeito aditivo do solvente. Em 2003, em trabalhadores expostos a estireno e a mistura de solventes, Sliwinska-Kowalska et al (2003) encontraram uma chance 3,4 vezes maior para PA entre os expostos a ruído e 5,2 vezes entre os expostos a estireno, sendo que uma chance de 10,9 foi encontrada para o grupo exposto simultaneamente a estes agentes, configurando a interação entre ruído e estireno. Neste estudo, o autor observou ainda a presença de sinergismo entre os agentes ruído, estireno e tolueno (OR=13,1). Em um estudo multicêntrico os dados confirmaram uma associação entre PA e a exposição ocupacional combinada a estireno e ruído, indicando interação estatisticamente significativa entre ruído e estireno na geração de

PAO. Os autores classificam o ruído como um modificador de efeito da exposição ao estireno (MORATA et al., 2011).

As principais limitações encontradas nos estudos foram: a escolha majoritária do desenho de estudo transversal; o pequeno tamanho amostral e a não garantia da representatividade da amostra; a falta de homogeneidade ou mesmo a ausência de grupos de comparação expostos isoladamente ao químico investigado ou mesmo isentos de exposição a solventes; a caracterização insuficiente dos níveis de exposição a solventes e/ou ruído; a diversidade na definição de PA (desfecho) e a falta de tratamento estatístico de variáveis confundidoras e das perdas unilaterais e condutivas.

De maneira geral é possível afirmar com a análise dos estudos incluídos, um crescente comprometimento dos autores em relação ao uso dos parâmetros metodológicos para a obtenção de resultados conclusivos, ainda que estes permaneçam sob a interferência de vieses e limitações muitas vezes implícitos à dinâmica dos estudos epidemiológicos ocupacionais e que, portanto, permaneçam sob a necessidade de avaliações com a máxima cautela.

Considerações finais

As informações atualmente disponíveis confirmam a influência dos compostos químicos no mecanismo da PAO, sobretudo na presença do agente físico ruído. Os dados ainda levantam inquietações a respeito da diversidade das exposições químicas e das combinações entre os agentes ototóxicos presentes no ambiente laboral, bem como quanto à correlação precisa entre os níveis de exposição a solventes e o risco ou probabilidade de PAO. Os dados produzidos com relação à dose-efeito associada ao aumento do risco da PA, bem como sobre a duração e os níveis de exposição necessários para o aparecimento de sinais e sintomas, e a determinação dos procedimentos mais acurados de investigação destes, apresentaram-se ainda insuficientes para que algumas hipóteses sejam amplamente aceitas.

Baseado nos achados encontrados a partir da análise dos estudos, sugerimos que sejam realizadas investigações epidemiológicas mais amplas, com observância ao rigor metodológico, para a determinação dos efeitos interativos, identificando o envolvimento de cada fator de risco nos casos de exposição combinada a agentes físicos e químicos, considerando, sobretudo as diferenças na composição e nas concentrações das misturas de solventes encontradas nas atividades laborais. Não obstante, sugerimos também uma revisão da metodologia tradicional de avaliação das perdas auditivas ocupacionais, no intuito de confirmar a adequação das práticas correntes, bem como subsidiar o desenvolvimento de protocolos padrão que incluam métodos acurados de avaliação das funções auditivas em trabalhadores expostos a agentes químicos.

Referências

- AZEVEDO, P. *Efeito de produtos químicos e ruído na gênese de perda auditiva ocupacional*. 2004. 162 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública)–Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2004.
- BESHIR, S.; ELSEROUGY, S. M.; AMER, N. M. Ototoxic and Ototraumatic Effects of Organic Solvents and Occupational Noise in Ceramic Workers. *Aust J of Basic and Applied Science*. v. 5, n. 12, p. 21–28, 2011.
- _____. Ministério da Saúde. *Doenças relacionadas ao trabalho. Manual de Procedimentos para Serviços de Saúde*. Série A, Normas e Manuais Técnico; n. 114. Brasília, 2001.
- CHANG, S-J.; SHIH, T.S.; CHOUU, T-C.; CHEN, C-J.; CHANG, H-Y. SUNG. F-C. Hearing loss in workers exposed to carbon disulfide and noise. *Environ Health Perspec.*, v. 111, n. 13, p. 1620-24, 2003.
- CHANG, S-J.; CHEN, C-J.; LIEN, C-H.; SUNG, F-C. Hearing Loss in Workers Exposed to Toluene and Noise. *Environmental Health Perspectives*, v. 114, n. 8, p. 1283–1286, 26 abr. 2006.
- COSTA, E.A.; MORATA, T.C.; KITAMURA, S. Patologia do ouvido relacionadas com o trabalho. In: MENDES, R. *Patologia do Trabalho*. São Paulo. Atheneu, p. 1254-82, 2005.
- FUENTE, A.; SLADE, M.D.; TAYLOR, T.; MORATA, T.C.; KEITH, R.W.; SPARER, J.; RABINOWITZ, P.M. Peripheral and central auditory dysfunction induced by occupational exposure to organic solvents. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*, v. 51, n. 10, p. 1202–11, out. 2009.
- FUENTE, A.; MCPHERSON, B.; HICKSON, L. Central auditory dysfunction associated with exposure to a mixture of solvents. *International journal of audiology*, v. 50, n. 12, p. 857–65, dez. 2011.
- FUENTE, A.; MCPHERSON, B.; CARDEMIL, F. Xylene-induced auditory dysfunction in humans. *Ear and hearing*, v. 34, n. 5, p. 651–60, set. 2013.
- FUENTE, A.; MCPHERSON, B.; HICKSON, L. Auditory dysfunction associated with solvent exposure. *BMC public health*, v. 13, n. 1, p. 39, jan. 2013.
- FUENTE, A.; MCPHERSON, B.; HORMAZABAL, X. Self-reported hearing performance in workers exposed to solvents. *Rev. Saúde Pública*, v. 47, n. 1, p. 86–93, 2013.
- GUEST, M.; BOGGES, M.; ATTIA, J.; D’ESTE, C.; BROWN, A., GIBSON, R. et al. Hearing Impairment in F-111 Maintenance Workers: the Study of Health Outcomes in Aircraft Maintenance Personnel (SHOAMP). *General Health and Medical Study*, May, 2010

GUEVARA, H.; LUGO, F.; CARDOZO R.; SÁNCHEZ, C.; RIVERO, E. Exposición a ruido, solventes orgánicos y capacidad auditiva de trabajadores de una empresa papelería. *Informe Medico*, 2008.

HOET, P., LISON, D. Ototoxicity of Toluene and Styrene: State of Current Knowledge. *Critical Reviews in Toxicology*, v.38,p.127–70, 2008.

HUGHES, H.; HUNTING, K.L. Evaluation of the effects of exposure to organic solvents and hazardous noise among US Air Force Reserve personnel. *Noise & Health*, v.15, n. 67, p. 379-87, 2013

JACOBSEN, P.; HEIN, H.O.; SUADICANI, P.; PARVING, A.; GYNTELBERG, F. Mixed solvent exposure and hearing impairment: an epidemiological study of 3284 men. The Copenhagen male study. *Occup. Med.*, v.43, p. 180-4, 1993.

