



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE ESTUDOS EM SAÚDE COLETIVA

THAMIRES MARINATTI DA SILVA MAGALHÃES

A INFLUÊNCIA DOS METAIS NO SISTEMA AUDITIVO PERIFÉRICO DE
RECÉM-NASCIDOS

Rio de Janeiro

2021

THAMIRES MARINATTI DA SILVA MAGALHÃES

A INFLUÊNCIA DOS METAIS NO SISTEMA AUDITIVO PERIFÉRICO DE
RECÉM-NASCIDOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Carmen Ildes Rodrigues Fróes Asmus

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Maria Isabel Kós Pinheiro de Andrade

Rio de Janeiro

2021

M189 Magalhães, Thamires Marinatti da Silva.
A influência dos metais no sistema auditivo periférico de recém-nascidos /
Thamires Marinatti da Silva Magalhães. – Rio de Janeiro, 2021.
82 f.: il.; 30 cm.

Orientadora: Carmen Ildes Rodrigues Fróes Asmus.
Coorientadora: Maria Isabel Kós Pinheiro de Andrade.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de
Estudos em Saúde Coletiva, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2021.

Referências: f. 65-77.

1. Saúde ambiental. 2. Recém-nascidos. 3. Audição. 4. Metais pesados. 5. Triagem
auditiva. I. Asmus, Carmen Ildes Rodrigues Fróes. II. Andrade, Maria Isabel Kós
Pinheiro de. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Estudos em
Saúde Coletiva. IV. Título.

CDD 617.8

FOLHA DE APROVAÇÃO

THAMIRES MARINATTI DA SILVA MAGALHÃES

**A INFLUÊNCIA DOS METAIS NO SISTEMA AUDITIVO PERIFÉRICO DE
RECÉM-NASCIDOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título Mestre em Saúde Coletiva.

Aprovada em: 06 de agosto de 2021.

Prof^ª. Dr^ª. Carmen Ildes Rodrigues Fróes Asmus (Orientadora)
IESC/UFRJ

Prof^ª. Dr^ª. Maria Isabel Kós Pinheiro de Andrade
HUCFF/UFRJ

Prof^ª. Dr^ª. Cristiane Fregonesi
HUCFF/UFRJ

Prof. Dr. Armando Meyer
IESC/UFRJ

A Deus, que me sustentou até o fim dessa jornada.
Aos meus familiares, que me apoiaram em cada etapa.
E Ao Pedro, que com sua infinita paciência me aguardou.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora **profª. Carmen Fróes**, que me impulsionou todos os dias a buscar a excelência. É uma inspiração trabalhar tão perto de quem se admira. Agradeço a sua competência, profissionalismo e dedicação. Sem a sua orientação não teria conseguido. Muito Obrigada!

A minha coorientadora **profª. Maria Isael Kós**, agradeço as ideias, revisões e todo apoio. Por sempre me encaixar em suas semanas e pelas palavras de encorajamento.

A minha banca examinadora **profª. Cristiane Fregonesi, prof. Armando Meyer e Prof. Volney Camara**, suas contribuições enriqueceram a minha dissertação e ampliaram meu olhar.

A **Fátima e Marcio**, que sempre me ajudaram nas burocracias da pós-graduação.

A **Geraldo, Roberto e Sheila**, que são uma equipe sensacional e sua ajuda foi primordial para chegar à versão final.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES).

RESUMO

MAGALHÃES, Thamires Marinatti da Silva. **A influência dos metais no sistema auditivo periférico de recém-nascidos**. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

A deficiência auditiva atinge de um a três neonatos saudáveis em cada 1000 nascimentos. De acordo com a OMS, 7% das causas evitáveis perda auditiva na infância são desconhecidas. E a exposição aos metais tem sido associada com a deficiência auditiva. Trata-se de um estudo seccional com objetivo de avaliar a exposição de recém-natos a metais pesados (As, Cd, Pb e Hg) e sua associação com alterações no sistema auditivo periférico a partir do teste de emissões otoacústicas transientes. O atual estudo foi originado a partir de dados obtidos do projeto piloto do PIPA, que foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Maternidade Escola da UFRJ (Parecer número: 4.859.362) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz (Parecer número: 5.120.229). A base populacional desse estudo foi formada pelas 139 gestantes que participaram do estudo piloto do projeto PIPA (Projeto Infância e Poluentes Ambientais), o critério de exclusão selecionado foi à mãe ser menor de 16 anos. Destas, 110 recém-nascidos realizaram a análise das concentrações dos metais no sangue do cordão umbilical e teste de emissão otoacústica transiente. Observou-se que os recém-nascidos com exposição ao chumbo acima da mediana ($>3,66 \mu\text{g/dL}$) apresentaram mais falhas nos resultados da EOAT. Em relação ao arsênio, mercúrio e cádmio não foram observados associações significativas entre os níveis de concentrações no cordão umbilical e os resultados da EOAT. O estudo sugere que a exposição pré-natal aos metais, pode estar associada a alterações na função coclear dos recém-nascidos.

Palavras-chave: Saúde ambiental infantil. Recém-nascidos. Audição. Metais e triagem auditiva neonatal.

ABSTRACT

MAGALHÃES, Thamires Marinatti da Silva. **A influência dos metais no sistema auditivo periférico de recém-nascidos**. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

Hearing impairment affects one to three healthy neonates in every 1000 births. Exposure to metals has been associated with hearing impairment. According to the WHO, 7% of preventable causes of hearing loss in childhood are unknown. This is a sectional study with the objective of evaluate the exposure of newborns to heavy metals (As, Cd, Pb and Hg) and its association with alterations in the peripheral auditory system. The current study was originated from data obtained from the PIPA (Childhood and Environmental Pollutants Project) pilot project, which was evaluated and approved by the Ethics Committee of the Hospital Maternidade Escola, UFRJ (4.859.362) and by the Research Ethics Committee of the Oswaldo Cruz Foundation (5.120.229). The population base of this study was formed by the 139 pregnant women who participated in the pilot study of the PIPA project. Of these, 110 newborns underwent analysis of metal concentrations in umbilical cord blood and transient evoked otoacoustic emissions (TOAE) test. It was observed that newborns with exposure to lead above the median ($>3.66 \mu\text{g/dL}$) had more failures in the TOAE results ($p = 0,03$). No significant associations were observed between the levels of concentrations to other metals (arsenic, mercury and cadmium) in the umbilical cord and the TOAE results. The study suggests that prenatal exposure to metals may be associated with changes in the cochlear function of newborns. Larger studies are needed to allow greater consistency of observed results.

Keywords: Children's environmental health. Newborns. Hearing. Metals and newborn hearing screening.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Características da exposição a poluentes ambientais de acordo com a faixa etária. 25

Quadro 2 - Revisão da literatura sobre ação dos poluentes na audição na população infantil... 40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sociodemográficas, clínicas e hábitos durante a gravidez das gestantes participantes do Estudo Piloto PIPA. 2017-2018. Rio de Janeiro – Brasil.....	50
Tabela 2 - Características clínicas dos recém-nascidos do Estudo Piloto PIPA, 2017-2018. Rio de Janeiro – Brasil	50
Tabela 3 - Indicadores de risco para deficiência auditiva (IRDA) e resultados no teste de EOAT	51
Tabela 4 - Fatores sociodemográficos maternos e os resultados do teste EOAT	52
Tabela 5 - Perfil de exposição dos bebês do Estudo Piloto PIPA, 2017-2018. Rio de Janeiro – Brasil.....	53
Tabela 6 - Relação entre o sexo dos RNs e os níveis de exposição entre os poluentes estudados no Estudo Piloto PIPA, 2017-2018. Rio de Janeiro – Brasil.....	53
Tabela 7 - Média, desvio padrão, mediana, mínimo/máximo de amplitude de resposta das EOAT geral e na frequência de 4kHz. Estudo Piloto PIPA, 2017-2018. Rio de Janeiro – Brasil	54
Tabela 8 - Sexo dos RNs e resultados das EOAT geral e na frequência de 4kHz . Estudo Piloto PIPA, 2017-2018. Rio de Janeiro – Brasil	54
Tabela 9 - Resultados do teste EOAT entre os grupos não expostos e expostos a metais. Estudo Piloto PIPA, 2017-2018. Rio de Janeiro- Brasil.....	56
Tabela 10 - Concentrações de Pb e Hg e amplitude de respostas geral e na frequências de 4 kHz das EOAT	57
Tabela 11 - Correlação entre arsênio, cádmio, chumbo, mercúrio e os resultados da EOAT (teste geral e frequência de 4 kHz)	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AOR	Odds Ratio Ajustado
As	Arsênio
ATSDR	<i>Agency for Toxic Substances and Disease Registry</i>
CCE	Células ciliadas externas
Cd	Cádmio
CHS	<i>Children's Health Study</i>
CO	Monóxido de carbono
DA	Deficiência auditiva
DDE	Diclorodifenildicloroetileno
DEHP	Di (2-etilhexil) ftalato
DnBP	Di-n-butilftalato
EOA	Emissões Otoacústicas
EOAPD	Emissões otoacústicas produto distorção
EOAT	Emissões otoacusticas transientes
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HCB	Hexaclorobenzeno
Hg	Mercúrio
HNO ₃	Ácido nítrico
IC 95%	Intervalo de Confiança de 95%
ICP-MS	Método de Espectrometria de Massa com Fonte de Plasma Acoplado
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
INEA	Instituto Estadual do Ambiente
JCIH	Joint Committee of Infant Hearing
ME	Maternidade Escola
Mn	Manganês
MP	Material particulado
MP10	Material particulado com diâmetro menor ou igual a 10 micrômetros
MP2.5	Material particulado com diâmetro menor ou igual a 2,5 micrômetros
MRJ	Município do Rio de Janeiro
NO	Monóxido de nitrogênio ou óxido nítrico
NO ₂	Dióxido de nitrogênio

NOx	Óxido de nitrogênio
O3	Ozônio
OM	Otite média
OMS	Organização Mundial da Saúde
OF	Organofosforado
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
OR	Odds Ratio
p,p'-DDE	p, p'-diclorodifenildicloroetileno
PAHO	Pan American Health Organization
Pb	Chumbo
PCB118	Pentaclorobifenil
PCB153	Bifenilas policloradas 153
PCBs	Bifenilas policloradas
PEATE	Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico (PEATE)
PFAS	Substâncias perfluoroalquílicas
PFHxS	Sulfonato de Perfluorohexano
PFNA	Ácido perfluorononanoico
PFOA	Ácido perfluorooctanoico
PFOS	Ácido perfluorooctano sulfônico
PFOSA	Perfluorooctanosulfonamida
PFTA	Ácido Perfluorotetradecanoico
PIPA	Projeto Infância e Poluentes Ambientais
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
POPs	Poluentes orgânicos persistentes
RCP	Reflexo cócleo-palpebral
RN	Recém-nascido
RR	Risco Relativo
SA	Sistema auditivo
SNC	Sistema Nervoso Central
SO2	Dióxido de enxofre
SPSS	Pacote Estatístico para Ciências Sociais
TAN	Triagem auditiva neonatal
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UFRJ Universidade Federal do Rio de Janeiro

WHO *World Health Organization*

APRESENTAÇÃO

Este estudo é componente do corpo de estudos e pesquisas que compõem o Estudo Piloto da coorte de nascimentos denominada “Estudo longitudinal dos efeitos da exposição a poluentes ambientais sobre a saúde infantil” - Projeto Infância e Poluentes Ambientais (PIPA). O Projeto PIPA é um estudo de coorte prospectivo com foco nos efeitos sobre a saúde infantil da exposição a substâncias químicas (especificamente metais e pesticidas), dispersas no ambiente ao qual as crianças estão expostas desde a concepção. A população de estudo será constituída por todas as crianças nascidas na Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME/UFRJ), durante o período de 12 meses.

O Projeto PIPA prevê a coleta de informações sociodemográficas e de saúde e amostras biológicas dos genitores durante o período de gestação; a avaliação clínica e coleta de amostras biológicas das crianças no momento do nascimento; e a coleta de amostras biológicas e monitoramento clínico da população de estudo durante os primeiros 48 meses de vida, quanto aos parâmetros relativos ao crescimento pômbero-estatural, intercorrências clínicas e desenvolvimento neurológico, motor, emocional e cognitivo. Esta coorte é coordenada pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (Faculdade de Medicina, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva e Maternidade Escola) em parceria com a Fundação Oswaldo Cruz (Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana e Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde), tendo sido aprovado nos Comitês de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola (número do Parecer: 2.092.440) e da Fundação Oswaldo Cruz (número do Parecer: 2.121.397).

Em setembro de 2017 foi iniciado na Maternidade Escola da UFRJ (ME/UFRJ) um Estudo Piloto preparatório para a realização desta coorte com término em agosto de 2018. De outubro a novembro de 2017, as gestantes presentes nas reuniões do Programa Cegonha Carioca do Município do Rio de Janeiro (MRJ), realizadas na ME/UFRJ, foram convidadas a fazer parte deste Estudo Piloto, com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), sendo excluídas as gestantes menores de 16 anos. A população de estudo foi constituída por todas as crianças nascidas na ME/UFRJ entre outubro de 2017 e fevereiro de 2018, cujas mães assinaram o TCLE, com monitoramento clínico e coleta de amostras biológicas nos primeiros 6 meses de vida. Os dados que foram analisados neste estudo são oriundos deste Estudo Piloto.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1 DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA AUDITIVO DURANTE A GESTAÇÃO E SEU FUNCIONAMENTO NO RN	18
2.2 AVALIAÇÃO DA AUDIÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS	19
2.3 SAÚDE AMBIENTAL INFANTIL.....	23
2.4 POLUENTES AMBIENTAIS E O SISTEMA AUDITIVO.....	27
2.5 METAIS	28
2.5.1 Chumbo	28
2.5.2 Mercúrio	32
2.5.3 Cádmio.....	35
2.5.4 Arsênio.....	37
2.5.5 Manganês.....	38
3 JUSTIFICATIVA	39
4 OBJETIVOS	42
4.1 OBJETIVO GERAL.....	42
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	42
5 MÉTODO	43
5.1 DESENHO DO ESTUDO	43
5.2 BASE POPULACIONAL DO ESTUDO	43
5.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	43
5.4 FONTE DE DADOS / VARIÁVEIS DO ESTUDO	44
5.4.1 Questionário Gestante/ Variáveis descritivas	44
5.4.2 Formulário do recém-nascido/ Variáveis descritivas	44
5.4.3 Formulário do ambulatório de fonoaudiologia/ Variáveis descritivas	44
5.4.4 Teste de Emissões Otoacústicas Transientes/Variáveis de desfecho.....	44
5.4.5 Amostras biológicas/ Variáveis de Exposição	45
5.4.6 Variáveis de confundimento	45
5.4.6.1 <i>Histórico familiar</i>	45
5.4.6.2 <i>Permanência na UTI por mais de cinco dias</i>	45
5.4.6.3 <i>A ocorrência de qualquer uma das seguintes condições.....</i>	45
5.5 COLETA E ARMAZENAMENTO DO MATERIAL BIOLÓGICO.....	46

5.6 ANÁLISES LABORATORIAIS.....	46
5.7 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	47
5.8 ASPECTOS ÉTICOS	47
6 RESULTADOS	49
7 DISCUSSÃO	58
REFERÊNCIAS	65
ANEXOS	78
ANEXO A – QUESTIONÁRIO DO RECÉM-NASCIDO.....	79
ANEXO B – ANAMNESE PARA TRIAGEM AUDITIVA NEONATAL	82

1 INTRODUÇÃO

Pressupõe-se que 30% das enfermidades globais são provocadas por fatores ou condições de risco existentes no ambiente. As crianças na primeira infância são acometidas por 40% destas enfermidades, de acordo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2006). Anualmente, o número de mortes, a nível mundial, em crianças menores de cinco anos, decorrentes de doenças associadas ao ambiente é de aproximadamente três milhões (WHO, 2006).

Os fatores ambientais atribuídos à mortalidade infantil continuam sendo principalmente a pobreza e a desnutrição, principalmente nos países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos. No entanto, outras circunstâncias como a degradação do meio ambiente e o aumento da exposição a substâncias químicas, têm sido identificadas como riscos potenciais para o crescimento e desenvolvimento infantil (WHO, 2006).

Ao considerarmos os possíveis efeitos à saúde da exposição a poluentes ambientais devemos avaliar também indicadores como renda, escolaridade, cultura, acesso a serviços de saúde e saneamento, assim como, lazer e o ciclo de vida familiar, que podem constituir-se ou originarem situações de risco, tornando as crianças mais vulneráveis à ação tóxica destes poluentes (WHO, 2006; MAZOTO *et al.*, 2011).

Durante o crescimento infantil ocorrem estágios diferentes no desenvolvimento dos órgãos que levam a criação de “janelas de suscetibilidade”. Estas determinam uma sensibilidade específica em um determinado estágio de desenvolvimento, de modo que crianças de diferentes idades podem reagir com diferentes padrões de sensibilidade a certas substâncias químicas, podendo até mesmo ser menos vulneráveis do que os adultos. (MAZOTO *et al.*, 2011, p. 42).

As substâncias químicas existentes no ambiente podem atuar sinergicamente, o que significa que o seu efeito combinado pode ser mais lesivo à população infantil, tendo em vista que a interação dessa população com o ambiente é diferente, variando de acordo com a faixa etária (PERLROTH; BRANCO, 2017).

Estudos epigenéticos (TRAN; MIYAKE, 2015) sugerem que medicamentos, pesticidas, poluentes do ar, produtos químicos, metais pesados e hormônios são exemplos de elementos que podem provocar modificações das expressões gênicas que podem ser transmitidas às próximas gerações, isto é, tanto os hábitos de vida quanto o ambiente social em que a criança está inserida podem alterar o funcionamento de seus genes (BRAUN *et al.*, 2017; PERLROTH; BRANCO, 2017; TRAN; MIYAKE, 2015).

As chamadas janelas de suscetibilidade têm enfoque em períodos críticos do crescimento e desenvolvimento infantil, nos quais os agentes e compostos específicos podem impactar negativamente, causando danos estruturais, funcionais, transitórios ou permanentes. No período intrauterino as substâncias tóxicas (metais, agrotóxicos, entre outros) podem interferir no processo de desenvolvimento embrionário, ultrapassando as barreiras protetoras, como a hematoencefálica e a placentária, e causando efeitos tóxicos sobre o desenvolvimento (MORAES; CAMARA; ASMUS, 2017; PERLROTH; BRANCO, 2017; TRAN; MIYAKE, 2015).

O sistema auditivo não está completamente desenvolvido no momento do nascimento, sua maturação ocorre em duas fases: a primeira fase ocorre no período intrauterino, entre a 20^a semana e a 24^a semana de gestação, quando sucede a maturação das vias auditivas periféricas. A segunda fase ocorre após o nascimento até 18 meses de idade, quando há maturação das vias auditivas ao longo do sistema nervoso central, até o tronco encefálico (RECHIA *et al.*, 2018; KAPPEL; MORENO; BUSS, 2011). Vários estudos apontam que substâncias tóxicas podem causar alteração nestas duas fases da formação do sistema auditivo (JARUP *et al.*, 2000; EUM; LEE; PAEK, 2008; EVERETT; FRITHSEN, 2008; GALLAGHER; KOVACH; MELIKER, 2008; FERRARO, 2010; LEE *et al.*, 2011; CHOI *et al.*, 2012; TELLEZ-PLAZA *et al.*, 2012; HYDER *et al.*, 2013; KANG *et al.*, 2013; LIU *et al.*, 2013; WU; SCHAUMBERG; PARK, 2014; CHOI; HAN, 2015; FAGERBERG *et al.*, 2015; WALLIN *et al.*, 2016; WANG *et al.*, 2016; SATARUG; VESEY; GOBE, 2017).

Segundo a OMS (2016) cerca de 5% da população mundial (360 milhões) têm deficiência auditiva incapacitante, que é definida como uma perda auditiva média superior a 40 dB (nas frequências da fala 0,5,1,2 HZ). E estima-se que até 2050, 2,5 bilhões de pessoas em todo o mundo viverão com algum grau de perda auditiva. A deficiência auditiva (DA) atinge de um a três neonatos saudáveis em cada 1000 nascimentos e aproximadamente de um a quatro para cada 100 recém-nascidos provenientes de Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (WHO, 2016, 2021; BRASIL, 2012).

A surdez é a enfermidade com maior prevalência (30:10.000) relacionada ao nascimento, quando comparada a outras enfermidades (fenilcetonúria (1:10.000); anemia falciforme (2:10.000); hipotireoidismo (2,5:10.000) (GUIMARÃES; BARBOSA, 2012). Sua etiologia é multifatorial, podendo ocorrer devido a mutações genéticas; infecções (como citomegalovírus, rubéola, meningite, sarampo, caxumbe otite média crônica); condições

perinatais adversas (baixo peso ao nascer e hiperbilirrubinemia); e traumatismo craniano (BRASIL, 2012; WHO, 2010).

Deste modo, qualquer alteração no sistema auditivo, principalmente nos primeiros anos de vida, gera um impacto negativo no desenvolvimento da fala, linguagem, desempenho escolar e desenvolvimento socio-emocional. É estimado que o custo anual global da perda auditiva não corrigida está na faixa de US \$750 bilhões, de acordo com a OMS (WHO, 2016).

