

Artigos de revisão

Ototoxicidade dos hidrocarbonetos presentes na gasolina: uma revisão de literatura

Ototoxicity of hydrocarbons present in gasoline: a literature review

Thais Fernandes da Silva⁽¹⁾

Daniela del Rosário Flores Rodrigues⁽¹⁾

Gilvânia Barreto Feitosa Coutinho⁽¹⁾

Manuella Soares⁽¹⁾

Márcia Soalheiro de Almeida⁽¹⁾

Paula de Novaes Sarcinelli⁽¹⁾

Rita de Cássia Oliveira da Costa Mattos⁽¹⁾

Ariane Leites Larentis⁽¹⁾

Giselle Goulart de Oliveira Matos⁽¹⁾

⁽¹⁾ Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana, Manguinhos, Rio de Janeiro, Brasil.

Conflito de interesses: inexistente



RESUMO

Objetivo: realizar levantamento sobre a toxicidade ao sistema auditivo e os respectivos mecanismos de ação provocados pelos principais hidrocarbonetos presentes na gasolina.

Métodos: revisão bibliográfica, entre os anos de 2005 a 2015, realizada nas bases LILACS, MEDLINE e SciELO, por meio da combinação de descritores e seus respectivos termos em português, inglês e espanhol.

Resultados: foram identificados estudos em animais e humanos com danos auditivos confirmados por exames morfológicos em ratos; influência de fatores como dose, duração, espécie e tipo de estímulo na perda auditiva; e insuficiência de proteção dos trabalhadores pelos níveis limites de exposição na mistura dos compostos.

Conclusão: de acordo com os resultados, tolueno é considerado ototóxico, lesando células ciliadas externas em região média da cóclea, com evidências de interação com ruído; etilbenzeno e xilenos podem ser considerados potencialmente ototóxicos, devido a estudos com animais; e sobre o benzeno não foram encontrados dados suficientes para conclusões.

Descritores: Saúde do Trabalhador; Saúde Ocupacional; Perda Auditiva; Gasolina; Solventes

ABSTRACT

Purpose: to investigate the toxicity effects of major hydrocarbons present in gasoline on the auditory system and the related mechanisms of action.

Methods: a literature review between 2005 and 2015 was conducted using LILACS, MEDLINE and SciELO, by combining descriptors and their respective terms in Portuguese, English and Spanish.

Results: studies performed in humans and animals with hearing impairment, confirmed by morphological tests in rats, the influence of factors such as dose, duration, species and type of stimulus in hearing loss, and ineffective protection of workers by the threshold levels of exposure in the mixture of the compounds, were chosen.

Conclusion: toluene is regarded as an ototoxic compound that damages outer hair cells in the middle region of the cochlea, with evidence of interaction with noise. Ethylbenzene and xylenes can be considered potentially ototoxic based on the results of animal studies. No sufficient data were found on benzene to form a conclusion.

Keywords: Worker's Health; Occupational Health; Hearing Loss; Gasoline; Solvents

Recebido em: 11/08/2017

Aceito em: 21/11/2017

Endereço para correspondência:

Thais Fernandes da Silva
CESTEH/ENSP/FIOCRUZ
Rua Galileu, 154 - Cachambi
CEP: 20785-070 - Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: tsilvafe@gmail.com

INTRODUÇÃO

A audição é um sentido complexo e sensível. Seus processos acontecem tanto no sistema auditivo periférico como no sistema nervoso auditivo central¹. O sistema periférico, constituído pelas orelhas externa, média e interna, além do nervo auditivo até sua junção com o núcleo coclear, é o responsável pela captação, condução, modificação, amplificação, análise e transdução das ondas sonoras do ambiente. O sistema auditivo central, constituído pelo tronco cerebral, vias subcorticais, córtex auditivo/lobo temporal e corpo caloso, podendo envolver áreas não auditivas centrais², é o responsável pelo processamento neurológico das informações acústicas que capacitam a análise e/ou a interpretação dos sinais acústicos da fala.

Sensível, esse complexo sistema pode ser danificado por diversos fatores, inclusive no ambiente de trabalho, onde a perda auditiva é nomeada como “perda auditiva ocupacional”, da qual o ruído é a principal causa e somente a perda auditiva induzida por ruído (PAIR) é considerada agravo à saúde relacionado ao trabalho de notificação compulsória³, ainda hoje.

Foi em 1984, que a interação ototraumática entre exposição a ruído e solventes começou a ser discutida, após observação de que a perda auditiva neurossensorial em trabalhadores expostos a solventes era mais pronunciada do que a esperada no caso da exposição somente ao ruído⁴.

Os solventes são compostos por hidrocarbonetos, que são moléculas formadas por carbono e hidrogênio. Em geral, são compostos orgânicos voláteis e tóxicos que possuem alta pressão de vapor sob condições normais, a tal ponto de volatilizar significativamente e entrar na atmosfera. Alguns, conhecidos como hidrocarbonetos aromáticos, apresentam um odor pronunciável devido a deslocalização dos elétrons nas estruturas cíclicas^{5,6}.

São importantes fontes de combustíveis. A gasolina consiste em uma mistura deles, além de outras substâncias em baixas concentrações como enxofre, oxigênio, metais e nitrogênio⁷. Essa composição varia de acordo com a sua utilização, origem e processos de refino do petróleo. Nela há predomínio de 4 a 12 átomos de carbono^{5,6}. Os principais hidrocarbonetos aromáticos presentes na gasolina são o benzeno, o tolueno, o etilbenzeno e os isômeros do xileno, também conhecidos como BTEX⁸, sendo o benzeno o representante mais simples e comum destes aromáticos, tanto pela composição como pelo fato de estar sempre presente nas misturas. Ele é considerado um

produto altamente tóxico, que pode ser absorvido pelo corpo humano, principalmente pela respiração e pelo contato com a pele. É reconhecido como carcinogênico humano do grupo 1 pela IARC⁹ e não possui limites seguros de exposição¹⁰.

A publicação que marca os 10 anos do Acordo do Benzeno¹¹ faz menção aos prejuízos auditivos causados por este composto carcinogênico. Os prejuízos são considerados efeitos crônicos da exposição, com possíveis alterações tanto periféricas quanto centrais. São observadas perdas auditivas neurossensoriais, zumbidos, vertigens (sistema vestibular em conjunto com o auditivo) e dificuldades no processamento auditivo. O acordo define a necessidade de uso de outros testes audiológicos, além das convencionais audiometrias tonais por via aérea e óssea e a audiometria vocal para a investigação, levando-se em conta que essas podem não ser suficientes para o diagnóstico. Sugere testes como imitancimetria, exame vestibular, otoemissão acústica, audiometria de tronco cerebral e provas de processamento auditivo. Considera-os importantes para a complementação da informação sobre o topodiagnóstico da lesão¹¹.