JOHNSON, A-C.; MORATA, T.C.; LINDBLAD, A.C.; NYLEN, P.R.; SVENSSON E.B.; KRIEG,E.; AKSENTIJEVIC, A.; PRASHER, D. Audiological findings in workers exposed to styrene alone or in concert with noise. *Noise & Health*, v. 8, n. 30, p. 45-57, 2006.

JOHNSON, A-C.; MORATA, T.C. Occupational exposure to chemicals and hearing impairment. In: *The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals*. v.44. n.4, 2010.

KAEWBOONCHOO, O.; SRINOON, S.; LORMPHONGS, S.; MORIOKA, I.; MUNGARNDEE, S. Hearing Loss in Thai Naval Officers of Coastal Patrol Crafts. *Asia-Pacific journal of public health / Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health*, v.27, nov. 2013.

KAUFMAN, L.R.; LEMASTERS, G.K.; OLSEN, D.M.; SUCCOP, P. Effects of Concurrent Noise and Jet Fuel Exposure on Hearing Loss. *Journal of Occupational & Environmental Medicine*; v.47,n.03,p. 212-18, 2005.

KIM, J.; PARK, H.; HA, E.; JUNG, T.; PAIK, N.; YANH, S. Combined effects of noise and mixed solvents exposure on the hearing function among workers in the aviation industry. *Industrial health*, v. 43, n. 3, p. 567–73, jul. 2005.

MOHAMMADI, S.; LABBAFINEJAD, Y.; ATTARCHI, M. Combined effects of ototoxic solvents and noise on hearing in automobile plant workers in Iran. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, v. 61, n. 3, p. 267–74, set. 2010.

MORATA, T.C.; DUNN, D.E.; KRETSHMER, L.K.; LEMASTERS, G.K.; KEITH, R.W. Effects of occupational exposure to organic solvents and noise on hearing. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, v. 19, n. 4, p. 245–254, ago. 1993.

MORATA, T. C.; DUNN, D. E.; SIEBER, W. K. Occupational exposure to noise and ototoxic organic solvents. *Archives of environmental health*, v. 49, n. 5, p. 359–65, 1994.

MORATA, T.C.; DUNN, D.E.; SIEBER, W.K. Perda auditiva ocupacional a agentes ototóxicos. In: NUDELMAN, A.; COSTA, E.A.; SELIGMAN J.; IBANEZ, R.N. *PAIR-perda auditiva induzida por ruído*. Porto Alegre. Baggagem, p.189-201, 1997.

MORATA, T.; FIORINI, A.C.; FISCHER, F.M.; COLACIOPPO, S.; WALLINGFORD, K.M.; KRIEG, E.F. et al. Toluene-induced hearing loss among rotogravure printing workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, v. 23, n. 4, p. 289–298, ago. 1997a.

MORATA, T.C.; ENGEL, T.; DURAO, A.; COSTA, T.R.; KRIEG, E.F. et al. Hearing loss from combined exposures among petroleum refinery workers. *Scand Audiol.*; v.26, n.3, p.141-49, 1997b.

MORATA, T.C.; JOHNSON, A.C.; NYLEN, P.; SVENSSON, E.B.; CHENG, J. et al. Audiometric findings in workers exposed to low levels of styrene and noise. *J Occup Environ Med.*; v. 44, n.9, p.806-14, 2002.

MORATA, T. C.; SLIWINSKA-KOWALSKA, M.; JOHNSON, A-C.; STARCK, J.; PAWLAS, K.; ZAMYSLOWSKA-SZMYTKE, E. et al. A multicenter study on the audiometric findings of styrene-exposed workers. *International journal of audiology*, v. 50, n. 10, p. 652–60, out. 2011.

MORATA, T.C.; LACERDA, A.B.M. Saúde auditiva. In: *Multidisciplinaridade na Otoneurologia*. ZEIGELBOIM, B.S.; JURKIEWICZ, A.L. São Paulo. Roca, cap.16, p. 386-99, 2013.

MORIOKA, I.; KURODA, M.; MIYASHITA, K.; TAKEDA, S. Evaluation of organic solvent ototoxicity by the upper limit of hearing. *Archives of environmental health*, v. 54, n. 5, p. 341–6, 1999.

MORIOKA, I.; MIYAI, N.; YAMAMOTO, H.; MIYASHITA, K. Evaluation of combined effect of organic solvents and noise by the upper limit of hearing. *Industrial health*, v. 38, n. 2, p. 252–7, abr. 2000.

RABINOWITZ, P. M.; GALUSHA, D.; SLADE, M.D.; DIXON-ERNST, C.; O'NEILL, A.; FIELLIN, M.; CULLEN, M.R. Organic solvent exposure and hearing loss in a cohort of aluminium workers. *Occupational and environmental medicine*, v. 65, n. 4, p. 230–5, abr. 2008

RATNASINGAM,J.; IORAS, F. The safety and heakth of workers in the Malaysian wooden furniture industry: na assessment of noise and chemical solvents exposure. *J. Applied Sci.*, v.10, n.7, p590-94, 2010.

SALAZAR, A.M.; VIADA, J.; GONZALEZ, G.; CALVO, M. Comparacion de umbrales audiométricos entre trabajadores expuestos a ruído y a solventes. *Ver. Otorino cir cabeza y cuello*, n.51, p. 109-114, 1991.

SASS-KORTSAK, A. M.; COREY, P. N.; ROBERTSON, J. M. An Investigation of the Association and Hearing Loss between Exposure to Styrene. *AEP*, v. 5, n. 1, p. 15-24, jan 1995.

SCHÄPER, M.; DEMES, P.; ZUPANIC, M.; BLASZKEWICZ, M.; SEEBER, A. Occupational toluene exposure and auditory function: results from a follow-up study. *Ann. Occup. Hyg.*, v. 47, n. 6, p. 493-502, 2003.

SCHÄPER, M.; SEEBER, A.; VAN THRIEL, C. The effects of toluene plus noise on hearing thresholds: an evaluation based on repeated measurements in the German printing industry. *International journal of occupational medicine and environmental health*, v. 21, n. 3, p. 191–200, jan. 2008

SEEBER, A.; DEMES, P.; KIESSWETTER, E.; SCHÄPER, M.; VAN THRIEL, C.; ZUPANIC, M. Changes of neurobehavioral and sensory functions due to toluene exposure below 50ppm? *Environmental toxicology and pharmacology*, v. 19, n. 3, p. 635–43, maio 2005.

SLIWINSKA-KOWALSKA, M.; ZAMYSLOWSKA-SZMYTKE, E.; SZYMCZAK, W.; KOTYLO, P.; FISZER, M. et al. Hearing loss among workers exposed to moderate concentrations of solvents. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, v. 27, n. 5, p. 335–342, out. 2001

SLIWINSKA-KOWALSKA, M.; ZAMYSLOWSKA-SZMYTKE, E.; SZYMCZAK, W.; KOTYLO, P.; FISZER, M. et al. Ototoxic effects of occupational exposure to styrene and co-exposure to styrene and noise. *J Occup Environ Med.*, v.45,p.15-24, 2003

SLIWINSKA-KOWALSKA, M.; ZAMYSLOWSKA-SZMYTKE, E.; SZYMCZAK, W.; KOTYLO, P.; FISZER, M. et al. Effects of coexposure to noise and mixture of organic solvents on hearing in dockyard workers. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*, v. 46, n. 1, p. 30–8, jan. 2004.

