



## Perda auditiva associada à exposição ocupacional a solventes orgânicos: uma revisão sistemática

Lucienne Rezende Mont'Alverne <sup>a,b</sup>

Ana Paula Corona <sup>c</sup>

Marco Antônio Vasconcelos Rêgo <sup>d</sup>

*Hearing loss associated with organic solvent exposure:  
a systematic review*

### Resumo

**Introdução:** evidências apontam produtos químicos como agentes potencialmente otoneurotóxicos, todavia, ainda não há consenso quanto às associações entre as características das exposições e a ototoxicidade das diversas substâncias químicas presentes em ambientes laborais. **Objetivo:** revisar a literatura científica disponível, a fim de identificar estudos que apontem evidências de associação, ou não associação, entre dano auditivo e a exposição a solventes orgânicos. **Método:** revisão sistemática da literatura a partir da consulta a bases de dados eletrônicas, considerando artigos originais, publicados de janeiro de 1987 a fevereiro de 2013. **Resultados:** trinta e um estudos foram incluídos na revisão sistemática. **Discussão:** os estudos confirmaram a exposição a determinados solventes como fator de risco para perda auditiva de origem ocupacional, sobretudo na presença do ruído. Foram utilizados métodos variados de avaliação e classificação do desfecho 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-chave:** perda auditiva; solventes orgânicos; exposição ocupacional; revisão sistemática.

### Abstract

**Introduction:** evidences 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 literature in order to identify studies that point evidences of association, or non-association, between hearing impairment and occupational exposure to organic solvents. **Method:** systematic review of the literature, through query on electronic databases, considering only original articles, published from January 1987 to February 2013. **Results:** thirty-one studies were included in the systematic review. **Discussion:** 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 cochlear and/or central hearing impairment, contributing to the understanding of the extent of chemical-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:** hearing loss; organic solvents; occupational exposure; systematic review.

<sup>a</sup> Universidade Federal da Bahia, Programa de Mestrado em Saúde, Ambiente e Trabalho. Salvador, BA, Brasil.

<sup>b</sup> Secretaria de Saúde do Estado da Bahia, Centro de Prevenção e Reabilitação da Pessoa com Deficiência. Salvador, BA, Brasil.

<sup>c</sup> Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde, Departamento de Fonoaudiologia. Salvador, BA, Brasil.

<sup>d</sup> Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Preventiva e Social. Salvador, BA, Brasil.

#### Contato:

Lucienne Rezende Mont'Alverne

E-mail:

montalvernelu@gmail.com

Trabalho baseado na dissertação de mestrado de Lucienne Rezende Mont'Alverne intitulada "Perda auditiva associada à exposição ocupacional a solventes orgânicos: uma revisão sistemática", apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, Ambiente e Trabalho da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA) em 2014.

Os autores declaram não haver conflitos de interesses e que este trabalho não foi subvencionado, nem apresentado em reunião científica.

Recebido: 31/03/2015

Revisado: 23/09/2015

Aprovado: 28/09/2015

## 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<sup>1,2</sup>. Os produtos químicos são considerados substâncias ototóxicas exógenas, passíveis de induzir a hipoacusia ototóxica<sup>3</sup> 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 seus efeitos sobre a audição, sobretudo aqueles decorrentes da exposição a baixas doses, representa um desafio para os profissionais envolvidos na prevenção da Perda Auditiva de Origem Ocupacional (PAO)<sup>1,4</sup>.

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 do ruído<sup>2,5</sup>. Essas 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<sup>2,6,7</sup>. Nenhum dos limites de tolerância descritos em regulamentações internacionais sobre os solventes considera a orelha como órgão-alvo<sup>8</sup>.

A PAO pode ser exacerbada pela exposição a solventes químicos em ambientes com presença de ruído, estando ambos acima ou mesmo em níveis legalmente permitidos<sup>9-14</sup>. Por um mecanismo de interação, a ação combinada dos agentes pode exacerbar seus efeitos adversos isolados sobre a audição<sup>2,15,16</sup>. Os danos sofridos por agentes atuando em conjunto podem exceder a soma simples dos danos produzidos por cada agente isoladamente<sup>2,5</sup>. 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 sem dano conhecido para a saúde auditiva, apesar de amplamente discutidos, permanecem insuficientes ou divergentes<sup>1,10,17-19</sup>.

Observando a indefinição dessas informações, foi proposto o seguinte questionamento: os danos auditivos observados em trabalhadores podem estar

associados às exposições a solventes orgânicos no ambiente ocupacional?

Dessa forma, este estudo teve como objetivo revisar a literatura científica disponível, a fim de identificar estudos que apontem evidências de associação, ou não associação, entre dano auditivo e exposição a solventes orgânicos, abrangendo suas diferentes configurações e características.

## Métodos

Nesta revisão, as bases de pesquisa consultadas foram: MEDLINE, Scopus, Web of Science, Science Direct, CINAHL, LILACS e SciELO.

Baseando-se no questionamento proposto, durante a pesquisa bibliográfica foi utilizada para a construção da estratégia de busca a combinação de descritores e qualificadores, indexados no Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em saúde (DeCS), 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: população-alvo, desfecho clínico investigado e 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 “*hyposacusis*” OR “*dysacusis*” OR “*central auditory dysfunction*” AND “*solvent*” OR “*organic solvents*” OR “*chemically induced*” OR “*solvent exposure*” OR “*chemical compound exposure*”.

Foram considerados para a inclusão neste estudo os artigos originais de pesquisa epidemiológica, com medidas estatísticas de associação entre a exposição e o desfecho de interesse, publicados em português, inglês e espanhol entre janeiro de 1987 e fevereiro de 2013. A última busca manual realizada nas bases eletrônicas de dados ocorreu em fevereiro de 2013.

Obedecendo aos critérios de exclusão deste estudo, não foram incluídos artigos de revisão de literatura ou relatos de caso, cartas e editoriais, bem como artigos publicados em duplicidade (com a mesma população e dados investigados) ou que descreveram procedimento de diagnóstico, queixa auditiva autorreferida ou outros tipos de avaliação de saúde além da função auditiva.

