

Auditory brainstem response in gas station attendants

Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico em frentistas

Lenita da Silva Quevedo¹, Tania Tochetto², Marcia Amaral Siqueira³, Márcia Salgado Machado⁴

Keywords:

evoked potentials,
auditory, brain stem,
hearing,
solvents.

Abstract

Ototoxicity of organic solvents can affect the hearing system up to the cochlea level and the central structures of hearing. **Objective:** To evaluate the neurophysiological integrity of the hearing system in subjects exposed to fuels using ABR. **Method:** Prospective study. We evaluated attendants from three gas stations in Santa Maria/RS. The sample had 21 subjects, who were evaluated by auditory brainstem response. **Results:** We found an alteration in the absolute latencies of Waves I and III and in all the interpeak latencies, in the right ear. In the left ear there was a change in the absolute latencies of all Waves, and in all the interpeak intervals. A change in the interaural difference of Wave V was found in 19% of the individuals. In the group exposed for more than five years, there were subjects with a statistically significant changes: in the I-V interpeak of the right ear; in the absolute latency of Wave I and in the III-V interpeak of the left year. **Conclusion:** Exposure to fuels can cause alterations in the central hearing system.

Palavras-chave:

audição,
potenciais evocados
auditivos do tronco
encefálico,
solventes.

Resumo

A ototoxicidade dos solventes orgânicos pode atingir o sistema auditivo a nível coclear e retrocolear. **Objetivo:** Avaliar a integridade neurofisiológica do sistema auditivo até tronco cerebral por meio do PEATE. **Método:** Estudo prospectivo. Estudados frentistas de três postos de gasolina da cidade de Santa Maria/RS. A amostra ficou composta por 21 sujeitos, que foram avaliados por meio de potenciais evocados auditivos de tronco encefálico. **Resultados:** Alteração nas latências absolutas das ondas I e III e em todas as latências interpicos, na orelha direita. Na orelha esquerda houve alteração na latência absoluta de todas as ondas, e em todos os intervalos interpicos. Alteração na diferença interaural da onda V foi verificada em 19% dos sujeitos. No grupo exposto há mais de cinco anos, foram estatisticamente significantes o número de sujeitos com alteração: no intervalo interpico I-V da orelha direita; na latência absoluta da onda I e no intervalo interpico III-V da orelha esquerda. **Conclusão:** A exposição a combustíveis pode causar alterações no sistema auditivo central.

¹ Mestre em Distúrbios da Comunicação Humana pela Universidade Federal de Santa Maria (Professora Substituta Temporária do Curso de Fonoaudiologia da Universidade de Passo Fundo).

² Doutora em Distúrbios da Comunicação Humana pela Universidade Federal de São Paulo (Professor Associado do Curso de Fonoaudiologia da Universidade Federal de Santa Maria).

³ Mestre em Distúrbios da Comunicação Humana pela Universidade Federal de Santa Maria (Fonoaudióloga do Centro de Referência em Saúde do Trabalhador de Santa Maria).

⁴ Mestre em Distúrbios da Comunicação Humana pela Universidade Federal de Santa Maria (Professora Assistente do Departamento de Fonoaudiologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre).
Universidade Federal de Santa Maria.

Endereço para correspondência: Lenita da Silva Quevedo. Rua Venâncio Aires, nº 1140. Soledade - RS. CEP: 99300-000.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 15 de fevereiro de 2012. cod. 9040.

Artigo aceito em 9 de agosto de 2012.

INTRODUÇÃO

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

Os efeitos de algumas substâncias neurotóxicas podem aparecer apenas depois de exposições repetidas ao longo de semanas ou mesmo anos, como, por exemplo, respirar regularmente os vapores de um solvente no local de trabalho¹.

Cada sistema do organismo pode ser afetado de maneira diversa por substâncias tóxicas, mas o sistema nervoso é particularmente vulnerável. Uma das razões dessa vulnerabilidade é que certas regiões do cérebro e os nervos estão diretamente expostos a substâncias químicas do sangue. Além disso, ao contrário de outras células que compõem o corpo, os neurônios normalmente não se regeneram, uma vez que o dano causado por agentes tóxicos, ao cérebro ou medula espinhal, geralmente é permanente¹.