Na série Normas e Manuais Técnicos do Ministério da Saúde, os agravos à audição também são considerados efeitos crônicos da exposição e constam como parte do protocolo de investigação de danos em expostos ao benzeno - item g, “outras investigações: investigação sobre o sistema nervoso central, avaliação otoneurológica”, que compreende as questões de equilíbrio¹².

No Brasil, a Agência Nacional de Petróleo, Gás Natural e Biocombustíveis (ANP) é o órgão responsável pela regulamentação e fiscalização da qualidade desse combustível. A ANP especifica os dois principais tipos de gasolina comercializados: tipo A, que é obtido diretamente nas refinarias e não é permitida sua comercialização nos postos de combustíveis; e tipo C, que é obtido a partir da mistura da gasolina tipo A com a adição de álcool etílico anidro combustível, comercializada no varejo¹³. As gasolinas do tipo C, comum ou aditivada, diferem somente pela presença de aditivos detergentes, dispersantes do corante. As gasolinas comerciais não são relativamente diferentes das gasolinas de refinarias nos teores de BTEX¹⁴. O Regulamento técnico da ANP nº. 05/2001, anexo da resolução 309/2001³, especifica a gasolina tipo C com 25 ± 1% (v/v) de álcool etílico anidro combustível (AEAC) e, no máximo, 1% de benzeno e 45% de compostos aromáticos.

Logo, trabalhadores de postos de combustíveis estão expostos a uma mistura complexa de diferentes compostos químicos/solventes no seu ambiente de trabalho, dentre os quais, o benzeno, composto cancerígeno, que não apresenta limite seguro de exposição¹⁰ e que pode causar prejuízos auditivos^{11,12}.

Políticas de proteção para os trabalhadores estão sendo estudadas, no que se refere às ações mutagênica e carcinogênica do benzeno¹⁰⁻¹². Porém, em relação à audição, somente são relatadas as necessidades de avaliação^{11,12}. E para se pensar em políticas de atenção à saúde auditiva para os trabalhadores que lidam com combustíveis, faz-se necessário conhecer e entender os prejuízos auditivos causados pelos hidrocarbonetos, mais especificamente pelo BTEX.

Considerando estes aspectos identificados e a atual política de controle do uso e manuseio do benzeno e outros componentes da gasolina, o objetivo deste estudo foi realizar um levantamento do que vem sendo produzido na literatura sobre os efeitos deletérios relacionados ao sistema auditivo e os respectivos mecanismos de ação provocados pelos principais hidrocarbonetos presentes na gasolina.

MÉTODOS

Estudo exploratório, com abordagem qualitativa, do tipo revisão bibliográfica¹⁵, realizado a partir da busca de literatura científica nas seguintes bases: SciELO, LILACS e MEDLINE, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2015.

A estratégia de busca incluiu a utilização e a combinação dos seguintes descritores e termos estabelecidos, após busca no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MESH (*Medical Subject Headings*): saúde do trabalhador, saúde ocupacional, perda auditiva, solventes, gasolina e seus respectivos termos em português, inglês e espanhol. Foram utilizados recursos que permitiram ampliar ou especificar mais a pesquisa, denominados operadores booleanos, com o auxílio do formulário avançado da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os descritores foram pesquisados em

conjunto: saúde do trabalhador e os demais e saúde ocupacional e os demais. Para os filtros foram utilizados o período de publicação e o idioma.

Inicialmente foi feita uma leitura exploratória por meio dos resumos, a fim de identificar os textos que relatavam dados sobre a combinação dos descritores mencionados; após, uma leitura seletiva, a fim de determinar o material que interessava à pesquisa; uma leitura analítica, para ordenar e resumir as informações para que pudessem responder ao objetivo proposto; e por fim, uma leitura interpretativa dos dados da pesquisa, com ligação com dados significativos de teorias comprovadas¹⁵. Foram lidos na íntegra e aproveitados, os artigos que continham informações de pelo menos um dos quatro hidrocarbonetos da gasolina, denominados de BTEX (benzeno, tolueno, etilbenzeno e xileno).

Os critérios de inclusão foram: estar publicado de janeiro de 2005 a dezembro de 2015 nas bases de dados SciELO, LILACS e MEDLINE; estar publicado nos idiomas português, inglês ou espanhol; abordar o tema dos efeitos tóxicos dos solventes sobre o sistema auditivo, identificado por meio dos descritores selecionados.

Os estudos bibliográficos recuperados no período alcançaram o total de 20 publicações. Destes, foram analisados 15 estudos.

REVISÃO DA LITERATURA

Nesta revisão, os resultados foram divididos por artigos contendo dados sobre exposição a solventes e misturas, gasolina e posteriormente exposição a cada um dos hidrocarbonetos (benzeno, tolueno, etilbenzeno e isômeros de xileno) separadamente, e, em ordem cronológica. Foi identificado, ainda, que os danos provocados pela exposição manifestam-se na forma de dificuldades auditivas periféricas e/ou centrais. Os resultados dos artigos foram sistematizados em quadro, sendo especificados: autores do artigo, tipo de estudo, qual a população, qual o solvente e conclusões dos estudos (Figura 1).