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 (primeira etapa). Na 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 quanto à pertinência e em seguida analisados.

## Resultados

No total, 838 títulos foram identificados em todas as bases de dados. Durante a primeira etapa (leitura dos títulos) e a segunda etapa (leitura dos resumos), 729 documentos foram excluídos por incompatibilidade com o escopo do estudo (430); pesquisa com cobaias (84); documentos (cartas e editoriais) que não eram artigos (111); tipo do estudo (56 revisões de literatura e 18 relatos de casos) e língua (30).

Dos 109 documentos inicialmente selecionados, 27 foram localizados em duas ou mais bases de dados. Após a análise da repetição dos artigos entre as bases, 51 títulos foram considerados pertinentes para o estudo; entre estes, um não foi recuperado devido a informações insuficientes incluídas na base de dados. Assim, para a leitura completa, foram selecionados 50 artigos.

Após a leitura desses textos, e ainda seguindo os critérios de inclusão e exclusão, 19 artigos foram excluídos: um devido à duplicidade de publicação com a mesma população de estudo; três por utilizarem métodos de avaliação auditiva não validados; e 15 por não apresentarem 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 (**Tabela 1**).

A exposição à mistura de solventes esteve presente em 21 estudos, associada ou não ao ruído, sendo o tolueno (17 estudos) e o xileno (16 estudos) os solventes de maior frequência entre as misturas. Os compostos encontrados nas exposições isoladas foram o estireno (7 estudos), o tolueno (4 estudos) e o dissulfeto de carbono (1 estudo) (**Tabela 1**).

As avaliações da via auditiva periférica por meio da Audiometria Tonal Liminar (ATL) 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 (Imitanciometria, *Decay* Imitanciométrico, Emissões Otoacústicas – EOA), eletrofisiológicos (Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico – PEATE, Audiometria de Resposta Cortical – CRA) e do Processamento Auditivo Central (PAC) (**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 são 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 entre os exames médicos ocupacionais.

**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 (metiletilcetona); - 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 C probabilidade preditiva (ajustada por tempo de serviço): (3)>(4)>(2)>(1) Recrutamento (% maior): (2) p<0,005 Decay (% maior contralateral e 2 kHz): (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% indenzitória (0,5; 1; 2 e 3 kHz ≥ 25 dBNA); - 1/3 PA > 25 dBNA em 6 e 8 kHz. Associação entre idade e desenvolvimento de PA (sujeitos < 50 anos e PA < 50 dBNA): - Idade: significativa - InTSty: não significativa - Cigarro (P=0,001 p=0,01) - Ruído extraocupacional: signif. (P=0,01 β= -0,02) - Químico extra ocupacional: signif. em 4 kHz 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 4 kHz) - Idade e InNoise: interação signif.  Regressão – InTWA/InTWAN: - Associação entre ruído e PA em 3 e 4 kHz mais forte (4 kHz – OE: P=0,006 β= 3,55)

(Continua)

**Tabela 1** Continuação...

Referência	Exposições	Local / Desenho de estudo	População / Seleção / Atividade	Características dos grupos	Procedimentos audiológicos	Resultados
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: <i>Decay</i> 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 <i>Decay</i> imitanciométrico PA (3–6 kHz); (6) 15% <i>Decay</i> do reflexo: (2) (4) (p<0,005)	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 (3–6 kHz); (6) 15% <i>Decay</i> do reflexo: (2) (4) (p<0,005)
Sliwiska-Kowalska et al. (2001)	Ruído/Mistura de solventes: - isômeros do xileno misto (orto, meta e para); - acetato de etila; - <i>white spirit</i> (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)	OR: risco de PA discretamente mais alto em (3) do que (2) (todas as freqs.)  Limiares auditivos mais altos em 1–8 kHz: (2) (3) Média dos limiares auditivos mais altas em 2–8 kHz: (3)  Correlação linear: Risco de PA e índice de exposição a solventes: não observada  Frequências isoladas e índice de exposição a solventes – observada (3, 4 e 6 kHz para tolueno, e 2 e 3 kHz para xileno)

(Continua)

Tabela 1 Continuação...

Referência	Exposições	Local / Desenho de estudo	População / Seleção / Atividade	Características dos grupos	Procedimentos audiológicos	Resultados
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) 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)	ATL (1-8 kHz)	ATL (1) > limiares em 2, 3, 4 e 6 kHz (p<0,05), sendo piores que a mediana em 4, 6 e 8 kHz (p<0,01). (2) limiares piores que a mediana em 6 e 8 kHz (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 1 mmol de ácido mandélico por grama de creatinina urinária) 2,44 (IC 95% 1,01-5,89).  OR (para cada 1dB de ruído > 85 dB) 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 1 kHz) (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

(Continua)

**Tabela 1** Continuação...

Referência	Exposições	Local / Desenho de estudo	População / Seleção / Atividade	Características dos grupos	Procedimentos audiológicos	Resultados
Sliwńska-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 ( <i>yacht yard</i> ). 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%) (2a) 56,2% (2b) 63,3% (2c) 76,8% (2d) 76,9% (2e) 78,6%  Estireno e ruído OR: 3  Média dos limiares auditivos em todas as frequências: 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 + ≤85 dB(A) (1b) 5: <14,6 ppm + >85 dB(A) (1c) 24: ≥14,6 ppm + ≤85 dB(A) (1d) 61: ≥14,6 ppm + >85 dB(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% (1a) 1,7 (1b) 0,8 (1c) 35,5 (1d) 18,7  (2) 32,4% (3) 23,6%  PA – 40–54 dBNA (1) 18% (ruído≤85 dB(A)) (2) 4%  PA 0,5, 1 e 2 kHz: (1) PA 4 kHz: (2) PA 6 kHz: (1) e (2)

(Continua)