SLIWINSKA-KOWALSKA, M.; ZAMYSLOWSKA-SZMYTKE, E.; SZYMCZAK, W.; KOTYLO, P.; FISZER, M. et al. Exacerbation of noise-induced hearing loss by co-exposure to workplace chemicals. *Environmental toxicology and pharmacology*, v. 19, n. 3, p. 547–53, maio 2005.

SUŁKOWSKI, W. J.; KOWALSKA, S.; MATYJA, W.; GUZEK, W.; WESOŁOWSKI, W. et al. Effects of occupational exposure to a mixture of solvents on the inner ear: a field study. *International journal of occupational medicine and environmental health*, v. 15, n. 3, p. 247–56, jan. 2002.

TRIEBIG, G.; BRUCKNER, T.; SEEBER, A. Occupational styrene exposure and hearing loss: a cohort study with repeated measurements. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, v. 82, n. 4, p. 463–480, 2 set. 2008.

VYSKOCIL, A.; TRUCHON, G.; LEROUX, T.; LEMAY, F.; GENDRON, M. et al. “A weight of evidence approach for the assessment of the ototoxic potential of industrial chemicals.” *Toxicology and Industrial Health*, v.28, n.9, p. 796–819, 2012.

ZAMYSLOWSKA-SZMYTKE, E.; FUENTE, A.; NIEBUDEK-BOGUSZ, E.; SLIWINSKA-KOWALSKA, M. Temporal processing disorder associated with styrene exposure. *Audiology & neuro-otology*, v. 14, n. 5, p. 296–302, jan. 2009.

Tabela 1. Descrição dos estudos sobre exposições químicas ocupacionais associadas à Perda Auditiva Ocupacional

Referência	Exposições	Local / Desenho de estudo	População / Seleção / Atividade	Características dos grupos	Procedimentos Audiológicos	Resultados
MORATA et al., 1993	Ruído/ Tolueno/ Mistura de solventes: - tolueno (componente principal) - xileno - MEK (metil etil cetona) - metil isobutil cetona	Brasil/ Transversal	190 homens/ Amostra randomizada/ Indústria de impressão e de fabricação de tinta	(1) 50 não expostos (2) 50 exp. ruído (3) 50 exp. ruído + tolueno (4) 39 exp. mistura de solventes	ATL (0.5 – 8 kHz) Imitanciometria Decay imitanciométrico	Prevalência PA/ RR: (1) 8% (2) 26%/ 4.1 (IC 95% 1.4 – 12.2) (3) 53%/ 10.9 (IC 95% 4.1 –28.9) (4) 18%/ 5.0 (IC 95% 1.5 – 7.5) PA classificação I: maioria (3) (p< 0,001) PA classificação I-IV - probabilidade preditiva (ajustada por tempo de serviço): (3) > (4) > (2) > (1) Recrutamento (% maior): (2) p< 0,005 Decay (% maior contralateral e 2kHz): (3) p< 0,001
SASS-KORTSAK et al., 1995	Ruído/ Estireno	Canadá/ Transversal	- 299 homens (36,6 anos ±10,7)/ Conveniência/ Expostos: fábricas de produtos de plástico reforçados com fibras de vidro. Não expostos: escritórios locais	(idade: 36,6 ±10,7 anos) (1) “diretamente” (2) “indiretamente” (3) “não expostos” Duração 7,6 ± 6,4 anos	ATL (0.125 – 8 kHz) (início e fim do turno de trabalho)	PA -geral: - 10% indenizatória (0,5; 1; 2 e 3kHz ≥ 25dBNA) - 1/3 PA >25dBNA em 6 e 8kHz - Associação entre idade e desenvolvimento de PA (sujeitos < 50 anos e PA <50dBNA): - Idade: significativa - InTSty: não significativa - cigarro (P=0,001 β=0,01) - Ruído extra ocupacional: signif. ((P=0,01 β= - 0,02)) - Químico extra ocupacional: signif. em 4kHz Correlação - Idade e InNoise (r=0,55) –alta - InTSty e InNoise (r=0,52) - alta - Idade e InTSty (r=0,16) - baixa Regressão – InTSty/ InNoise: - Associação significativa entre ruído e PA (3 e 4kHz) - Idade e InNoise -interação signif. Regressão – InTWA/ InTWAN: - Associação entre ruído e PA em 3 e 4kHz mais forte (4kHz – OE: P=0,006 β= 3,55)

MORATA et al., 1997a	Ruído/ Mistura de solventes: - tolueno - álcool etílico (etanol) - acetato de etila	Brasil/ Transversal	124 homens/ Não informado/ Indústria de impressão em rotogravura	Média de idade: 33,8 anos (21-58) Grupo de estudo (várias combinações entre solventes e ruídos) Tempo médio de emprego – anos: 07 (1-25)	ATL (0.5 – 8 kHz) Imitanciometria: Decay imitanciométrico	PA (3-6kHz) – 49% (total geral) PA –idade e marcador biológico (tolueno): OR: 1,07 /ano de idade (IC 95% 1,03 – 1,11) OR para 2.5 g/g de creatinina (100 ppm no ar): 4.4 (IC 95% 2,50 – 7,45); 1,76 / grama de ácido hipúrico (IC 95% 1,00 – 2,98) Nenhuma interação significativa: entre os solventes, a mistura de solventes e ruído, ou solvente individual e ruído.
MORATA et al., 1997b	Ruído/ Mistura de solventes: - benzeno - tolueno - xileno - etil benzeno - ciclohexano	América do Sul/ Transversal	438 trabalhadores/ Conveniência/ Refinaria de petróleo	(1) 41 não expostos (2) 89 (monitoramento) (3) 40 (departamento de expedição) (4) 180 (manutenção) (5) 19 (somente exp. anterior a aromáticos) (6) 69 (laboratório de controle de qualidade)	ATL (0.5 – 8 kHz) Reflexo acústico Decay imitanciométrico	PA (3-6kHz) maior número (p<0,005) / OR ajustada: (2) 49% / 2.4 (IC 95% 1.0 – 5.7) (3) 42% / 1.8 (IC 95% 0.6 – 4.9) (4) 50% / 3 (IC 95% 1.3 – 6.9) (5) 42% PA (3-6kHz): (6) 15% Decay do reflexo: (2) (4) (p<0,005)
SLIWINSKA-KOWALSKA et al., 2001	Ruído/ Mistura de solventes: - isômeros do xileno misto (orto, meta e para) - acetato de etila - white spirit (concentrações detectáveis de tolueno, acetato de butila e etil-benzeno)	Polônia/ Transversal	517 trabalhadores (311 homens; 206 mulheres)/ Não informado/ Empresas de tintas e vernizes	(1) 214 não expostos (113 homens, 101 mulheres; 38,5 ±10,6 anos) (1a) 174 (1b) 40 (2) 207 exp. solventes (121 homens, 86 mulheres; 39,3 ±9.5 anos) (2a) 104 (2b) 103 (3) 96 expostos ruído + solvente (77 homens, 19 mulheres; 38,4 ±9.1 anos) Tempo de emprego (2) 12,8 ± 8,2 anos (3) 12,2 ± 8,5 anos	ATL (1 – 8 kHz)	Incidência PA/RR - PA em 2-8kHz: (1) 36% (2) 57,5% (2a) 4.4 (IC 95% 2.3 – 8.1) (2b) 2.8 (IC 95% 1.8 – 4.3) (3) 61,5%/ 2.8 (IC 95% 1.6 – 4.9) OR: risco de PA discretamente mais alto em (3) do que (2) (todas as freqs.) Limiares auditivos mais altos em 1-8kHz: (2) (3) Média dos limiares auditivos mais altas em 2-8kHz: (3) Correlação linear: Risco de PA e índice de exposição a solventes - não observada Freqs isoladas e índice de exposição a solventes – observada (3, 4 e 6kHz para tolueno e 2 e 3kHz para xileno)
MORATA et al., 2002	Ruído/ Estireno	Suécia/ Transversal	313 trabalhadores (278 homens; 35 mulheres)/ Conveniência/ Indústria de	(1) (1a) 65 exp. a estireno (43 anos (21-62)) (1b) 89 exp. a estireno e ruído (43 anos (21-65))	ATL (0.1 – 8 kHz)	ATL (1) > limiares em 2, 3, 4 e 6kHz (p<0,05), sendo piores que a mediana em 4, 6 e 8kHz (p<0,01). (2) limiares piores que a mediana em 6 e 8kHz (p<0,01; p<0,05)