AUTORES DO ARTIGO	TIPO DE ESTUDO/ DESENHO	AMOSTRA	AGENTE	CONCLUSÕES
Gagnaire e Langlais, 2005	Experimental; Intervenção	Animais	Benzeno Etilbenzeno Tolueno Xileno	Etilbenzeno foi classificado como o mais potente solvente ototóxico. Exames morfológicos mostraram perda quase total nas três fileiras de CCEs nas regiões média e apical da cóclea. Foram observadas perdas de CCLs, mas elas não foram localizadas em uma área específica da cóclea.
Fuente e McPherson, 2007	Observacional, analítico; Caso-controle	Humanos	Tolueno Xileno	Alterações do processamento auditivo (DPA). Significativamente mais queixas auditivas em situações de escuta na vida diária do que entre os trabalhadores não expostos.
Vysocil et al, 2008	Artigo de revisão	Animais e humanos	Etilbenzeno	Concentrações inferiores a 300ppm de etilbenzeno não causaram danos auditivos, mas já mostraram alterações de células ciliadas. O efeito é proporcional à dose, sendo capaz de causar prejuízos em doses menores do que as dos outros solventes. O etilbenzeno deve ser considerado como um agente ototóxico dadas às evidências de estudos animais.
Fuente, 2010	Artigo de revisão bibliográfica	Humanos	Tolueno Xileno	Todos os estudos da revisão sugerem que os solventes orgânicos se associam com uma disfunção auditiva central, porque as investigações conduzidas em populações de trabalhadores expostos a estes agentes têm encontrado anormalidades em provas eletrofisiológicas e provas de processamento auditivo central. Alguns estudos têm demonstrado que essas provas podem estar anormais, em especial as provas eletrofisiológicas, até quando os limiares audiométricos se encontram dentro dos limites da normalidade.
Augusto, Kulay e Franco, 2012	Artigo de revisão bibliográfica	Humanos	Tolueno	Concluiu que os agentes no ambiente de trabalho e seus efeitos têm sido estudados de maneira isolada e os limites de tolerância destes não consideram as exposições combinadas. Os trabalhadores devem fazer parte do PPA mesmo expostos a baixas doses do limite de exposição recomendado. Os achados audiométricos, por ototoxicidade à exposição ao tolueno, apresentam audiogramas semelhantes àqueles de exposição ao ruído.
Metwally et al, 2012	Observacional, analítico, Caso-controle	Humanos	Tolueno Xileno	Respostas positivas para perda auditiva periférica induzida por mistura de tolueno e xileno com e sem exposição ao ruído. Maior prevalência de deficiência auditiva neurosensorial em trabalhadores expostos à combinação de ruído e solventes em comparação com expostos somente ao ruído, mesmo estando, ambos os níveis de exposição, dentro dos limites permitidos. Sugestão de reavaliação dos níveis limites de exposição, devido à atuação sinérgica com potencialização da deficiência auditiva.
Quevedo, Tochetto e Siqueira, 2012	Observacional, analítico; Caso-controle	Humanos	Gasolina	Ausência de sinais de alteração nas CCEs e no sistema olivococlear medial em frentistas. Resultados opostos à literatura consultada que apresentam alterações de CCEs na exposição a solventes. Observação de que os postos de combustíveis, diferente do cenário industrial, são ambientes ocupacionais abertos, com dispersão dos possíveis agentes ototóxicos e conseqüente redução dos prejuízos auditivos.
Quevedo et al, 2012	Observacional, descritivo; seccional	Humanos	Gasolina	Frentistas expostos a combustíveis por um período mínimo de três anos, mesmo com limiares auditivos normais, podem sofrer alterações no sistema auditivo central.
Vysocil et al, 2012	Artigo de revisão sistemática	Animais e humanos	Etilbenzeno Tolueno Pxileno	Tolueno é ototóxico, baseado em evidências encontradas em estudos realizados em humanos e animais; etilbenzeno e <i>p</i> -xileno são potencialmente ototóxicos em concentrações relevantes para padrões de atividades laborais, sendo o tolueno um composto apontado como capaz de exacerbar a disfunção auditiva induzida por ruído, ocasionando perdas auditivas mais graves do que na exposição ao ruído.

AUTORES DO ARTIGO	TIPO DE ESTUDO/ DESENHO	AMOSTRA	AGENTE	CONCLUSÕES
Tochetto, Quevedo e Siqueira, 2012	Observacional, analítico; Caso-controle	Humanos	Gasolina	Média dos limiares da audiometria de altas frequências superiores no grupo estudo de frentistas em todas as frequências testadas e reflexos acústicos ausentes ou exacerbados, indicando, respectivamente, alteração coclear e central. Tempo de exposição foi diretamente proporcional à extensão do dano.
Fuente, McPherson e Hormazabal, 2013	Observacional, analítico; Caso-controle	Humanos	Tolueno Xileno	Há relação do desempenho em atividades diárias relacionadas a funções do sistema auditivo periférico e central entre trabalhadores expostos e não expostos a solventes.
Fuente, McPherson e Hickson, 2013	Observacional, analítico; Caso-controle	Humanos	Tolueno Xileno	Piores resultados dos indivíduos expostos a solventes nas funções auditivas periférica e central com uma bateria completa de testes auditivos (avaliação por tom puro, a avaliação do potencial auditivo central e da fala no ruído).
Zhang et al, 2013	Observacional, descritivo; seccional	Humanos	Etilbenzeno	A exposição ao etilbenzeno pode estar associada com perda auditiva, prejuízo da função neurocomportamental e desequilíbrio de neurotransmissores.
Lobato et al, 2014	Observacional, Analítico; Coorte retrospectiva	Humanos	Solventes	Respostas positivas para ototoxicidade de solventes e ruído em estudo retrospectivo em indústria de metais gráficos.
Unlu et al, 2014	Observacional, analítico; Caso-controle retrospectivo	Humanos	Benzeno Tolueno Xileno	Respostas positivas para a presença de alterações auditivas com a exposição ao ruído e aos solventes por meio de estudo caso-controle com trabalhadores de fábrica de ônibus e caminhão.

DPA - Distúrbio do processamento auditivo central; CCE - Célula ciliada externa; CCEs - células ciliadas externas; ppm - partes por milhão; PPA - programas de prevenção de perdas auditivas

Figura 1. Sistematização dos estudos encontrados na literatura sobre os efeitos deletérios dos hidrocarbonetos presentes na gasolina, no sistema auditivo e seus mecanismos, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2015

Exposição a solventes e misturas

Fuente e McPherson¹⁶ realizaram estudo observacional com trabalhadores de uma fábrica de tintas no Chile. Foram feitas avaliações de audição periférica e central e encontradas alterações ou pior desempenho do processamento auditivo (DPA) no grupo de trabalhadores da pesquisa em comparação com grupo não exposto ocupacionalmente. O estudo contou com cinquenta trabalhadores expostos a uma mistura de solventes orgânicos (xileno, tolueno, metil-etil-cetona) e 50 trabalhadores não expostos, pareados por idade, gênero e educação. Participaram desse estudo apenas trabalhadores sem histórico de infecções de ouvido, hipertensão arterial, insuficiência renal, doenças metabólicas e neurológicas, ou alcoolismo; com idades entre 18 e 55 anos e com um mínimo de dois anos de exposição aos solventes. Os indivíduos apresentavam audição normal ou até perda auditiva neurosensorial e resultados timpanométricos normais. As concentrações de solventes no ar e os níveis de ruído foram medidos.

A concentração do tolueno foi de 25,72 mg/m³ e do xileno de 36,82 mg/m³. Essas são concentrações abaixo dos valores limite (*Threshold Limit Values - TLV*) para 8h de trabalho no Chile: de 300 mg/m³ e 347 mg/m³, respectivamente. Somente os trabalhadores expostos a níveis de ruído inferiores a 85 dBNPS foram incluídos no estudo. Todos os trabalhadores realizaram os testes comportamentais de processamento auditivo de escuta no ruído (HINT), dicótico de dígitos (DD), fala filtrada (FF), padrão de frequência (TPF), de detecção de *gap* aleatório (*Randon Gap Detection Test - RGDT*), e o questionário de auto-relato do desempenho em situações da vida cotidiana *Amsterdam Inventory for Auditory Disability and Handicap*. Os trabalhadores expostos a solventes relataram significativamente mais queixas auditivas em situações de escuta na vida diária do que os trabalhadores não expostos, provavelmente pela alteração do processamento auditivo. Os autores concluíram que, devido às alterações centrais, o uso

único de audiometria tonal é insuficiente para avaliar a audição em populações expostas aos solventes.