**Tabela 1** Continuação...

Referência	Exposições	Local / Desenho de estudo	População / Seleção / Atividade	Características dos grupos	Procedimentos audiológicos	Resultados
Sliwiska-Kowalska et al. (2004)	Ruído/Mistura de solventes: - isômeros de xileno; - etil-benzeno; - acetato de etila; - acetato de butila; - n-butanol; - <i>white spirit</i> .	Polônia/Transversal	906 (homens e mulheres)/Não informado/ Expostos: estaleiros navais. Não expostos: trabalhadores de colarinho branco.	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 ± 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 8 kHz (pior em (1) – correlação linear positiva com o tempo de exposição a solventes)
Kim et al. (2005)	Ruído/Mistura de solventes: - tolueno; - xileno; - metilacetona (em todas as amostras).	Coreia/Transversal	328 homens/Conveniência/ Indústria de aviação	De acordo com o “índice de exposição cumulativa”: (1) 151 não expostos (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)	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)
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 (1) 106 exp. alta (2) 86 exp. baixa	ATL automática (0,5–6 kHz)	OR para PA por exp. combinada “ruído e solvente”: 03 anos – 1,70 (IC 95% 1,14–2,3) 12 anos – 8,25 (IC 95% 1,67–55,6)  OR para consumo regular de bebida alcoólica: 3,03 (IC 95% 1,42–6,45)
Seeber et al. (2005)	Tolueno	Alemanha/Coorte retrospectiva (5 anos de seguimento)	216 trabalhadores inicialmente: 333 trabalhadores/Conveniência/ Planta de impressão	(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 (IC 95% 0,42–1,50)

(Continua)

**Tabela 1** Continuação...

Referência	Exposições	Local / Desenho de estudo	População / Seleção / Atividade	Características dos grupos	Procedimentos audiológicos	Resultados
Sliwiska-Kowalska et al. (2005)	Ruído/Mistura de solventes: - xileno como componente principal; - predominantemente a estireno; - <i>n</i> -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. <i>n</i> -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 8 kHz (2) 63,1%/3; 9 (p < 0,001)/1–8 kHz (3) 73%/5,3 (p < 0,001)/6 e 8 kHz (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 adesivos	(1) 58 exp. tolueno + ruído (1a) (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	ATL (0,5–6 kHz)	PA – incluindo 0,5 kHz/excluindo 0,5 kHz (1) 86,2%/67,2% (2a) 44,8%/32,8% (2b) 5,0%/8,3%  OR – incluindo 0,5 kHz/excluindo 0,5 kHz (1) 10,9 vezes maior que (2a)/5,8 vezes maior que (2a)  Limiares pobres em todas as frequências, mais acentuado em 4 e 6 kHz, para (1) e (2a), com 1 kHz pior em (1).  OR ajustada – incluindo 0,5 kHz/excluindo 0,5 kHz (1) 140 (IC 95% 32,1–608)/29,1 (IC 95% 9,3–91,4)

(Continua)

Tabela 1 Continuação...

Referência	Exposições	Local / Desenho de estudo	População / Seleção / Atividade	Características dos grupos	Procedimentos audiológicos	Resultados
Johnson et al. (2006)	Ruído/ Estireno	Suécia/Transversal	313 (278 homens; 35 mulheres)/(1) conveniência; (2) seleção equivalente a (1); (3) randomizado/ (1) fabricação de produtos de fibra de vidro; (2) fabricação de produtos de metal; (3) terminal de correio	(1) 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 (1–8 kHz) EOADP PMT CRA FI Fala no ruído	ATL (1) > limiares em 2, 3, 4 e 6 kHz ( $p < 0,05$ ), sendo piores que a mediana em 4, 6 e 8 kHz ( $p < 0,01$ ). (2) limiares piores que a mediana em 6 e 8 kHz ( $p < 0,01$ ; $p < 0,05$ ) 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 50 dB: (2) e (3) nível de EOADP mais alto do que (1) - sinal > 50 dB: (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 ( $p < 0,05$ )

(Continua)

**Tabela 1** Continuação...

Referência	Exposições	Local / Desenho de estudo	População / Seleção / Atividade	Características dos grupos	Procedimentos audiológicos	Resultados
Schäper, Seeber e Van Thriel (2008)	Ruído/Tolueno	Alemanha/Coorte (5 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 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	ATL (0,125–0,5; 0,75; 1; 1,5; 2–8; 12 kHz)	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 frequências (subamostra 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; - metilacetona.	Estados Unidos/Coorte retrospectiva (5 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. >5 anos) (1) 1,87 (IC 95% 1,22–2,89; $p=0,04$ )

(Continua)

**Tabela 1** Continuação...

Referência	Exposições	Local / Desenho de estudo	População / Seleção / Atividade	Características dos grupos	Procedimentos audiológicos	Resultados
Triebig, Bruckner e Seeber 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. (38,5±8,9 anos) (1c) 31 alta exp. (37,9± 11 anos) 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)	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 12,5 kHz 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
Fuente et al. (2009)	Mistura de solventes: - tolueno; - metilacetona.  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	EOATE Nenhuma associação direta entre os grupos e a relação S/N ou a amplitude  ATL alterada em 69 sujeitos/ATL altas freqs. alteradas 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

(Continua)

**Tabela 1** Continuação...

Referência	Exposições	Local / Desenho de estudo	População / Seleção / Atividade	Características dos grupos	Procedimentos audiológicos	Resultados
Zamyslowska-Szmytko et al. (2009)	Estireno	Polônia/Transversal	109 trabalhadores/Não informado/Fibra de vidro para fins de produção	(1) 59 exp. estireno (40 ± 09 anos; 6 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%
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% < 55 anos) (2) 510 comparação técnica - diferente base, mesma função (99% homens; 91% < 55 anos) (3) 398 sem comparação técnica - mesma base, diferente função (99% homens; 90% < 55 anos)	ATL (0,5; 1; 1,5–8 kHz)	(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)  PA geral: 25% de diferença clinicamente significativa (indenização) ATL (0,5; 1; 1,5–8 kHz) piores que o padrão de normalidade (presença de um <i>noise notch</i> em 6 kHz)  OR para PA: similar entre os três grupos (2) 1,1 (IC95% 0,2–2,0) (3) 0,9 (IC95% 0,6–1,3)
Mohammadi, Labbafinejad e Attarchi et al. (2010)	Ruído/Mistura de solventes: - benzeno; - tolueno; - xileno; - tetracloroetileno; - acetona.	Iran/Transversal	441 homens/Censo/Fábrica de automóveis	Média de idade: (33,07 anos; 20-58 anos) (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)