Este estudo propõe-se a investigar a influência da exposição a poluentes ambientais no sistema auditivo de crianças nascidas na Maternidade Escola da UFRJ, expostas a poluentes ambientais durante sua vida intrauterina e até os 6 meses de vida. Ele é componente do corpo de estudos e pesquisas que compõem o Projeto Infância e Poluentes Ambientais (PIPA).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA AUDITIVO DURANTE A GESTAÇÃO E SEU FUNCIONAMENTO NO RN

O sistema auditivo (SA) é dividido em dois segmentos: o periférico e o central. O sistema periférico engloba desde orelha externa, média e interna até o nervo vestibulococlear e a sua formação inicia no primeiro mês de vida intrauterina (FROTA *et al.*, 2003).

A partir do vigésimo dia de gestação ocorre a formação da orelha interna. Em torno da 20^a a 22^a semana a orelha interna alcança seu tamanho e formato adulto. A orelha interna é fracionada em duas partes: o labirinto ósseo que contém a cóclea, vestíbulo e os canais semicirculares e é preenchido por perilinfa, e o labirinto membranáceo que está incorporado no labirinto ósseo que é constituído pelo utrículo, sáculo, ducto coclear e ductos semicirculares, sendo preenchidos por endolinfa. Esse sistema é responsável pela captação, transmissão e transdução da onda sonora e seu processamento (FROTA *et al.*, 2003; BEVILACQUA *et al.*, 2011; MOORE, 2016).

A orelha média é estruturada pela membrana timpânica, tuba auditiva, cadeia ossicular (martelo, bigorna e estribo) articulados entre si e vinculados pelos ligamentos e músculos da audição (estapédio e tensor do tímpano). O seu processo de formação inicia-se na 4^a semana de vida intrauterina. No final da gestação, surge o antro mastoide, porém, as células mastoideas só estarão desenvolvidas e iniciarão os processos mastoides em torno do 2^o ano de vida. Diferente da orelha interna, que no final da gestação estará formada, a orelha média continuará crescendo e se desenvolvendo até a puberdade (MOORE, 2016).

A orelha externa é composta do meato acústico externo, pavilhão auricular e lóbulo. O tampão que ocluía o meato degenera-se no final do período fetal, acarretando a cavidade da parte interna do meato acústico externo, sendo curto no nascimento, mas alcançando o seu comprimento adulto por volta dos nove anos. O lóbulo é a última parte da orelha a crescer no período fetal. As orelhas iniciam o seu desenvolvimento partindo do pescoço, e no decorrer do desenvolvimento da mandíbula, as orelhas ajustam-se na posição lateral da cabeça (MOORE, 2016).

O sistema auditivo central é responsável pela transmissão da informação auditiva pelas fibras do VIII nervo craniano para os núcleos cocleares, tronco encefálico, tálamo e córtex auditivo e pelo processamento da informação. Distingue-se do sistema periférico que se

encontra quase concluído no nascimento. O sistema auditivo central é imaturo durante os primeiros anos de vida (CARVALHO; NOVELLI; COLELLA-SANTO, 2015). De acordo com Eggermont e Ponton (2003), a partir dos 12 anos se conclui a mielinização das estruturas centrais auditivas. Ventura, Costa Filho e Alvarenga (2009) afirmam que o processo maturacional do sistema auditivo central se completa no final da adolescência.

Apesar dessa variação de tempo para a maturação das vias auditivas centrais, o feto humano começa a ouvir e é capaz de responder a esses estímulos sonoros a partir 25ª semana da gestação e essa funcionalidade vai aprimorando-se gradualmente. Os neonatos podem responder seletivamente a voz materna e são capazes de discriminar sons verbais, vozes, padrões de entonação e até mesmo sons musicais (BOECHAT *et al.*, 2015).

Segundo Bevilacqua e colaboradores (2011), a maturação do sistema auditivo está relacionada à experiência sensorial, pois, alguns recém-nascidos são capazes de discriminar alguns contrastes na fala mais facilmente do que outros, dependendo da sua experiência no meio, isto é, se foi exposto a diferentes tipos de sons com mudança de intensidade (forte e fraco), frequência (altas e baixas) e timbre (fonte sonora). Nos primeiros meses de vida, os lactentes apresentam respostas satisfatórias para estímulos de espectro amplo, de longa duração e elevado nível de pressão sonora (>70dB), com latência aumentada de resposta.

No primeiro ano de vida, os neurônios do tronco encefálico estão amadurecendo e gerando bilhões de conexões; o tronco e o tálamo estão começando a se conectar com o córtex auditivo, portanto, este período é considerado crítico para o desenvolvimento das habilidades auditivas (BOECHAT *et al.*, 2015).

O desenvolvimento e maturação auditiva seguem uma sequência padronizada de comportamentos que evoluem desde nascimento até os dois anos de idade, de um lactente com audição normal. Sendo elas: detecção - notar a presença e ausência de som, ocorre desde período intraútero; discriminação - distinguir dois sons, recém-nascidos são capazes de discriminar sons; localização - identificar de onde vem o som, as etapas dessa habilidade ocorrem entre quatro e 24 meses, reconhecimento auditivo – quando ocorre associação entre significante e significado, ocorre no final do primeiro ano de vida; e compreensão auditiva – entender a fala, responder perguntas e recontar histórias, é esperado entre 18 e 24 meses (BOECHAT *et al.*, 2015).

2.2 AVALIAÇÃO DA AUDIÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS

A audição é essencial no processo de desenvolvimento da comunicação oral entre o indivíduo e o meio em que ele está inserido. Para aquisição da linguagem e desenvolvimento da fala, a criança deve ser capaz de detectar, localizar, discriminar, memorizar, reconhecer e compreender sons. Estas habilidades promovem o desenvolvimento cognitivo, neurolinguístico, social e emocional (SABBAG; LACERDA, 2017).

A integridade anatômica funcional do sistema auditivo periférico e central e a exposição às experiências auditivas constituem um pré-requisito para aquisição e desenvolvimento normal da linguagem. E, como supracitado, o primeiro ano de vida é o período crítico tanto para habilidades auditivas, quanto linguísticas (BEVILACQUA *et al.*, 2011).

Em 1969, iniciou o *Joint Committee of Infant Hearing* (JCIH) composto por representantes das áreas de audiologia, otorrinolaringologia, pediatria e enfermagem. Com o intuito de fazer recomendações sobre a identificação precoce de crianças com ou em risco de perda auditiva e, em segundo lugar, a triagem auditiva neonatal. No entanto, nesse período, avaliação auditiva em massa em neonatos não era viável, pois não havia procedimentos e teste apropriados.

Em 1993, nos Estados Unidos da América (EUA), com a intenção de identificar a deficiência auditiva em lactentes, o *National Institute of Health* recomendou que todos os recém-nascidos fossem submetidos à triagem auditiva antes da alta hospitalar, e que a intervenção e o tratamento completo dos bebês identificados com deficiência auditiva deveriam ser parte integral do programa de triagem universal (JCIH, 1973; SABBAG; LACERDA, 2017).

Em 1994, o JCIH também expressou a necessidade de um programa que tinha como meta a detecção universal de bebês com perda auditiva, corroborando que deveriam ser identificados antes dos três meses de idade e, por volta dos seis meses, estivessem com o diagnóstico confirmado e inserido em serviços de intervenção para habilitação da prótese auditiva, implante coclear, terapia fonoaudiológica e/ou LIBRAS (JCIH, 1994; SABBAG; LACERDA, 2017).

Em 2000, o JCIH recomenda a triagem universal da perda auditiva antes da alta hospitalar e identifica os princípios e diretrizes para programas hospitalares e estaduais, promovendo um sistema essencial para a detecção e intervenção da perda auditiva precoce (JCIH, 2000).

Em 2019, o JCIH dividiu os recém-nascidos (RNs) em dois grupos: com ou sem risco de deficiência auditiva. Os RNs com risco de DA apresentam: 1) histórico familiar de surdez permanente, com início desde a infância, sendo assim considerado como risco de hereditariedade e consanguinidade; 2) permanência na UTI por mais de cinco dias; 3) a ocorrência de qualquer uma das seguintes condições, independentemente do tempo de permanência na UTI: ventilação extracorpórea; ventilação assistida; exposição a drogas ototóxicas como antibióticos aminoglicosídeos e/ou diuréticos de alça, hiperbilirrubinemia, anóxia perinatal grave; Apgar neonatal de 0 a 4 no primeiro minuto, ou 0 a 6 no quinto minuto; infecções congênicas (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes, sífilis, HIV); anomalias craniofaciais envolvendo orelha e osso temporal; síndromes genéticas que usualmente expressam deficiência auditiva; distúrbios neurodegenerativos; infecções bacterianas ou virais pós-natais como citomegalovírus, herpes, sarampo, varicela e meningite (FROTA *et al.*, 2003; SABBAG; LACERDA, 2017; JCIH, 2007, 2019).

No Brasil, nos anos 2000, o Conselho Federal de Fonoaudiologia manifestou a necessidade da implementação da Triagem Auditiva em Neonatos com utilização de métodos objetivos, como Emissões Otoacústicas Evocadas (EOA) e o Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico (PEATE) (LEWIS *et al.*, 2010; SABBAG; LACERDA, 2017).

Em 2007, foi criado o Comitê Multiprofissional em saúde auditiva (COMUSA) que agrega áreas de estudo da Fonoaudiologia, Otologia, Otorrinolaringologia e Pediatria e tem como objetivo discutir e referendar ações voltadas à saúde auditiva de neonatos, lactentes, pré-escolares e escolares, adolescentes, adultos e idosos (LEWIS *et al.*, 2010). Em 2010, o COMUSA publicou um artigo com recomendações sobre a implantação de um programa de saúde auditiva neonatal que contemple todas as ações de prevenção, diagnóstico e reabilitação da perda auditiva no país (LEWIS *et al.*, 2010; SABBAG; LACERDA, 2017).

Ainda em 2010, entrou em vigor a Lei Federal nº. 12.303 com a obrigatoriedade da realização na TAN gratuita do exame denominado Emissões Otoacústicas Evocadas, em todos os hospitais e maternidades, nas crianças nascidas em suas dependências (BRASIL, 2010).

O planejamento da atenção integral à saúde auditiva na infância tem como objetivo diagnosticar as DA até os três meses de idade, e começar a intervenção terapêutica até os seis meses, com o objetivo de diminuir o atraso no desenvolvimento da linguagem e nas funções comunicativas. A triagem auditiva neonatal é a primeira fase de um programa, realizada prioritariamente antes de um mês de vida, seguida de atendimento multidisciplinar para diagnóstico até os três meses. Caso ocorra confirmação da perda auditiva, os processos de

intervenção devem ser iniciados com uso de amplificação sonora e reabilitação até os seis meses (PASCHOAL; CAVALCANTI; FERREIRA, 2015).

A TAN é recomendada pelo Ministério da Saúde fazendo parte das ações que visam à atenção integral à saúde auditiva na infância, iniciando pela triagem, evoluindo para o diagnóstico e monitoramento. Sendo também realizado o acompanhamento do desenvolvimento da audição, da linguagem e reabilitação (BRASIL, 2012).

Os exames realizados na TAN são as emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente (EOAT) e/ou produto distorção (EOAPD), para os lactentes que apresentam alteração na EOA, é indicado realizar a avaliação do potencial evocado auditivo de tronco encefálico auditivo (PEATE), que são medidas eletroacústicas e eletrofisiológicas (RODRIGUES *et al.*, 2016).

Além da triagem auditiva e de seu uso clínico, a avaliação das emissões otoacústicas (EOA) está tornando-se mais prevalente em pesquisas epidemiológicas. Tem se tornado frequente em estudos que relacionam a ototoxicidade a exposições ambientais. As EOA fornecem diagnósticos objetivos, quantitativos e não invasivos da função coclear, especialmente nas células ciliadas externas (CCE). O mecanismo do filtro ativo de amplificação não linear, fornecendo alta sensibilidade e alta frequência de solução do sistema auditivo humano saudável. As CCEs são sensíveis a vários agentes ototóxicos, sendo a primeira parte do sistema auditivo a ser danificada pela exposição a esses poluentes (FÁBELOVÁ *et al.*, 2019).

As EOAs são divididas em classes: EOAs espontâneas, que são emissões otoacústicas presentes sem a estimulação externa, e encontram-se entre 50 a 70% da população com audição normal e as EOAs evocadas, que são a resposta da cóclea a um estímulo acústico, liberando energia que pode ser captada no meato acústico externo e encontra-se presente em toda população. Destas existem três tipos: transientes ou transitórias, produto de distorção e estímulo-frequência. Entretanto, neste estudo abordaremos apenas emissões otoacústicas evocadas transientes (EOAT) por ser a mais utilizada na TAN (FROTA *et al.*, 2003).

As EOAT são emissões sintetizadas pela contração rápida das células ciliadas externas da cóclea em resposta a um estímulo acústico breve (*click*). Avaliando as frequências de 300-5000 Hz, no limiar de 25 dB. O equipamento utilizado para a realização das EOA é constituído por um microfone-sonda capaz de detectar no meato acústico externo, as respostas geradas nas células ciliadas externas da cóclea. Quando as respostas estão presentes indicam uma função coclear normal, tornando-se assim uma ferramenta indispensável na avaliação objetiva. Além

disso, é um teste altamente sensível às doenças de orelha externa e média, as quais podem gerar um resultado falso-positivo. A sensibilidade da captação da EOA tem sido estimada entre 85-95% com especificidade maior ou igual a 90% (DURANTE, 2011). Para a realização do teste EOAT é necessário que o recém-nascido esteja silencioso ou dormindo. O teste das EOAT pode registrar alterações nas CCE mesmo antes de revelar mudanças na audiometria (HOOD; BERLIN, 2001; JCIH, 2000).

A presença das EOA evocadas demonstra a funcionalidade das células ciliadas externas, o que reduz a possibilidade de haver perda auditiva periférica (FROTA *et al.*, 2003; BOECHAT *et al.*, 2015). As alterações cocleares são as de maior prevalência ao nascimento e as células ciliadas externas são mais suscetíveis a doenças e lesões do que as internas. No entanto, não se deve desconsiderar a presença de alterações auditivas retrococleares, periférica ou central (BOECHAT *et al.*, 2015).

Sabe-se que o exame de EOA apresenta vantagem de detectar alterações nas células ciliadas externas, antes mesmo da audiometria tonal e vocal. Pode-se também afirmar que a amplitude das respostas pode variar nos casos em que as EOAT estão presentes, relacionando o grau da perda auditiva com a amplitude das emissões otoacústicas (KÓS *et al.*, 2009).

Outro fator é que estudos apontam que essa avaliação é a mais sensível no diagnóstico precoce e/ou acompanhamento audiológico, pois indivíduos expostos a sons intensos ou a agentes ototóxicos podem apresentar mudanças na amplitude das EOA (KÓS *et al.*, 2009).

2.3 SAÚDE AMBIENTAL INFANTIL

Milhares de novos produtos químicos foram produzidos e disseminados no meio ambiente nos últimos 50 anos, a maioria não sendo originária da natureza. Essa “revolução química” é uma das transformações ambientais mais relevantes que modificaram o mundo em desenvolvimento no último meio século (LABORDE *et al.*, 2015).

Essas substâncias químicas encontram-se disseminadas na água, no ar, nos alimentos, nas residências, nas ruas e comunidades. Para muitos destes compostos químicos não existem estudos referentes aos possíveis efeitos tóxicos sobre a saúde humana, em particular durante a fase intrauterina e na infância precoce (OMS, 2005).

Anualmente 13 milhões de mortes são devidas a causas ambientais evitáveis, de acordo com a OMS. Refrear a exposição a esses fatores de risco ambiental pode salvar até 4 milhões de vidas por ano, apenas entre crianças. Os custos atribuíveis às causas ambientais de certas

doenças infantis foram estimados em quase US\$ 2 bilhões em 2004, nos Estados Unidos (GOLDING *et al.*, 2009).

No Brasil, a taxa de mortalidade infantil tem sofrido um declínio nas últimas décadas em decorrência da redução dos óbitos infantis por infecções, principalmente diarreias. A prematuridade, anomalias congênitas, asfixia e traumas neonatais, entre outras desordens relacionadas ao primeiro mês de vida do recém-nascido, se tornaram as principais causas de morte no período neonatal (FRANÇA *et al.*, 2015). O período neonatal apresenta maior susceptibilidade à ocorrência de óbitos infantis, tendo correspondido, aproximadamente, a 55% dos óbitos até os cinco anos de idade no Brasil, em 2015 (KALE *et al.*, 2019).

Segundo Varela e colaboradores (2020), os óbitos que ocorrem durante o período neonatal são mais provavelmente associadas a características genéticas, intercorrências na gravidez, tipo de parto e intercorrências perinatais, enquanto a mortalidade pós-neonatal está relacionada a fatores determinados pelas condições de vida e características sociais, como renda, educação, saneamento básico, água tratada e acesso a serviços de saúde.

O Brasil encontra-se em período de transição epidemiológica, isto é, diminuição das doenças parasitárias e infecciosas que são causadas pelos riscos ambientais relativos às condições socioeconômicas. E sofre um aumento na ocorrência das doenças crônicas como asma, distúrbios do desenvolvimento neurológico, defeitos congênitos, obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares, problemas de saúde mental e câncer pediátrico, que podem estar potencialmente associados a outros riscos ambientais, como a exposição a poluentes químicos (LABORDE *et al.*, 2015).

Desde o início da vida intrauterina até a adolescência ocorrem inúmeras alterações anatômicas, bioquímicas e fisiológicas. Durante o processo de formação e maturação dos sistemas orgânicos ocorrem fases de maior sensibilidade à possível ação tóxica das substâncias e produtos químicos. Esses períodos são denominados de janelas de suscetibilidade (WHO, 2005; VRIJHEID *et al.*, 2016; PERLROTH; BRANCO, 2017; TRAN; MIYAKE, 2015). As janelas de susceptibilidade têm importância pois estudos sugerem que a exposição a agentes tóxicos na gravidez e na infância pode alterar permanentemente a estrutura, fisiologia e metabolismo do organismo, predispondo os indivíduos ao desenvolvimento de patologias crônicas graves posteriormente, como diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares (WHO, 2005; VRIJHEID *et al.*, 2016; PERLROTH; BRANCO, 2017; TRAN; MIYAKE, 2015; MORAES; CAMARA; ASMUS, 2017).

A população infantil não deve ser considerada como um grupo homogêneo, uma vez que apresenta diferentes padrões de atividade e comportamento no ambiente, nas diferentes faixas etárias, e está exposta a diferentes substâncias tóxicas em diferentes graus, ao longo de seus anos de desenvolvimento (OMS, 2005).

A ingestão, inalação e contato dérmico são vias de exposição, isto é, o ponto de encontro/contato do agente tóxico com o organismo da criança. E para compreender a ação do agente tóxico é imprescindível conhecer as características da exposição, como a duração e a frequência, e a suscetibilidade individual da criança (MELLO-DA-SILVA; FRUCHTENGARTEN, 2005; PERLROTH; BRANCO, 2017, MORAES; CAMARA; ASMUS,2017). O quadro 1 descreve as características da exposição a poluentes ambientais, como as vias e os padrões de comportamento esperados na infância e na adolescência.

Quadro 1 - Características da exposição a poluentes ambientais de acordo com a faixa etária

Faixa etária	Características relevantes da exposição oral e contato dérmico	Características relevantes da exposição por inalação
Nascimento a < 3 meses	Amamentação, uso de mamadeira, e comportamento de levar mãos a boca.	Tempo gasto dormindo/sedentário.
3 a < 6 meses	Alimentos sólidos podem ser introduzidos. Manuseio de objetos / mão-na-boca aumentam.	O contato com superfícies aumenta. Zona respiratória próxima ao chão.
6 a < 12 meses	O consumo de alimentos se expande. As crianças estão cada vez mais propensas a ingerir itens não alimentares.	A mobilidade no piso aumenta (contato com a superfície). Desenvolvimento de nuvens de poeira pessoais.
12 a < 24 meses	As crianças consomem uma grande variedade de alimentos. Eles participam de atividades lúdicas, são extremamente curiosos e tem baixa percepção de risco. Amamentação e mamadeira cessam.	As crianças andam de pé, correm e escalam. Eles ocupam uma variedade maior de zonas respiratórias e se envolvem em atividades mais vigorosas.
2 a < 6 anos	As crianças começam a usar roupas de estilo adulto. As atividades da mão e da boca começam a moderar.	A ocupação de espaços ao ar livre aumenta.
6 a < 11 anos	A diminuição do contato oral com as mãos e objetos, bem como diminuição do contato dérmico com as superfícies.	As crianças passam o tempo nos ambientes escolares e começam a praticar esportes.
11 a < 16 anos	Pode começar a fumar. Há um aumento da taxa de consumo de alimento.	Maior independência (mais tempo fora de casa). A exposição no local de trabalho pode começar.
16 a < 21anos	Começa uma alta taxa de consumo de alimentos.	Oportunidade de trabalho expandidas.

Fonte: reproduzido Huball *et al.* (2014, tradução livre).