			produtos de fibra de vidro e metal	(2) 78 exp. a ruído (42 anos (20-64)) (3) 81 não expostos (45 anos (26-62)) Tempo de trabalho – anos: (1) (1a) 17 (01-39) (1b) 15 (02-37) (2) 12 (01-35) (3) 18 (2-38)		PA (1a) 47% (1b) 48% (2) 42% (3) 33% (sem diferença estatisticamente significante entre os grupos) Limiares 2 – 6kHz: Piores para (1) em relação a (2) e (3) OR (para cada ano de idade) 1.19 (IC 95% 1.11 – 1.28) OR (para cada 1mmol de ác. mandélico po grama de creatinina urinária) 2.44 (IC 95% 1.01 – 5.89). OR (para cada 1dB de ruído > 85dB) 1.18 (IC 95% 1.01 – 1.34)
SULKOWSKI et al., 2002	Mistura de solventes: - etilbenzeno - xileno - isômeros do trimetilbenzeno - tolueno - etiltolueno - estireno - n-propilbenzeno	Polônia/ Transversal	101 homens/ Não informado/ Empresa de tintas e vernizes	(1) 61 exp. solventes (39,8 ± 11,2 anos) (2) 40 não expostos(39,2 ± 10,5 anos) (1a) 20 (1b) 23 (1c) 18 Tempo de emprego (1) 15,8 ± 9,1 anos	ATL EOATE, EOADP Reflexos acústicos ENG	PA (acima de 1kHz) (1) 42% (2) 5% Amplitude das EOADP – dBNPS (1a) 1,99 ± 6,14 (1b) -0,31 ± 10,90 (1c) -2,87 ± 9,06 (2) 7,48 ± 4,67
SLIWINSKA-KOWALSKA et al., 2003	Ruído/ Estireno/ Mistura de solventes: - estireno (composto principal) - tolueno - acetona - diclorometano	Polônia/ Transversal	513 (homens e mulheres)/ Não informado/ Expostos a solventes: fábrica de plástico e marina ("yacht yard"). Não expostos: - subgrupo 1: trabalhadores de colarinho branco - subgrupo 2: metais	(1) 157 não expostos (2) 356 expostos (2a) 194 exp. estireno (2b) 66 exp. ruído (2c) 26 exp. estireno + tolueno (2d) 56 exp. estireno + ruído (2e) 14 exp. estireno + tolueno + ruído	ATL (1 – 8 kHz)	PA(1-8kHz) / OR - PA: (1) 93 (41,7%) (2) 183 (63,1%) / 3,9 (IC 95% 2,4- 6,2) (2a) 56,2% / 5,2 (IC 95% 2,9 – 8,9) (2b) 63,3% / 3,4 (IC 95% 1,7 – 6,4) (2c) 76,8% / 13,1 (IC 95% 4,5 – 37,7) (2d) 76,9% / 10,9 (IC 95% 4,9 – 24,2) (2e) 78,6% / 21,5 (IC 95% 5,1 – 90,1) Estireno e ruído OR: 3 Média dos limiares auditivos em todas as freqs.: Expostos a solventes foi significativamente mais alta Nenhuma relação dose-respostas para PA e concentrações de solventes.

						Relação linear positiva entre média de exposição por tempo de vida (estireno) e limiares auditivos em 6 e 8kHz Diferença entre os grupos - Exposição prévia a ruído ocupacional (p< 0.001): (1) 6% (2) 28%
CHANG et al., 2003	Ruído/ Dissulfeto de carbono	Taiwan/ Transversal	346 homens/ Grupo de estudo: censo. Grupos de controle: (3) randomizado e (2) censo / Planta de fabricação de viscoso de seda (1) (3). Indústrias de eletrônicos e fita adesiva (2)	(1)131 exp. ruído + dissulfeto de carbono (48.3 ± 8.7 anos) (1a) 41: <14.6 ppm + ≤ 85dB(A) (1b) 5: <14.6 ppm + > 85dB(A) (1c) 24: ≥14.6 ppm + ≤ 85dB(A) (1d) 61: ≥14.6 ppm + > 85dB(A) (2) 105 exp. ruído (42.2 ± 5.8 anos) (3) 110 não expostos (42.0 ± 6.2 anos) Tempo de emprego: (1) 20.8 ± 10,5 anos (2) 21 ± 5,7 anos (3) 11.3 ± 6,4 anos	ATL (0.5 – 8 kHz)	PA / OR – PA (1) 67,9 % / 6.8 (IC 95% 3.9 – 12.1) (1a) 1.7 (IC 95% 0.8 – 3.7) (1b) 0.8 (IC 95% 0.1 – 7.5) (1c) 35.5 (IC 95% 7.8 – 161.3) (1d) 18.7 (IC 95% 8.1 – 42.9) (2) 32,4% (3) 23,6% PA – 40-54dBNA (1) 18% (ruído ≤ 85dB(A)) (2) 4% PA 0.5, 1 e 2kHz: (1) PA 4kHz: (2) PA 6kHz: (1) e (2)
SLIWINSKA-KOWALSKA et al., 2004	Ruído/ Mistura de solventes: - isômeros de xileno - etil-benzeno - acetato de etila - acetato de butila - n-butanol - white spirit	Polônia/ Transversal	906 (homens e mulheres)/ Não informado/ Expostos: estaleiros navais. Não Expostos: trabalhadores de colarinho	Controles da mesma empresa (1) 517 exp. ruído + solvente (37.4 ± 9.2 anos) (2) 184 exp. ruído (42.2 ± 9.3 anos) (3) não exposto (39.8 ± 9.3 anos)	ATL (1 – 8 kHz)	PA / OR – PA: (1) 67,5 % / 4.8 (IC 95% 3.9 – 7.6) (2) 64,7 % / 3.3 (IC 95% 2.0 – 5.4) (3) 39,5 % OR para cada ano de idade: 1.12 OR para cada dB(A) média do tempo total de exposição a ruído: 1.07 OR para cada incremento no índice de exposição por tempo de vida a solventes: 1.00 Limiares mais pobres para (1) e (2), principalmente em 8kHz (pior em (1) – correlação linear positiva com o tempo de exposição a solventes)
KIM et al., 2005	Ruído/ Mistura de solventes: - tolueno - xileno - metil etil cetona	Coréia/ Transversal	328 homens/ Conveniência/ Indústria de aviação	De acordo com o “índice de exposição cumulativa”: (1) 151 não exposto (31.1 ± 6.3 anos) (2) 146 exp. ruído (31.2 ±	ATL (0.5 – 8 kHz)	PA/ OR (ajustada) para PA: (1) 6.0% (2) 17,1%/ 4.8 (IC 95% 1.71 – 10.75) (3) 27,8%/ 2.57 (IC 95% 0.64 – 10.31) (4)54,6%/ 8.12 (IC 95% 2.03 – 32.53)