(Continua)

**Tabela 1** Continuação...

Referência	Exposições	Local / Desenho de estudo	População / Seleção / Atividade	Características dos grupos	Procedimentos audiológicos	Resultados
Beshir, Elserougy e Amer (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	ATL (0,25–2; 4; 8 kHz)  v-notched	PA – 0,5; 1 e 4 kHz (1) 72,7%; 45,5%; 45,5% (2) 94,5%; 69,9%; 67,1% (p<0,05) (1) mais comum em 8 kHz do que em 4 kHz (2) mais comum em 4 kHz do que em 8 kHz  Correlação entre duração da exp. e freqs. de 4 e 8 kHz (ajustada) (1) 0,795 (p=0,000) e 0,869 (p=0,000)
Fuente, Mcpherson e Hickson (2011)	Mistura de solventes: - tolueno; - xileno; - metiltilcetona; - varsol.	Chile/Transversal	92 trabalhadores/(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 5 mulheres)  Tempo de exposição: (1) 02 a 30 anos (13,3±8,2 anos)	ATL (0,5–8 kHz) RGD MLD PPS DD FF HINT	Limiares auditivos normais (critério de inclusão), porém piores para (1) nas freqs. de 1, 2 e 3 kHz  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; 4 kHz) (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 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 todas as frequências  (1) p=0,0001 (2) p=0,0192  OR para PA (para cada ano de idade e cada incremento de 1 mg/m <sup>3</sup> 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)

(Continua)

**Tabela 1** Continuação...

<i>Referência</i>	<i>Exposições</i>	<i>Local / Desenho de estudo</i>	<i>População / Seleção / Atividade</i>	<i>Características dos grupos</i>	<i>Procedimentos audiológicos</i>	<i>Resultados</i>
Kaewboonchoo 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: (20–56 anos) 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 frequências: 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 – frequência de 4 kHz: 0,108 (p < 0,05)

(Continua)

**Tabela 1** Continuação...

Referência	Exposições	Local / Desenho de estudo	População / Seleção / Atividade	Características dos grupos	Procedimentos audiológicos	Resultados
						<p>PA – 0,5 – 8 kHz (1) limites piores que (2)</p> <p>EOADP ajustada para idade Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre (1) e (2) (idade associada <math>p \leq 0,001</math>)</p> <p>PEATE ajustada para idade (1) maiores latências I, III e V e intervalos Interpicos (I-III, III-V e I-V) (<math>p = 0,001</math>) (idade não estatisticamente associada)</p> <p>Diferença dos escores entre grupos (ajustada para idade) PPS (<math>F = 8,04</math> <math>p &lt; 0,01</math>) DD (<math>F = 9,03</math> <math>p &lt; 0,01</math>) HINT (escore final) (<math>F = 13,77</math>; <math>p &lt; 0,0001</math>) Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada para MLD, ATTR e HINT SRT (<math>p &gt; 0,05</math>) (idade associada com HINT (escore final) e PPS (<math>p &lt; 0,01</math> e <math>p &lt; 0,0001</math>, respectivamente))</p> <p>BEI em (1) Correlação positiva moderada entre BEI (<math>p = 0,42</math>) e média binaural dos níveis de audição em 2–8 kHz (<math>p = 0,02</math>). As concentrações no BEI predisseram a média binaural dos níveis de audição (<math>\beta = 0,59</math>, <math>p &lt; 0,01</math>); para cada 1 gg de creatinina, aumento de 0,034 dBNA</p> <p>Nenhuma correlação com demais procedimentos (<math>p &gt; 0,05</math>)</p> <p>Efeito dose-resposta e ATL – média (1a) <math>8,1 \pm 6,7</math> (1b) <math>9,0 \pm 3,9</math> (1c) <math>20,7 \pm 9,1</math> (1a) e (1b) significativamente diferentes de (1c) (1c) diferente de (2) (<math>p &lt; 0,01</math>)</p> <p>Efeito dose-resposta e EOADP – média (1a) <math>4,15 \pm 8,78</math> (1c) <math>-4,04 \pm 6,03</math> (1a) e (1c) significativamente diferentes (1b) <math>-0,57 \pm 5,39</math></p> <p>Não houve diferença significativa entre os subgrupos "Efeito dose-resposta" e demais procedimentos.</p>
Fuente, McPherson e 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; $37,1 \pm 10,7$ anos) - dose cumulativa de ácido metil-hipúrico: (1a) 10 (1b) 10 (1c) 10  (2) 30 não expostos (15 homens, 15 mulheres; $35,9 \pm 11,7$ anos) - equiparados aos subgrupos de estudo: (2a) 10 (2b) 10 (2c) 10  Tempo de exposição (autorrelato): $11,8 \pm 10,5$ anos (02–29 anos)	ATL (0,25–8 kHz) PEATE EOADP PPS ATTR DD MLD HINT	

(Continua)

Tabela 1 Continuação...