A forma como o agente tóxico irá atuar no organismo infantil difere da do adulto devido às características fisiológicas das crianças. O desenvolvimento do sistema nervoso ocorre predominantemente na vida fetal e durante os primeiros anos de vida. Nesse período acontecem os seguintes processos: diferenciação cortical, migração neuronal, sinaptogênese e a mielinização, levando a uma maior suscetibilidade fetal à ação tóxica dos agentes químicos (WHO, 2005; MELLO-DA-SILVA; FRUCHTENGARTEN, 2005; PERLROTH; BRANCO, 2017).

Constata-se no período neonatal uma maior possibilidade de absorção dos agentes tóxicos através da epiderme, pois a queratinização só se completa na primeira semana de vida. Isto é também devido à relação entre superfície e massa corporal no recém-nascido, em relação à criança e ao adulto. Para uma dada área exposta, um neonato absorve três vezes mais, e uma criança duas vezes mais, do que um indivíduo adulto (MELLO-DA-SILVA; FRUCHTENGARTEN, 2005; PERLROTH; BRANCO, 2017). Nos primeiros seis meses de vida, um lactente ingere sete vezes mais água, e o pré-escolar ingere em torno de três vezes mais comida por quilo de peso corporal, do que o adulto (OMS, 2005).

Em crianças, o volume respiratório é, em média, duas vezes maior do que o do adulto. Esta condição respiratória determina que criança inale maior quantidade de ar, e de eventuais poluentes atmosféricos existentes, em relação a um indivíduo adulto. Adicionalmente, a árvore brônquica encontra-se imatura e com menor quantidade de alvéolos, o que afeta a área absoluta da superfície alveolar (WHO, 2005; GOLDING *et al.*, 2009; MELLO-DA-SILVA; FRUCHTENGARTEN, 2005; PERLROTH; BRANCO, 2017).

Os sistemas digestivo e excretor dos recém-nascidos são imaturos, não contém todas as enzimas indispensáveis para metabolizar os agentes tóxicos, e eliminá-los, o que pode gerar armazenamento de substâncias ou seus metabólitos em situações de exposições continuadas ou crônicas, e eventualmente causar alterações na fase adulta (WHO, 2005; GOLDING *et al.*, 2009; MELLO-DA-SILVA; FRUCHTENGARTEN, 2005; PERLROTH; BRANCO, 2017).

Crianças entre 1 a 5 anos têm maior capacidade metabólica, transformando e eliminando mais rapidamente as substâncias tóxicas, em relação ao adulto. Contudo, se os produtos da biotransformação forem metabólitos mais tóxicos, pode ocorrer uma potencialização da ação nociva do agente tóxico, e ampliar o risco nessa população, tornando-a mais vulnerável à exposição a agentes tóxicos presentes no ambiente (WHO, 2005; GOLDING

et al., 2009; MELLO-DA-SILVA; FRUCHTENGARTEN, 2005; PERLROTH; BRANCO, 2017).

2.4 POLUENTES AMBIENTAIS E O SISTEMA AUDITIVO

Segundo a OMS (2016), 5% da população mundial vive com deficiência auditiva, destas 32 milhões são crianças. Supõe-se que cerca de 60% dessas perdas auditivas poderiam ser evitadas através de medidas preventivas, principalmente em crianças, cujo sistema auditivo serve como alicerce para o desenvolvimento da linguagem oral. A deficiência auditiva na infância pode ocasionar atraso no desenvolvimento da fala, dificuldades escolares e distúrbios sociais e emocionais. A etiologia da deficiência auditiva é multifatorial, e pode ser congênita ou adquirida, e apresentar diferentes configurações (tipos e graus) (WHO, 2016; JACOB *et al.*, 2006).

O uso de substâncias ototóxicas pode originar a deficiência auditiva adquirida. A ototoxicidade pode ser definida como o resultado da ação tóxica de algum produto que lesiona o labirinto anterior e/ou posterior levando a perda auditiva (GATTO *et al.*, 2014; AUGUSTO; KULAY; FRANCO, 2012). A lesão no sistema auditivo e vestibular pode ocorrer de formas diferentes, dependendo do tipo da substância ototóxica, tempo de exposição e da susceptibilidade individual (SILVA *et al.*, 2020). Pode ocorrer uma potencialização do efeito quando ocorre uma associação a outros químicos elevando sua concentração.

Em crianças, o uso simultâneo de dois tipos diferentes de ototóxicos aumenta o risco de perda auditiva. E a exposição de gestantes à substâncias ototóxicas pode danificar a cóclea dos fetos, pois essas substâncias podem ultrapassar a barreira placentária (KÓS; KÓS, 2003; JACOB, 2006).

As substâncias ototóxicas apresentam maior ação tóxica na função coclear, primeiramente na porção basal da cóclea, acometendo as altas frequências, podendo evoluir para a porção apical, comprometendo posteriormente as médias e baixas frequências e, conseqüentemente, as frequências da fala. Estas substâncias causam prejuízos funcionais ou danos celulares na orelha interna, principalmente nas estruturas finais da audição e equilíbrio, agindo no nível do tronco cerebral ou nas vias auditivas centrais (GATTO *et al.*, 2014; JACOB *et al.*, 2006; AUGUSTO *et al.*, 2012).

A perda auditiva pode manifestar-se rapidamente, pode ser reversível ou irreversível, e sua gravidade pode variar em relação à dose, tempo de exposição e interação com a substância

ototóxica. Segundo Kós e Kós (2003) o perfil audiométrico caracterizado por uma exposição a ototóxicos seria uma perda neurossensorial bilateral com um declive nas frequências altas. Essa perda auditiva pode ser diagnosticada quando está ocorrendo a exposição, ou meses após a exposição ter sido interrompida. No entanto, os mecanismos específicos de ação dentro da cóclea permanecem pouco esclarecidos (GATTO *et al.*, 2014).

De acordo com Almeida; Almeida e Duprat (1993) mais de 200 substâncias já foram citadas na literatura como ototóxicas. Estudos destacam (KÓS; KÓS, 2003; GATTO *et al.*, 2014; AUGUSTO *et al.*, 2012; JACOB *et al.*, 2006) as seguintes substâncias com ação ototóxica: medicamentos, especialmente do grupo amino glicosídeo, metais, agrotóxicos, solventes e poluentes atmosféricos. A exposição às substâncias tóxicas por longo prazo, e em baixas doses, são as mais difíceis de detectar, podendo causar lesões crônicas.

2.5 METAIS

2.5.1 Chumbo

Metais pesados como chumbo, mercúrio, cádmio e arsênio estão presentes no meio ambiente de várias formas: como componente do solo, contaminante da água, partícula de poeira em áreas urbanas. Algumas populações encontram-se mais expostas que outras, especialmente comunidades localizadas em torno de centros de reciclagem de baterias, casas contendo tinta à base de chumbo, cidades que comportam áreas industriais. Além disso, os metais pesados estão amplamente presentes em vários setores industriais, incluindo mineração e construção (CASTELLANOS; FUENTE, 2016).

A contaminação por chumbo afeta todos os sistemas do corpo humano, principalmente o sistema nervoso. As manifestações clínicas dependem da intensidade, do tempo de exposição e da sensibilidade individual. De acordo com o Centro de Controle de Doenças Americano são considerados níveis altos de chumbo no sangue $\geq 5 \mu\text{g} / \text{dL}$ em crianças, embora nenhum nível de chumbo no sangue tenha sido estabelecido como seguro.

E alguns estudos revelaram efeitos prejudiciais à saúde em concentrações inferiores. Sabe-se que a contaminação por chumbo pode afetar o desenvolvimento do sistema nervoso central, podendo causar deficiência de atenção, concentração, memória, inteligência, aprendizagem, processos perceptivos, desenvolvimento psicomotor, interpessoal e na audição. (MORAES *et al.*, 2014).

Schwartz e Otto publicaram dois estudos (1987,1991), associando a exposição ao chumbo com o aumento dos limiares auditivos em crianças. Em ambos os estudos foram utilizados registros de duas pesquisas NHANES II (Segundo Exame Nacional de Saúde e Nutrição dos EUA) e HHANES (Exame de Saúde e Nutrição da População Hispânica). A população dos estudos era composta de 4519 e 3262 crianças e adolescentes, respectivamente. Foram coletadas amostras de sangue e realizadas avaliação de audiometria tonal. Foi observado um aumento dos limiares auditivos associados a exposições a chumbo $\leq 10 \mu\text{g/dL}$ ($p < 0,0001$) (SCHWARTZ; OTTO, 1987). Esta associação permaneceu no segundo estudo (SCHWARTZ; OTTO, 1991), que observou um aumento de 2 dB do limiar auditivo associada a exposições de 6 $\mu\text{g/dl}$ a 18 $\mu\text{g/dL}$ de chumbo ($p < 0,0001$).

Dietrich (1992) realizou um estudo de coorte com 259 crianças com o objetivo de avaliar a relação entre as concentrações pós-natal ao Pb e o desenvolvimento cognitivo e habilidades de processamento auditivo central. Essas crianças foram acompanhadas desde o nascimento até aos cinco anos de idade. Para essa análise foram coletadas amostras de sangue e realizada avaliação de audiometria tonal e teste de processamento auditivo central. Não houve associação entre exposição precoce ao chumbo (8.2 $\mu\text{g/dl}$) e subteste auditivo de figura-fundo, mas houve associação entre a exposição ao Pb (11.9 $\mu\text{g/dL}$) e pior desempenho no subteste palavra filtrada ($\beta = -0,26$).

Counter e colaboradores (1997) realizaram um estudo observacional prospectivo, com objetivo de investigar os níveis de chumbo no sangue e o limiar auditivo. Foram avaliadas 76 crianças e adolescentes, com faixa etária de 4 a 15 anos, das quais 62 viviam em uma área contaminada por chumbo e 14 residiam em uma região de controle. O nível médio de chumbo para o grupo de exposição foi de 52,6 mg/dL (variação de 9,9-110,0), e de 6,4 mg/dL (variação de 3,9-12,0) no grupo controle. Os autores não observaram relação significativa entre a exposição ao chumbo e alterações na função auditiva.

Osman e colaboradores (1999) realizaram um estudo transversal com o objetivo de investigar a relação entre a exposição ao chumbo e a audição em crianças na região de Katowice, uma área industrial na Polônia. Foram analisados níveis de chumbo no sangue e realizada audiometria tonal em 155 crianças e adolescentes na faixa etária de 4-14 anos. Foi observado que os limiares auditivos aumentaram significativamente com o aumento dos níveis de chumbo no sangue em todas as frequências ($p=0.003$, $r= 0.236$ para 6 kHz na orelha esquerda e $P < 0.001$, $r= 0.448$ em todas as outras frequências).

Buchanan (1999) realizou um estudo transversal, para avaliar os efeitos da exposição ao Pb na cóclea examinando possíveis efeitos subclínicos por meio da observação de emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD). A população do estudo foi composta por 14 crianças e adolescentes, com faixa etária de 5-14 anos. Foram analisados os níveis de chumbo no sangue e realizado avaliação de emissão otoacústica de produto distorção. Houve uma tendência para diminuição das EOAPD com níveis elevados ($Pb > 44 \mu\text{g} / \text{dl}$) de chumbo no sangue, mas nenhuma correlação consistente foi encontrada.

Rothenberg e colaboradores (2000) utilizaram os registros do PEATE de 133 crianças, com 5 a 7 anos, que faziam parte de um estudo de coorte na cidade do México. Nesse estudo foi coletado amostras de sangue materno no período pré-natal, do cordão umbilical e no seguimento a partir do 6º mês de vida até 60 meses para avaliar a exposição ao chumbo. Os autores investigaram a persistência das alterações no teste BERA observadas no 1º mês de vida nas crianças expostas ao chumbo no período pré-natal. Foi observado que os níveis de chumbo no sangue materno ($8,1 \mu\text{g} / \text{dL}$) na 20ª semana de gravidez se associaram significativamente com os intervalos de I – V ($p = 0,004$) e III – V ($p = 0,007$) em crianças de cinco anos de idade.

Buchanan, Counter e Ortega (2011) elaboraram um estudo transversal com o objetivo de medir as emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD), sons provenientes das células ciliadas externas da orelha interna, em crianças expostas ao Pb. Participaram 53 crianças, com idades entre 6 e 16 anos. Foram analisados os níveis de chumbo no sangue e realizado audiometria tonal e emissão otoacústica de produto distorção. Não foi observada nenhuma associação entre os níveis de chumbo no sangue e os resultados das emissões otoacústicas por produto distorção e nos limiares audiométricos.

Em 2012, Abdel Rasoul e colaboradores realizaram um estudo transversal com 190 escolares (a partir dos 6 anos), com o objetivo de determinar o nível sérico de chumbo e correlacionar com a presença de deficiência auditiva. Através do exame de audiometria tonal. Foi observado que escolares com nível de chumbo no sangue $\geq 10 \mu\text{g} / \text{dL}$ apresentaram limiares auditivos significativamente mais elevados do que aqueles com $< 10 \mu\text{g} / \text{dL}$ ($p = 0,03$). Também houve correlação positiva fraca porém significativa entre os níveis de chumbo no sangue e um pior limiar auditivo ($r = 0,167$, $p = 0,04$).

Alvarenga e colaboradores (2015) investigaram o efeito de baixas exposições crônicas (média 12g/dL DP $\pm 5,7$) ao chumbo no sistema auditivo em crianças, por meio dos testes de timpanometria, audiometria tonal e vocal, emissões otoacústicas evocadas

transientes e potenciais evocados auditivos de tronco encefálico. O estudo incluiu 130 crianças, com idades de 18 meses a 14 anos. Nenhuma evidência de efeitos tóxicos de baixas exposições crônicas ao chumbo foi observada na função auditiva.

Silver e colaboradores (2016) avaliaram os efeitos da exposição pré-natal ao chumbo na função sensorial do bebê, em uma coorte de nascidos a termo no nordeste rural da China ($n = 315$). Foram medidas as latências do PEATE (picos I, III, V) em recém-nascidos durante o sono não sedado e a relação centro-periférica (CP) do PEATE foi calculada como a relação entre os intervalos interpicos III-V e I-III. O chumbo foi medido no sangue materno no meio e no final da gravidez (idade gestacional média = 15,5 e 39,0 semanas, respectivamente) e no sangue do cordão umbilical. Foram observados que as razões médias das relações centro-periférica foram 4,6 e 3,2% maiores em bebês cujas mães tiveram chumbo $> 3,8 \mu\text{g} / \text{dL}$ e entre $2-3,8 \mu\text{g} / \text{dL}$, respectivamente, do que para bebês cujas mães tiveram chumbo $< 2 \mu\text{g} / \text{dL}$ (tendência de $p = 0,002$). O estudo concluiu que a maturação do sistema auditivo parece atrasada em bebês com maior exposição pré-natal ao chumbo durante o final da gravidez, mesmo em níveis relativamente baixos.

Liu e colaboradores (2018) realizaram avaliação audiométrica em 234 crianças, na faixa etária pré-escolar (3 a 7 anos) com coleta de amostras de sangue e de urina para analisar o nível de exposição ao Pb e Cd. O objetivo foi a investigação da associação entre perda auditiva e exposição a esses metais, encontrados em uma área de reciclagem de lixo eletrônico (*e-waste*) com uma área controle em Shantou, no sul da China. Foi observado no grupo exposto um nível médio de Pb no sangue mais alto ($4,94 \pm 0,20$ vs $3,85 \pm 1,81 \mu\text{g} / \text{dL}$, $p < 0,001$), enquanto nenhuma significância foi encontrada para o Cd ajustado pela creatinina. Comparado com o grupo de referência, o grupo exposto apresentou maior prevalência de perda auditiva ($28,8\%$ vs $13,6\%$, $p < 0,001$). Os limiares auditivos nas médias de baixa e alta frequência foram aumentados no grupo exposto. As análises de regressão logística mostraram que o OR ajustado da perda auditiva para a exposição ao Pb foi de 1,24 (IC 95%: 1,029, 1,486). Não foram observadas associações significativas entre a perda auditiva e a exposição ao Cd.

Estudo recente de Santra e colaboradores (2019) investigou a relação entre os níveis sanguíneos de chumbo, cádmio, arsênio e mercúrio e uma perda auditiva sensorineural. Foram selecionadas 100 crianças, sendo 70 casos diagnosticados com perda auditiva e 30 controles saudáveis com audição normal. A faixa etária variou de 1 a 10 anos. Foram realizados teste de emissões otoacústicas (EOAT) e potencial evocado do tronco encefálico (PEATE). Foi observado que nível de chumbo no sangue maior ou igual a $50 \mu\text{g} / \text{L}$ em

comparação com menos de 10 $\mu\text{g} / \text{L}$ foi associado a maiores chances de perda auditiva de alta frequência (OR 48,79; IC 95%, 41,95-55,63). Por outro lado, as diferenças nos níveis sanguíneos de cádmio e mercúrio e arsênio entre as crianças com perda auditiva e os controles foram estatisticamente insignificantes.

Xu e colaboradores (2020) realizaram um estudo com objetivo de medir os níveis de chumbo (Pb) e cádmio (Cd), metilação do DNA do sangue de Rb1, CASP8 e MeCP2 e audição. O estudo foi realizado em 116 crianças de 3 a 7 anos, residentes em área vizinha a um depósito de lixo eletrônico e em uma área controle para avaliar a associação de exposições com perda auditiva potencialmente afetada por modificações epigenéticas. Foi analisado que os limiares de audição médios em ambas as orelhas das crianças expostas ao Pb ($5.29 \pm 0.29 \mu\text{g} / \text{dL}$) eram mais elevados (20.38 ± 5.37 vs 16.81 ± 5.91). As análises mostraram que o OR ajustado do Pb para perda auditiva na orelha esquerda e ambas as orelhas foi de 1,46 (IC 95%: 1,12; 1,91) e 1,40 (IC 95%: 1,06, 1,84), respectivamente. O estudo concluiu que um nível elevado de Pb, promove a metilação do DNA alterando as habilidades auditivas em crianças de áreas de lixo eletrônico. Os autores sugeriram que a exposição precoce a produtos químicos no ambiente determina mudanças epigenéticas de genes específicos que envolvem o desenvolvimento do sistema auditivo.

2.5.2 Mercúrio

Grandjean e colaboradores (1997) elaboraram um estudo de coorte com 1022 crianças nascidas na ilha de Faroe no período de 1986-1987. Os níveis de mercúrio no sangue do cordão umbilical que apresentaram em média geométrica de $22.9 \mu\text{g}/\text{l}$ em média geométrica de $4.27 \mu\text{g}/\text{g}$ no cabelo materno. Aos sete anos, 917 crianças foram submetidas a uma série de exames neurocomportamentais e neurofisiológicos. Os resultados do PEATE indicaram atrasos nos picos III e V e foram associados significativamente com os níveis de mercúrio no cordão umbilical, de acordo com análise de regressão (onda III- média 4,28, intervalo interquartil 4,09-4,47, coeficiente de regressão 0,053 $p=0,06$. Onda V média 6,17, intervalo interquartil 6,01-6,32, coeficiente de regressão 0,059 $p=0,01$). O estudo conclui que a exposição pré-natal a mercúrio afeta a função cerebral especialmente a área da linguagem. E afirma que níveis abaixo de $10 \text{ mg}/\text{g}$ de mercúrio no cabelo materno pode causar neuropatologias. Os autores sugerem que a duplicação das concentrações de mercúrio observadas pode gerar um atraso de 2 meses no desenvolvimento infantil.

Murata, Jorgensen e Grandjean (2002) compararam duas coortes de crianças de comunidades de pescadores, sendo uma coorte na Ilha de Faroe com 382 participantes e outro estudo na Ilha Madeira, com 113 crianças. Neste estudo mediram os níveis intrauterinos de metilmercúrio via sangue do cordão umbilical, cabelo da mãe e cabelo da criança e avaliaram os limiares auditivos aos 14 anos de idade. Foi observada que a exposição intrauterina a MeHg com média geométrica de 22.6 µg/lno cordão umbilical foi significativamente associada com várias latências do PEATE (onda I apresentou $p < 0.015$; onda III $p < 0.045$; onda V $p < 0.049$; intervalo I-III $p < 0.027$, especialmente no intervalo de III-V $p < 0.004$). Os coeficientes de regressão sugeriram um efeito da exposição recente ao MeHg, principalmente no intervalo interpico III-V. Persistência de intervalos interpicos prolongados I-III propõe alguns efeitos neurotóxicos irreversíveis à exposição intrauterina a MeHg.

A exposição aguda e prolongada ao mercúrio produz alterações no sistema auditivo periférico e / ou central. As alterações metabólicas no sistema auditivo central (Na (+) / K (+) - ATPase) podem ser responsáveis pelo mecanismo da lesão (HOSHINO *et al.*, 2012).

Dutra, Monteiro e Câmara (2010) realizaram um estudo comparando o desempenho nos testes comportamentais de processamento auditivo central entre adolescentes expostos e não expostos ao mercúrio metálico. Os participantes do grupo exposto foram selecionados a partir da ocupação específica como trabalhar na queima dos amálgamas de ouro-mercúrio; requeimar ouro em lojas que comercializam este metal e residir próximos às áreas de garimpos e às lojas que comercializam ouro; o grupo controle foi composto de adolescentes que não tinha história de exposição ao mercúrio. Os adolescentes expostos ao mercúrio metálico apresentaram alteração nos testes padrões temporais de frequência e de duração, e no teste de dissílabos alternados (*Staggered Spondaic Word Test* - SSW), e nas habilidades auditivas de ordenação temporal.