Vysocil *et al.* realizaram duas revisões de literatura sobre ototoxicidade^{17,18}. A primeira, em 2008, sobre o etilbenzeno, para verificar os efeitos da exposição de baixo nível do composto no sistema auditivo e investigar sua relevância para os ambientes profissionais. A outra, em 2012, para identificar os dados disponíveis sobre a toxicidade de vários compostos químicos (tolueno, etilbenzeno, isômeros de xileno, chumbo e outras) e considerar sua relevância no cenário ocupacional. Os autores identificaram 53 estudos, sendo sete com humanos e 46 com cobaias. Quanto aos estudos com humanos, quatro foram realizados com a presença de ruído concomitante à exposição ocupacional aos compostos químicos. Baseados em evidências de estudos realizados em humanos e animais, os autores concluíram que o tolueno é um composto ototóxico; e que o etilbenzeno e o *p*-xileno são potencialmente ototóxicos, sendo o tolueno um composto apontado como capaz de exacerbar a disfunção auditiva induzida por ruído, ocasionando perdas auditivas mais graves do que na exposição somente ao ruído.

Fuente¹⁹, em revisão de literatura, buscou o conhecimento dos efeitos nocivos dos solventes sobre o sistema nervoso auditivo central (SNAC) em humanos. Apresentou uma discussão sobre os mecanismos ototóxicos, neurotóxicos e a forma de avaliar essa patologia, enfatizando a necessidade tanto da avaliação do SNAC quanto da utilização de provas de detecção precoce da hipoacusia induzida por solventes. O autor constatou que os achados de todos os estudos sugerem que os solventes orgânicos se associam com uma disfunção auditiva central, devido às investigações conduzidas em populações de trabalhadores expostos com anormalidades em provas eletrofisiológicas (potenciais evocados de curta, média e longa latência), assim como nas provas de processamento auditivo central, utilizando os testes de fala filtrada, de padrões temporais e de estimulação dicótica. O autor constatou que essas provas podem estar anormais, em especial as provas eletrofisiológicas, até quando os limiares audiométricos encontram-se dentro dos limites da normalidade.

Em um estudo de caso-controle retrospectivo, Metwally *et al.*²⁰ analisaram três grupos de trabalhadores no Egito, pareados por idade e padrões socioeconômicos. Nesse trabalho foi encontrada uma diferença altamente significativa entre os grupos da pesquisa, no que diz respeito à deficiência auditiva. O

grupo 1 era constituído por 70 trabalhadores expostos a ruído durante o trabalho na carpintaria, com idade média de 44,1 anos, com exposição média de 20,5 anos; grupo 2, constituído por 93 trabalhadores expostos a ruído e solventes (mistura de xileno e tolueno) de uma fábrica de tintas, com idade média de 43,5 anos, e exposição média de 18,4 anos (ambos, grupos 1 e 2, expostos a 8h /dia por 5 dias/sem.); e grupo 3, por 59 indivíduos de um escritório administrativo, sem exposição, com idade média de 41,5 anos. Os trabalhadores dos três grupos estudados realizaram exame clínico geral, aferição da pressão arterial, meatoscopia e audiometria tonal e passaram por monitoramento ambiental. Os resultados do audiograma, comparados entre os grupos estudados, indicaram maior prevalência de deficiência auditiva neurossensorial nos expostos a ruído e solventes (43%) em comparação com aqueles expostos somente ao ruído (24,3%), mesmo este último grupo tendo mais tempo de exposição. Os níveis de exposição ao ruído (dB) do grupo 1 eram maiores do que os do grupo 2, apesar de ambos estarem dentro dos limites recomendados. Os níveis dos solventes orgânicos eram muito menores do que os níveis recomendados pela Lei Ambiental Egípcia²⁰. Os autores aventaram a hipótese de que a alta prevalência de alteração auditiva no estudo poderia ser atribuída ao ambiente úmido e quente, o que favorece a formação de cera excessiva e infecções recorrentes do ouvido médio, que resultam em bloqueio da orelha e perda auditiva. Eles também observaram que o tolueno foi o principal componente que afetou significativamente os limiares audiométricos convencionais, mesmo dentro dos limites de exposição ocupacional recomendados.

Como em 2007, Fuente, McPherson e Hormazabal²¹ realizaram outro estudo observacional também utilizando o questionário *Amsterdam Inventory for Auditory Disability and Handicap* e o teste comportamental de processamento temporal RGDT, com o objetivo de comparar o desempenho em atividades diárias relacionadas a funções do sistema auditivo periférico e central entre trabalhadores expostos e não expostos a solventes. Concluíram que existe relação entre a exposição a solventes e as dificuldades nessas atividades. Foi observada uma correlação significativa entre os resultados do questionário, a média binaural dos limiares auditivos e os resultados do RGDT. Participaram do estudo 96 trabalhadores, sendo 48 expostos a solventes e 48 não expostos, pareados por escolaridade, idade e sexo. Os procedimentos de

avaliação incluíram: audiometria de tons puros para avaliar o sistema auditivo periférico; RGDT para avaliar o SNAC; e o *Amsterdam Inventory for Auditory Disability and Handicap*, para estudar o desempenho em atividades da vida diária que envolvem a audição, por meio de auto avaliação.

Em 2013, Fuente, McPherson e Hickson²² realizaram outro estudo observacional também para investigar a associação entre exposição a solventes e efeitos adversos na função auditiva periférica e central a partir de uma bateria completa de testes auditivos. Objetivaram, além da investigação por tom puro, a avaliação do potencial auditivo central e da fala no ruído. A amostra contou com 72 trabalhadores expostos a solventes, principalmente ao tolueno e ao xileno; e 72 trabalhadores não expostos; todos realizaram audiometria de tom puro (PTA), otoemissões acústicas transientes (OEAT), RGDT e testes de audição no ruído (HINT). A variável ruído foi controlada devido à exigência de exposição inferior a 85 dBNPS. Os indivíduos expostos a solventes apresentaram piores resultados quando comparados com os não expostos.

Unlu *et al.*²³ encontraram respostas positivas para a presença de alterações auditivas com a exposição ao ruído e aos solventes por meio de estudo caso-controle com 469 trabalhadores de uma fábrica de ônibus e caminhões, com média de exposição ao benzeno, tolueno, xileno, tetracloroetileno e acetona de 12,7 anos e limites de exposição ocupacional para compostos químicos e agentes físicos dentro dos níveis permitidos pela Conferência Governamental Americana de Higienistas Industriais (ACGIH). Os valores encontrados para o benzeno, por exemplo, foram: 1,86mg/m³ na oficina de pintura e de 0,98mg/m³ na loja de tinta, sendo que são permitidos 46mg/m³ desse composto pela ACGIH-TLV. Cabe ressaltar, entretanto, que por ser um composto cancerígeno⁹, não há limite seguro para exposição ao benzeno. Neste estudo, os autores realizaram coletas de sangue dos indivíduos expostos aos solventes; medidas auditivas de todos os participantes da pesquisa com audiometria tonal por via aérea (VA) e por via óssea (VO); testagem dos ambientes quanto ao ruído - achados inferiores a 85dBNA; e a verificaram presença dos solventes através de tubos de adsorção de vidro selados durante o turno de trabalho por um tempo, com amostras analisadas por cromatografia gasosa. Os autores sugerem que audiometria de alta frequência pode ser o método mais indicado para avaliar a ototoxicidade induzida por

solventes e que os solventes podem causar prejuízos auditivos quando misturados, mesmo que seus índices individuais estejam dentro dos valores limites permitidos por agências de controles.