Referência	Exposições	Local / Desenho de estudo	População / Seleção / Atividade	Características dos grupos	Procedimentos audiológicos	Resultados
Fuente, Mcpherson e Hickson (2013)	Mistura de solventes: - metilacetona; - tolueno; - xileno; - thinner ( <i>Stoddard solvent</i> - <i>mineral spirit</i> ); menor quantidade: - benzol; - ésteres; - álcool.	Santiago – Chile/ Transversal	144 trabalhadores/ conveniência/fábrica de tintas	(1) 72 exp. solventes (66 homens, 6 mulheres; 39,9 ± 8,5 anos) (2) 72 não expostos (58 homens, 14 mulheres; 37,5 ± 7,1 anos)  Tempo de emprego – exp. a solventes: (1) 15,8 ± 8,1 anos	ATL (0,25–8 kHz) PEATE EOAT RGD HINT	ATL (1) piores limiares (1, 2, 3 e 8 kHz) 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 (escore final) – (p < 0,05)  Nenhuma diferença estatisticamente significante foi observada para HINT3 (p > 0,05)
Fuente, Mcpherson e Hormazabal et al. (2013)	Mistura de solventes: - metilacetona; - 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 ± 4,8 anos)  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 e Hunting (2013)	Ruído/P -8 (querosene de aviação)/Mistura de solventes: - tolueno; - estireno; - xileno; - benzeno.	Estados Unidos/Coorte retrospectiva (3,2 anos)	503 trabalhadores 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 informada 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: metilacetona. 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: Eletromiogramografia. CTE: Encefalopatia Tóxica Crônica induzida por solvente. EOAT: Emissões Otoacústicas Transientes. EOADP: Emissões Otoacústicas Produto de Distração. S/R: Sinal/Ruído. RGD: *Random Gap Detection*. MLD: *Masking Level Difference*. PPS: *Pitch Pattern Sequence*. DD: Dicotico de Dígitos. FF: Fala Filtrada. HINT: *Hearing-In-Noise Test*. PMI: Função de transferência de modulação psicoacústica. AIADH: *Amsterdam Inventory for Auditory Disability and Handicap*. GIN: *Gaps-in-noise*. FPT: *Frequency Pattern Test*. DPT: *Duration Pattern Test*. FF: Fala Filtrada. ATTR: Teste adaptativo de resolução temporal. STS: *Shift Threshold Standard*.

**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, Corey and Robertson (1995)
			X		+	P	Morata et al. (2002)
				X	+	P	Sliwinska-Kowalska et al. (2003)
			X		+	P	Johnson et al. (2006)
	X				+	P	Triebig, Bruckner and Seeber (2008)
	X	X			+	P e HA	Zamyslowska-Szmytko et al. (2009)
Tolueno				X	+	P e C	Morata et al. (1993)
	X				-	P	Seeber et al. (2005)
			X		+	P	Chang et al. (2006)
	X	X			-	P	Schäper, Seeber and Van Thriel (2008)
Dissulfeto de Carbono			X	X	+	P	Chang et al. (2003)
Xileno	X				+	P, C e HA	Fuente et al. (2013)
Mistura de Solventes				X	+	P	Morata et al. (1997a)
	X				+	P e C	Morata et al. (1997b)
	X				+	P	Sliwinska-Kowalska et al. (2001)
	X	X			+	P	Sulkowski et al. (2002)
				X	+	P	Sliwinska-Kowalska et al. (2004)
				X	+	P	Kaufman et al. (2005)
				X	+	P	Kim et al. (2005)
				X	+	P	Sliwinska-Kowalska et al. (2005)
					+	P	Rabinowitz et al. (2008)
	X				+	P e HA	Fuente et al. (2009)
				*X	-	P	Guest et al. (2010)
				X	+	P	Mohammadi, Labbafinejad and Attarchi (2010)
	X				-	P	Beshir, Elserougy and Amer (2011)
	X				+	P e HA	Fuente et al. (2011)
X				+	P e HA	Fuente et al. (2013)	
X				+	P e HA	Fuente et al. (2013)	
			X		-	P	Hughes and Hunting (2013)
X					+	P	Kaewboonchoo et al. (2014)

+: associação observada;  
 -: associação não observada;  
 \*: não estudado ou não relatado;  
 P: periférico; C: central;  
 HA: habilidades auditivas;  
 OEL: *occupational exposure limits*.

## Estireno

Conduzidos em sua maioria em indústria de plástico e fibra de vidro, seis estudos encontraram associação positiva entre a exposição a estireno e Perda Auditiva (PA)<sup>11,20-24</sup> sendo que em quatro deles os níveis de exposição a estireno estavam abaixo dos limites recomendados<sup>20-23</sup>. As piores respostas encontradas à ATL, para uma ampla faixa de frequências (0,25–8 kHz) estavam entre os indivíduos dos grupos de exposição ao solvente<sup>22-24</sup>.

Morata et al.<sup>20</sup> 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<sup>11</sup>, 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 efeito aditivo das exposições combinadas. O grupo de exposição combinada a estireno, tolueno e ruído apresentou 21 vezes mais chances de desenvolver PA, sugerindo, dessa forma, uma ação sinérgica entre os múltiplos agentes ototóxicos.

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)<sup>22</sup>.

O estudo de Johnson et al.<sup>21</sup> revelou alterações tanto na via auditiva periférica, com resultados das EOA apontando danos causados ao órgão de Corti (orelha interna), 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)<sup>23</sup>.

Em um estudo multicêntrico conduzido na Suécia, Finlândia e Polônia<sup>24</sup>, 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<sup>9,16,25</sup> e um em fábrica de adesivos<sup>26</sup>. Somente um estudo avaliou o possível comprometimento da via auditiva central, por meio da observação da fadiga periestimulatória do VIII par craniano, registrada por medida imitanciométrica (declínio do *decay*). Essa observação sugeriu aos autores que os danos auditivos não poderiam ser atribuídos somente à exposição a ruído, uma vez que comprometimentos auditivos provocados por este não alcançariam a porção neural da via auditiva ( $p < 0,001$ )<sup>9</sup>.

No estudo de Morata et al.<sup>9</sup>, todos os grupos expostos (ruído, ruído e tolueno ou a mistura de solventes) tiveram o risco relativo (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 PA. Com exposições de baixa concentração, a chance de ocorrer uma piora nos limiares audiométricos durante cinco anos de seguimento não foi estatisticamente significativa<sup>26</sup>. Nem a duração ou a intensidade da exposição revelaram efeitos adversos sobre os limiares audiométricos<sup>25</sup>. São citados possíveis vieses nestes estudos, como ausência de grupo controle, efeito do trabalhador sadio<sup>25</sup> e inadequada definição do que seja “caso”<sup>25,26</sup>, 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<sup>16</sup>.

## Xileno

O estudo de Fuente et al.<sup>27</sup>, sobre trabalhadores de laboratórios de histologia, avaliou os efeitos das

exposições à mistura de isômeros do xileno. Foi observada diferença nos limiares à ATL, para uma ampla faixa de frequências, 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. Também foi 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 Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção (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<sup>27</sup>.