Segundo Huang (2011) o efeito mais severo encontrado no sistema auditivo central foi o atraso da onda III e o aumento de latência interpicos I-III que indica que o mercúrio causa lesões irreversíveis, resultado analisado através do PEATE, em ratos.

Counter e colaboradores (2011) investigaram a integridade neurológica e o estado fisiológico dos tratos e núcleos auditivos do tronco encefálico em crianças com exposição crônica ao mercúrio usando medidas não invasivas do reflexo estapédio acústico (RAS) da função auditiva aferente e neuromuscular. Foram coletadas amostras de sangue em 117 crianças e adolescentes, com faixa etária de 2 a 19 anos e realização da audiometria tonal, timpanometria e a avaliação do reflexo estapédico. Não foi observada nenhuma correlação

significativa entre os níveis de mercúrio no sangue e os vários testes auditivos em qualquer uma das frequências testadas.

Counter, Buchanan e Ortega (2012) referem que na avaliação do tronco cerebral através do PEATE, foram observadas latências anormais de condução neural, sugerindo dano neuronal no sistema auditivo do tronco cerebral, setores e núcleos em indivíduos expostos ao Hg. Crianças andinas indígenas que vivem no Equador em assentamentos de mineração de ouro onde o Hg elementar é amplamente usado no processo de formação do amálgama com o ouro apresentaram anomalias na latência e de morfologia das ondas.

Dutra e colaboradores (2012) avaliaram 90 crianças com idades entre 8 e 10 anos, de ambos os gêneros, categorizadas em dois grupos de acordo com os níveis de exposição pré-natal ao mercúrio. O grupo de estudo foi composto por crianças que apresentaram níveis de mercúrio no cordão umbilical iguais ou superiores a 8 µg/L, e o grupo de comparação apresentaram níveis de mercúrio no cordão umbilical inferiores a 8µg/L. Os procedimentos incluíram um questionário, audiometria tonal liminar, pesquisa do limiar de recepção de fala e análise das doses de mercúrio no cordão umbilical coletadas ao nascimento. O estudo não observou diferença significativa entre os limiares auditivos das crianças expostas e não-expostas ao mercúrio no período pré-natal.

De acordo com Carvalho, Novelli e Colella-Santo (2015) crianças e adolescentes com exposição ao mercúrio metálico apresentaram alteração em decodificar os sons, compreender uma mensagem num ambiente ruidoso, e memorizar sequencias sonoras.

As concentrações de Hg usadas em experimentos com animais excedem os níveis de Hg encontrados em humanos. Roth e Salvi (2016) observaram que as alterações mais precoces e graves ocorreram no epitélio sensorial no ápice da cóclea, enquanto a base raramente foi danificada. A intoxicação aguda com Hg afetou principalmente os terminais nervosos aferentes e eferentes e as células ciliadas, enquanto a exposição crônica também danificou a estria vascular. O exame histoquímico de ratos envenenados com metilmercúrio (4 mg / kg / dia por 16 dias) demonstrou depósitos de Hg no cerebelo e em partes dos nervos vestibulares, nervos cocleares, gânglios espirais e estrias vasculares. No vestíbulo, uma pequena quantidade de Hg foi observada nas máculas acústicas e na cóclea.

Choi e Park (2017) realizaram um estudo para avaliar a associação entre as exposições ambientais a metais (chumbo, mercurio e cádmio) e o risco de perda auditiva em adultos e adolescentes. Esse estudo não apresentou associações significativas com os níveis de mercúrio no sangue e a perda auditiva.

2.5.3 Cádmio

Ozcaglar e colaboradores (2001) propuseram investigar o efeito ototóxico do cádmio em ratos. Selecionaram 48 ratos e dividiram em 3 grupos, um grupo controle que ingeriu água, o segundo grupo ingeriu água contendo 5 ppm de CdCl_2 e o terceiro grupo ingeriu água com 15 ppm de CdCl_2 , durante 30 dias. A concentração de cádmio de 15 ppm no sangue foi associada com acúmulo de Cd nos ossículos da orelha e labirinto em ratos. A latência média da onda I do PEATE foi prolongada (no grupo 5 ppm: $1,641 \pm 0,052$; no grupo 15 ppm: $1,74 \pm 0,88$ com $p < 0,001$) e as latências dos interpicos I-III foram diminuídas (no grupo 5 ppm: $1,46 \pm 0,062$; no grupo 15 ppm: $1,3960 \pm 0,209$ com $p < 0,01$). Nas emissões otoacústicas de produto distorção foi observado no grupo 5 ppm de CdCl_2 uma indução de diminuição parcial entre as frequências 1 e 3 kHz nas atividades das células ciliadas externas, enquanto no grupo submetidos a 15 ppm de CdCl_2 todas as emissões entre 1 e 6 kHz foram completamente ausentes em ratos ($p = 0,001$).

Shargorodsky e colaboradores (2011) avaliaram associações entre os níveis de metais (chumbo, mercúrio e cádmio) no sangue e a perda auditiva por exames audiométricos, através de 2535 registros da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição dos Estados Unidos, no período de 2005-2008, numa população de adolescentes entre 12 e 19 anos. Embora não tenha havido associações significativas entre os níveis urinários de cádmio e qualquer perda auditiva de alta frequência, houve um aumento significativo de OR para o quarto quartil (OR, 3.08; 95% CI, 1.02-9.25) e perda auditiva de baixa frequência.

Choi e Park (2012) investigaram as associações entre a exposição ao cádmio e ao chumbo e a perda auditiva. Para tal, os autores utilizaram os dados audiométricos (das frequências de 0,5, 1, 2 e 4 kHz) da pesquisa nacional dos EUA sobre saúde e nutrição (NHANES) no período de 1999-2004, com 3698 participantes na faixa etária de 20-69 anos. Apresentaram médias geométricas de cádmio no sangue de $0,40 \mu\text{g} / \text{L}$ ($0,39$ - $0,42 \mu\text{g} / \text{L}$). Quando os níveis de cádmio no sangue foram estratificados em quintis foi observada uma associação positiva com os piores limiares auditivos ($p = 0,003$). Quando ajustado por idade, sexo, raça / etnia, escolaridade, IMC, medicamento ototóxico, maços de cigarro, hipertensão e diabetes, o maior quintil de cádmio ($0,80$ – $8,50 \mu\text{g}/\text{L}$) no sangue, teve 13,8% (95% IC: 4,6%, 23,8%) limiares auditivos mais elevados do que aqueles no quintil mais baixo ($0,10$ – $0,20 \mu\text{g}/\text{L}$). A duplicação do nível de cádmio no sangue ($4,13 \mu\text{g}/\text{L}$) foi associada com um aumento

de 4,1% (IC: 95%: 1,2%, 7,1%) em limiares auditivos. Na análise de regressão logística os testes de tendência para os níveis de cádmio no sangue foram significativos ($p=0.005$). Comparando o quintil mais alto versus o mais baixo foram observadas ORs ajustadas para perda auditiva de 1,7 (IC 95%: 1,1, 2,7). Também foram estimados os efeitos da exposição ao cádmio sobre os limiares auditivos dos participantes com altas versus baixas exposições ao cádmio (quintil mais alto versus o mais baixo). Foi observado um aumento de 19% nos limiares auditivos associado com o maior quintil de exposição ao cádmio (IC 95%: 9,7%, 29,1%) (CHOI *et al.*, 2012).

Em um estudo transversal da pesquisa nacional de saúde e nutrição da Coreia foram avaliados 5187 adultos e 853 adolescentes (12 a 19 anos), por exames audiométricos, entre 2010–2012, com o objetivo de avaliar a associação entre as exposições ambientais a metais (chumbo, mercúrio e cádmio) e o risco de perda auditiva nessa população. Nos adultos, a média geométrica dos níveis de cádmio no sangue foi de $1.00 \mu\text{g/L}$ (95% CI:0.98, 1.02). Nos adolescentes, a média geométrica dos níveis de cádmio no sangue foi de $0,36 \mu\text{g/L}$ (IC 95%: 0:34-0,38 $\mu\text{g/L}$). Depois de ajustar para potenciais confundidores e adequar as variáveis contínuas como quartis, os níveis de cádmio no sangue foram significativamente associados com maiores chances de perda auditiva de alta frequência em adultos solteiros OR= 1.47 (95% CI: 1.05, 2.05) ($p<0,001$). Adolescentes no quartil com nível de cádmio mais alto (0, 496–2, 067) versus. o quartil de nível de cádmio mais baixo (0, 010–0,245) tiveram OR = 3:03 (IC95%: 1,44-6,40) para perda auditiva de alta frequência (p tendência=0: 003). Além disso, o cádmio no sangue foi associado à perda auditiva nas frequências da área fala com significância limítrofe ($p = 0.083$) (CHOI; PARK, 2017).

Em 2018, Kang e colaboradores realizaram um estudo para investigar a associação entre concentrações de metais pesados no sangue e deficiência auditiva, usando uma pesquisa nacional baseada na população. A amostra deste estudo foi composta por 6409 coreanos, com 20 anos ou mais, incluídos na 5ª e 6ª pesquisas nacionais sobre exames de saúde e nutrição na Coreia (KNHANES, 2010-2013). Diferente dos estudos supracitados, não foram observadas associações entre os níveis de Cd no sangue e perda auditiva, tanto em baixas quanto em altas frequências, em ambos os sexos.

Estudos recentes (XU *et al.*, 2020; ROTH; SALVI, 2016; LIU *et al.*, 2018; CHOI *et al.*, 2012) relataram que a exposição ao Cd pode danificar a cóclea e causar uma diminuição das amplitudes das emissões otoacústicas e um aumento na latência da resposta no PEATE. A

exposição ao cádmio pode provocar apoptose, afetando o arranjo das células receptoras da orelha interna, levando a uma elevação dos limiares auditivos.

Os possíveis mecanismos para ototoxicidade do cádmio são: induzir a geração de espécies reativas de oxigênio, perda de despolarização da membrana mitocondrial, liberação do citocromo C, ativação de caspases, apoptose e aumento da ativação da quinase regulada por sinal extracelular em células auditivas, levando a uma elevação dos limiares auditivos (ROTH; SALVI, 2016).

2.5.4 Arsênio

A exposição ao arsênio prejudica o sistema nervoso central, incluindo as funções somatossensoriais e visuais. A ototoxicidade do arsênio foi sugerida por estudos em ratos e humanos (RAI *et al.*, 2010; GUO *et al.*, 2007).

Bencko e Symon (1977) investigaram um grupo de cinquenta e seis crianças de 10 anos expostas ao arsênico. Também foram selecionados um grupo controle não exposto de 51 crianças da mesma idade. Foram analisados cabelo, urina e sangue e realizados exames audiométricos. Foram divididos em grupos de exposição, considerando não expostos até 1 µg/L, e expostos a partir de 1.01 µg/L. Os resultados mostraram que as crianças expostas ao arsênio apresentaram uma média de limiares de tom puro de condução aérea (125–8000 Hz) 2,7 dB mais altos do que as crianças não expostas. Além disso, eles apresentaram limiares de tons puros significativamente maiores do que crianças não expostas para 125 ($p = 0,0005$), 250 ($p = 0,001$), 500 ($p = 0,05$), 1000 ($p = 0,05$) e 8000 ($p = 0,01$) Hz.

Shargorodsky e colaboradores (2011) realizaram uma pesquisa com 2.535 adolescentes nos Estados Unidos. Foram analisados os níveis de chumbo e mercúrio no sangue, e os níveis de cádmio e de arsênio urinários. Adolescentes com níveis elevados de chumbo no sangue (maior ou igual a 2 µg / dL), tinham um aumento da probabilidade de perda auditiva de alta frequência (OR, 2,22; IC de 95%, 1,39-3,56); adolescentes com concentrações de cádmio urinário no quartil superior (> 0.15 µg/gr) apresentaram três vezes mais chance de perda auditiva nas baixas frequências (0.5, 1 e 2 kHz) (OR, 3,08; IC 95%, 1,02-9,25). Não houve associação observada entre a exposição a mercúrio e arsênio e perda auditiva (Shargorodsky *et al.*, 2011).

Santra e colaboradores (2019), realizaram um estudo caso-controle, no qual avaliaram as funções auditivas (EOAT, EOPD e PEATE) em 100 crianças de 1 a 10 anos (70 com perda

auditiva e 30 com audição normal) com o objetivo de investigar a relação entre os níveis sanguíneos de chumbo, cádmio, arsênio e mercúrio e perda auditiva neurossensorial. Foi observado que o nível de chumbo no sangue maior ou igual a 50 µg / L, em comparação com concentrações iguais ou menores que 10 µg / L, foi associado a maiores chances de perda auditiva de alta frequência (OR, 48,79; IC 95%, 41,95-55,63). Não foi observada significância estatística nos níveis sanguíneos de cádmio, mercúrio e arsênio entre as crianças com perda auditiva e os controles.

2.5.5 Manganês

Manganês tem sido apontado com uma substância ototóxica por diversos autores (BOUCHARD *et al.*, 2008; SILVA *et al.*, 2007; JOSEPHS *et al.*, 2005; KHALKOVA; KOSTADINOVA, 1986; PAL; SAMII; CALNE, 1999), especialmente na população idosa e em indivíduos expostos cronicamente devido a sua ocupação. No entanto, esses achados são inconsistentes devido a fatores de confundimento como envelhecimento, ruído e tabagismo.

Estudos em animais (MA *et al.*, 2008) mostraram que o Mn se acumula na orelha interna de ratos aumentando a possibilidade de lesionar as células ciliadas, neurônios ou células de suporte na cóclea.

Outro estudo (DING *et al.*, 2011) utilizou organótipos cocleares em culturas de ratos pós-natais. A cóclea foi dissecada e removida como uma preparação de superfície plana do órgão de Corti. As culturas cocleares foram colocadas em incubadora por 24 horas. Foram adicionadas as concentrações de 0.01 a 5,0 mM nessas culturas no período de 24 a 96 horas. Foi observado que o Mn com concentração de 0.1 mM danificou a células ciliadas da cóclea, fibras do nervo auditivo e dos neurônios gânglios espiral. Os danos auditivos foram diretamente proporcionais com o tempo de exposição e quantidade da dose, sendo as fibras nervosas as mais vulneráveis. As células ciliadas internas foram mais sensíveis do que as células ciliadas externas ao dano pelo Mn.

Baseado nesses achados *in vitro*, Roth e Salvi (2016) sugeriram que o excesso de exposição ao Mn pode induzir perda auditiva em humanos e animais experimentais.

3 JUSTIFICATIVA

De acordo com a OMS cerca de 32 milhões de crianças vivem com a deficiência auditiva (DA). Estima-se que mais de 60% dessas perdas auditivas poderiam ser evitadas por meio de medidas preventivas (OMS, 2016).

A prevalência da perda auditiva severa a profunda bilateral em recém-nascidos é de 1,1 por 1000 nascimentos. Para perda auditiva leve a moderada bilateral ou unilateral a prevalência atinge em torno de 1 a 2 em cada 1000 recém-nascidos, em países desenvolvidos. A DA ocorre em 1,2% a 7,5% dos bebês que provêm das unidades de terapia intensiva neonatal (LIEU *et al.*, 2020).

A incidência da DA aumenta com o nascimento prematuro e diminui com o aumento da idade gestacional e do peso ao nascer. Também é observada associações da DA com as seguintes intercorrências: hiperbilirrubinemia, septicemia, meningite bacteriana neonatal, enterocolite necrosante, ventilação prolongada, exposição a medicamentos ototóxicos e oxigenação por membrana extracorpórea. Outros fatores que causam a perda auditiva no período neonatal são as infecções congênicas como TORCHES, sífilis e Zika (LIEU *et al.*, 2020).

Estima-se que cerca de 100.000 crianças menores de cinco anos morrem a cada ano na América devido a riscos ambientais físicos, químicos e biológicos. Na América Latina, os riscos ambientais associados com saneamento básico deficiente, pobreza e desnutrição convergem com as ameaças modernas da exposição a poluentes químicos dispersos no meio ambiente. Esta conjunção de fatores resulta em taxas consideráveis de mortalidade e morbidade em crianças menores de cinco anos devido a doenças infecciosas de condições evitáveis, como pneumonia (LÓPEZ-CARRILLO *et al.*, 2018). Além disso, outros riscos associados à exposição química e degradação ambiental também estão presentes, como anomalias congênicas, distúrbios do neurodesenvolvimento, asma, obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares, problemas mentais, câncer infantil e deficiência auditiva (LÓPEZ-CARRILLO *et al.*, 2018).

Em relação às causas evitáveis de perda auditiva na infância, a OMS atribui 31% a infecções, 17% a complicações pós-parto, 4% ao uso de medicamentos ototóxicos, como aminoglicosídeos, por gestantes e bebês, e 8% a outras causas (LIEU *et al.*, 2020; OMS, 2016). Grande parte da prevalência da perda auditiva pediátrica é devido a etiologias adquiridas, mas

contribuições específicas para essa prevalência global não foram ainda bem estudadas ou documentadas.

Neste estudo foi realizada uma revisão de literatura com enfoque nos efeitos da exposição aos metais pesados na audição da população pediátrica (até 10 anos), abrangendo três décadas (1987-2019) (Quadro 2). Foram encontrados 18 artigos sobre metais, sendo o chumbo o metal mais investigado em relação ao sistema auditivo, discutido em 11 estudos, nos quais 7 observaram associações significativas entre exposição e efeito tóxico auditivo (SCHWARTZ; OTTO, 1987, 1991; DIETRICH,1992; OSMAN, 1999; ROTHENBERG *et al.*, 2000; ABDEL RASOUL *et al.*, 2012; SILVER *et al.*, 2016).

Quadro 2 - Revisão da literatura sobre ação dos poluentes na audição na população infantil

POLUENTE	RESULTADO	REFERENCIA
Chumbo	1. N= 4519. (4-19 anos) chumbo $\leq 10 \mu\text{g/dL}$ ($p < 0,0001$) e aumento dos limiares auditivos em todas as frequências de 500,1000,2000 e 4000 Hz.	1. Schwartz e Otto,1987
	2. N = 3262. (6-19 anos) chumbo de $6 \mu\text{g/dL}$ a $18 \mu\text{g/dL}$ e aumento de 2 dB do limiar auditivo ($p < 0,0001$)	2. Schwartz e Otto, 1991
	3. N=259. (0- 5 anos) Houve associação entre exposição de chumbo ($11,9 \mu\text{g/dL}$) aos 5 anos e pior desempenho no subteste palavra filtrada. ($\beta = -0,26$)	3. Dietrich,1992
	4. N=76. (4-15 anos). Chumbo - ($52,6 \text{ mg/dL}$) e $p > 0,05$ entre os níveis de Pb e o limiar auditivo.	4. Counter <i>et al.</i> , 1997
	5. N=155. (4-14 anos). Pb com mediana: $7,2 \mu\text{g/dL}$ (min: $1,9 \mu\text{g/dL}$ e max $28,1 \mu\text{g/dL}$) e aumento dos limiares auditivos em todas as frequências($p=0.003$, $r= 0.236$ para 6 kHz na OE e $P < 0.001$ em todas as outras frequências, $r= 0.448$)	5. Osman <i>et al.</i> , 1999
	6. N=14(5-14 anos).Pb $>44 \mu\text{g} / \text{dL}$ e entre a exposição de Pb e os resultados da EOAPD $p > 0,05$.	6. Buchanan <i>et al.</i> ,1999
	7. N=133.(0-5 anos). Pb no sangue materno ($8,1 \mu\text{g} / \text{dL}$) na 20ª semana de gravidez se associaram significativamente com os intervalos de I –V ($p= 0,004$) e III – V ($p=0,007$).	7. Rothenberg <i>et al.</i> , 2000
	8. N=117(2-19 anos). Pb $15,6 \mu\text{g/dL}$. Níveis de Pb no sangue e o teste de reflexo acústico. $p > 0,05$	8. Counter <i>et al.</i> , 2011
	9. N=53. (6-16 anos). Pb variou de 4.2 a $94,3 \mu\text{g/dl}$ (média: $37,7$; DP: $25,7$; mediana: $36,4$) $p > 0,05$ entre a exposição de Pb e os resultados da EOAPD.	9. Buchanan <i>et al.</i> , 2011

	10. N=190. (≥ 6 anos). Pb ≥ 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ e limiares audiométricos elevados ($p=0,03$). Correlação positiva fraca, porém significativa entre os níveis de chumbo no sangue e um pior limiar auditivo. ($r = 0,167$, $p = 0,04$).	10. Abdel Rasoul <i>et al.</i> , 2012
	11. N=130. (1,5-14 anos) Pb 12g/dL (DP $\pm 5,7$) e $p>0,05$ entre Pb e a função auditiva.	11. Alvarenga <i>et al.</i> , 2015
	12. N=315. (recém-nascidos). Pb no final da gravidez ($> 3,8$ $\mu\text{g} / \text{dL}$) foram associados a razões mais altas de intervalos dos interpicos I-III e III-V(tendência de $p = 0,002$).	12. Silver <i>et al.</i> , 2016
Chumbo e Cádmio	13. N=234. (3-7 anos) Mediana do Pb $4,94 \pm 0,20$. Maior prevalência de perda auditiva (28,8% vs 13,6%, $p < 0,001$). Cd de 2.49 $\mu\text{g} / \text{g}$ e perda auditiva $p > 0,05$.	13. Liu <i>et al.</i> , 2018
	14. N=116. (3-7 anos). Pb de $5,29 \pm 0,29$ $\mu\text{g} / \text{dL}$. Os limiares de audição crianças expostas eram mais elevados ($20,38 \pm 5,37$ vs $16,81 \pm 5,91$). OR ajustado do Pb para perda auditiva foi de 1,40 (IC 95%: 1,06, 1,84). Cd de $1,52 \pm 0,50$ $\mu\text{g} / \text{g}$ e perda auditiva $p > 0,05$.	14. Xu <i>et al.</i> , 2020
Mercúrio	15. N=917. (7 anos). Hg 22.9 $\mu\text{g}/\text{L}$ indicaram atrasos nos picos III e V (onda III- coeficiente de regressão 0,053 $p=0,06$. Onda V- coeficiente de regressão 0,059 $p = 0,01$)	15. Grandjean <i>et al.</i> , 1997
	16. N=22(6-17 anos). Hg 15,6 $\mu\text{g} / \text{L}$ (DP: 21,3). Aumento do limiar acústico do reflexo estapédico ($\rho = 0,433$; $p = 0,008$).	16. Counter <i>et al.</i> , 2012
	17. N=90. (8- 10 anos). Hg (≥ 8 $\mu\text{g}/\text{L}$) no período pré-natal. Exposição ao Hg e os limiares audiométricos $p > 0,05$.	17. Dutra <i>et al.</i> , 2012
Arsênio	18. N=107. (10 anos). As $> 1,01$ $\mu\text{g}/\text{L}$ aumento dos limiares de (125–8000 Hz) em 2,7 dBs. E limiares auditivos piores (< 1 $\mu\text{g}/\text{L}$) para 125 Hz ($p = 0,0005$), 250 Hz ($p = 0,001$), 500 Hz ($p = 0,05$), 1000 Hz ($p = 0,05$) e 8000 Hz ($p = 0,01$)	18. Bencko e Symon, 1977
Metais pesados (Pb, Cd, As e Hg).	19. N=100. (1-10 anos). Pb ≥ 5 $\mu\text{g} / \text{dL}$ foi associado a maiores chances de perda auditiva de alta frequência (OR, 48,79; IC 95%, 41,95-55,63). Cd $0,50 \pm 0,04$, Hg $0,92 \pm 0,08$ e As $1,90 \pm 0,20$ $\mu\text{g}/\text{L}$ $p > 0,05$.	19. Santra <i>et al.</i> , 2019

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a exposição pré-natal de recém-natos a metais e sua associação com alterações no sistema auditivo periférico.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever o perfil sociodemográfico e de saúde da população do estudo;
2. Descrever o padrão e a função coclear da população do estudo;
3. Identificar os fatores de risco que podem interferir no desenvolvimento auditivo;
4. Descrever o perfil de exposição pré-natal aos metais: arsênio, chumbo, cádmio e mercúrio;
5. Investigar a associação entre os resultados dos testes auditivos e as concentrações dos metais investigados.