Lobato *et al.*²⁴ encontraram associações positivas para ototoxicidade de solventes (hidrocarbonetos aromáticos, tolueno, xileno, terebentina, óleos, graxas, chumbo, cromatos e molibdatos) em estudo observacional retrospectivo, realizado em indústria de materiais gráficos, com amostra dividida em quatro grupos: grupo exposto somente à ruído (NG), composto por 42 trabalhadores expostos a ruído de 85 a 93 dBA; grupo exposto à ruído e solvente (NSG), composto por 57 trabalhadores expostos a ruído de 88 a 98 dBA e solventes, simultaneamente; grupo controle ruído (CN); e o grupo controle ruído e solventes (CNS). Os dados dos grupos controles pertenciam ao banco de dados do Departamento de Audiologia da Universidade do Tuiuti, no Paraná, e foram pareados por idade e gênero. No estudo, as mulheres foram menos suscetíveis quando expostas somente ao ruído, e a faixa etária de 40 a 49 anos apresentou respostas significativamente piores nos limiares auditivos do grupo de exposição simultânea ao ruído e aos solventes, quando comparado ao seu controle.

Exposição à Gasolina

Quevedo, Tochetto e Siqueira²⁵ realizaram estudo observacional com 18 frentistas, com audição normal, de três postos de combustíveis na cidade de Santa Maria, no Rio Grande do Sul. O estudo avaliou o sistema auditivo periférico com o teste de Otoemissão Acústica, que verifica o funcionamento das Células Ciliadas Externas (CCEs). Não foram encontrados sinais de alterações precoces nas CCEs e no sistema olivococlear medial dos normoacúsicos. Os autores relataram que seus resultados se opõem à literatura, que indica que ocorrem alterações de CCEs na exposição aos solventes. Aventaram que os postos de combustíveis, em comparação aos diferentes ambientes industriais, são ambientes ocupacionais abertos com dispersão dos possíveis agentes ototóxicos e conseqüente redução dos prejuízos auditivos.

Já em outro estudo, Quevedo *et al.*²⁶ utilizaram o teste eletrofisiológico do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE), que avalia o Sistema Nervoso Auditivo Central, com o mesmo grupo de frentistas do estudo acima citado, porém com acréscimo de três indivíduos à amostra, totalizando 21 frentistas. Os pesquisadores concluíram que frentistas

expostos a combustíveis por um período mínimo de três anos, mesmo com limiares auditivos normais, podem sofrer alterações no sistema auditivo central, devido aos achados estatisticamente significantes de aumento das latências absolutas dos intervalos interpicos e da diferença interaural dos potenciais (PEATE).

Ainda com a mesma amostra do estudo descrito anteriormente, com 21 frentistas, Tochetto, Quevedo e Siqueira²⁷ realizaram outro estudo observacional com os testes de audiometria de altas frequências e pesquisa dos reflexos acústicos. Os autores observaram média dos limiares da audiometria de altas frequências superiores no grupo estudado em todas as frequências testadas e reflexos acústicos ausentes ou exacerbados, indicando, respectivamente, alteração coclear (periférica) e central. Relataram que o tempo de exposição foi diretamente proporcional à extensão do dano.

Exposição ao Benzeno

O benzeno não causou perda significativa de células ciliadas em um estudo experimental em ratos realizado por Gagnaire e Langlais²⁸ para comparar o potencial ototóxico de 21 solventes aromáticos, testados separadamente, entre eles alguns presentes na gasolina, e descritos posteriormente. Os solventes foram administrados por gavagem oral (sonda nasogástrica), por cinco dias/semana durante duas semanas. A ototoxicidade foi avaliada por investigação morfológica da cóclea para quantificar o número de perda de células (citococleograma). Os ratos receberam 8,47 mmol/kg/dia de benzeno, dose escolhida com base em estudos realizados com tolueno, que mostravam perda de CCEs sem perda de peso corporal. Oito dos 21 solventes aromáticos estudados mostraram propriedades ototóxicas, caracterizadas pelo desfecho (etilbenzeno, estireno e alilbenzeno foram os mais ototóxicos; a-metilestireno, o de menor potencial ototóxico; e tolueno, p-xileno, n-propilbenzeno, trans- β -metilestireno, os ototóxicos de potencial intermediário).

Em todas as composições de busca realizadas, não foram encontrados mais estudos sobre a ototoxicidade deste hidrocarboneto isoladamente, mas os estudos enfatizam sua carcinogenicidade.

Exposição ao Tolueno

No estudo experimental de Gagnaire e Langlais²⁸ em ratos, descrito anteriormente, com 21 compostos aromáticos, o tolueno mostrou um potencial ototóxico

intermediário. Os autores consideraram como potencial ototóxico intermediário quando ocorreram danos nas três fileiras de células ciliadas externas na região média da cóclea. O menor potencial ototóxico foi considerado quando ocorreram perdas parciais de CCEs na região média da cóclea, como no caso do a-metilbenzeno, que causou perda na terceira fileira de CCEs. O maior potencial ototóxico foi definido quando os danos causaram perda quase total nas três fileiras de CCEs, nas partes média e apical da cóclea.

Em revisão de literatura, Vyskocil *et al.*¹⁸ classificaram o tolueno como um agente ototóxico e ratificaram a necessidade de mais estudos em humanos para apoiar as evidências, por esses serem em menor número e baseados em estudos transversais e não experimentais como os das cobaias. Os autores identificaram 53 estudos, sendo quarenta e seis com cobaias e sete com exposição ocupacional. Quanto aos estudos com exposição ocupacional, quatro foram realizados com a presença de ruído concomitante à exposição a solventes, sendo dois com a mesma amostra; e, três, na ausência de ruído. Desses, cinco estudos confirmaram a ototoxicidade do tolueno e dois vincularam os prejuízos à dose. Os autores relataram que testes eletrofisiológicos demonstraram modificações no sistema nervoso auditivo humano antes da ocorrência de sinais clínicos e que o nível do menor efeito observado (*Lowest Observed Adverse Effect Level* - LOAEL) para a exposição deve ser superior a 50 ppm. Os autores concluíram que os danos permanentes de células ciliadas externas na exposição ao tolueno, inclusive perdas (comprovadas por exames morfológicos), podem ser progressivos, mesmo após o término da exposição. Baseados nos estudos com ratos descritos na literatura, os autores da revisão concluíram que havia maior incidência de prejuízo auditivo em médias frequências; comprometimento da atividade reflexa de proteção e influência de fatores como concentrações e durações da exposição na perda da sensibilidade auditiva. A concentração diária foi apresentada como mais importante do que o tempo total de exposição. Os autores mencionaram a dificuldade de alguns estudos em realizar a avaliação do ruído isoladamente, optando, inclusive, por administração oral do tolueno. Estes autores descrevem que o LOAEL para a ototoxicidade do tolueno em ratos é de 700 a 1500 ppm. Por meio de quatro estudos revisados, Vyskocil *et al.*¹⁸ relataram que a via auditiva não parece ser lesada. Estes autores também verificaram que os danos auditivos dependem da espécie,