Foi observado, em ratos e em seres humanos, que a maior concentração de tolueno ocorre no tronco encefálico². Esse fato comprova que solventes orgânicos atravessam facilmente a barreira hematoencefálica após a inalação e produzem efeitos no SNC semelhantes aos do álcool e benzodiazepínicos³.

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

Nesse sentido, é importante ressaltar que a forma tradicional de investigação da perda auditiva ocupacional apenas por meio da audiometria tonal liminar (ATL) pode não ser suficiente ou adequada quando se estudam os efeitos da exposição a agentes químicos⁴. A avaliação neurofisiológica é útil na identificação dos efeitos adversos de substâncias neurotóxicas¹. O potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) atua como um auxiliar na detecção de perdas auditivas neurosensoriais de trabalhadores atuantes em locais onde o ruído está acompanhado de substâncias neurotóxicas, pois essas substâncias atingem as vias auditivas do tronco encefálico e não necessariamente as células ciliadas⁵.

O local exato e o mecanismo de ação de solventes não são totalmente compreendidos. Grande parte do SNC é dedicado à identificação e processamento da informação auditiva, no entanto, ainda é necessário um entendimento perspicaz dos efeitos de solventes sobre o sistema nervoso auditivo central (SNAC)⁶. É de suma importância entender como o SNAC funciona, como ele pode ser danificado e como pode ser avaliado⁷.

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

até o tronco cerebral, por meio dos Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico.

MÉTODO

O presente trabalho é um estudo de natureza quantitativa.

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

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

O nível de pressão sonora nos três postos de combustíveis participantes da pesquisa foi mensurado, visando excluir a possibilidade de alterações auditivas causadas por níveis de pressão sonora elevados. A medição foi realizada com um dosímetro modelo Q-400, ajustado para escala de compensação "A" e velocidade de resposta lenta (*slow*). O aparelho foi colocado na cintura do trabalhador e um microfone foi preso próximo a sua orelha, sem interferir em seus movimentos. O dosímetro foi instalado às 8 horas da manhã e retirado às 16 horas, tempo correspondente à jornada de trabalho diária.

Os critérios de inclusão dos sujeitos foram: não possuir passado otológico, apresentar limiares auditivos normais (limiares auditivos inferiores a 25 dB em todas as frequências avaliadas - 250 a 8000 Hz) e curva timpanométrica tipo A, estar abaixo da faixa etária de 40 anos, não ter histórico de exposição a ruído, solventes orgânicos ou agrotóxicos, não estar fazendo uso de medicação ototóxica.

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

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

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

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

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

As avaliações audiológicas foram realizadas em uma cabine acusticamente tratada. A audiometria tonal liminar foi realizada com audiômetro da *Interacoustics* modelo

AC40, com fones TDH-39. A timpanometria e os reflexos acústicos foram avaliados no analisador de orelha média da *Interacoustics* Modelo AT 235.

Após, atendendo aos critérios de inclusão, os sujeitos foram submetidos à avaliação eletrofisiológica, por intermédio da pesquisa do PEATE. Foi utilizado equipamento *Interacoustics Eclipse* EP 15 de dois canais. O exame foi realizado em ambiente silencioso, com o indivíduo posicionado em decúbito dorsal, sem utilização de sedação ou qualquer tipo de medicação. Após a higienização da pele com álcool 70% e discreta esfoliação com pasta abrasiva, foi colocada entre a pele e os eletrodos uma pasta condutiva eletrolítica, procedendo, então, à fixação dos mesmos com micropore. Para a captação dos potenciais elétricos foram utilizados eletrodos de superfície não descartáveis. O posicionamento dos eletrodos correspondeu às definições do sistema internacional 10/20, com os negativos fixados nas mastoides (A1 e A2), respectivamente esquerda e direita, o positivo na região da fronte mais próxima ao vértex (Cz) e o eletrodo terra na região frontal (Fpz). A impedância dos eletrodos foi verificada, iniciando-se as aquisições sempre quando identificados valores abaixo de 3 kOhms. Os indivíduos foram orientados a permanecer com os olhos fechados durante as aquisições, evitando qualquer movimento corporal. O estímulo utilizado foi o clique, monoaural, na intensidade de 80 dB NA, apresentado por transdutor de inserção por pelo menos duas vezes em cada orelha, para que fosse possível a verificação da superposição das ondas. O espectro de frequência do estímulo estava entre 500 e 8000 Hz, com duração individual de 100 microssegundos e polaridade rarefeita. Os resultados foram visualizados em janela de 12 ms, sendo utilizado filtro passa-baixo ajustado em 3000 Hz. A sensibilidade variou entre 10 e 40 μ V e os cliques foram apresentados na frequência de 39,1/s.