5 MÉTODO

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo seccional, cujos resultados foram obtidos a partir do estudo piloto do PIPA e do banco de dados do ambulatório de fonoaudiologia da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

5.2 BASE POPULACIONAL DO ESTUDO

A base populacional desse estudo foi formada pelas gestantes que participaram do estudo piloto do projeto PIPA (Projeto Infância e Poluentes Ambientais) totalizando 139 participantes. Ela é constituída por gestantes encaminhadas pelas unidades básicas que tem a ME/UFRJ como referência para o parto, assim como as gestantes que realizaram o pré-natal na ME/UFRJ. A captação ocorreu nos seminários realizados pelo Projeto Cegonha Carioca(PCC) que aconteciam na ME/UFRJ. Todas as gestantes que participaram destes seminários nos meses de outubro e novembro de 2017 foram convidadas a participar do estudo piloto, mediante a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo I). Foram excluídas as gestantes menores de 16 anos.

5.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população de estudo foi constituída pelos recém-nascidos das gestantes que consentiram participar do estudo Piloto PIPA na ME/UFRJ, nos quais foi realizada a análise das concentrações de metais no sangue do cordão umbilical e aplicado o teste EOAT pela equipe de fonoaudiologia da ME.

Das 139 gestantes captadas no projeto Piloto, houve 135 (97%) nascimentos na ME/UFRJ, com quatro (3%) perdas do nascimento, pois os partos foram realizados em outras maternidades. Também foram observadas perdas de 10 (7%) amostras nas coletas do sangue do cordão umbilical devido à intercorrências no parto e de cinco (5%) amostras na análise laboratorial, resultando em 120 (89%) recém-nascidos com amostras coletadas e analisadas. Não realizaram a triagem auditiva neonatal na ME/UFRJ 10 (8,3%) RNs ficando a população de estudo final composta por 110 RNs.

5.4 FONTE DE DADOS / VARIÁVEIS DO ESTUDO

5.4.1 Questionário Gestante/ Variáveis descritivas

As informações coletadas sobre as mães do RNs, foram provenientes do questionário da gestante utilizado no projeto piloto Pipa, foram selecionadas as seguintes variáveis: informações demográficas, sociais e econômicas, (maternas); zona de residência; informações sobre a atual gravidez (acompanhamento pré-natal); uso de medicações; uso de álcool, tabaco e/ou outras drogas.

5.4.2 Formulário do recém-nascido/ Variáveis descritivas

As informações coletadas sobre os RNs, foram retiradas do formulário do recém-nascido utilizado no projeto piloto Pipa. Foram escolhidas as seguintes variáveis: exposição à TORCH, idade gestacional, uso de medicamentos ototóxicos, tempo de internação em unidade intensiva neonatal, uso de ventilação mecânica, apgar, má formações do SNC e do sistema auditivo, síndromes ou desordens neurodegenerativas, meningite bacteriana ou viral, asfixia neonatal, ventilação mecânica; convulsões neonatais, traumatismo craniano; hemorragia ventricular; peso ao nascimento e relação de idade gestacional e peso de nascimento, tipo de parto, anomalias craniofaciais, intercorrências perinatais (hiperbilirrubinemia e transfusão sanguínea, uso de fototerapia, uso de ventilação mecânica), exposição a infecções neonatais ou congênitas.

5.4.3 Formulário do ambulatório de fonoaudiologia/ Variáveis descritivas

Informações sobre histórico auditivo familiar e consanguinidade entre os pais.

5.4.4 Teste de Emissões Otoacústicas Transientes/Variáveis de desfecho

Resultado do teste EOAT nos recém-nascidos.

O exame foi realizado com o equipamento modelo OtodynamicsOtoport / Otocheck DP+ TE EOA. Na EOAT as respostas foram captadas em ambas as orelhas, alternadamente e

foi utilizado estímulo clique de banda larga, não linear, com intensidade de 84 dBNPS, com registro nas faixas de frequências de 1000, 1500, 2000, 3000, 4000 Hz e geral.

Foram consideradas emissões otoacústicas presentes quando houve amplitude de resposta (relação sinal/ruído) maior ou igual a 3 dB em 1.000, 1.500 e 6dB em 2.000, 3.000 e 4.000HZ, em resposta média geral e presença em pelo menos 3 das 5 frequências testadas. As respostas obtidas dentro dos critérios citados foram consideradas — passa, os exames diferentes destes foram considerados — falha.

Uma vez estabelecida a presença das EOAT pelos critérios acima descritos, selecionamos, de acordo com nosso objetivo, além do resultado passa e falha, o parâmetro amplitude de resposta geral e da frequência de 4kHz. A amplitude de resposta geral fornece as informações agrupadas de todas as frequências. A amplitude da resposta da frequência de 4kHz, por ser a frequência mais aguda, é a que menos sofre influência do ruído do ambiente e do bebê.

5.4.5 Amostras biológicas/ Variáveis de Exposição

Sangue do cordão umbilical.

Concentrações dos seguintes poluentes nas amostras de sangue do cordão umbilical: metais: chumbo (Pb), cádmio (Cd), arsênio (As) e mercúrio (Hg).

5.4.6 Variáveis de confundimento

São os indicadores de risco para deficiência auditiva, definido pelo Joint Committee of Infant Hearing (JCIH.,2019):

5.4.6.1 Histórico familiar

Histórico familiar de surdez permanente, com início desde a infância, sendo assim considerado como risco de hereditariedade e consanguinidade.

5.4.6.2 Permanência na UTI por mais de cinco dias

5.4.6.3 A ocorrência de qualquer uma das seguintes condições

Ventilação extracorpórea; ventilação assistida; exposição a drogas ototóxicas como antibióticos aminoglicosídeos e/ou diuréticos de alça, hiperbilirrubinemia, anóxia perinatal grave; Apgar neonatal de 0 a 5 no primeiro minuto, ou 0 a 6 no quinto minuto; peso ao nascer inferior a 1.500 gramas; infecções congênitas (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes, sífilis, HIV); anomalias craniofaciais envolvendo orelha e osso temporal; síndromes genéticas que usualmente expressam deficiência auditiva; distúrbios neurodegenerativos; infecções bacterianas ou virais pós-natais como citomegalovírus, herpes, sarampo, varicela e meningite.

5.5 COLETA E ARMAZENAMENTO DO MATERIAL BIOLÓGICO

A coleta do sangue do cordão umbilical foi realizada pela equipe de enfermagem do Centro Obstétrico da ME/UFRJ no momento do nascimento. Para aspirar o sangue do cordão foi utilizada seringa de 20 ml, o volume coletado foi fracionado em 5 tubos a vácuo com EDTA de 4 ml cada, as amostras foram armazenadas em geladeira com temperatura monitorada e mantida entre 2° e 7° C, por 48 horas no máximo, até serem transportadas para o INCQS na FIOCRUZ, onde ficaram armazenadas em freezer -4°C até o momento da análise, para o transporte as amostras foram acondicionadas em caixa isotérmica com gelo reciclável.

5.6 ANÁLISES LABORATORIAIS

a. Metais

A análise do material biológico coletado foi realizada no laboratório do INCQS da FIOCRUZ pelo método de Espectrometria de Massas com Fonte de Plasma Indutivamente Acoplado (ICP-MS). A análise utilizando ICP-MS possibilita a determinação de vários elementos químicos simultaneamente e em concentrações inferiores a 1µg L⁻¹, é uma técnica com alta sensibilidade e que proporciona exatidão e precisão (PARSONS; BARBOSA JR, 2007; THOMAS, 2013).

Após o descongelamento a amostra foi diluída acrescentando água desmineralizada à 0,5 ml da amostra até o volume de 10 ml, em seguida foi adicionado 1,0 ml de ácido nítrico 65% (HNO₃), a amostra foi submetida ao aquecimento a 80°C em banho maria, por 2 a 3 horas a fim de assegurar a completa digestão da matéria orgânica presente nas amostras.

Antes das análises foi realizado o teste “Daily” para verificar o funcionamento do equipamento, depois foi realizada a leitura como padrão interno, e a curva de calibração com os pontos de referência 0,05 µg/l- 0,1 µg/l - 0,5 µg/l - 1 µg/l e 2,5 µg/l. O preparo da curva padrão foi feito de acordo com método certificado pelo INMETRO utilizando solução de As - Cd - Pb 1000 ppm e Hg 10 ppm, a cada dez amostras foi repetido 1 padrão e 1 branco, cada amostra foi lida três vezes e em duplicata.

O limite de quantificação (LOQ) para As, Cd, Pb e Hg (em µg/L) foi respectivamente de 0,01, 0,006, 0,05 e 0,02 e o limite de detecção (LOD) foi 0,003, 0,002, 0,015 e 0,007.

5.7 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Para a realização das análises estatísticas foi utilizado o programa SPSS versão 21. A verificação da normalidade das distribuições das variáveis foi analisada por meio do teste Shapiro-Wilk.

Na primeira etapa foi realizada a análise descritiva com medidas de frequência para as variáveis categóricas e medidas de tendência central e de variabilidade para as variáveis contínuas.

Na segunda etapa foi utilizado o teste Qui-quadrado e/ou teste de Fisher nas comparações entre as variáveis categóricas identificadas como de exposição e desfecho.

Na terceira etapa, foi realizada análise de correlação (teste não paramétrico de Correlação de Spearman), entre as concentrações dos poluentes identificados e as variáveis contínuas (amplitudes de respostas) oriundas dos resultados EOAT do teste geral e da frequência de 4kHz da orelha direita e orelha esquerda. Para significância estatística dos testes realizados foi aceito $p < 0,05$.

Foi avaliada a necessidade de ajuste de acordo com possíveis variáveis confundidoras considerando aquelas que, além de teoricamente relacionadas ao desfecho e a exposição, apresentem diferenças significativas ($p < 0,10$) para a exposição e para o desfecho.

5.8 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi originado a partir de dados obtidos do projeto piloto do PIPA, que foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Maternidade Escola da UFRJ

(Parecer número: 4.859.362) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz (Parecer número: 5.120.229).

Os procedimentos deste projeto respeitam os procedimentos éticos da Declaração de Helsinque e da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde sobre Pesquisa Envolvendo Seres Humanos que exige aprovação do projeto por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) institucionalmente formalizado e que incorpore um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido a ser assinado pelos sujeitos da pesquisa.

Os sujeitos de estudo são recém-nascidos que não possuem, portanto, livre arbítrio para decisão de participação ou não da pesquisa. Desta forma, suas progenitoras tiveram acesso ao Termo de Livre Consentimento Livre e Esclarecido após elucidados os benefícios e possíveis riscos que poderiam ocorrer durante o processo da pesquisa.

A coleta de material biológico dos recém-nascidos não foi feita de forma invasiva e a privacidade e confidencialidade dos resultados foram garantidas. As amostras foram armazenadas sob refrigeração adequada até o momento das análises. Os resultados dos exames foram repassados a cada responsável na Maternidade Escola em encontros agendados onde também foram feitas palestras e atividades educacionais para esclarecimentos e orientações.

Os pais de crianças que apresentaram alterações nos resultados dos exames foram orientados a seguirem com acompanhamento pela estratégia de saúde da família e/ou posto municipal de saúde.

Este projeto avaliou a exposição a poluentes ambientais em uma fase precoce do desenvolvimento e sua possível relação com desfechos em saúde. Com isso, os resultados obtidos neste estudo permitiram estabelecer estratégias de promoção à saúde que visem reduzir ou interromper essas exposições, minimizando os danos causados por elas.

6 RESULTADOS

Das 139 gestantes captadas no projeto Piloto, houve 135 (97%) nascimentos na ME/UFRJ, com quatro (3%) perdas do nascimento, pois os partos foram realizados em outras maternidades. Também foram observadas perdas de 10 (7%) amostras nas coletas do sangue do cordão umbilical devido à intercorrências no parto e de cinco (5%) amostras na análise laboratorial, resultando em 120 (89%) recém-nascidos com amostras coletadas e analisadas. Não realizaram a triagem auditiva neonatal na ME/UFRJ 10 (8,3%) RNs ficando a população de estudo final composta por 110 RNs.

Em relação às características sociodemográficas e de hábitos durante a gravidez, a média da idade das gestantes participantes foi de 28 anos (DP:7,14); 91,3% (84) moravam na cidade do Rio de Janeiro e 74,3% (78) declararam-se “não branca”. Finalizaram o ensino médio 35,8% (38) e 10,4% (11) o ensino superior, com média aritmética de tempo de estudos de 13 anos (DP:2,53). Realizavam atividade remunerada 63,5% (73) com renda per capita média de R\$929,49 (DP:670,17). Durante a gestação, 8,6% (9) informaram fumo ativo e 39%(41) exposição ao fumo passivo. O uso de álcool foi relatado por 46,2%(49) das gestantes e 4,5%(5) fizeram uso de drogas (Tabela 1).

A maioria dos recém-natos era do sexo masculino 52,7% (58). A idade gestacional média foi de 38 semanas (DP =1,54). A média do peso de nascimento foi de 3.282 gramas (DP: 517,9). Foram considerados pequenos para idade gestacional 8% (8).

No período neonatal 10,9% (12) dos recém-natos foram encaminhados para a UTI, e 3,6% (4) necessitaram de ventilação mecânica. Entre os recém-nascidos 1,8% (2) apresentaram icterícia neonatal, porém nenhum neonato necessitou de exsanguíneo transfusão. Foi diagnosticado em 4,5% (5) da população sífilis congênita e dois (1,8%) RNs apresentaram toxoplasmose. Malformações congênitas foram referidas em 2,7% (3) da amostra, sendo elas microcefalia, síndrome de Down e malformação do pavilhão auricular (Tabela 2).

Tabela 1 - Características sociodemográficas, clínicas e hábitos durante a gravidez das gestantes participantes do Estudo Piloto PIPA. 2017-2018. Rio de Janeiro – Brasil

Características maternas					
	Média aritmética	Desvio Padrão	Mediana	Mín	Max
Idade Materna (110)	28,62	7,14	27,00	16	45
Tempo de estudo (106) ^a	13,30	2,52	14,00	5	19
Renda per capita R\$ (92) ^b	929,49	670,17	783,33	33,00	4000,00
Atividade Remunerada (105) ^c	Sim: 63,5%(73)		Não: 36,5%(42)		
Residir na cidade do RJ (92) ^b	Sim: 91,3%(84)		Não: 7,6%(7)		
Etnia (105) ^c :	Branco: 25,7%(27)		Não-branco: 74,3% (78)		
Fumo ativo durante a gestação (105) ^c	Sim: 8,6%(9)		Não: 91,4%(96)		
Fumo passivo durante a gestação (105) ^c	Sim: 39%(41)		Não: 61%(64)		
Uso de drogas durante a gestação (105) ^c	Sim: 4,5%(5)		Não: 95,5%(100)		
Uso de álcool durante a gestação (106) ^a	Sim:46,2%(49)		Não:53,8%(57)		

a:4 ausentes; b:18 ausentes; c:5 ausentes.

A avaliação de emissões otoacústicas transientes foi realizada em 110 RNs. Destes, 78,2% (86) passaram no teste bilateralmente e 21,8% (24) apresentaram falha. Sobre as falhas: 14,5%(16) foram bilaterais, 1,8% (2) falharam somente na orelha direita e 5,4% (6) apenas na orelha esquerda. Apresentaram pelo menos um indicador de risco para deficiência auditiva 17,3% (19) dos recém-nascidos. Os IRDAs identificados nos RNs foram: UTI (12-10,9%), sífilis congênita (5- 4,5%), Apgar neonatal de 0 a 4 no primeiro minuto, ou 0 a 6 no quinto minuto (5- 4,5%), uso de ventilação mecânica (4- 3,6%), malformação (3-2,4%), icterícia (2- 1,8%), toxoplasmose (2- 1,8%), uso de medicamento ototóxico no período neonatal (1-0,9%) e histórico familiar de deficiência auditiva (1-0,9%).

Tabela 2 - Características clínicas dos recém-nascidos do Estudo Piloto PIPA, 2017-2018. Rio de Janeiro – Brasil

Características clínicas dos RNs					
Sexo (110)	Masculino: 52,7%(58)			Feminino:47,3%(52)	
Idade Gestacional (110)	Média aritmética	Desvio Padrão	Mediana: 39	Min: 33,00	Max: 41,00
	38,6	1,54			
Classificação Gestacional (110)	Idade Pré-termo:8,2%(9)	Termo: 89,1%(98)	Pós-termo: 2,7%(3)		
Classificação em relação ao					

peso e idade gestacional (100)	PIG: 8%(8)	AIG: 81%(81)	GIG:11%(11)
Tipo de Parto (110)	Vaginal: 43,6%(48)		Cesária: 56,4%(62)
Peso ao Nascimento (110)	Média aritmética: 3282,00	Desvio Padrão: 517,924	Mediana: 3240,00 Min:1800 Max: 4510
Índice Apgar (1° minuto) (110)	Média: 7,88	Desvio Padrão: 1,68	Mediana: 8,00 Min: 0 Max:9
Índice Apgar (5° minuto) (110)	Média: 8,61	Desvio Padrão: 1,42	Mediana: 9,00 Min:0 Max:10
Necessitaram hospitalização após o nascimento (110)	de Sim: 10,9%(12)	Não: 90%(98)	
Icterícia (110)	Sim:1,8%(2)	Não:98,2%(108)	
Malformação (110)	Sim:2,7% (3)	Não:97,2% (107)	
Sífilis (110)	Sim: 4,5%(5)	Não: 95,5%(105)	
Toxoplasmose(110)	Sim:1,8%(2)	Não:98,2%(108)	
Resultados da EOAT (110)	PASSA:78,2%(86)	FALHA: 21,8%(24)	
IRDA(110)*	Sim: 17,3%(19)	Não: 82,7%(91)	

*IRDA- hereditariedade, consanguinidade, permanência na UTI, ventilação mecânica, exposição a drogas ototóxicas, hiperbilirrubinemia, apgar neonatal de 0 a 4 no primeiro minuto, ou 0 a 6 no quinto minuto, infecções congênicas como toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes, sífilis, HIV e Zika, anomalias craniofaciais; síndromes genéticas; distúrbios neurodegenerativos e infecções bacterianas ou virais pós-natais

A presença de indicadores de risco para deficiência auditiva (IRDA) foi analisada em relação aos resultados no teste de EOAT: passa e falha. Nessa análise foram avaliados isoladamente cada um dos IRDAs e também foi construída uma variável, na qual foram agrupados todos os RNs que apresentaram um ou mais IRDAs, totalizando 19 RNs. Neste estudo não foi observada associação entre a presença de algum IRDA e a ocorrência de falha no teste EOAT ($p = 0,068$).