Foi encontrada, entre expostos e não expostos, uma 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). Entretanto, nenhuma correlação com ácido metil-hipúrico ou dose cumulativa foi observada, bem como nenhuma diferença estatisticamente significativa 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 audição de trabalhadores de fábrica de viscose de seda<sup>28</sup>, 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 de 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 a variáveis “idade”, “tempo de trabalho” e “escolaridade”, além da ausência de grupo exposto somente ao solvente.

### Mistura de solventes

A exposição à mistura de solventes com diversas composições, combinada ou não ao ruído, foi

analisada em 18 estudos. Um estudo não fez referência aos níveis de exposição química<sup>29</sup>, 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, do alumínio e metalúrgica; 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<sup>8,17,27,30-38</sup>. 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 e 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<sup>17,30,32-37,39</sup>.

Em todos os estudos sobre possíveis danos ao SNAC e habilidades auditivas, os resultados encontrados sugeriram uma ação dos solventes nas vias auditivas centrais, sinalizando que a ATL pode não ser o único teste audiológico recomendável para essa população<sup>17,34,36,37,39</sup>.

Sliwiska-Kowalska et al.<sup>30</sup> 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)<sup>18</sup>.

Com relação aos efeitos cumulativos da exposição combinada “ruído e solventes” sobre 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, além de 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 de PA causada por solventes não pôde ser definida<sup>31</sup>.

Aumento significativo na chance de desencadear PA decorrente da exposição combinada “ruído e solvente” foi encontrado na medida em 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 de PA na população com exposição combinada<sup>32</sup>.

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<sup>33</sup>.

Aparentemente, a exposição à mistura de solventes predispõe o aparecimento precoce de um entalhe (*v-notched*) no audiograma e afeta principal e inicialmente a frequência de 8 kHz. Indivíduos fumantes expostos a solventes apresentaram limiares auditivos maiores do que indivíduos fumantes expostos somente a ruído<sup>35</sup>.

Morata et al.<sup>17</sup> 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* imitacionométrico 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 a 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<sup>36</sup>, HINT<sup>36,39</sup>, *Random Gap Detection* (RGD)<sup>36,37,39</sup> e DD<sup>34,36</sup>, mas nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada para o teste de MLD<sup>36</sup>. Os resultados sugerem que solventes podem ser adversamente associados à 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)<sup>37</sup> à observação de efeitos adversos nas frequências de 1, 2 e 3 kHz<sup>36</sup>; 3-6 kHz e 12-16 kHz, com um maior percentual de PA em indivíduos mais expostos<sup>34</sup>. 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<sup>39</sup>.

Alterações periféricas também foram sugeridas entre expostos ao apresentarem relação sinal/ruído às Emissões Otoacústicas Transientes (EOATE) mais baixas que os indivíduos não expostos<sup>39</sup>.

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<sup>38</sup>.

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 outras potenciais variáveis confundidoras e da própria caracterização da exposição, que podem ter atribuído algum grau de incerteza sobre os dados<sup>8</sup>.

### **Alta exposição à mistura**

Os níveis de exposição à mistura de solventes orgânicos excederam os limites locais e/ou internacionais de tolerância recomendados em alguns estudos<sup>10,13,18,40</sup>. Dentre eles, somente um apresentou níveis de exposição a ruído abaixo do limite de tolerância permitido<sup>18</sup>.

Morata et al.<sup>10</sup> 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 significativa 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<sup>12</sup>.

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 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 ao 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<sup>13</sup>.

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 de desenvolver PA (3 e 8 kHz), quando comparados aos expostos somente a ruído. Também foi observada uma chance aumentada de 1,8 vezes nos expostos somente à mistura de solventes abaixo dos valores limites<sup>40</sup>.

No estudo de Guest et al.<sup>29</sup> 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 de PA entre os grupos foi sugerido pela existência de um entalhe (*noise notch*) em 6 kHz. Entretanto, os 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 nos 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. Esses 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 indivíduos expostos à combinação “solvente(s) e ruído”<sup>10-12,20,28,31-33,40</sup> e a combinação “ruído e dois solventes”<sup>11,13</sup>.

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 mais acentuada nas exposições combinadas a ruído<sup>34</sup>. Porém, a ação dos solventes sobre uma extensão maior da estrutura coclear (0,25-8 kHz) foi observada em vários estudos<sup>13,22,28,30,34,36</sup>, sobretudo nas frequências de 2 e 8 kHz<sup>12,21,24,27,35,39,40</sup>. 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<sup>37</sup>.

Três estudos atribuíram a PAO encontrada entre os indivíduos dos grupos de exposição combinada à provável ação do ruído<sup>25,38,41</sup>. Essa 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<sup>25,41</sup>; o efeito do trabalhador sadio (permanência no trabalho somente dos trabalhadores sem comprometimentos ou queixas de saúde), e a inadequada definição de caso<sup>25</sup>; ou mesmo a diferença entre os níveis de exposição dos agentes (solventes dentro do limite permitido e ruído consideravelmente acima do limite)<sup>38</sup>.

Além dos danos observados à ATL, outros danos cocleares foram observados com a pesquisa audiométrica para altas frequências (entre 9 e 16 kHz)<sup>34</sup> e das EOA. A diminuição no padrão de respostas das EOA sugeriu comprometimento das Células Ciliadas Externas (CCE) e, portanto, prejuízo da função motora coclear tanto nas exposições a estireno, e em sua combinação com o ruído<sup>21</sup>, quanto nas exposições à mistura de solventes e ruído<sup>18</sup>. Todavia, dois estudos não encontraram associação direta entre a relação Sinal das Emissões Otoacústicas/Ruído de fundo (relação S/N) ou a amplitude das EOA e os grupos expostos a estireno<sup>22</sup> ou a xileno<sup>35</sup>.

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.