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

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

As latências absolutas e os intervalos interpicos foram ainda analisados em relação ao tempo de exposição dos sujeitos, de acordo com o que sugerem pesquisas

anteriores^{8,9}. As faixas de tempo de exposição foram estabelecidas em: de um a três anos, de três anos e um mês a cinco anos e mais de cinco anos de exposição.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Instituição, sob número 23081.011007/2010-80.

As latências absolutas das ondas I, III e V, bem como os intervalos interpicos, foram analisados na orelha direita e esquerda separadamente, pois foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as orelhas (teste *t*).

O teste Binomial foi utilizado para análise das latências absolutas e interpicos do PEATE, bem como para a análise dos resultados em relação ao tempo de exposição. O nível de significância estatística foi estabelecido em 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Os sujeitos estudados eram 14,3% do gênero feminino e 85,7% do gênero masculino. A média de idade dos sujeitos foi de 29,76 anos (DP = 5,2).

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

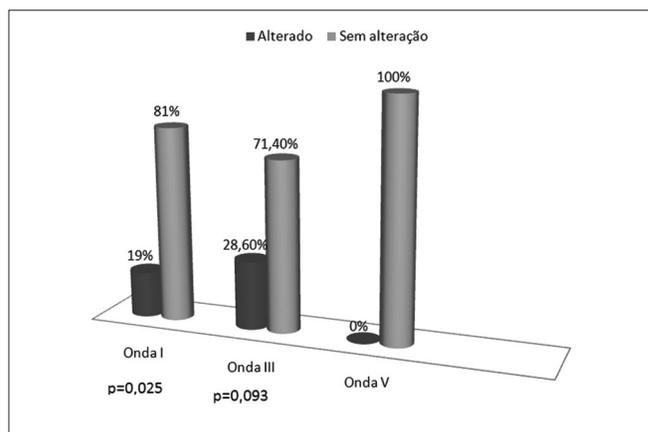


Figura 1. Ocorrência de alteração nas latências absolutas das ondas I, III e V, na orelha direita.

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

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

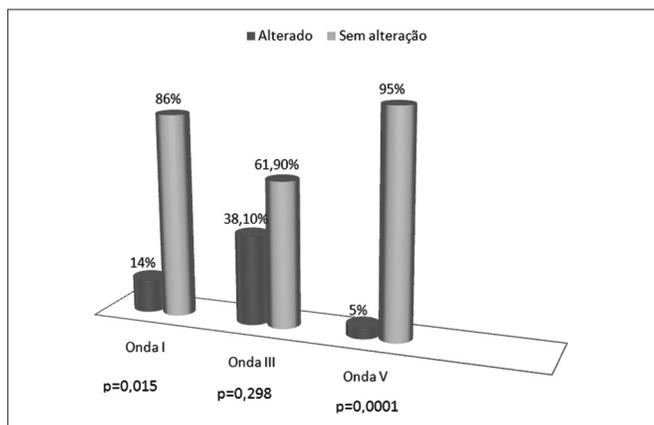


Figura 2. Ocorrência de alteração das latências absolutas das ondas I, III e V, na orelha esquerda.