pois dois de três estudos com porquinhos da Índia tiveram respostas negativas para a ototoxicidade do tolueno com LOAEL entre 600 a 1000 ppm; e relataram somente um estudo com chinchillas com LOAEL de 100 ppm, com resposta negativa. Dos seis estudos com cobaias expostas ao tolueno com interação com ruído, cinco sugeriram aditivo ou dano coclear sinérgico. O efeito aditivo é superior à soma dos efeitos ototóxicos isolados para solventes e para PAIR, quando o ruído é apresentado após a exposição ao tolueno. Vyskocil *et al.*¹⁸, após avaliação dos diversos trabalhos com exposição ao tolueno, concluíram que há convincente evidência de interação ototóxica após exposição combinada de tolueno e ruído em trabalhadores e animais.

Augusto, Kulay e Franco²⁹ realizaram uma revisão de literatura com o objetivo de comparar os achados que evidenciassem trabalhadores expostos simultaneamente a ruído e solventes com maior probabilidade de desenvolverem uma perda auditiva de origem periférica. Concluíram que os achados audiométricos por ototoxicidade à exposição ao tolueno apresentam audiogramas semelhantes aos por exposição ao ruído. Finalizaram afirmando que os testes devem ser mais completos e todos os trabalhadores devem fazer parte do programa de prevenção auditiva, mesmo os expostos a baixas doses do limite de exposição recomendado. Isso porque os agentes no ambiente de trabalho e seus efeitos não consideram os limites de tolerância para exposições combinadas.

Exposição ao Etilbenzeno

No já descrito estudo experimental de Gagnaire e Langlais²⁸ em ratos, o etilbenzeno foi considerado o composto ototóxico mais potente. Exames morfológicos, realizados oito semanas após o fim da exposição ao etilbenzeno, mostraram perda quase total nas três fileiras de células ciliadas externas nas regiões média e apical da cóclea, com perda da parte basal em cerca de 50% dos animais. Além disso, em alguns animais, também foram observadas perda de células ciliadas internas, mas não localizadas em uma área específica da cóclea.

Na revisão de Vyskocil *et al.*¹⁷ sobre o etilbenzeno foram identificados sete estudos com animais, porém nenhum estudo com exposição ocupacional. Também não foram encontrados estudos de exposição ocupacional na revisão de Vyskocil *et al.*¹⁸ sobre ototoxicidade de compostos químicos, onde seis estudos em exposição isolada de animais ao etilbenzeno foram

relatados. A suscetibilidade para o etilbenzeno é dependente da espécie, porque este causa dano no sistema auditivo de ratos, porém não altera o de porquinhos da Índia. Os prejuízos acontecem nas células ciliadas externas da cóclea, em região média. Devido às evidências com estudos em animais, Vyskocil *et al.*^{17,18} recomendaram considerar o etilbenzeno como um possível agente ototóxico. Concluíram, no entanto, que novos estudos com dados suficientes na exposição dos trabalhadores individuais a etilbenzeno são necessários para uma conclusão definitiva e verificação da interação com o ruído.

Outra abordagem sobre a exposição somente a etilbenzeno foi discutida por Zhang *et al.*³⁰ em estudo com trabalhadores petroquímicos. Esses autores concluíram que a exposição a este composto pode estar associada com perda auditiva, prejuízo da função neurocomportamental e desequilíbrio de neurotransmissores. No estudo, foram avaliados quatro grupos compostos por duas plantas petroquímicas de 246 e 307 trabalhadores expostos a ambos, etilbenzeno e ruído; 290 trabalhadores de uma planta de estação de energia expostos a ruído; e 327 pessoas de escritório como grupo controle. Foram realizadas análises do sangue pela cromatografia, audiometria tonal e avaliação da função neurocomportamental.

Exposição aos Xilenos

O *p*-xileno apresentou potencial ototóxico intermediário, com poucas perdas de CCEs na região apical da cóclea. Já o *m*-xileno e o *o*-xileno não causaram perdas de CCEs, segundo os experimentos com ratos conduzidos por Gagnaire e Langlais²⁸.

Vyskocil *et al.*¹⁸ identificaram apenas um estudo com exposição ocupacional a xilenos, onde não foram encontrados efeitos ototóxicos após a exposição de curto prazo. A revisão mostrou que, em ratos, o xileno afeta a função auditiva. Na revisão, não foram identificados estudos sobre a interação ototóxica entre xilenos e ruído e não há relatos sobre o topodiagnóstico da lesão auditiva causada pela exposição a esses compostos. Apesar da escassez de estudos, Vyskocil *et al.*¹⁸ recomendaram considerar o *p*-xileno e, conseqüentemente, uma mistura de isômeros de xileno, como possíveis ototóxicos, devido aos resultados dos estudos com animais.

O mecanismo fisiológico capaz de explicar como os solventes danificam o sistema auditivo e o local mais suscetível à lesão, assim como de outros produtos químicos, não era conhecido até 2001³¹. As limitações

sobre esse conhecimento eram ocasionadas principalmente pela escassez de estudos de ototoxicidade por solventes e pelos poucos estudos em humanos, principalmente no que se referia à localização da lesão^{17,18}.

A análise dos artigos realizada neste trabalho permitiu ter uma ideia inicial do impacto nesse cenário, que sofreu mudanças devido aos estudos observacionais com a exposição aos solventes e com a exposição combinada de ruídos e solventes. Os estudos observacionais somados aos estudos experimentais com cobaias permitiram avaliar a causalidade e chegar a conclusões mais fidedignas.

No final da década de 1980 e início de 1990, suspeitava-se que o tolueno causasse danos estruturais nos estereocílios e/ou na membrana das células ciliadas cocleares, aumentando a vulnerabilidade ao ruído¹⁸. Atualmente é possível afirmar que a ototoxicidade é principalmente caracterizada por perda de células ciliadas externas (CCEs), devido aos exames morfológicos da cóclea de cobaias animais^{18,28}. As análises morfológicas sinalizaram as regiões de frequências médias (16–29 kHz) e altas da cóclea, como as regiões de localização da toxicidade coclear^{18,28}. Prejuízos nas células ciliadas internas (CCIs) podem se somar às externas (CCEs) quando a dose de exposição é alta¹⁸ ou quando o xenobiótico apresenta grande potencial ototóxico, como é o caso do etilbenzeno descrito nos resultados encontrados nesta revisão²⁸.