A presença de fadiga periestimulatória observada com o declínio do *decay* imitanciométrico sugeriu acometimento da porção retrococlear – mais especificamente do VIII par craniano – e foi observado nos estudos envolvendo exposições a tolueno<sup>9</sup> e a mistura de solventes<sup>17</sup>. Contudo, não foi observado no estudo de Morata et al.<sup>10</sup> 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<sup>39</sup>, ao combustível (gasolina) e ao xileno<sup>27</sup>. Apenas dois estudos investigaram conjuntamente os PEATE e as habilidades auditivas, estando estas comprometidas quanto ao reconhecimento de padrão de frequência e duração<sup>27</sup>, resolução temporal<sup>39</sup> e figura-fundo<sup>27,39</sup>.

Diferenças entre os escores de normalidade no teste “Audiometria de resposta cortical” (CRA) e os resultados obtidos em indivíduos expostos a estireno<sup>21</sup>, 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<sup>21,23,27,36,37,39</sup>. 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.<sup>36,37</sup> a avaliação das habilidades auditivas centrais foi realizada em indivíduos com acuidade auditiva normal (limiares auditivos normais), tendo sido encontrados escores mais baixos que os parâmetros considerados normais para os testes de DD, PPS, *Duration Pattern Sequence* (DPS), Fala no Silêncio (FS), Fala Filtrada (FF), *Random Gap Detection* (RGD) e HINT.

Esses autores sinalizam para o fato de que limiares 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<sup>21,23,27,39</sup>.

Dessa forma, os resultados sugerem que os solventes podem ser adversamente associados com diminuição dos limiares auditivos à ATL e também 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<sup>10</sup>, estireno<sup>20</sup> e a xileno<sup>27</sup>.

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), além da 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. Esses achados indicam que a exposição combinada poderia modificar o *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 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.<sup>22</sup>. Sulkowski et al.<sup>18</sup> encontraram correspondência íntima entre PA e redução nas amplitudes das EOATE e EOADP 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.<sup>28</sup>: 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.<sup>34</sup>, grupos de trabalhadores expostos a diferentes intensidades – mínima, moderada e máxima – de mistura de solventes, apresentaram piores limiares audiométricos à medida em que expostos a 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<sup>8</sup>. Vários estudos mostraram que trabalhadores sob baixa exposição aos agentes químicos, ainda que na ausência de ruído, ou estando estes sob os limites controlados, apresentaram alterações auditivas significativas<sup>17,22,24,27,30,34,37-39</sup>.

O tempo mínimo necessário para que as exposições a solventes desencadeassem efeitos auditivos foi pouco investigado nos 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<sup>32</sup> a 1,87<sup>33</sup> aumentando para 8,25 após 12 anos<sup>32</sup>. De acordo com os dados desses 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.<sup>21</sup>, 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 ao estireno.

Alguns estudos relataram a interação entre os agentes ototóxicos e a ocorrência de danos auditivos. Sliwinska-Kowalska et al.<sup>12,30</sup> encontraram piores limiares auditivos entre os expostos à combinação “mistura de solventes e ruído” em relação aos expostos somente a ruído, sinalizando efeito aditivo do solvente. Em 2003, em trabalhadores expostos a estireno e a mistura de solventes, Sliwinska-Kowalska et al.<sup>11</sup> 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 esses 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)<sup>11</sup>. Em um estudo multicêntrico, os dados confirmaram a associação entre PA e 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<sup>24</sup>.

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 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, que há um crescente comprometimento dos autores em relação ao uso dos parâmetros metodológicos para a obtenção de resultados conclusivos, ainda que permaneçam sob a interferência de vieses e limitações muitas vezes implícitos à dinâmica dos estudos epidemiológicos ocupacionais e que, portanto, necessitem de avaliações com a máxima cautela.

## Considerações finais

As informações atualmente disponíveis confirmam a influência dos compostos químicos no mecanismo da Perda Auditiva de Origem Ocupacional (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, além daqueles 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 hipóteses sobre a associação entre a exposição ocupacional a solventes orgânicos e danos auditivos em trabalhadores sejam amplamente aceitas.

Considerando os achados a partir das análises 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 e subsidiar o desenvolvimento de protocolos-padrão que incluam métodos acurados de avaliação das funções auditivas em trabalhadores expostos a agentes químicos.

## Contribuições de autoria

Mont'Alverne LR: concepção do estudo, análise dos dados, elaboração do artigo e revisão final do manuscrito. Rêgo MA e Corona AP: revisão do projeto inicial de estudo, revisão periódica do estudo e revisão final do manuscrito.

## Referências

1. Morata TC, Lacerda ABM. Saúde auditiva. In: Zeigelboim BS, Jurkiewicz AL. Multidisciplinaridade na Otoneurologia. São Paulo: Roca; 2013. p. 386-99.
2. Johnson A-C, Morata TC. Occupational exposure to chemicals and hearing impairment. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 2010;44(4). [cited on 7 July 2016]. Available from: <http://bit.ly/29LA6PP>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde. Doenças relacionadas ao trabalho: manual de procedimentos para serviços de saúde. Brasília, DF; 2001. (Série A, Normas e Manuais Técnico, n. 114)
4. Azevedo P. Efeito de produtos químicos e ruído na gênese de perda auditiva ocupacional [dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2004.
5. Costa EA, Morata TC, Kitamura S. Patologia do ouvido relacionadas com o trabalho. In: Mendes R. Patologia do trabalho. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 1254-82.
6. Morata TC, Dunn DE, Sieber WK. Occupational exposure to noise and ototoxic organic solvents. Arch Environ Health. 1994;49(5):359-65.
7. Morata TC, Dunn DE, Sieber WK. Perda auditiva ocupacional a agentes ototóxicos. In: Nudelman A, Costa EA, Seligman J, Ibanez RN. Pair: perda auditiva induzida por ruído. Porto Alegre: Bagagem; 1997. p.189-201.
8. Hughes H, Hunting KL. Evaluation of the effects of exposure to organic solvents and hazardous noise among US Air Force Reserve personnel. Noise Health. 2013;15(67):379-87.
9. Morata TC, Dunn DE, Kretshmer LK, Lemasters GK, Keith RW. Effects of occupational exposure to organic solvents and noise on hearing. Scand J Work Environ Health. 1993;19(4):245-54.
10. Morata TC, Fiorini AC, Fischer FM, Colacioppo S, Wallingford KM, Krieg EF, et al. Toluene-induced hearing loss among rotogravure printing workers. Scand J Work Environ Health. 1997;23(4):289-98.
11. Sliwinska-Kowalska M, Zamyslowska-Szmytko E, Szymczak W, Kotylo P, Fiszler M, et al. Ototoxic effects of occupational exposure to styrene and co-exposure to styrene and noise. J Occup Environ Med. 2003;45(1):15-24.
12. Sliwinska-Kowalska M, Zamyslowska-Szmytko E, Szymczak W, Kotylo P, Fiszler M, et al. Effects of coexposure to noise and mixture of organic solvents on hearing in dockyard workers. J Occup Environ Med. 2004;46(1):30-8.
13. Sliwinska-Kowalska M, Zamyslowska-Szmytko E, Szymczak W, Kotylo P, Fiszler M, et al. Exacerbation of noise-induced hearing loss by co-exposure to workplace chemicals. Environ Toxicol Pharmacol. 2005;19(3):547-53.
14. 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. 2010;10(7):590-4.
15. Hoet P, Lison D. Ototoxicity of toluene and styrene: state of current knowledge. Crit Rev Toxicol. 2008;38(2):127-70.
16. Chang SJ, Chen CJ, Lien CH, Sung FC. Hearing loss in workers exposed to toluene and noise. Environ Health Perspect. 2006;114(8):1283-6.
17. Morata TC, Engel T, Durao A, Costa TR, Krieg EF, et al. Hearing loss from combined exposures among petroleum refinery workers. Scand Audiol. 1997;26(3):141-9.
18. Sułkowski WJ, Kowalska S, Matyja W, Guzek W, Wesolowski W, et al. Effects of occupational exposure to a mixture of solvents on the inner ear: a field study. Int J Occup Med Environ Health. 2002;15(3):247-56.