Tabela 3 - Indicadores de risco para deficiência auditiva (IRDA) e resultados no teste de EOAT

Características do Nascimento	(N)	Passa N(%)	Falha%(N)	p-valor
IRDA:	110			
Sim(19)		94,7%(18)	5,3%(1)	0,068 ^f
Não (91)		75%(68)	25%(23)	
Classificação peso X IG*:	100			
PIG(8)		87,5%(7)	12,5%(1)	0,677 ^f
AIG(92)		57,2%(70)	16,3%(18)	
Classificação de IG	110			
Pré-termo (9)		55,5%(5)	44,5%(4)	0,102 ^f
Termo(101)		80%(81)	20%(20)	
Apgar 1	110			
0-4(6)		83% (5)	17%(1)	1,00 ^f

5-10(104)		78%(81)	22%(23)	
Apgar 5	110			
0-6(5)		80%(4)	20%(1)	1,00 ^f
7-10(105)		82%(82)	22%(23)	
Icterícia**	104			
Sim (3)		67%(2)	33%(1)	0,513 ^f
Não (101)		79%(80)	21%(21)	
Sífilis	105			
Sim (5)		100%(5)	0	0,581 ^f
Não (100)		78%(78)	22%(22)	
Toxoplasmose	110			
Sim (2)		100%(2)	0	1,00 ^f
Não (108)		78%(84)	22%(24)	
UTI	110			
Sim (12)		92%(11)	8%(1)	0,458 ^f
Não (98)		77%(75)	23%(23)	
Ventilação mecânica***	105			
Sim(4)		75%(3)	25%(1)	1,00 ^f
Não (101)		80%(81)	20%(20)	
Malformação***	108			
Sim (3)		67%(2)	33%(1)	0,516 ^f
Não (105)		79%(83)	21%(22)	

AIG-Adequado para idade gestacional;PIG-Pequeno para idade gestacional; GIG- grande para idade gestacional;^aMédiaaritmética \pm DP; ;^fTeste de fisher; * 10 ausentes; **6 ausentes; ***5 ausentes;****2 ausentes.

Da mesma forma não foi encontrada nenhuma associação entre as condições familiares e maternas e os resultados do teste EOAT, neste estudo (Tabela 4).

Tabela 4 - Fatores sociodemográficos maternos e os resultados do teste EOAT

Características Maternas	(N)	Passa	Falha	p-valor
Álcool materno ^a	106			
Sim (46)		76%(37)	24%(12)	0,638 ^q
Não (57)		81%(46)	19%(11)	
Fumo materno ativo ^b	43			
Sim(9)		67%(6)	33%(3)	0,366 ^f
Não (34)		82%(28)	18%(6)	
Fumo passivo ^c	105			
Sim(41)		83%(34)	17%(7)	0,473 ^q
Não (64)		75%(48)	25%(16)	
Uso de drogas ^c	105			
Sim(5)		100%(5)	0	0,583 ^f
Não (100)		77%(77)	23%(23)	
Renda Per Capita ^d	92			
< SM (71)		73%(52)	27%(19)	0,382 ^f
>SM (21)		86%(18)	14%(3)	
Escolaridade ^a	106			
<EF(6)		100%(6)	0	0,336 ^f
>EF(100)		77%(77)	23%(23)	
Escolaridade ^a	106			
<EM(31)		81%(25)	19%(6)	0,906 ^q
>EM(75)		77%(58)	23%(17)	

a:4 ausentes; b: 67 ausentes; c: 5 ausentes; d: 18 ausentes; f: Teste de Fisher; q: teste de quiquadrado; SM: Salário mínimo; EF: ensino fundamental;

Sobre o perfil de exposição dos RNs encontramos 100%(110) de taxa de detecção dos metais analisados nas amostras de sangue do cordão umbilical. Foi observada concentração $\geq 5\mu\text{g/dL}$ de chumbo em 25% (27) dos RNs, e de mercúrio $\geq 5\mu\text{g/L}$ em 5% (6) da população do estudo (Tabela 5). Não foi observada nenhuma diferença significativa em relação à distribuição das concentrações dos poluentes investigados pelo sexo dos RNs (Tabela 6).

Tabela 5 - Perfil de exposição dos bebês do Estudo Piloto PIPA, 2017-2018. Rio de Janeiro – Brasil

Poluente	Número de casos	TD (%)	Média Geométrica (IC 95%)	Min-Max	P25	P 50	P 75	P 90	P95
Cordão Umbilical N=110									
Arsênio $\mu\text{g/L}$	110	100%	10, 21 (9,45 - 10,83)	4,89-19,94	8,61	10,61	12,54	15,21	15,98
Cádmio $\mu\text{g/L}$	110	100%	0, 42 (0,31 - 0,52)	0,01-17,41	0,24	0,40	0,85	2,21	4,75
Mercúrio $\mu\text{g/L}$	110	100%	1, 18 (1,00 - 1,40)	0,35-6,38	0,68	0,99	2,16	3,96	5,28
Chumbo $\mu\text{g/dL}$	1110	100%	3,80 (3,45 - 4,15)	1,25-16,03	2,79	3,66	5,00	6,75	12,13

Tabela 6 - Relação entre o sexo dos RNs e os níveis de exposição entre os poluentes estudados no Estudo Piloto PIPA, 2017-2018. Rio de Janeiro – Brasil

Sexo	N	Masculino(N)	Feminino(N)	p valor
As- $\mu\text{g/L}$	110			
< 10,61(55)		47%(26)	53%(29)	0,340 ^a
>10,61(55)		58%(32)	42%(23)	
Cd- $\mu\text{g/L}$	110			
< 0,40(55)		53%(29)	47%(26)	1,00 ^a
> 0,40(55)		53%(29)	47%(26)	
Pb- $\mu\text{g/dL}$	110			
<3,66(55)		58%(32)	42%(23)	0,340 ^a
> 3,66(55)		47%(26)	53%(29)	
Hg- $\mu\text{g/L}$	110			
<0,99(56)		54%(30)	46%(26)	1,00 ^a
> 0,99(54)		52%(28)	48%(26)	

a:teste quiquadrado ; b: teste de Fisher

Para o registro das amplitudes de resposta da EOAT utilizou-se o estímulo clique de banda larga, não linear, com intensidade de 84 dBNPS, com registro nas faixas de frequências de 1000, 1500, 2000, 3000, 4000 Hz e geral. Na análise foram selecionados os resultados da relação sinal ruído de respostas nas frequências mais alta (4kHz) e geral de testagem. Os resultados negativos obtidos em nível de resposta foram transformados em zero, tendo em vista que valores de < 3dBns da relação sinal ruído, foram considerados como falhas na EOAT. Dos 110 recém-nascidos, 83,6% (92) passaram na orelha direita e 80% (88) na orelha esquerda nas frequências geral e de 4kHz. A média de amplitude de resposta geral de testagem obtido no exame EOAT foi 16,7(DP: 8,43) na orelha direita e 15,1(DP:8,58) na orelha esquerda. Na frequência 4kHz foi de 11,05 (DP:70,1) na orelha direita e 11,3(DP:7,32) na orelha esquerda (Tabela 7).

Tabela 7 - Média, desvio padrão, mediana, mínimo/máximo de amplitude de resposta das EOAT geral e na frequência de 4kHz. Estudo Piloto PIPA, 2017-2018. Rio de Janeiro – Brasil

EOAT	Passa %(N)	Falha %(N)	Média	Desvio padrão	Mediana	Min	Max
Geral -OD	83,6%(92)	16,4(18)	16,7	8,43	19,2	0	28,7
Geral -OE	80%(88)	20%(22)	15,1	8,58	17,1	0	28,6
4 kHz-OD	83,6%(92)	16,4%(18)	11,5	7,01	11,5	0	33
4 kHz-OE	80%(88)	20%(22)	11,3	7,32	12,2	0	25,6

Em relação ao nível de resposta das EOAT e o sexo dos RNs, foi observada maior ocorrência de falhas no sexo masculino em relação ao feminino, em ambas as orelhas, e em todas as frequências analisadas, de forma mais significativa na orelha esquerda, tanto no teste geral quanto na frequência de 4khZ ($p < 0,05$) (Tabela 8).

Tabela 8 - Sexo dos RNs e resultados das EOAT geral e na frequência de 4kHz . Estudo Piloto PIPA, 2017-2018. Rio de Janeiro – Brasil

Sexo	Masculino	Feminino	P Valor
Resultados EOAT			
Geral-OD	Passa(92)	49%(45)	0,07 ^a
	Falha (18)	72% (13)	
Geral-OE	Passa(88)	48% (42)	0,05 ^a
	Falha (22)	73%(16)	

4KHZ-OD	Passa(92)	49% (45)	51% (47)	0,07 ^q
	Falha (18)	72% (13)	28% (5)	
4KHZ-OE	Passa	48% (42)	52% (46)	0,05 ^q
	Falha	73% (16)	27% (6)	

q: Teste quiquadrado.

Foi avaliada a exposição aos poluentes em relação ao resultado do teste EOAT considerando-se 2 grupos: exposto e não-exposto. Em uma primeira avaliação considerou-se grupo exposto aqueles RNs com concentrações dos metais maior ou igual a mediana. Os resultados das EOAT foram categorizados em passa e falha na amplitude de resposta geral e na frequência de 4kHz, em ambas as orelhas. Observou-se que os RNs com exposição ao chumbo acima da mediana ($>3,66\mu\text{g/dL}$) apresentaram mais falhas nos resultados da EOAT, em ambas as frequências e de forma mais significativa na orelha esquerda ($p = 0,03$) (Tabela 9).

Tabela 9 - Resultados do teste EOAT entre os grupos não expostos e expostos a metais. Estudo Piloto PIPA, 2017-2018. Rio de Janeiro-Brasil

Nível de Exposição	OD- Geral			OE- Geral			OD-4kHz			OE- 4kHz		
	PASSA % (N)	FALHA % (N)	p-valor	PASSA % (N)	FALHA % (N)	p-valor	PASSA % (N)	FALHA % (N)	p-valor	PASSA % (N)	FALHA % (N)	p-valor
Arsênio												
<10,61	84% (46)	16% (9)	1,00 ^a	80% (44)	20% (11)	1,00 ^a	84% (46)	16% (9)	1,00 ^a	80% (44)	20% (11)	1,00 ^a
>10,61	84% (46)	16% (9)		80% (44)	20% (11)		84% (46)	16% (9)		80% (44)	20% (11)	
Cádmio												
<0,40	87% (48)	13% (7)	0,44 ^a	82% (45)	18% (10)	0,81 ^a	87% (48)	13% (7)	0,44 ^a	82% (45)	18% (10)	0,81 ^a
>0,40	80% (44)	20% (11)		78% (43)	22% (12)		80% (44)	20% (11)		78% (43)	22% (12)	
Chumbo												
<3,66	91% (50)	9% (5)	0,06^a	89% (49)	11% (6)	0,03^a	91% (50)	9% (5)	0,06^a	89% (49)	11% (6)	0,03^a
>3,66	76% (42)	24% (13)		71% (39)	29% (16)		76% (42)	24% (13)		71% (39)	29% (16)	
Mercúrio												
<0,99	88% (49)	12% (7)	0,31 ^a	80% (45)	20% (11)	1,00 ^a	88% (49)	12% (7)	0,31 ^a	80% (45)	20% (11)	1,00 ^a
>0,99	80% (43)	20% (11)		80% (43)	20% (11)		80% (43)	20% (11)		80% (43)	20% (11)	

a: teste quiquadrado.

Não foi observada associação significativa entre os resultados da EOAT no modo geral e na frequência de 4 kHz com os níveis séricos maior ou igual a 5µg/L de Hg ou maior ou igual a 5 µg/dL de Pb no sangue do cordão umbilical.

Tabela 10 - Concentrações de Pb e Hg e amplitude de respostas geral e na frequências de 4 kHz das EOAT

Poluentes		Chumbo			Mercúrio		
		<5 µg/dL	>5 µg/dL	p valor	<5 µg/L	>5 µg/L	p valor
Resultados EOAT							
Geral -OD	Passa	87%(72)	74%(20)	0,140 ^a	83%(86)	100%(6)	0,587 ^b
	Falha	13%(11)	26%(7)		17%(18)	0	
Geral-OE	Passa	81%(67)	78%(21)	0,784 ^a	79%(82)	100%(6)	0,598 ^b
	Falha	19%(16)	22%(6)		21%(22)	0	
4 KHZ- OD	Passa	87%(72)	74%(20)	0,140 ^a	83%(86)	100%(6)	0,587 ^b
	Falha	13%(11)	26%(7)		17%(18)	0	
4KHZ-OE	Passa	81%(67)	78%(21)	0,784 ^a	79%(82)	100%(6)	0,598 ^b
	Falha	19%(16)	22%(6)		21%(22)	0	

a:teste Quiquadrado; b-teste Fisher

Foi realizada a correlação de Spearman entre os poluentes e os resultados gerais das EOAT e na frequência de 4 kHz. Uma correlação fraca, negativa e quase significativa foi observada entre os níveis de chumbo no cordão umbilical e EOAT na frequência de 4kHz na orelha direita, sugerindo que quanto menor a concentração de Pb, maior a amplitude de resposta das emissões otoacústicas na orelha direita ($R = -0,163$ $p=0,089$) (Tabela 11).

Tabela 11 - Correlação entre arsênio, cádmio, chumbo, mercúrio e os resultados da EOAT (teste geral e frequência de 4 kHz)

Poluentes	As µg/ L		Cd µg/ L		Pb µg/dL		Hg µg/ L	
	R	p^a	R	p^a	R	p^a	R	p^a
Geral-OD 16,7 ± 8,43 ^b	-0,042	0,660	-0,068	0,479	-0,075	0,437	-0,071	0,460
Geral- OE 15,1 ± 8,58 ^b	-0,035	0,714	0,006	0,947	-0,136	0,157	0,039	0,688
4,0 kHz- OD 11,5 ± 7,01 ^b	-0,069	0,475	-0,016	0,869	-0,163	0,089	-0,035	0,715
4,0 kHz- OE 11,3 ± 7,32 ^b	-0,111	0,246	-0,012	0,897	-0,148	0,124	0,024	0,804

p-valor; b- média aritmética ± DP

7 DISCUSSÃO

De acordo com a OMS, 8% das causas evitáveis de perda auditiva na infância são desconhecidas (OMS, 2016). Na população pediátrica, contribuições específicas para a ocorrência da perda auditiva ainda não foram bem documentadas. Tendo em vista que a exposição aos metais tem sido associado com a deficiência auditiva (CHOI *et al.*, 2012; TELLEZ-PLAZA *et al.*, 2012; HYDER *et al.*, 2013; KANG *et al.*, 2013; LIU *et al.*, 2013; WU; SCHAUMBERG; PARK, 2014; CHOI; HAN, 2015; FAGERBERG *et al.*, 2015; WALLIN *et al.*, 2016; WANG *et al.*, 2016; SATARUG; VESEY; GOBE, 2017) o atual estudo teve o objetivo de investigar a exposição de recém-natos a metais pesados (As, Cd, Pb e Hg) e sua associação com alterações no sistema auditivo periférico avaliado a partir do teste de emissões otoacústicas transientes (EOAT).

Por meio da análise dos resultados das EOAT, obtidos na triagem auditiva neonatal, observamos que os RNs com maior exposição ao chumbo ($>3,66 \mu\text{g/dL}$) apresentaram mais falhas nos resultados das EOAT, do que os RNs com concentrações menores do metal, em ambas as orelhas. Associações significativas entre a exposição ao Pb e maior número de falhas nas respostas ao teste, tanto na amplitude de resposta geral, quanto na frequência de 4kHz, foi encontrada com maior frequência na orelha esquerda (14%; $p=0,03$) do que na orelha direita (12%; $p = 0,06$) no grupo mais exposto.

A associação entre a deficiência auditiva e exposição ao chumbo está documentada na literatura. Alguns estudos apontam que a exposição ao Pb pré-natal pode afetar adversamente o desenvolvimento do sistema auditivo central tanto em recém-nascidos (SILVER *et al.*, 2016) quanto em pré escolares (5 anos) (ROTHENBERG *et al.*, 2000), nível de chumbo no sangue materno de $3,8 \mu\text{g} / \text{dL}$ e $8,1 \mu\text{g} / \text{dL}$, respectivamente.

Apesar de encontrarmos 14 artigos que investigaram a exposição ao chumbo e a função auditiva, apenas 4 (BUCHANAN *et al.*, 1999, 2011; ALVARENGA *et al.*, 2015; SANTRA *et al.*, 2019) realizaram os mesmos tipos de testes (EOAT ou EOAPD), que este estudo. Buchanan e colaboradores (1999, 2011) e Alvarenga e colaboradores (2015) não encontraram associações significativas entre a exposição ao chumbo e os resultados dos testes eletroacústicos (EOAT e EOAPD). No estudo de Santra e colaboradores (2019) foi observada que o nível de chumbo no sangue $\geq 5 \mu\text{g} / \text{dL}$ pode acarretar 48 vezes mais chances de perda auditiva de alta frequência (IC 95% 41,95-55,63).

Outros estudos (SCHWARTZ; OTTO, 1987, 1991; OSMAN *et al.*, 1999; ABDEL RASOUL *et al.*, 2012; LIU *et al.*, 2018; XU *et al.*, 2020) investigaram a exposição ao chumbo e o aumento dos limiares na audiometria tonal. A audiometria tonal é considerada padrão ouro da avaliação da audição, pois classifica os tipos de perdas auditivas, graus e configurações. Além de determinar o topodiagnóstico da lesão (orelha interna, média e/ou externa). Essa avaliação é indicada para crianças a partir do momento em que ela consiga demonstrar compreensão das orientações para a realização do exame (BOECHAT, 2015).

Schwartz e Otto (1987) observaram um aumento dos limiares auditivos nas frequências de 500 a 4000 Hz em crianças com média geométrica de chumbo $\leq 10 \mu\text{g/dL}$. Em 1991 os mesmos autores encontraram uma associação significativa entre o aumento de 2 dB do limiar auditivo e níveis de chumbo de $6 \mu\text{g/dL}$ a $18 \mu\text{g/dL}$, em crianças de 6 a 19 anos. Osman *et al.*, (1999) também observaram essa associação entre o aumento dos limiares auditivos com o aumento dos níveis de chumbo no sangue, mediana de $7,2 \mu\text{g/dL}$ (min.: $1,9 \mu\text{g/dL}$ e máx: $28,1 \mu\text{g/dL}$), em crianças de 4-14 anos. Abdel Rasoul e colaboradores (2012) encontraram limiares auditivos significativamente mais elevados em pré-escolares com níveis de chumbo no sangue $\geq 10 \mu\text{g/dL}$ ($p < 0,05$). Liu e colaboradores (2018) encontraram maior ocorrência de perda auditiva, em crianças com exposição ao Pb de $4,94 \pm 0,20 \mu\text{g/dL}$ ($p < 0,001$). E Xu e colaboradores (2020) observaram que os limiares de audição médios eram mais elevados (20.38 ± 5.37 vs 16.81 ± 5.91) nas crianças expostas ao Pb $5.29 \pm 0.29 \mu\text{g/dL}$.

O aumento do limiar audiométrico e/ou maior ocorrência de perda auditiva está associado com níveis de chumbo $\geq 5 \mu\text{g/dL}$, de acordo com a literatura (SCHWARTZ; OTTO, 1987, 1991; OSMAN *et al.*, 1999; ABDEL RASOUL *et al.*, 2012; LIU *et al.*, 2018; XU *et al.*, 2020). Em nossos resultados encontramos associação significativa de maior falhas na EOAT com níveis mais baixos de exposição ao Pb $> 3,66 \mu\text{g/dL}$ ($p=0,03$ orelha direita e $p=0,06$ orelha esquerda) embora este resultado não tenha se repetido com concentrações maior ou igual a $5 \mu\text{g/dL}$. Pois, esse nível de concentração $> 5 \mu\text{g/dL}$ de Pb foi encontrado apenas em 25% (27) da população do estudo, o que pode justificar a diferença nos resultados encontrados.

Falhas no teste EOAT podem ocorrer devido a outras condições existentes na orelha média / externa, como vernix, cerúmen. Portanto, é possível que nossos achados tenham sido influenciados por esses fatores. A realização de novos estudos, com o acréscimo da avaliação de meatoscopia e timpanometria antes da realização dos testes eletroacústicos (EOAT e EOAPD), seria importante para a confirmação dos resultados encontrados. Além de

sugerirmos outras avaliações audiológicas, tanto do sistema periférico quanto do sistema central da audição. Para esclarecer a ação tóxica do Pb no sistema auditivo, se possível numa amostra maior para corroboração dos achados na literatura

No presente estudo foi encontrada uma correlação fraca, negativa e com quase significativa entre os níveis de chumbo no cordão umbilical e a amplitude de resposta da EOAT na frequência de 4kHz na orelha direita. ($r = -0,163$ $p=0,089$). Esse resultado sugere que quanto menor a concentração de Pb, maior a amplitude de resposta das EOAT, isto é, maior o potencial auditivo das células ciliadas da cóclea. Buchanan *et al.*, (1999 e 2011) realizaram dois estudos com crianças com objetivos de investigar a exposição do Pb e a função coclear (EOAPD). Não foi observada nenhuma correlação significativa nesses estudos, sendo o tamanho amostral pequeno ($n=14$ e $n=53$, respectivamente) apresentado pelos autores como possível explicação.