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

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

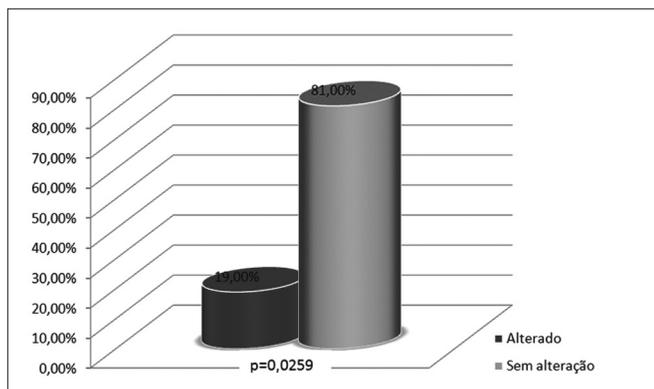


Figura 3. Ocorrência de alteração na diferença interaural da onda V.

As latências absolutas e interpicos foram também analisados de acordo com o tempo de exposição dos sujeitos, que foi dividido de acordo com o que afirma a literatura^{8,9}.

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

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

Já no grupo exposto há mais de cinco anos foram estatisticamente significantes o número de sujeitos com alteração no intervalo interpico I-V da orelha direita ($p = 0,0173$), na latência absoluta da onda I e no intervalo interpico III-V da orelha esquerda ($p = 0,0173$). Além disso, a totalidade dos sujeitos ($n = 10$) apresentou alteração na latência absoluta da onda V, em ambas as orelhas, bem como nos intervalos interpicos III-V (orelha direita) e I-V (orelha esquerda).

A mensuração dos níveis de pressão sonora em cada um dos postos de combustível mostrou que nenhum deles apresentava níveis de pressão sonora acima dos limites de tolerância estabelecidos na norma regulamentadora NR-15 Anexo Nº 1. Portanto, supõe-se que os resultados alterados observados nos sujeitos deste estudo sejam decorrentes da exposição aos produtos químicos que compõem os combustíveis.

DISCUSSÃO

As latências absolutas das ondas I e III na orelha direita estavam alteradas em 19% e 20,60% dos indivíduos, respectivamente. Na onda V não foram observadas alterações. Já na orelha esquerda observou-se aumento de latência absoluta das três ondas (Figura 1). A onda III foi a que apresentou maior número de sujeitos com alteração, tanto na orelha direita (20,60%) quanto na orelha esquerda (38,10%) (Figura 2). Estes resultados, embora não tenham sido estatisticamente significantes ($p > 0,05$), sugerem alteração na porção distal do nervo auditivo e núcleo coclear. Assim como neste estudo, outros autores¹⁰ também observaram maiores alterações nas ondas I e III, sendo, no entanto, a onda I a mais afetada. Por outro lado, estudos observaram alteração não apenas na onda I ou III, mas na latência absoluta de todas as ondas, em um grupo exposto a solventes^{11,12}. Diferentemente dos achados anteriores, uma pesquisa relatou diferença estatisticamente significativa no aumento das latências absolutas das ondas III e V¹³. Em contrapartida, em estudo anterior⁶ não houve alterações de latência absoluta nas ondas, embora quatro sujeitos tenham apresentado ondas com pouca reprodutibilidade e morfologia pobre.

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

trofisiológico pesquisado por meio do PEATE, porém, sem alteração nas latências absolutas e interpicos¹⁴. Uma pesquisa¹⁵ avaliou ratos adultos expostos a tolueno por meio de potenciais evocados auditivos do colículo inferior e análise histológica da cóclea. Os dados eletrofisiológicos mostraram que uma concentração de pelo menos 1500 ppm é necessária para obter uma mudança significativa no limiar auditivo. Um déficit auditivo significativo ocorreu na faixa de frequência de 8 a 24 KHz. Mudança permanente de limiar na mesma faixa de frequências foi observada em cobaias expostas ao tolueno e ao ruído, em que o ruído, de maneira isolada, não causou alterações no limiar eletrofisiológico, mas lesou as células ciliadas externas (CCE)¹⁶. Em outra pesquisa com cobaias¹⁷ também foi observada mudança de limiar em cobaias expostas ao ruído e tolueno, sendo as frequências de 12,5, 16, 20 kHz as mais afetadas. Segundo os autores, a ação sinérgica entre ruído e tolueno ficou evidente na concentração a partir de 1500 ppm. Ratos e chinchilas foram avaliados¹⁸ por meio do PEATE, após exposição ao tolueno. Houve mudança significativa no limiar das frequências de 0,5, 1,2, 4, 8 e 16 kHz apenas nos ratos. O grupo de chinchilas não sofreu nenhum efeito auditivo. Os autores sugerem que o sistema do rato seja mais semelhante ao dos humanos, uma vez que eles eliminam os solventes usando o mesmo processo.