19. 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. *Toxicol Ind Health*. 2012;28(9):796-819.
20. Morata TC, Johnson AC, Nylen P, Svensson EB, Cheng J, et al. Audiometric findings in workers exposed to low levels of styrene and noise. *J Occup Environ Med*. 2002;44(9):806-14.
21. Johnson AC, Morata TC, Lindblad AC, Nylen PR, Svensson EB, Krieg E, Aksentijevic A, Prasher D. Audiological findings in workers exposed to styrene alone or in concert with noise. *Noise Health*. 2006;8(30):45-57.
22. Triebig G, Bruckner T, Seeber A. Occupational styrene exposure and hearing loss: a cohort study with repeated measurements. *Int Arch Occup Environ Health*. 2008;82(4):463-80.
23. Zamyslowska-Szmytke E, Fuente A, Niebudek-Bogusz E, Sliwinska-Kowalska M. Temporal processing disorder associated with styrene exposure. *Audiol Neurootol*, 2009;14(5):296-302.
24. Morata TC, 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. *Int J Audiol*. 2011;50(10):652-60.
25. 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. *Int J Occup Med Environ Health*. 2008;21(3):191-200.
26. Seeber A, Demes P, Kiesswetter E, Schäper M, Van Thriel C, Zupanic M. Changes of neurobehavioral and sensory functions due to toluene exposure below 50 ppm? *Environ Toxicol Pharmacol*. 2005;19(3):635-43.
27. Fuente A, Mcpherson B, Cardemil F. Xylene-induced auditory dysfunction in humans. *Ear hear*. 2013;34(5):651-60.
28. Chang SJ, Shih TS, Chou TC, Chen CJ, Chang HY, Sung FC. Hearing loss in workers exposed to carbon disulfide and noise. *Environ Health Perspect*. 2003;111(13):1620-24.
29. 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. *Am J Ind Med*. 2010;53(11):1159-69.
30. Sliwinska-Kowalska M, Zamyslowska-Szmytke E, Szymczak W, Kotylo P, Fiszler M, et al. Hearing loss among workers exposed to moderate concentrations of solvents. *Scand J Work Environ Health*. 2001;27(5):335-42.
31. 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. *Ind Health*. 2005;43(3):567-73.
32. Kaufman LR, Lemasters GK, Olsen DM, Succop P. Effects of concurrent noise and jet fuel exposure on hearing loss. *J Occup Environ Med*. 2005;47(3):212-18.
33. Rabinowitz PM, Galusha D, Slade MD, Dixon-Ernst C, O'Neill A, Fiellin M, Cullen MR. Organic solvent exposure and hearing loss in a cohort of aluminium workers. *Occup Environ Med*. 2008;65(4):230-5.
34. Fuente A, Slade MD, Taylor T, Morata TC, Keith RW, Sparer J, Rabinowitz PM. Peripheral and central auditory dysfunction induced by occupational exposure to organic solvents. *J Occup Environ Med*. 2009;51(10):1202-11.
35. Beshir S, Elserougy SM, Amer NM. Ototoxic and ototraumatic effects of organic solvents and occupational noise in ceramic workers. *Aust J Basic Appl Sci*. 2011;5(12):21-8.
36. Fuente A, Mcpherson B, Hickson L. Central auditory dysfunction associated with exposure to a mixture of solvents. *Int J Audiol*. 2011;50(12):857-65.
37. Fuente A, Mcpherson B, Hormazabal X. Self-reported hearing performance in workers exposed to solvents. *Rev Saúde Pública*. 2013;47(1):86-93.
38. Kaewboonchoo O, Srinooon S, Lormphongs S, Morioka I, Mungarndee S. Hearing loss in Thai naval officers of coastal patrol crafts. *Asia Pac J Public Health*. 2014;26(6):651-9.
39. Fuente A, Mcpherson B, Hickson L. Auditory dysfunction associated with solvent exposure. *BMC Public Health*. 2013;13(1):39.
40. Mohammadi S, Labbafinejad Y, Attarchi M. Combined effects of ototoxic solvents and noise on hearing in automobile plant workers in Iran. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2010;61(3):267-74.
41. Sass-Kortsak AM, Corey PN, Robertson JM. An investigation of the association and hearing loss between exposure to styrene and hearing loss. *Ann Epidemiol*. 1995;5(1):15-24.