Abdel Rasoul e colaboradores (2012) relatou uma correlação positiva fraca, porém significativa entre os níveis de chumbo no sangue e um pior limiar auditivo ($r = 0,167$, $p = 0,04$) em crianças de 6 anos. Embora o estudo atual e o estudo de Abdel Rasoul *et al.*, (2012) utilizem testes de avaliação auditiva diferentes, ambos observam que menores concentrações de Pb, estão associadas com melhor função auditiva. No teste audiométrico é avaliado o sistema periférico e central da audição com respostas subjetivas sobre a menor intensidade do som percebida pelo indivíduo. Logo, quanto maior o limiar auditivo, pior a função auditiva (FROTA *et al.*, 2003). Os testes de emissões otoacústicas (EOAT e o EOAPD) têm a função de avaliar de forma objetiva a cóclea e a células ciliadas externas, portanto não quantifica o limiar auditivo, mas nos indica, dependendo da intensidade do estímulo, o potencial auditivo. Sendo também utilizado como um preditivo para perda auditiva (FROTA *et al.*, 2003; BOECHAT *et al.*, 2015).

Devido às limitações do próprio exame EOAT, sugerimos que novos estudos deverão realizar uma avaliação audiológica completa (meatoscopia, timpanometria, EOAT, EOAPD e PEATE) nos recém-nascidos e o acompanhamento pós-natal do desenvolvimento das habilidades auditivas e comunicativas.

Segundo Xu e colaboradores (2020) a chance de perda auditiva na orelha esquerda é 1,46 em crianças expostas ao chumbo (IC 95%: 1,12 - 1,91) e em ambas as orelhas é de 1,40 (IC 95%: 1,06- 1,84). Este resultado é semelhante aos nossos achados relativos a uma ação tóxica mais intensa na orelha esquerda em relação à orelha direita

Em relação ao arsênio, mercúrio e cádmio não foram observadas associações significativas entre as concentrações no cordão umbilical e os resultados da EOAT. Esses resultados corroboram com a literatura. De acordo com Dutra e colaboradores (2012) não foi observada diferença significativa nos limiares auditivos das crianças expostas ao mercúrio no período pré-natal ($\geq 8 \mu\text{g/L}$). Santra e colaboradores (2019) observaram que as diferenças nos níveis sanguíneos de cádmio e mercúrio e arsênio entre as crianças com perda auditiva e os controles foram estatisticamente insignificantes. De acordo com a revisão de literatura de Vasconcellos e colaboradores (2014) o efeito do mercúrio e do arsênio na perda auditiva permanece obscuro, pois os dados são mistos e estudos que investigaram a relação entre a exposição a esses metais e a função auditiva na população pediátrica são escassos, sendo a sua grande parte com animais ou com exposição ocupacional.

As concentrações de metais encontrados no sangue do cordão umbilical do atual estudo são superiores quando comparados a estudos realizados em vários países (ARAÚJO *et al.*, 2020). A exposição fetal a esses metais pesados durante a gestação pode interferir no desenvolvimento uma vez que esses elementos são capazes de atravessar a barreira placentária e interferir na formação fetal e crescimento (FRÓES-ASMUS *et al.*, 2021).

De acordo com o Centro de Controle e prevenção de Doenças (CDC), não há valor seguro de concentração sanguínea de chumbo para crianças. Em 2012, o CDC reduziu de $10 \mu\text{g/dl}$ para $5 \mu\text{g/dl}$ o valor da concentração de chumbo do sangue das crianças como indicador para ações de Saúde Pública (FRÓES-ASMUS *et al.*, 2021; ATSDR, 2008). Embora, não tenhamos encontrado associação significativa entre as falhas do teste EOAT e o valor estipulado pela CDC, pois apenas 25% da população do estudo apresentou esse nível de concentração. Encontramos associação significativa das falhas do teste de EOAT e nível inferior ($>3,66 \mu\text{g} / \text{dL}$ ($p=0,03$ orelha direita e $p=0,06$ orelha esquerda) de chumbo. O que nos sugere que mesmo em níveis mais baixos a exposição ao Pb pode causar efeitos adversos no sistema auditivo de RNs.

Em relação ao perfil audiológico 78,2% (86) passaram no teste EOAT bilateralmente e 21,8% (24) apresentaram falha. Sobre as falhas: 14,5%(16) foram bilaterais, 1,8% (2) somente na orelha direita e 5,4% (6) apenas na orelha esquerda. Lima e colaboradores (2015) estudando 589 RNs de duas maternidades municipais da cidade do Rio de Janeiro que realizaram triagem auditiva neonatal (TAN), 97,3% (573) passaram e apenas 1,8% (11) falharam e precisaram ser encaminhados para avaliação e diagnóstico no serviço de alta complexidade. Na região norte do país, em Sobradinho, foi feito um estudo transversal no qual

realizaram a EOAT em 1.519 RNs, dos quais 95,7% (1.454) passaram e 4,3% (65) falharam (MARINHO *et al.*, 2021). O alto índice encontrado no presente estudo pode estar relacionado ao fato do Hospital Maternidade-Escola (ME) da UFRJ, local onde ocorreu o estudo, ser considerado um centro de referência para gestações de risco para todo o município do Rio de Janeiro.

Além disso, foi considerado como resultados das EOAT, apenas a primeira avaliação da TAN, realizada no período de internação do RN após o nascimento. Não foi considerado o reteste das EOAT, indicado nos serviços de TAN.

Sobre os resultados da EOAT foi observado que a média de amplitude de resposta geral de testagem foi 16,7(DP: 8,43) na orelha direita e 15,1(D:8,58) na orelha esquerda. E a média de amplitude de resposta na frequência de 4 kHz na orelha direita foi de 11,5 (DP:7,01) e orelha esquerda de 11,3 (7,32). Esses achados corroboram com a literatura, pois Siano e Frota (2014), encontraram média de amplitudes geral de 19,5 DP:4,7 na orelha direita e 18,8 DP:4,4 na orelha esquerda em RNs a termo. Cavalcante e Lima (2013) observaram médias de amplitude de 11,92 na orelha direita e de 13,37 na orelha esquerda na frequência de 4kHz.

No atual estudo foi encontrada uma diferença significativa nas falhas de EOAT quando comparado o sexo masculino ao sexo feminino, tanto no teste geral, quanto na frequência de 4kHz, na orelha esquerda ($p=0,05$) e na orelha direita ($p=0,07$). Esses achados corroboram com a literatura, pois de acordo com estudos (DURANTE *et al.*, 2001; BASSETO *et al.*, 2003; MELO *et al.*, 2010; CAVALCANTE; LIMA, 2013) as amplitudes médias das EOAT são estatisticamente superiores em recém-nascidos do sexo feminino e nas orelhas direitas. Amplitudes de valores inferiores a 3 dB acarretam na falha do exame. Porém, não existe um consenso nessa discussão, pois outros estudos não observaram essa associação (COSTA; COSTA,1998; SIANO; FROTA, 2014).

Em relação aos indicadores de deficiência auditiva (IRDA) 17,3% (19) RNs apresentaram um ou mais IRDA. Esse achado assemelha-se ao estudo de Onoda *et al.*(2011) que observaram a presença de IRDA em 14,1% (221) dos RNs numa amostra de 1.570, distinguindo-se do estudo de Marinho e colaboradores (2021) no qual foi observado 25,6%. O IRDA mais prevalente em nossa população foi a permanência na UTI (12-10,9%) corroborando com os achados de Barbosa e colaboradores (2017) que o IRDA mais frequente foi a permanência na UTI seguido pela prematuridade.

A presença dos IRDA não se configurou como uma maior probabilidade de falha no teste de EOAT no atual estudo. Porém, Botasso e colaboradores (2015) realizaram um estudo

transversal no qual observaram que em 12 lactentes com perda auditiva, oito apresentaram IRDAs, demonstrando que a chance do diagnóstico de perda auditiva foi 13 vezes maior quando apresentavam IRDAs e 16 vezes maior com permanência em UTI.

Outros fatores têm sido associados com a perda auditiva infantil, como por exemplo, o fumo materno. Um estudo recente (DURANTE *et al.*, 2021) evidenciou uma redução nos níveis das emissões otoacústicas evocadas transientes no grupo exposto à fumaça do cigarro durante a gravidez. Porém, quando analisado os resultados das EOAT e o fumo materno em nossa população não foi observada nenhuma associação significativa.

O nível de escolaridade materna tem sido associado à perda auditiva infantil. No estudo de caso controle de Santra e colaboradores (2019) foi observado que a maioria das mães de crianças com perda auditiva tinha estudado até o ensino médio, enquanto a maioria das mães dos controles tinha ensino médio superior. No entanto, essa relação não é observada nos resultados do atual estudo, e também não observamos associação significativa entre as falhas nas EOAT e a renda per capita familiar. Segundo a revisão de literatura de Vasconcellos *et al.*, (2014) a prevalência de perda auditiva de alta frequência foi associada a famílias de baixa renda (16,3%, IC 95%, 13,6% -18,9%) quando comparados com filhos de famílias de alta renda (7,9%, IC 95%, 5,1% -10,7%).

Como limitação do presente estudo, podemos citar a análise do primeiro teste das emissões otoacústicas transientes no período de internação do RN e a metodologia aplicada do tipo transversal, uma vez que, as diferenças encontradas na função coclear na população neonatal, nem sempre poderão ser consideradas como sinais exatos de perda auditiva futura. Para um valor preditivo real, são necessários estudos longitudinais.

8 CONCLUSÃO

As emissões otoacústicas transientes apresentaram-se mais alteradas no grupo com maior exposição ao Pb, com “falhas” no teste EOAT no teste geral e nas frequências de 4 kHz. No entanto, este resultado não é observado em recém-nascidos expostos a concentrações acima de 5 µg/dl. Maiores estudos são necessários para permitir maior consistência dos resultados observados.

REFERÊNCIAS

- ABDEL RASOUL, G. M. *et al.* Environmental lead exposure among primary school children in Shebin El-Kom District, Menoufiya Governorate, Egypt. **International Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 3, n. 4, p. 186-194, Oct. 2012.
- ALMEIDA, C. I. R.; ALMEIDA, R. R.; DUPRAT, A. C. Ototoxicidade. **Folha Médica**, v. 106, n. 3, p. 79-84, 1993.
- ALVARENGA, K. F. *et al.* Brainstem auditory evoked potentials in children with lead exposure. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 81, n. 1, p. 37-43, Jan./Feb. 2015. DOI: 10.1016/j.bjorl.2013.12.001.
- ARAUJO, M. S. A. *et al.* Maternal-child exposure to metals during pregnancy in Rio de Janeiro city, Brazil: the Rio Birth Cohort Study of Environmental Exposure and Childhood Development (PIPA project). **Environmental Research**, v. 183,109155, Apr. 2020. DOI: 10.1016/j.envres.2020.109155.
- ARBUCKLE, T. E. *et al.* Maternal and fetal exposure to cadmium, lead, manganese and mercury: the MIREC study. **Chemosphere**, v. 163, p. 270-282, 2016.
- ASMUS, C. I. R. F. *et al.* Rio birth cohort study on environmental exposure and childhood development – PIPA Project. **Annals of Global Health**, v. 86, n. 1, p. 1-10, 2020. DOI: <https://doi.org/10.5334/aogh.270900>.
- AUGUSTO, L. S. C.; KULAY, L. A.; FRANCO, E. S. Audição e exposição ao tolueno: uma contribuição para o tema. **International Archives of Otorhinolaryngology**, v. 16, n. 2, p. 246-258, jun. 2012.
- BARBOSA, F. S.; ROSA, A. P. B.; ASSUNÇÃO, T. D. **Triagem auditiva em pacientes advindos da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal**. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fonoaudiologia) – Centro Universitário Planalto do Distrito Federal, Brasília, DF, 2017.
- BASSETTO, M. C. A.; CHIARI, B. M.; AZEVEDO, M. F. Emissões otoacústicas evocadas transientes (EOAET): amplitude da resposta em recém-nascidos a termo e pré-termo. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 69, n. 1, p. 84-92, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-72992003000100014>.
- BEDOR, C. N. G. *et al.* Avaliação e reflexos da comercialização e utilização de agrotóxicos na região do submédio do Vale São Francisco. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 31, n. 1, p. 68-76, 2007.
- BENCKO, V.; SYMON, K. Test of environmental exposure to arsenic and hearing changes in exposed children. **Environmental Health Perspectives**, n. 19, 95-101, Aug. 1977.
- BEVILACQUA, M. C. *et al.* (org.). **Tratado de audiologia**. São Paulo: Santos, 2011.

BOÉCHAT, E. M. *et al.* **Tratado de audiologia**. 2. ed. São Paulo: Grupo Gen - Santos Editora, 2015.

BOUCHARD, M. *et al.* Manganese cumulative exposure and symptoms: a follow-up study of alloy workers. **Neurotoxicology**, n. 29, p. 577-583, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Diretrizes de atenção da triagem auditiva neonatal**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 32 p.

BRASIL. Lei nº 12.303, de 2 de agosto de 2010. Dispõe sobre a obrigatoriedade de realização do exame denominado Emissões Otoacústicas Evocadas. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 3 ago. 2010.

BRAUN, J. M.; GRAY, K. Challenges to studying the health effects of early life environmental chemical exposures on children's health. **PloS Biology**, v. 15, n. 12, p. p. e2002800, 2017. DOI: 10.1371/journal.pbio.2002800.

BUCHANAN, L. H. *et al.* Distortion product oto-acoustic emissions in Andean children and adults with chronic lead intoxication. **Acta Otolaryngol**, v. 119, n. 6, p. 652-658, 1999. DOI: 10.1080/00016489950180586.

CAMARINHA, C. R. *et al.* Avaliação do processamento auditivo temporal em trabalhadores rurais expostos a agrotóxicos organofosforados. **Jornal da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia**, v. 23, n. 2, p. 102-106, 2011.

CARVALHO, N. G.; NOVELLI, C. V.; COLELLA-SANTO, M. F. Fatores na infância e adolescência que podem influenciar o processamento auditivo: revisão sistemática. **Revista CEFAC**, v. 17, n. 5, p. 1590-1603, 2015.

CASTELLANOS, M. J.; FUENTE, A. The adverse effects of heavy metals with and without noise exposure on the human peripheral and central auditory system: a literature review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v.13, n.12, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph13121223>.

CAVALCANTE, J. M. S.; ISAAC, M. L. Análise das emissões otoacústicas transientes em recém-nascidos a termo e pré-termo. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 79, n. 5, p. 582-588, 2013. DOI: <https://doi.org/10.5935/1808-8694.20130104>.

CHOI, W. J.; HAN, S. H. Blood cadmium is associated with osteoporosis in obese males but not in non-obese males: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2011. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, n. 12, p. 12144-12157, 2015.

CHOI, Y. H. *et al.* Environmental cadmium and lead exposures and hearing loss in U.S. adults: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. **Environmental Health Perspectives**, v. 120, n. 11, p. 1544-1550, 2012. DOI: 10.1289/ehp.1104863.

CHOI, Y.; PARK, S. Environmental exposures to lead, mercury, and cadmium and hearing loss in adults and adolescents: KNHANES 2010–2012. **Environmental Health Perspectives**, v. 125, n. 6, p. 067003, 2017. DOI: 10.1289/EHP565.

COGO, L. A. *et al.* Morphological analysis of the vestibular system of guinea pigs poisoned by organophosphate. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 82, n. 1, p. 11-16, Feb. 2016.

COSTA, L. G.; GIORDANO, G. Developmental neurotoxicity of polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants. **NeuroToxicology**, v. 28, n. 6, p. 1047-1067, 2007.

COSTABEBER, I. H. *et al.* Levels of polychlorinated biphenyls (PCBs) in whole milk powder and estimated daily intake for a population of children. **Ciência Rural**, v. 48, n. 12, p. e20180505, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20180505>.

COUNTER, S. A. *et al.* Distortion product otoacoustic emissions in Andean children and adults with chronic lead intoxication. **Acta Oto-Laryngologica**, v. 119, n. 6, p. 652-658, 1999. DOI: 10.1080/00016489950180586.

COUNTER, S. A. *et al.* High lead exposure and auditory sensory-neural function in Andean children. **Environmental Health Perspectives**, v. 105, n. 5, p. 522-526, 1997. DOI: 10.1289/ehp.97105522.

COUNTER, S. A.; BUCHANAN, L. H.; ORTEGA, F. Acoustic stapedius muscle reflex in mercury-exposed Andean children and adults. **Acta Oto-Laryngologica**, v. 132, n. 1, p. 51-63, 2011. DOI: 10.3109/00016489.2011.617778.

CROFTON, K. M. *et al.* Hearing loss following exposure during development to polychlorinated biphenyls: a cochlear site of action. **Hearing Research**, v. 144, n. 1-2, p. 196-204, 2000. DOI: 10.1016/S0378-5955(00)00062-9.

DENG, Q. *et al.* Association of outdoor air pollution and indoor renovation with early childhood ear infection in China. **Chemosphere**, v. 169, p. 288-296, 2017a. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2016.11.079.

DENG, Q. *et al.* Association between prenatal exposure to industrial air pollution and onset of early childhood ear infection in China. **Atmospheric Environment**, v. 157, p. 18-26, 2017b.

DIETRICH, K. N. *et al.* Lead exposure and the central auditory processing abilities and cognitive development of urban children: the Cincinnati Lead Study cohort at age 5 years. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 14, n. 1, p. 51-56, Jan./Feb. 1992. DOI: 10.1016/0892-0362(92)90028-9.

DING, D.; ROTH, J.; SALVI, R. Manganese is toxic to spiral ganglion neurons and hair cells in vitro. **Neurotoxicology**, v. 32, n. 2, p. 233-241, 2011.

DROBNÁ, B. *et al.* PBDE serum concentration and preschool maturity of children from Slovakia. **Chemosphere**, v. 233, p. 387-395, 2019. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.05.284.

DURANTE, A. S. Emissões otoacústicas. In: BEVILACQUA, M. C. *et al.* (org.). **Tratado de audiologia**. São Paulo: Santos, 2011. cap. 10, p. 148-152.

DUTRA, M. D. S.; MONTEIRO, M. C.; CÂMARA, V. M. Avaliação do processamento auditivo central em adolescentes expostos ao mercúrio metálico. **Pró-Fono Revista de Atualização Científica**, v. 22, n. 3, 2010.

DUTRA, M. D. S. *et al.* Limiars auditivos em crianças expostas a mercúrio no período pré-natal. **Jornal da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia**, v. 24, n. 4, p. 322-326, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S2179-64912012000400006>.

EGGERMONT, J. J.; PONTON, C. W. Auditory-evoked potential studies of cortical maturation in normal hearing and implanted children: correlations with changes in structure and speech perception. **Acta Oto-Laryngologica**, v. 123, n. 2, p. 249-252, 2003.

ERIKSSON, H. V. *et al.* Changes in spontaneous behaviour and altered response to nicotine in the adult rat, after neonatal exposure to the brominated flame retardant, decabrominated diphenyl ether (PBDE 209). **Neurotoxicology**, v. 28, n. 1, p. 136-142, 2007.

ETTINGER, A. S. *et al.* Arsenic levels among pregnant women and newborns in Canada: Results from the Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC) cohort. **Environmental Research**, v. 153, p. 8-16, 2017.

EUM, K. D.; LEE, M. S.; PAK, D. Cadmium in blood and hypertension. **Science of the Total Environment**, v. 407, n. 1, p. 147-153, 2008.

EVERETT, C. J.; FRITHSEN, I. L. Association of urinary cadmium and myocardial infarction. **Environmental Research**, v. 106, n. 2, p. 284-286, 2008.

FÁBELOVÁ, L. *et al.* Environmental ototoxicants, a potential new class of chemical stressors. **Environmental Research**, v. 171, p. 378-394, Apr. 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2019.01.042>.

FAGERBERG, B. *et al.* Cadmium exposure and atherosclerotic carotid plaques - results from the Malmö diet and cancer study. **Environmental Research**, v. 136, p. 67-74, 2015.

FERRARO, M. P. *et al.* Low level exposure to cadmium increases the risk of chronic kidney disease: analysis of the NHANES. **BMC Public Health**, v. 10, n. 1, p. 304, 2010.

FRANÇA, E. *et al.* Principais causas da mortalidade na infância no Brasil, em 1990 e 2015: estimativas do estudo de carga global de doença. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, supl. 1, p. 46-60, 2017.

FRÓES-ASMUS, C. I. R. *et al.* Multiple environmental exposure in pregnant women and their children in the city of Rio de Janeiro, Brazil, Rio Birth Cohort Study: PIPA Project. **Exposure and Health**, v. 13, n. 3, p. 431-445, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12403-021-00394-9>.

FROTA, S. *et al.* (org.). **Fundamentos em fonoaudiologia: audiologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

FUENTE, A.; MCPHERSON, B. Central auditory processing effects induced by solvent exposure. **International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health**, v. 20, n. 3, 2007.