Como não foram observadas mudanças em latências do potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) na exposição aos solventes (os estudos com ratos e os exames morfológicos mostraram perda de células cocleares), pode-se, afirmar que o dano auditivo não está localizado no caminho auditivo central. No entanto, estudos mostraram alterações nas respostas do PEATE em estudos com humanos, antes da ocorrência de sinais clínicos, quando da exposição crônica ao tolueno¹⁸. Essas alterações em provas eletrofisiológicas, independente de danos auditivos, sugerem prejuízos na função.

Pode-se explicar a sensibilidade das células ciliadas à toxicidade dos solventes usando a toxicocinética e a toxicodinâmica, visto que essas células são sensoriais, compostas de lipídios e os solventes são lipossolúveis³². Porém, essa relação entre o grau de ototoxicidade e as propriedades lipofílicas dos agentes ototóxicos nem sempre são observadas, o que poderia aventar a hipótese de que alguma restrição estrutural seria essencial para induzir ototoxicidade, como a

diferença da composição e a estrutura química dos compostos xenobióticos²⁸.

Fatores como concentração diária e duração de exposição aos solventes/xenobióticos influenciam na perda auditiva. O efeito tóxico costuma ser proporcional à dose e dependente do produto químico. A ototoxicidade pode não cessar mesmo após o término da exposição. O tolueno, por exemplo, proporciona uma perda auditiva progressiva¹⁸.

A espécie exposta também influencia na ação do solvente: resultados dos estudos mostram que os porquinhos da Índia são pouco afetados pelo etilbenzeno e pelo tolueno^{16,17} e a chinchila não sofre com a ototoxicidade do tolueno¹⁸, o que pode dificultar a associação dos estudos de ratos com humanos.

Para alguns autores, os níveis limites de exposição aos solventes preconizados nas normas não são suficientes para proteger os trabalhadores dos prejuízos auditivos quando estes compostos estão misturados^{20,23}. Além disso, é consensual, na literatura, que a exposição combinada de ruído e solventes é mais ototóxica que a exposição somente ao ruído^{17,18,20,23,24}. Autores sugerem que os valores dos níveis limites recomendados pelas legislações e normas devam ser reavaliados, devido à atuação sinérgica entre os diferentes solventes, com potencialização da deficiência auditiva²⁰.

De acordo com a Agência Europeia para a Segurança e Saúde no Trabalho³³, o tolueno, o etilbenzeno e o *p*-xileno são compostos com boas evidências de ototoxicidade. O tolueno induziu uma mudança significativa de limiar com concentração de 1500 ppm (6 h/d, 5 d/sem, por 4 sem)¹⁷ e o etilbenzeno a 400 ppm (8h/d por 5 dias). O tolueno tem um TWAEV (*Time Weighted Average Exposure Values*) atual de 50 ppm no Canadá. O etilbenzeno foi considerado o ototóxico mais potente, pois causa danos em concentrações menores do que as dos outros solventes^{17,18,28}. Quanto ao benzeno, esta revisão só encontrou dois estudos discutindo exposição a este composto: um experimental em animais e outro de caso-controle em exposição ocupacional. Esse último, realizado com mistura de solventes, o que não permite avaliar causalidade. O efeito ototóxico encontrado no estudo de exposição ocupacional pode ser atribuído aos outros hidrocarbonetos.

Os trabalhos analisados mostram uma preocupação com a avaliação da perda auditiva ocupacional. Estudos atuais apontam a audiometria de altas frequências como a melhor forma de avaliar os efeitos da

perda auditiva periférica induzida por solventes em trabalhadores expostos aos solventes analisados^{23,26}, por indicar a ocorrência de alterações precoces no sistema auditivo²⁶. Porém, indivíduos expostos a solventes podem adquirir um distúrbio do processamento auditivo central (DPA), alteração na função auditiva, para o qual somente o uso da audiometria tonal é considerado insuficiente^{16,19}. Essa informação ratifica o que é dito na publicação em comemoração aos 10 anos do Acordo do Benzeno¹¹. Para esse tipo de avaliação, estão sendo muito utilizados testes comportamentais de processamento auditivo, como o teste de resolução temporal RGDT²¹. Em 2013, já havia muitos estudos com avaliação de tom puro. Porém, ainda eram escassos os estudos com medidas de audição centrais e, menos ainda, com medidas de células ciliadas externas e de audição central na mesma amostra²².

A perspectiva identificada nesta revisão da literatura, apesar das comprovações da ototoxicidade de compostos presentes na gasolina, aponta para a necessidade de mais estudos que comprovem os prejuízos auditivos nos solventes presentes em postos de combustíveis. As particularidades desses ambientes de exposição a solventes podem gerar vieses para as análises. Os estudos realizados com trabalhadores expostos a solventes em indústrias podem resultar em dados diferentes daqueles realizados em postos de combustíveis, pois estes são ambientes ocupacionais abertos, nos quais os solventes podem estar menos concentrados no ar, reduzindo a inalação e a absorção dos agentes, podendo gerar uma consequência menor para o sistema auditivo²⁶.

Por conta desta particularidade, sugere-se mais estudos que abordem os ambientes de trabalho nos postos de combustíveis e mais estudos experimentais com o benzeno presente na gasolina, por ser comprovadamente cancerígeno e não haver um limite seguro de exposição¹⁰, independente da comprovação de sua ototoxicidade. Indica-se, ainda, mais estudos que envolvam a avaliação do processamento auditivo central, com a finalidade de conhecer o real cenário dos ambientes de trabalho nos postos de combustíveis e correlacioná-lo à saúde dos trabalhadores expostos.

CONCLUSÃO

De acordo com os artigos selecionados nesta revisão, o tolueno é considerado ototóxico, que lesa as CCEs em região média da cóclea, com evidências de interação com ruído; o etilbenzeno e os xilenos podem

ser considerados potencialmente ototóxicos pelos resultados de estudos com animais, nos quais também foram observadas lesões/perdas de CCEs; porém, sobre o benzeno, apesar de comprovadamente cancerígeno e de não haver um limite seguro de exposição, não há como tirar conclusões sobre seu potencial ototóxico, devido à escassez de estudos sobre estes efeitos.