Em relação às latências interpicos, no presente estudo foram observadas alterações em todos os intervalos, em ambas as orelhas. Na orelha direita, o intervalo interpico I-III teve o maior número de sujeitos com alteração (38,1%). Já na orelha esquerda, os intervalos I-III e III-V tiveram o mesmo número de sujeitos com alteração (14,3%). A ocorrência de sujeitos com alteração nos intervalos interpicos não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$). Entretanto, outro estudo¹⁰ observou diferença estatística significativa em todos os intervalos interpicos em trabalhadores de rotogravura expostos a tolueno. Numa pesquisa com trabalhadores de uma gráfica expostos a agentes neurotóxicos, comparados com um grupo controle, observou-se que a latência interpico III-V foi significativamente maior nos indivíduos expostos¹¹. Indivíduos dependentes de inalação de solventes orgânicos apresentaram atraso nos intervalos interpico I-III e I-V na intensidade de 90 dBNA, quando comparados ao grupo controle¹³.

Do total de sujeitos avaliados neste estudo ($n = 21$), 19% apresentaram alteração na diferença interaural da onda V, embora sem diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) (Figura 3). A diferença interaural da onda V com valor maior que 0,3 ms é sugestiva de patologia retrococlear¹⁹.

Assim, os resultados da diferença interaural da onda V observados nos sujeitos deste estudo sugerem alteração retrococlear como consequência da exposição a combustí-

veis, mesmo sem a interação sinérgica do ruído e do produto químico, observada em grande parte das pesquisas atuais.

Os limiares auditivos de todos os sujeitos deste estudo eram normais, no entanto, alguns apresentaram alteração no PEATE. Este achado corrobora os de outra pesquisa¹⁰, que também verificou alterações auditivas centrais em um grupo de trabalhadores expostos ao tolueno, antes do aparecimento de sinais clínicos na audição. As alterações centrais em sujeitos expostos a solventes podem ocorrer não apenas no sistema auditivo central. Confirmando tais achados, foram observadas²⁰ por meio de ressonância magnética, anormalidades neurológicas em 50% dos pacientes avaliados ($n = 20$), os quais tinham histórico de exposição aguda a solventes orgânicos.

Os sujeitos deste estudo não apresentaram perda auditiva, apenas alteração nas latências absolutas e interpicos das ondas do PEATE. Entretanto, pesquisadores^{8,9} afirmam ser necessário, respectivamente, três e cinco anos de exposição a solventes para surgimento de uma perda auditiva.

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

Os achados do PEATE do presente estudo sugerem a ação neurotóxica dos solventes orgânicos, que podem ser identificadas antes que sinais clínicos evidentes possam ser observados, uma vez que todos os sujeitos avaliados apresentaram limiares auditivos normais, porém, com alteração nos resultados do PEATE. Da mesma forma, uma pesquisa²¹ observou limiares auditivos normais em alguns dos sujeitos expostos a solventes, porém, com alteração no teste dicótico de dígitos, que também avalia parte da via auditiva central. Assim, o autor sugere que dois mecanismos independentes podem estar relacionados com a perda auditiva induzida por solventes. Um mecanismo pode induzir apenas a disfunção coclear enquanto o outro apenas a disfunção auditiva central. Desse modo, ambos os mecanismos e variáveis, como a susceptibilidade do sujeito, podem ser levados em consideração para esclarecer as diferenças existentes entre os processos de toxicidade e, assim, identificar qual mecanismo prevalece.

CONCLUSÃO

Frentistas expostos a combustíveis por um período mínimo de três anos, mesmo com limiares auditivos normais, podem sofrer alterações no sistema auditivo central, demonstradas neste estudo pelo aumento das latências absolutas, intervalos interpicos e diferença interaural nas ondas avaliadas pelos Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico.