	(em todas as amostras)			6.1 anos) (3) 18 exp. solvente(38.6 ± 6.0 anos) (4) 13 exp. ruído + solvente (39.6 ± 4.7 anos)		
KAUFMAN et al., 2005	Ruído/ Mistura de solventes: - benzeno - tolueno - xileno - hexano - heptano - querosene (aviação)	Estados Unidos/ Transversal	138 trabalhadores/ Não informado/ Instalação militar (manutenção de aeronaves e outros trabalhadores)	(1) 90 expostos (42,8 ± 6.0 anos) (2) 48 não expostos (40,8 ± 9,9 anos) Anos trabalhados: (1) 15,8 ± 5,4 (2) 15,6 ± 7,2	ATL automática (0.5 – 6 kHz)	OR para PA por exp. combinada “ruído e solvente”: 03 anos – 1.70 (IC95% 1.14 – 2.3) 12 anos – 8.25 (IC95% 1.67 – 55.6) OR para consumo regular de bebida alcoólica: 3.03 (IC95% 1.42 – 6.45)
SEEBER et al., 2005	Tolueno	Alemanha/ Coorte retrospectiva (05 anos de seguimento)	216 trabalhadores (inicialmente: 333 trabalhadores)/ Conveniência/ Planta de impressão	(1) 106 exp. alta (2) 86 exp. baixa (a) exp. curta (b) exp. longa Tempo de exposição - média: (a) 6 anos (b) 21 anos	ATL (0.125, 0.25, 0.5, 0.75 1, 1.5, 2 – 12 kHz)	“Casos” (1) 29 (2) 28 OR: 0.791 (IC95% 0.42 – 1.50)
SLIWINSKA-KOWALSKA et al., 2005	Ruído/ Mistura de solventes: - xileno como componente principal - predominantemente a estireno - n- hexano e tolueno	Polônia/ Transversal	1117 trabalhadores/ Não informado/ (1) (2) (3): lacas e tintas, calçados, plásticos, navio e iate. (4a): fábrica de metal. (4b): trabalhadores de colarinho branco	(1) 731 exp. mistura de solventes (xileno) (38.0 ± 9.4 anos) (2) 290 exp. estireno (34.5 ± 7.9 anos) (3) 96 exp. n- hexano e tolueno (39.0 ± 8.7 anos) (4) 223 não expostos a solventes (40.0 ± 9.4 anos) (4a) 66 exp. ruído (4b) 157 não exp. ruído	ATL (1, 1.5 – 8 kHz)	PA/ OR/ freqs. ATL: (1) 63,1%/ 2.4 (p<0,001)/ 4; 6 e 8kHz (2) 63,1%/ 3.9 (p<0,001) / 1 – 8kHz (3) 73%/ 5.3 (p<0,001) / 6 e 8kHz (4) 41,7% Exp. isolada a solventes OR: 4.1 – 5.2 vezes maior que controles Exp. isolada a ruído OR: 3.8 vezes maior que controles Exp. combinada “ruído e solvente” OR: 6.7 – 21.5 Exp. combinada “ruído e dois solventes” OR: 20
CHANG et al., 2006	Ruído/ Tolueno	Taiwan/ Transversal	174 homens/ Censo/ Fabricação de	(1) 58 exp. tolueno + ruído (1a)	ATL (0.5 – 6 kHz)	PA - incluindo 0.5kHz/ excluindo 0.5kHz (1) 86,2%/ 67.2%

			materiais adesivos	(1b) (1c) (2) 118 referência (2a) 58 exp. ruído (2b) 60 administrativo Média de idade: (1) 40,0 ± 9.7 (2a) 41.5 ± 3.1 (2b) 40.9 ± 3.4 Tempo de emprego: (1) 12.3 ± 8.81 (2a) 11.5 ± 5.73 (2b) 9.52 ± 5.26		(2a) 44,8%/ 32.8% (2b) 5,0%/ 8.3% OR - incluindo 0.5kHz/ excluindo 0.5kHz (1) 10.9 vezes maior que (2a)/ 5.8 vezes maior que (2a) Limiares pobres em todas as freqs., mais acentuado em 4 e 6kHz, para (1) e (2a), com 1kHz pior em (1). OR ajustada - incluindo 0.5kHz/ excluindo 0.5kHz (1) 140 (IC95% 32.1 – 608)/ 29.1 (C 95% 9.3 – 91.4)
JOHNSON et al., 2006	Ruído/ Estireno	Suécia/ Transversal	313 (278 homens; 35 mulheres)/ (1) conveniência; (2) seleção equivalente à (1); (3) randomizado/ (1) fabricação de produtos de fibra de vidro; (2) fabricação de produtos de metal; (3) terminal de correio	(1) (1a) 89 exp. a estireno (43 anos (21-62)) (1b) 81 exp. a estireno e ruído (43 anos (21-65)) (2) 65 exp. a ruído (42 anos (20-64)) (3) 78 não expostos (45 anos (26-62)) Tempo de trabalho – anos: (1) (1a) 17 (01-39) (1b) 15 (02-37) (2) 12 (01-35) (3) 18 (2-38)	ATL (0.1 – 8 kHz) EOADP PMT CRA FI Fala no ruído	ATL (1) > limiares em 2, 3, 4 e 6kHz (p<0,05), sendo piores que a mediana em 4, 6 e 8kHz (p<0,01). (2) limiares piores que a mediana em 6 e 8kHz (p<0,01; p<0,05) ATL após 03 anos: 20% de indivíduos com piora dos limiares auditivos em pelo menos uma frequência PTMF – média dos limiares Diferença significativa entre (1b) e (3) e entre (1b) e (2), com diminuição dos valores-pico para (2) EOADP – “input-output” Interação entre grupos expostos e o nível de sinal (p< 0.006) - sinal até 50dB: (2) e (3) nível de EOADP mais alto do que (1) - sinal >50dB: (3) nível de EOADP estabilizou , (1) e (2) baixou. CRA (1) e (2) diferença sobre o escore da latência (p< 0,05) em relação a (3) Fala Interrompida Média dos escores sem diferença entre os grupos Comparado a valores de referência: (1) abaixo de 93% ou 78% de respostas corretas (p< 0,05) Fala no ruído Diferença entre os grupos (p<0,001) Comparado a valores de referência: (1) e (2) abaixo de -7.8 S/N (p< 0,05)
SCHÄPER et al.,	Ruído/ Tolueno	Alemanha/	Homens	Seguimentos:	ATL (0.125 – 0.5,	PA: 36%