REFERÊNCIAS

1. Musiek FE. Frequency (pitch) and duration pattern tests. *J Am Acad Audiol*. 1994;5(4):265-8.
2. American Speech-Language-Hearing Association (ASHA). Central Auditory Processing: current status of research and implication clinical practice. 5th ed. 1996. p. 41-52.
3. Brasil - Ministério da Saúde. Portaria 777/2004. Disponível em: <https://www.google.fr/search?q=Minist%C3%A9rio+da+Sa%C3%BAde.+PORTARIA.+777+Apr+28%2C+2004.&oq=Minist%C3%A9rio+da+Sa%C3%BAde.+PORTARIA.+777+Apr+28%2C+2004.&aqs=chrome..69i57.574722j0j9&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
4. Barregård L, Axelsson A. Is there an ototraumatic interaction between noise and solvents? *Int J Audiol*. 1984;13(3):151-5.
5. Wiedemann LS, d'Avila LA, Azevedo D de A. Brazilian gasoline quality: study of adulteration by statistical analysis and gas chromatography. *J Braz Chem Soc*. 2005;16(2):139-46.
6. Flumignan DL, Anaia GC, Ferreira FO, Tininis AG, de Oliveira JE. Screening brazilian automotive gasoline quality through quantification of saturated hydrocarbons and anhydrous ethanol by gas chromatography and exploratory data analysis. *Chromatographia*. 2007;65(9):617-23.
7. Moreira SL, d'Avila AL, Azevedo AD. Automotive gasoline quality analysis by gas chromatography: Study of Adulteration. *Chromatographia*. 2003;58(7):501-5.
8. Periago JF, Zambudio A, Prado C. Evaluation of environmental levels of aromatic hydrocarbons in gasoline service stations by gas chromatography. *J Chromatogr A*. 1997;778(1-2):263-8.
9. International Agency for Research on Cancer, editor. Some industrial chemicals and dyestuffs: this publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans which met in Lyon, 13 - 20 October 1981

- [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1982. 416 p. (IARC Monographs on evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans). Available from: <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol1-42/mono29.pdf>
10. Mendes M, Machado JMH, Durand A, Costa-Amaral IC, Valente D, Gonçalves ES et al. Normas ocupacionais do benzeno: uma abordagem sobre o risco e exposição nos postos de revenda de combustíveis. *Rev Bras Saúde Ocup.* 2017;42(supl 1):e3s.
 11. Arcuri ASA, Cardoso LMN. Acordo e legislação sobre o benzeno-10 anos [Internet]. São Paulo: Fundacentro; 2005. 127 p. Available from: <http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/publicacao/detalhe/2013/3/acordo-e-legislacao-sobre-o-benzeno-10-anos>
 12. Brasil - Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Risco químico: atenção à saúde dos trabalhadores expostos ao benzeno. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
 13. Brasil - Agência Nacional do Petróleo, Gás Natural e Biocombustíveis (ANP). Portaria ANP. 309/2001. Disponível em: Agência Nacional do Petróleo, Gás Natural e Biocombustíveis (ANP). Portaria ANP. 309 Dec 27, 2001.
 14. Silva FL do N, Santos Jr. JR dos, Moita Neto JM, Silva RLG do NP da, Flumignan DL, Oliveira JE de. Determinação de benzeno, tolueno, etilbenzeno e xilenos em gasolina comercializada nos postos do estado do Piauí. *Quím Nova.* 2009;32(1):56-60.
 15. Gil AC. Como elaborar projetos de pesquisa. 4ª Edição. Editora Atlas, São Paulo, 2002.
 16. Fuente A, McPherson B. Central auditory processing effects induced by solvent exposure. *Int J Occup Med Environ Health* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2016 Aug 26];20(3). Available from: <http://www.degruyter.com/view/j/ijmh.2007.20.issue-3/v10001-007-0030-4/v10001-007-0030-4.xml>
 17. Vyskocil A, Leroux T, Truchon G, Lemay F, Gendron M, Gagnon F et al. Ethyl benzene should be considered ototoxic at occupationally relevant exposure concentrations. *Toxicol Ind Health.* 2008;24(4):241-6.
 18. Vyskocil A, Truchon G, Leroux T, Lemay F, Gendron M, Gagnon F 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.
 19. Fuente CA. Solvent exposure and central auditory dysfunction: A literature review on the scientific evidence. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello.* 2010;70(3):273-82.
 20. Metwally FM, Aziz HM, Mahdy-Abdallah H, ElGelil KSA, El-Tahlawy EM. Effect of combined occupational exposure to noise and organic solvents on hearing. *Toxicol Ind Health.* 2012;28(10):901-7.
 21. Fuente A, McPherson Y B, Hormazabal X. Self-reported hearing performance in workers exposed to solvents. *Rev Saúde Pública.* 2013;47(1):86-93.
 22. Fuente A, McPherson B, Hickson L. Auditory dysfunction associated with solvent exposure. *BMC Public Health.* 2013;13(1):1.
 23. Unlu I, Kesici GG, Basturk A, Kos M, Yilmaz OH. A comparison of the effects of solvent and noise exposure on hearing, together and separately. *Noise Health.* 2014;16(73):410-5.
 24. Lobato D, Lacerda A, Gonçalves C, Coifman H. Auditory effects of exposure to noise and solvents: a comparative study. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014;18(2):136-41.
 25. Quevedo L, Tochetto T, Siqueira M. Cochlear condition and olivocochlear system of gas station attendants exposed to organic solvents. *Arq Int Otorrinolaringol.* 2012;16(1):50-6.
 26. Quevedo L, Tochetto T, Siqueira MA, Machado MS. Auditory brainstem response in gas station attendants. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2012;78(6):63-8.
 27. Tochetto TM, Quevedo L, Siqueira MA. Hearing conditions of gas stations attendants. *Rev. CEFAC.* 2013;15(5):1137-47.
 28. Gagnaire F, Langlais C. Relative ototoxicity of 21 aromatic solvents. *Arch Toxicol.* 2005;79(6):346-54.
 29. Augusto L, Kulay L, Franco E. Audition and exhibition to toluene - a contribution for the them. *Int Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 2012 May [cited 2016 Aug 26];16(2). Available from: http://www.internationalarchivesent.org/conteudo/acervo_eng.asp?id=859
 30. Zhang M, Wang Y, Wang Q, Yang D, Zhang J, Wang F et al. Ethylbenzene-induced hearing loss, neurobehavioral function, and neurotransmitter alterations in petrochemical workers: *J Occup Environ Med.* 2013;55(9):1001-6.

31. Souza MMN de, Bernardi AP de A. Ototoxicidade dos produtos químicos: enfoque ocupacional. Rev. CEFAC. 2001;3:95-102.
32. Sułkowski WJ, Kowalska S, Matyja W, Guzek W, Wesółowski W, Szymczak 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.
33. Campo P, Maguin K, Gabriel S, Möller A, Nies E, Solé Gómez MD et al. Combined exposure to noise and ototoxic substances [Internet]. Luxembourg: Publications Office; 2009 [cited 2016 Sep 5]. Available from: <http://bookshop.europa.eu/uri?target=EUB:NOTICE:TE8009996:EN:HTML>