REFERÊNCIAS

1. United States Congress, Office of Technology Assessment. Neurotoxicity: Identifying and Controlling Poisons of the Nervous System, OTA-BA-436. Washington: U.S. Government Printing Office; 1990. p.3-24.
2. Ameno K, Kiri T, Fuke C, Ameno S, T Shinohara, Ijiri I. Regional brain distribution of toluene in rats and in a human autopsy. *Arch Toxicol.* 1992;66(2):153-6.
3. Balster RL. Neural basis of inhalant abuse. *Drug Alcohol Depend.* 1998;51(1-2):207-14.
4. Morata T, Lemasters GK. Epidemiologic considerations in the evaluation of occupational hearing loss. *Occup Med.* 1995;10(3):641-56.
5. Martins CHF, Vassoler TMF, Bergonse GFR, Alvarenga KF, Costa AO. Emissões otoacústicas e potencial evocado auditivo de tronco encefálico em trabalhadores expostos a ruído e ao chumbo. *Acta ORL.* 2007;25(4):255-325.
6. Gopal KV. Audiological findings in individuals exposed to organic solvents: case studies. *Noise Health.* 2008;10(40):74-82.
7. Fuente A. Auditory Damage Associated with Solvent Exposure: Evidence from a Cross-Sectional Study [PhD Thesis]. Hong Kong: University of Hong Kong; 2008.
8. Morata TC, Dunn DE, Kretschmer LW, 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.
9. Jacobsen P, Hein HO, Suadicani P, Parving A, Gyntelberg F. Mixed solvent exposure and hearing impairment: an epidemiological study of 3284 men: the Copenhagen male study. *Occup Med (Lond).* 1993;43(4):180-4.
10. Abbate C, Giorgianni C, Munaó F, Brecciaroli R. Neurotoxicity induced by exposure to toluene. An electrophysiologic study. *Int Arch Occup Environ Health.* 1993;64(6):389-92.
11. Vrca A, Karacić V, Bozicević D, Božikov V, Malinar M. Brainstem auditory evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations of toluene. *Am J Ind Med.* 1996;30(1):62-6.
12. Niklasson M, Arlinger S, Ledin T, Möller C, Odqvist L, Flodin U, et al. Audiological disturbances caused by long-term exposure to industrial solvents. Relation to the diagnosis of toxic encephalopathy. *Scand Audiol.* 1998;27(3):131-6.
13. Lope-Huerta M, Poblano A, Manuel Martínez J, Falcón-Sangeado HD. Potenciales provocados auditivos en adictos a la inhalación de solventes orgánicos. *Rev Invest Clin.* 1996;48(5):369-72.
14. Johnson AC, Canlon B. Progressive hair cell loss induced by toluene exposure. *Hear Res.* 1994;75(1-2):201-8.
15. Campo P, Lataye R, Cossec B, Placidi V. Toluene-induced hearing loss: a mid-frequency location of the cochlear lesions. *Neurotoxicol Teratol.* 1997;19(2):129-40.
16. Lataye R, Campo P. Combined effects of a simultaneous exposure to noise and toluene on hearing function. *Neurotoxicol Teratol.* 1997;19(5):373-82.
17. Brandt-Lassen R, Lund SP, Jepsen GB. Rats exposed to toluene and noise may develop loss of auditory sensitivity due to synergistic interaction. *Noise Health.* 2000;3(9):33-44.
18. Davis RR, Murphy WJ, Snawder JE, Striley CA, Henderson D, Khan A, et al. Susceptibility to the ototoxic properties of toluene is species specific. *Hear Res.* 2002;166(1-2):24-32.
19. Musiek FE, Barenstein SP, Hall JW, Schwaber MK. Audiometria de tronco encefálico: neurodiagnóstico e aplicações intra-operatórias. In: Katz J. Tratado de audiologia clínica. São Paulo: Manole; 1999. p.349-71.
20. Yamanouchi N, Okada S, Kodama K, Hirai S, Sekine H, Murakami A, et al. White matter changes caused by chronic solvent abuse. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995;16(8):1643-9.
21. Fuente A, Slade MD, Taylor T, Morata TC, Keith RW, Sparer J, et al. Peripheral and central auditory dysfunction induced by occupational exposure to organic solvents. *J Occup Environ Med.* 2009;51(10):1202-11.