2008		Coorte (05 anos)	Total inicial: 333 (100%) Total final: 216 (64,9%) (dados completos para 192 participantes)/ Conveniência/ impressão de rotogravura	- inicial: 333 (100%) - 2: 278 (83,5%) - 3: 241 (72,4%) - 4: 216 (64,9%) Dados completos para 192 participantes Estratificação por intensidade da exp. a tolueno: (1) 106 alta exp. (2) 86 baixa exp. Estratificação por duração da exp. a tolueno: (3) longa exp. (4) curta exp. Estratificação por intensidade da exp. a ruído: (5) alta exp. (6) baixa exp. Tempo de exposição a tolueno e a ruído - anos: (3) 21.3 ± 6.5 (4) 5.9 ± 2.2	0,75, 1, 1,5, 2 – 8, 12 kHz)	Efeito da intensidade do ruído sobre a média dos limiares foi quase duas vezes maior que os efeitos da intensidade do tolueno. Diferenças entre nível ou duração da exposição dentro dos casos e não casos não foram significantes (p=0,49; p=0,51 respectivamente). PA altas freqs. (sub-amostra com biomarcadores): 36% Nenhuma variável de exposição encontrou qualquer significância no modelo estatístico.
RABINOWITZ et al., 2008	Ruído/ Monóxido de carbono/ Mistura de solventes: - tolueno - xileno - metil etil cetona	Estados Unidos/ Coorte retrospectiva – 05 anos	1319 (homens e mulheres)/ Censo/ Indústria de alumínio	1319 sujeitos (30.4 ± 3.7 anos): 1167 homens (1) 116 (8.8%) exp. solv. (índice de exp. solv. > 1) (2) 140 (10.6%) exp. monóxido de carbono (índice de exp. sol. > 1)	ATL	OR (PA resultado dicotômico/ exp.> 05 anos) (1) 1.87 (IC 95% 1.22 – 2.89; p=0.04)
TRIEBIG; BRUCKNER; SEEBER, 2008	Estireno	Alemanha/ Transversal – com medidas de repetição	155 homens/ Censo/ construção de barco	- 128 mais exp. estireno - 127 menos exp. (5 – 25 ppm (abaixo de 200mg/g creat.)) De acordo com biomarcadores - todos os participantes: (1a) 99 baixa exp. (37.8 ± 8.9 anos) (1b) 118 média exp. (38.5 ± 8.9 anos) (1c) 31 alta exp.(37.9 ± 11anos)	ATL ATL altas freqs (9 – 16 kHz) EOAT	PA: 105 “casos”/ 132 “não-casos” Exp. alta: 55% / 45% Exp. baixa: 41% / 59% (2a) 35%/ 65% (2b) 60%/ 40% Limiares auditivos (dB) entre 8 e 12.5kHz discretamente diferentes entre os grupos de alta e baixa exposição, não havendo efeito dose-resposta. Mudança nas exposições crônicas de (2a) para (2b): OR 7.46 (IC >1) para PA

				De acordo com o tempo de exposição – “grupos extremos”: (2a) 34 “baixa-curta” exp.(42.6 ± 8.4 anos) (2b) 17 “alta-longa” exp. (43.5 ± 11.1 anos) Tempo de emprego - anos: (1a) 6.2 ± 4.3 (1-26) (1b) 5.7 ± 3.6 (1-23) (1c) 6.3 ± 4.8 (1-26) (2a) 6.4 ± 3.4 (2-16) (2b) 14.6 ± 6.7 (10-26)		EOATE Nenhuma associação direta entre os grupos e a relação S/N ou a amplitude.
FUENTE et al., 2009	Mistura de solventes: - tolueno - metil etil cetona menor quantidade: - tricloroetileno - acetona - n-metil-pirrolidona - dimetilformamida -clorobenzeno - álcool isopropílico	New Haven – Estados Unidos/ Transversal	110 participantes/ Censo/ Fábrica de revestimento	(1) 20 exp. mínima (38.1 ± 11.6 anos; 12 mulheres, 08 homens) (2) 18 exp. moderada (41.0 ± 12.4 anos; 01 mulher, 17 homens) (3) 72 exp. máxima (39.5 ± 11.4 anos, 04 mulheres, 68 homens) (categorizados por um higienista)	ATL (0.5 – 8 kHz) ATL altas freqs. (12 e 16 kHz) DD	ATL alterada em 69 sujeitos/ ATL altas freqs alterada em 22 sujeitos (1) 25% (2) 61%/ 16,6% (3) 73,6%/ 26,4% (1) limiares melhores que (3) (ATL p=0,004; ATL altas freqs. p=0,034) DD (1) melhores respostas que (2) (p=0,001) e (3) (p= 0,000) Estimativa para sujeitos com ATL normal: (2) -0.382(3) – 0.471 Estimativa para todos os sujeitos: (2) -0.274(3) – 0.386
ZAMYSLOWSKA -SZMYTKE et al., 2009	Estireno	Polônia/ Transversal	109 trabalhadores/ Não informado/ fibra de vidro para fins de produção	(1) 59 exp. estireno (40 ± 09 anos; 06 mulheres, 53 homens) (2) 50 não expostos (37 ± 11 anos; 16 mulheres, 34 homens)	ATL (0.125 – 8 kHz) GIN FPT DPT	ATL (1) piores limiares (0.25-8kHz) (1) 86,4% (2) 34% GIN/FPT / DPT (1) piores médias (1) 24%/ 59%/ 85% (2) 12%/ 20%/ 26% (1) - Qui-quadrado/ ANCOVA ajustado para idade e PA FPT: 11.7 (p<0,01) / 6.8 (p<0,01) DPT: 26.4 (p<0,01) / 19.3 (p<0,001) GIN: 1.2 (p>0,05)

GUEST et al., 2010	Ruído/ Combustível de aeronave (F-111)	Austrália/ Transversal (com medidas seriadas)	1530 trabalhadores/ (1) conveniência; (2) (3) randomizada/ Força Aérea Real Australiana	(1) 605 expostos (98% homens; 87% < 55anos) (2) 510 comparação técnica - diferente base, mesma função (99% homens; 91% < 55anos) (3) 398 sem comparação técnica - mesma base, diferente função (99% homens; 90% < 55anos)	ATL (0.5, 1, 1.5 – 8 kHz)	PA geral: 25% diferença clinicamente significativa (indenização). ATL (0.5, 1, 1.5 – 8 kHz) piores que o padrão de normalidade (presença de um “noise notch” em 6 kHz) OR para PA: similar entre os 3 grupos (2) 1.1 (IC95% 0.2-2.0) (3) 0.9 (IC95% 0.6- 1.3)
MOHAMMADI et al., 2010	Ruído/ Mistura de solventes: - benzeno - tolueno - xileno - tetracloroetileno - acetona	Iran/ Transversal	441 homens/ Censo/ Fábrica de automóveis	Média de idade: (33.07anos; 20-58anos) (1)173 exp. ruído (33.36 ± 6.95 anos) (2) 104 exp. solventes - dentro do limite (31.87 ± 5.49) (3) 164 exp. ruído + solventes - acima do limite (33.53 ± 6.22) Tempo de trabalho: 8.06 anos (0.5 a 30 anos)	ATL (0.5 – 8 kHz)	PA (média 3-8kHz) / OR ajustada (1) 24.08 ± 11.89/ 1 (2)25.71 ± 7.01/ 1.8 (IC 95% 1.08 – 3.03) (3) 32.77 ± 16.04/ 4.13 (IC 95% 2.59 – 6.58) (3) mais comum (p<0,001))
BESHIR; ELSEROUGY; AMER, 2011	Ruído/ Mistura de solventes: - acetona - butanol - etanol - acetato de etila - isopropanolol - tolueno - xileno	Sadat – Egito/ Transversal	204 homens/ (1) censo; (2) (3) não informado/ Fábrica de cerâmica	(1) 44 exp. mistura de solventes (36 ± 2 anos) (2) 73 exp. ruído (38.1 ± 7.3 anos) (3) 87 não expostos (37 ± 3.5 anos) Tempo de exposição: (1) 16 ± 6 (2) 15 ± 9	ATL (0.25 – 2, 4, 8 kHz)	PA – 0.5; 1 e 4kHz (1)72,7%; 45,5%; 45,5% (2) 94,5%; 69,9%; 67,1% (p<0,05) (1) mais comum em 8kHz do que em 4kHz (2) mais comum em 4kHz do que em 8kHz “v-notched” (1) 63,3% (2) 31,5% (p<0,01) Correlação entre duração da exp. e freqs.de 4 e 8kHz (ajustada) (1) 0.795 (p=0,000)e 0.869 (p=0,000)
FUENTE et al., 2011	Mistura de solventes: - tolueno - xileno - metil etil cetona - varsol	Chile/ Transversal	92 trabalhad./ (1) não informado; (2) conveniência/ (1) fábricas de tinta; (2) Universidade do Chile / policiais da cidade do Chile	(1) 46 exp. mistura de solventes (37,3 ± 8,2 anos; 41 homens e 05 mulheres) (2) 46 não expostos (36,1 ± 6,1 anos; 41 homens e 05 mulheres) Tempo de exposição: (1) 02 a 30 anos (13.3± 8.2	ATL (0.5 – 8 kHz) RGD MLD PPS DD FF HINT	Limiaries auditivos normais (critério de inclusão), porém piores para (1) nas freqs. de 1, 2 e 3kHz. Diferença dos scores entre grupos (ajustada) DD (F= 4.77 p=0,032) PPS (F= 2.87 p=0.014) FS (F= 5.85 p<0.0001) RGD (1; 2; 4kHz) (F= 3.22; 2,83; 4.20 p<0.02 respectivamente)

				anos)		HINT SRT (F= 13.3 p<0.0001) Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada para MLD e HINT (subtestes de fala no ruído)
MORATA et al., 2011	Ruído/ Estireno	Finlândia, Suécia e Polônia/ Transversal	Total inicial: 1620 trabalhadores (1276 homens; 312 mulheres; 32 sem informação de gênero). Total final: 1404 trabalhadores/ Não informado/ Fábricas de produtos de fibra de vidro; indústrias: metal, produtos de madeira, marinas e trabalho em escritório	(1) 423 exp. solventes (2) 268 exp. ruído + solventes (3) 359 exp. ruído (4) 354 não expostos Idade - anos: 18- 63	ATL (0.125 – 8 kHz)	(1) e (2) limiares piores que o padrão de referência em toda as freqs. (1) p=0.0001 (2) p=0.0192 OR para PA (para cada ano de idade e cada incremento de 1 mg/m ³ de estireno): (1) 1.0188 (IC 95% 1.0140 – 1.0236) (2) 1.0055 (IC 95% 1.0009 – 1.0102) (3) 1.01 (IC 95% 0.99 – 1.03)
KAEWBOONCHO O et al., 2013	Ruído/ Mistura de solventes: - tolueno - xileno - acetato de etila - acetato de butila - ciclohexanona	Tailândia/ Transversal	149 homens/ Censo/ Oficiais da marinha tailandesa	Idade: (20-56anos) Expostos a solventes: 103 (69.1%) Tempo de trabalho: 01 a 36 anos (31,5% > 08 anos; 6,9 ± 8.5 anos)	ATL (0.5,1, 2, 4, 8 kHz)	PA em 40 % dos trabalhadores Inclinação em 4 kHz: 22,8% Altas freqs.: 14,8% OR ajustada Idade: 15.83 (IC 95% 3.39 – 73.92) Tempo de serviço: 2.19 (IC 95% 1.01 – 4.97) Coeficiente de correlação ajustado para idade Tempo de serviço – freq.. de 4kHz: 0.108 (p< 0,05)
FUENTE; MCPHERSON; CARDEMIL et al., 2013	Mistura de isômeros de xileno	Santiago – Chile/ Transversal	60 trabalhadores/ Conveniência/ (1) laboratório de histologia de hospitais públicos; (2) Universidade do Chile	(1) 30 exp. xileno (15 homes, 15 mulheres; 37,1 ±10.7 anos) - dose cumulativa de ácido metil hipúrico: (1a) 10 (1b) 10 (1c) 10 (2) 30 não expostos (15 homes, 15 mulheres. 35,9 ±11.7 anos) - equiparados aos subgrupos de estudo: (2a) 10 (2b) 10 (2c) 10	ATL (0.25 – 8 kHz) PEATE EOADP PPS ATTR DD MLD HINT	PA – 0,5 – 8 kHz (1) limiares piores que (2) EOADP ajustada para idade Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre (1) e (2) (idade associada p≤0,001) PEATE ajustada para idade (1) maiores latências I, III e V) e intervalos Interpicos (I-III, III-V e I-V) (p= 0,001) (idade não estatisticamente associada) Diferença dos escores entre grupos (ajustada para idade) PPS (F= 8.04 p<0.01) DD (F= 9.03 p<0.01) HINT (score final) (F= 13.77 p<0.0001)

				<p>Tempo de exposição (auto relato): 11.8 ± 10.5 anos (02 – 29 anos)</p>		<p>Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada para MLD , ATTR e HINT SRT (p>0,05) (idade associada com HINT (score final) e PPS (p<0.01 e p<0.0001 respectivamente))</p> <p>BEI em (1) Correlação positiva moderada entre BEI (p= 0,42) e média binaural dos níveis de audição em 2-8kHz (p=0.02). As concentrações no BEI predisseram a média binaural dos níveis de audição (β=0.59, p<0.01): para cada 1g/g de creatinina, aumento de 0.034 dBNA.</p> <p>Nenhuma correlação com demais procedimentos (p>0.05)</p> <p>Efeito dose-resposta e ATL – média (1a) 8.1 ± 6.7 (1b) 9.0 ± 3.9 (1c) 20.7 ± 9.1 ((1a) e (1b) significativamente diferentes de (1c)) (1c) diferente de (2) (p<0,01)</p> <p>Efeito dose-resposta e EOADP – média (1a) 4.15 ± 8.78 (1c) -4.04 ± 6.03 ((1a) e (1c) significativamente diferentes) (1b) -0.57 ± 5.39</p> <p>Efeito dose-resposta e demais procedimentos não houve diferença significativa entre os subgrupos</p>
<p>FUENTE; MCPHERSON; HICKSON, 2013</p>	<p>Mistura de solventes: - metil etil cetona - tolueno - xileno - thinner (<i>Stoddard solvent -mineral spirit</i>) menor quantidade: - benzol - esterres - álcool</p>	<p>Santiago – Chile/ Transversal</p>	<p>144 trabalhadores/ conveniência/ Fábrica de tintas</p>	<p>(1)72 exp. solventes (66 homens, 06 mulheres; 39.9 ± 8.5 anos) (2)72 não expostos (58 homens, 14 mulheres; 37.5 ± 7.1anos)</p> <p>Tempo de emprego – exp. a solventes: (1) 15.8 ± 8.1 anos</p>	<p>ATL (0.25 – 8 kHz) PEATE EOAT RGD HINT</p>	<p>ATL (1) piores limiares (1, 2, 3 e 8kHz) que (2) (p<0,003)</p> <p>EOATE (1) pior relação S/R que (2) (p<0,01)</p> <p>Testes do PAC Piores escores (1) para RGD, HINT SRT, HINT1, HINT 2 e HINT (score final) - (p<0,05) Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada para HINT3 (p>0,05)</p>

FUENTE; MCPHERSON; HORMAZABAL, 2013	Mistura de solventes: - metil etil cetona - tolueno - xileno - <i>Stoddard solvent</i>	Santiago – Chile/ Transversal	96 trabalhadores/ censo/ Fábrica de tintas	(1)48 exp. solventes (38.6 ± 7.1 anos) (2)48 não expostos (36.8 ± 4.8anos) Tempo de exp. a solventes: (1) 13.5 anos	ATL (0.5 – 8 kHz) RGD AIADH	ATL – média dos limiares (dBNA) OD / OE (1) 9.2 ± 5.6/ 10.1 ± 5.6 (piores limiares em 0.5-4 kHz) (2) 7.1 ± 4.3/ 8.4 ± 4.1 Nenhum dos sujeitos apresentou PA de acordo com WHO RGD (1) piores resultados (diferença entre (1) e (2) (p<0.05))
HUGHES; HUNTING., 2013	Ruído/ JP -8 (querosene de aviação)/ Mistura de solventes: - tolueno - estireno - xileno - benzeno	Estados Unidos/ Coorte retrospectiva (3,2 anos)	503 trabalhadores (94,6% do sexo masculino)/ Não informado/ Reserva da Força Aérea	(1) 148 exp. ruído (2) 65 exp. solventes (3) 220 exp. ruído + solventes (4) 70 não expostos (94,6% homens) Idade (anos) na data do primeiro audiograma - mediana: (1) 28.5 ± 8.5 (2) 34.0 ± 8.7 (3) 30.5 ± 8.4 (4) 30.0 ± 10.0 Tempo de seguimento - anos: (1) 3.5 ± 2.4 (2) 1.8 ± 1.7 (3) 3.3 ± 2.0 (4) 3.4 ± 1.7	ATL 0.25 – 8 kHz Mudança de limiar padrão (STS): mudança ≥ 10dB, em qualquer orelha, entre 2 e 4 kHz, partindo do exame de referência. Categorias: - STS (≥ 10 dB) - perda auditiva (> 0 a <10 dB) - sem perda auditiva (≤ 0 dB)	Mudança de limiar padrão (STS) – média não informado da pior orelha: (1) 11 ± 7.4 (2) 3 ± 4.6 (3) 12 ± 5.5 (4) 6 ± 8.6 RR para PA – pior orelha: (1) 1.1 (IC95% 0.9 – 1.4) (2) 0.8 (IC95% 0.6 – 1.2) (3) 1.2 (IC95% 0.9 – 1.5) (4) 1.1 (IC95% 0.7 – 1.5) Tempo de seguimento do estudo associado com aumento da chance de PA (OR=1.23,IC95% 1.12 – 1.35) para cada ano de seguimento.

* MEK: metil etil cetona. POS: *Psycho-organic syndrome*. ATL- Audiometria Tonal Liminar. SRT – *Speech Recept Detection*. IPRF: Índice Percentual de Reconhecimento de Fala. FI- Fala Interrompida. FD – Fala Distorcida. PEATE – Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico. CRA: Audiometria de Resposta Cortical. ENG –Eletronistagmografia. CTE - Encefalopatia Tóxica Crônica induzida por solvente. EOAT – Emissões Otoacústicas Transientes. EOADP – Emissões Otoacústicas Produto de Distorção.S/R – Sinal/Ruído. RGD – *Random Gap Detection*. MLD: *Masking Level Difference*. PPS: *Pitch Pattern Sequence*. DD – Dicótico de Dígitos. FF: Fala Filtrada. HINT: *Hearing-In-Noise Test*. PMT: Função de transferência de modulação psico-acústica. AIADH: *Amsterdam Inventory for Auditory Disability and Handcap*. GIN: *Gaps-in-noise*. FPT: *Frequency Pattern Test*. DPT: *Duration Pattern Test*. FF: Fala Filtrada. ATTR: Teste adaptativo de resolução temporal. STS: *Shift Threshold Standart*.

Tabela 2: Descrição dos estudos quanto aos níveis das exposições a ruído e químicos, *status* das medidas de associação estatística e ao dano auditivo.

Substância	Abaixo OEL e ausência/ ruído <85 dB(A)	Acima OEL e ausência/ ruído <85 dB(A)	Abaixo OEL e ruído ≥ 85 dB(A)	Acima OEL e ruído ≥ 85 dB(A)	Associação	Dano auditivo	Referências
Estireno				X	-	P	Sass-Kortsak <i>et al.</i> , 1995;
			X		+	P	Morata <i>et al.</i> , 2002;
				X	+	P	Sliwinska-Kowalska <i>et al.</i> , 2003;
			X		+	P	Johnson <i>et al.</i> , 2006;
	X				+	P	Triebig, Buckner, Seeber, 2009;
	X		X		+	P e HA	Zamysłowska-Szmytke <i>et al.</i> , 2009;
					+	P	Morata <i>et al.</i> , 2011.
Tolueno				X	+	P e C	Morata <i>et al.</i> , 1993;
	X				-	P	Seeber <i>et al.</i> , 2005;
		X			+	P	Chang <i>et al.</i> , 2006;
	X	X			-	P	Shäper <i>et al.</i> , 2008.
Dissulfeto de Carbono			X	X	+	P	Chang <i>et al.</i> , 2003.
Xileno	X				+	P, C e HA	Fuente, Mcpherson; Cardemil, 2013.
Mistura de Solventes				X	+	P	Morata <i>et al.</i> , 1997a;
	X				+	P e C	Morata <i>et al.</i> , 1997b;
	X	X			+	P	Sulkowski <i>et al.</i> , 2002;
	X				+	P	Sliwinska-Kowalska <i>et al.</i> , 2001;
				X	+	P	Sliwinska-Kowalska <i>et al.</i> , 2004;
				X	+	P	Kim <i>et al.</i> , 2005;
				X	+	P	Kaufman <i>et al.</i> , 2005;
				X	+	P	Sliwinska-Kowalska <i>et al.</i> , 2005;

	X		+	P	Rabinowitz <i>et al.</i> , 2008;
X			+	P e HA	Fuente <i>et al.</i> , 2009;
		*X	-	P	Guest <i>et al.</i> , 2010;
		X	+	P	Mohammadi <i>et al.</i> , 2010;
X			-	P	Beshir; Elserougy; Amer, 2011;
X			+	P e HA	Fuente <i>et al.</i> , 2011;
X			+	P e HA	Fuente; Mcpherson; Hickson, 2013;
X			+	P e HA	Fuente; Mcpherson; Hormazabal, 2013;
X			+	P	Kaewboonchoo <i>et al.</i> , 2013;
	X		-	P	Hughes; Hunting, 2013.

+ = associação observada; - = associação não observada; * não estudado ou não relatado; P = periférico; C = central; HA = habilidades auditivas. OEL: *Occupational Exposure Limits*.