FUENTE, C. A. Solvent exposure and central auditory dysfunction: A literature review on the scientific evidence. **Revista de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello**, v. 70, n. 3, p. 273-282, 2010.

GAGNAIRE, F.; LANGLAIS, C. Relative ototoxicity of 21 aromatic solvents. **Archives of Toxicology**, v. 79, n. 6, p. 346-354, 2005.

GALLAGHER, M. C.; KOVACH, J. S.; MELIKER, J. R. Urinary cadmium and osteoporosis in U.S. women ≥ 50 years of age: NHANES 1988–1994 and 1999–2004. **Environmental Health Perspective**, n. 116, n. 10, p. 1338-1343, 2008.

GASCON, M. *et al.* Effects of pre and postnatal exposure to low levels of polybromodiphenyl ethers on neurodevelopment and thyroid hormone levels at 4 years of age. **Environment International**, v. 37, n. 3, p. 605-611, 2011.

GATTO, M. P. *et al.* Effects of potential neurotoxic pesticides on hearing loss: a review. **Neurotoxicology**, v. 42, p. 24-32, 2014.

GOLDING, J. *et al.* Choices of environmental components for longitudinal birth. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 23, suppl. 1, p. 134-153, July 2009. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2009.01014.x

GOUROUNTI, K. *et al.* Mechanisms of actions and health effects of organochlorine substances. **Health Science Journal**, n. 2, p. 89-98, 2008.

GRANDJEAN, P. *et al.* Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 19, n. 6, p. 417-428, 1997.

GUIMARAES, V. C.; BARBOSA, M. A. Prevalência de alterações auditivas em recém-nascidos em hospital escola. **International Archives of Otorhinolaryngology**, v. 16, n. 2, p. 179-185, June 2012.

GUO, J. X. *et al.* Chronic arsenic poisoning in drinking water in Inner Mongolia and its associated health effects. **Journal of Environmental Science and Health, Part A, Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering**, v. 42, n. 12, p. 1853-1858, Oct. 2007. DOI: 10.1080/10934520701566918.

HERBSTMAN, J. B. *et al.* Prenatal exposure to PBDEs and neurodevelopment. **Environmental Health Perspectives**, v. 118, n. 5, p. 712-719, 2010. DOI: 10.1289/ehp.0901340

HOOD, L. J.; BERLIN, C. I. Clinical applications of otoacoustic emissions. *In*: BERLIN, C. I.; HOOD, L. J.; RICCI, A. (ed.). **Hair cells micromechanics and otoacoustic emissions: new developments**. San Diego: Singular Publishing, 2001. p. 121-137.

HOSHINO, A. C. H. *et al.* A systematic review of mercury ototoxicity. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 7, p. 1239-1248, jul. 2012.

HOSHINO, A. C. H. *et al.* Estudo da ototoxicidade em trabalhadores expostos a organofosforados. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 74, n. 6, p. 912-918, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rboto/v74n6/v74n6a15.pdf>. Acesso em: 04 out. 2020.

HUANG, C. F. *et al.* Neurotoxicological effects of low-dose methylmercury and mercuric chloride in developing offspring mice. **Toxicology Letters**, v. 201, n. 3, p. 196-204, 2011.

HUANG, C. F. *et al.* Ototoxicity induced by cinnabar (a naturally occurring HgS) in mice through oxidative stress and down-regulated Na(+)/K(+)-ATPase activities. **Neurotoxicology**, v. 29, n. 3, p. 386-96, 2008.

HUBAL, E. A. *et al.* Identifying important life stages for monitoring and assessing risks from exposures to environmental contaminants: results of a world health organization review: results of a World Health Organization review. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 69, n. 1, p. 113-124, jun. 2014. DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.09.008>.

HYDER, O. *et al.* Cadmium exposure and liver disease among US adults. **Journal of Gastrointestinal Surgery**, v. 17, n. 7, p. 1265-1273, 2013.

JACOB, L. C. B. *et al.* Monitoramento auditivo na ototoxicidade. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 72, n. 6, p. 836-844, dez. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rboto/v72n6/a17v72n6.pdf>. Acesso em: 24 maio 2020.

JÄRUP, L. *et al.* Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 57, n. 10, p. 668-672, 2000.

JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING. Year 2019 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. **Journal of Early Hearing Detection and Intervention**, v. 4, n. 2, p. 1-44, 2019. DOI: 10.15142/fptk-b748.

JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING *et al.* Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. **Pediatrics**, v. 106, n. 4, p. 798-817, 2000.

JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING. Joint Committee on Infant Hearing 1994 position statement. **ASHA**, v. 36, n. 12, p. 38-41, 1994.

JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING. Screening for infant hearing. **JCIH**, 1973. Disponível em: <http://www.jcih.org/posstatemts.htm>.

JOSEPHS, K. A. *et al.* Neurologic manifestations in welders with pallidal MRI T1 hyperintensity. **Neurology**, v. 64, n. 12, p. 2033-2039, 2005.

JUREWICZ, J.; POLAŃSKA, K.; HANKE, W. Exposure to widespread environmental toxicants and children's cognitive development and behavioral problems. **International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health**, v. 26, n. 2, p. 185-204, 2013.

JUSKO, T. A. *et al.* Prenatal and postnatal serum PCB concentrations and cochlear function in children at 45 months of age. **Environmental Health Perspectives**, v. 122, n. 11, p. 1246-1252, 2014. DOI: 10.1289/ehp.1307473.

KALE, P. L. *et al.* Ameaça à vida ao nascer: uma análise das causas de morte e estimativa de sobrevida de menores de cinco anos em coortes de nascidos vivos. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, n. 7, p. e00186418, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00186418>.

KANG, G. H. *et al.* Environmental exposure of heavy metal (lead and cadmium) and hearing loss: data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES 2010–2013). **Annals of Occupational and Environmental Medicine**, v. 30, n. 22, 2018.

KANG, M. Y. *et al.* Effects of environmental cadmium exposure on liver function in adults. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 70, n. 4, p. 268-273, 2013.

KAPPEL, V.; MORENO, A. C. P.; BUSS, C. H. Plasticidade do sistema auditivo: considerações teóricas. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 77, n. 5, p. 670-674, Oct. 2011.

KHALKOVA, Z.; KOSTADINOVA, G. Auditory-vestibular changes in workers in ferrous metallurgy manufacture. **Problemi na Khigienata**, n. 11, p. 134-138, 1986.

KIM, B. *et al.* The effects of postnatal phthalate exposure on the development of auditory temporal processing in rats. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 97, p. 61-65, 2017.

KORBES, D. *et al.* Ototoxicidade por organofosforados: descrição dos aspectos ultraestruturais do sistema vestibulococlear de cobaias. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 76, n. 2, p. 238-244, abr. 2010.

KÓS, A. O; KÓS, M. I. Etiologias das perdas auditivas e suas características audiológicas. *In*: FROTA, S. *et al.* (org.). **Fundamentos em fonoaudiologia**: audiologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, p. 136.

KÓS, M. I. *et al.* Emissões otoacústicas produto de distorção em normo ouvintes e em perdas auditivas neurossensoriais leve e moderada com os protocolos 65/55 dB NPS E 70/70 dB NPS. **Revista CEFAC**, v. 11, n. 3, p. 465-472, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-18462009000300014>.

KUKLENYIK, Z. *et al.* Automated solid-phase extraction and measurement of perfluorinated organic acids and amides in human serum and milk. **Environmental Science e Technology**, v. 38, n. 13, p. 3698-3704, 2004.

LABORDE, A. *et al.* Children's health in Latin America: the influence of environmental exposures. **Environmental Health Perspectives**, v. 123, n. 3, p. 201-209, 2015.

LACERDA, A.; LEROUX, T.; MORATA, T. Efeitos ototóxicos da exposição ao monóxido de carbono: uma revisão. **Pró-Fono Revista de Atualização Científica**, v. 17, n. 3, p. 403-412, 2005.

- LASKY, R. E. *et al.* Perinatal exposure to Aroclor 1254 impairs distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) in rats. **Toxicological Sciences**, v. 68, n. 2, p. 458-464, 2002.
- LEE, M. S. *et al.* Cadmium exposure and cardiovascular disease in the 2005 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. **Environmental Research**, v. 111, n. 1, p. 171-176, 2011.
- LEWIS, D. R. *et al.* Comitê multiprofissional em saúde auditiva: COMUSA. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 76, n. 1, p. 121-128, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1808-86942010000100020>.
- LIEU, J. E. C. *et al.* Hearing loss in children: a review. **JAMA**, v. 324, n. 21, p. 2195-2205, 2020. DOI: [10.1001/jama.2020.17647](https://doi.org/10.1001/jama.2020.17647).
- LIMA, P. T. *et al.* A triagem auditiva neonatal na Rede Municipal do Rio de Janeiro, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 1, p. 57-63, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232014201.21002013>.
- LIU, Y. *et al.* Hearing loss in children with e-waste lead and cadmium exposure. **Science of the Total Environment**, v. 624, p. 621-627, 2018.
- LÓPEZ –CARRILLO, L. *et al.* State of children environmental health research in Latin America. **Annals of Global Health**, v. 84, n. 2, p. 204-211, July 2018. DOI: [10.29024/aogh.908](https://doi.org/10.29024/aogh.908).
- LOTTI, M.; BLEECKER, M. L. (ed.). **Handbook of clinical neurology: occupational neurology**, [S. l.]: Elsevier B.V., 2015. v. 131.
- MA, C. *et al.* Manganese accumulation in the mouse ear following systemic exposure. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 22, n. 5, p. 305-310, 2008. DOI: [10.1002/jbt.20241](https://doi.org/10.1002/jbt.20241).
- MARINHO, A. C. A. *et al.* Evaluation of newborn hearing screening program. **Revista de Saúde Pública**, v. 54, 2020. DOI: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054001643>.
- MAZOTO, M. L. *et al.* Saúde ambiental infantil: uma revisão de propostas e perspectivas. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 19, n. 1, p. 41-50, 2011.
- MELLO-DA-SILVA, C. A.; FRUCHTENGARTEN, L. Riscos químicos ambientais à saúde da criança. **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 5, supl. p. s205-s211, nov. 2005.
- MENINI, C. P. *et al.* Avaliação dos resíduos gerados durante a destruição de pcbs pelo processo catalisado por base. **Química Nova**, v. 41, n. 6, p. 634-640, jun. 2018.
- MOORE, K. L. *et al.* **Embriologia clínica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- MORAES, T. *et al.* Relação entre chumbo no sangue e desempenho nas habilidades do processo auditivo. **Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia**, v. 16, n. 1, p. 39-43, 2014. DOI: [10.7162/s1809-48722012000100005](https://doi.org/10.7162/s1809-48722012000100005).

- MORAES, F. F.; CAMARA, V. M.; ASMUS, C. I. R. F. Development of environmental health indicators for the child population: report on a brazilian experience. **Annals of Global Health**, v. 83, n. 2, p. 227-233, 2017.
- MREMA, E. J. *et al.* Persistent organochlorinated pesticides and mechanisms of their toxicity. **Toxicology**, v. 307, p. 74-88, 2013.
- MURATA, K.; JORGENSEN, E. B.; GRANDJEAN, P. Benchmark dose calculations for methylmercury associated delays on evoked potential latencies in two cohorts of children. **Risk Analysis**, v. 22, n. 3, p. 465-474, 2002.
- ONODA, R. M.; AZEVEDO, M. F.; SANTOS, A. M. N. Triagem auditiva neonatal: ocorrência de falhas, perdas auditivas e indicadores de riscos. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 77, n. 6, p. 775-783, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1808-86942011000600015>.
- OSMAN, K. *et al.* Lead exposure and hearing effects in children in Katowice, Poland. **Environmental Research**, v. 80, n. 1, p. 1-8, Jan. 1999. DOI: 10.1006/enrs.1998.3886.
- OZCAGLAR, H. U. *et al.* Effects of cadmium on the hearing system. **Acta to Laryngologica**, v. 121, n. 3, p. 393397, 2001.
- PAL, P. K.; SAMII, A.; CALNE, D. B. Manganese neurotoxicity: a review of clinical features, imaging and pathology. **Neurotoxicology**, v. 20, n. 2-3, p. 227-238, 1999.
- PALKOVIČOVÁMURÍNOVÁ, L. *et al.* PCB exposure and cochlear function at age 6 years. **Environmental Research**, v. 151, p. 428-435, 2016.
- PARK, M. *et al.* Air pollution influences the incidence of otitis media in children: a national population-based study. **PloS One**, v. 13, n. 6, 2018.
- PARSONS, P. J.; BARBOSA JR, F. Atomic spectrometry and trends in clinical laboratory medicine. **Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy**, v. 62, n. 9, p. 992-1003, 2007.
- PASCHOAL, M. R.; CAVALCANTI, H. G.; FERREIRA, M. Â. F. Análise espacial e temporal da cobertura da triagem auditiva neonatal no Brasil (2008-2015). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 11, 2017.
- PEREIRA, M. I. R.; RODRIGUES, Y. R. W.; SANT'ANA, G. Risco ocupacional para trabalhadores expostos ao temefós no programa de controle do vetor da dengue no Distrito Federal. **Brasília Médica**, v. 46, n. 4, p. 332-338, 2009.
- PERLROTH, N. H.; BRANCO, C. W. Current knowledge of environmental exposure in children during the sensitive developmental periods. **Jornal de Pediatria**, v. 93, n. 1, p. 17-27, 2017.
- POON, E. *et al.* Effects of developmental exposure to polychlorinated biphenyls and/or polybrominated diphenyl ethers on cochlear function. **Toxicological Sciences**, v. 124, n. 1, p. 161-168, 2011.

QUEVEDO, L.; TOCHETTO, T.; SIQUEIRA, M. Cochlear condition and olivocochlear system of gas station attendants exposed to organic solvents. **Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia**, v. 16, n. 1, p. 50-56, 2012.

RECHIA, I. C. *et al.* Auditory maturation and psychological risk in the first year of life. **CoDAS**, v. 30, n. 4, p. 1-8, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20182017142>.

RODRIGUES, P. A. L. *et al.* Comparação de dois protocolos de triagem auditiva neonatal com critérios de referência de passa e falha distintos. **Revista CEFAC**, v. 18, n. 4, p. 876-880, ago. 2016.

ROTH, J. A.; SALVI, R. Ototoxicity of divalent metals. **Neurotoxicity Research**, v. 30, n. 2, p. 268-282, 2016.

ROTHENBERG, S. J.; POBLANO, A.; SCHNAAS L. Brainstem auditory evoked response at five years and prenatal and postnatal blood lead. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 22, n. 4, p. 503-510, July/Aug. 2000. DOI: 10.1016/s0892-0362(00)00079-9.

SABBAG, J. C.; LACERDA, A. B. M. Rastreamento e monitoramento da Triagem Auditiva Neonatal em Unidade de Estratégia de Saúde da Família: estudo-piloto. **CoDAS**, v. 29, n. 4, p. e20160102, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20172016102>.

SAGIROGLU, A. A. *et al.* Analytical methods for the determination of polybrominated diphenyl ethers in human milk. **Journal of the Chilean Chemical Society**, v. 65, n. 1, p. 4726-4736, mar. 2020.

SANTRA, B. *et al.* Heavy metal blood levels and hearing loss in children of West Bengal, India. **Noise & Health**, v. 21, n. 102, p. 189-193, 2019. DOI: https://doi.org/10.4103/nah.NAH_30_19.

SATARUG, S.; VESEY, D. A.; GOBE, G. C. Health risk assessment of dietary cadmium intake: do current guidelines indicate how much is safe? **Environmental Health Perspectives**, n. 125, p. 284-288, 2017.

SCHWARTZ, J.; OTTO, D. Blood lead, hearing thresholds, and neurobehavioral development in children and youth. **Archives of Environmental Health: An International Journal**, v. 42, n. 3, p. 153-160, 1987.

SCHWARTZ, J.; OTTO, D. Lead and minor hearing impairment. **Archives of Environmental Health: An International Journal**, v. 46, n. 5, p. 300-305, 1991.

SHARGORODSKY, J. *et al.* Heavy metals exposure and hearing loss in US adolescents. **Archives of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery**, v. 137, n. 12, p. 1183-1189, 2011. DOI: 10.1001/archoto.2011.202.

SHIUE, I. Urinary heavy metals, phthalates, perchlorate, nitrate, thiocyanate, hydrocarbons, and polyfluorinated compounds are associated with adult hearing disturbance: USA NHANES, 2011–2012. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 22, n. 24, p. 20306-20311, 2015.

SIANO, H. C. C.; FROTA, S. Emissões otoacústicas evocadas transientes em recém-nascidos a termo e pré-termo. **Revista CEFAC**, v. 16, n. 4, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/1982-0216201417012>.

SILVA, C. *et al.* A preliminary study revealing a new association in patients undergoing maintenance hemodialysis: manganism symptoms and T1 hyperintense changes in the basal ganglia. **American Journal of Neuroradiolog**, v. 28, n. 8, p. 1474-1479, 2007.

SILVA, T. F. *et al.* Ototoxicity of hydrocarbons present in gasoline: a literature review. **Revista CEFAC**, v. 20, n. 1, p. 110-122, fev. 2018.

SILVER, M. K. *et al.* Low-level prenatal lead exposure and infant sensory function. **Environmental Health**, v. 15, n. 1, p. 65, June 2016. DOI: 10.1186/s12940-016-0148-6.

SISTO, R. *et al.* Environmental exposure to organochlorine pesticides and deficits in cochlear status in children. **Environmental Science And Pollution Research**, v. 22, n. 19, p. 14570-14578, May 2015.

SLAGER, R. E. Rhinitis associated with pesticide use among private pesticide applicators in the agricultural health study. **Journal Toxicology Environmental Health Part A**, v. 73, n. 20, p. 1382-1393, 2010.

TEBOURBI, O.; SAKLY, M.; RHOUMA, K. B. Molecular mechanisms of pesticide toxicity. *In*: STOYTICHEVA, M. (ed.). **Pesticides in the modern world: pests control and pesticides exposure and toxicity assessment**. London: IntechOpen, 2011. chap. 15, p. 297-332.

TELLEZ-PLAZA, M. *et al.* Cadmium exposure and all-cause and cardiovascular mortality in the U.S. general population. **Environmental Health Perspectives**, v. 120, n. 7, p. 1017-1022, 2012.

THOMAS, R. **Practical guide to ICP-MS: a tutorial for beginners**. [S. l.]: CRC Press, 2013.

TRAN, N. Q. V.; MIYAKE, K. Neurodevelopmental disorders and environmental toxicants: Epigenetics as an underlying mechanism. **International Journal of Genomics**, p. 1-23, 2017.

TRNOVEC, T. *et al.* Exposure to polychlorinated biphenyls and hearing impairment in children. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 25, n. 2, p. 183-187, 2008.

UNLU, I. *et al.* A comparison of the effects of solvent and noise exposure on hearing, together and separately. **Noise Health**, v. 16, n. 73, p. 410-415, 2014.

VARELA, A. R. *et al.* Fetal, neonatal, and post-neonatal mortality in the 2015 Pelotas (Brazil) birth cohort and associated factors. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, n. 7, p. e00072918, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00072918>.

VASCONCELLOS, A. P. *et al.* Societal-level risk factors associated with pediatric hearing loss: a systematic review. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, v. 151, n. 1, p. 29-41, 2014. DOI: 10.1177/0194599814526561.

VENTURA, L. M. P.; COSTA FILHO, O. A.; ALVARENGA, K. F. Maturação do sistema auditivo central em crianças ouvintes normais. **Pró-Fono Revista de Atualização Científica**, v. 21, n. 2, p. 101-106, jun. 2009.

VRIJHEID, M. *et al.* Environmental pollutants and child health: a review of recent concerns. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 219, n. 4-5, p. 331-342, July 2016.

VYSKOCIL, A. *et al.* A weight of evidence approach for the assessment of the ototoxic potential of industrial chemicals. **Toxicology and Industrial Health**, v. 28, n. 9, p. 796-819, 2012.

VYSKOCIL, A. *et al.* Ethyl benzene should be considered ototoxic at occupationally relevant exposure concentrations. **Toxicology and Industrial Health**, v. 24, n. 4, p. 241-246, 2008.

WALLIN, M. *et al.* Low-level cadmium exposure is associated with decreased bone mineral density and increased risk of incident fractures in elderly men: the MrOSSweden study. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 31, n. 4, p. 732-741, 2016.

WANG, D. *et al.* Tubular and glomerular kidney effects in the Chinese general population with low environmental cadmium exposure. **Chemosphere**, v. 147, p. 3-8, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemical**: environmental Health Criteria n° 237. Geneva: WHO, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Library Cataloguing-in-Publication Data Childhood hearing loss**: strategies for prevention and care. [Geneva: WHO], 2016

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Neonatal and infant hearing screening**: current issues and guiding principles for action. Outcome of a WHO informal consultation held at WHO head-quarters. Geneva, Switzerland, 9-10 November, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Children's health and the environment**: a global perspective: a resource manual for the health sector. [Geneva: WHO], 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. 1 in 4 people projected to have hearing problems by 2050. **WHO News**, 2 Mar. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/02-03-2021-who-1-in-4-people-projected-to-have-hearing-problems-by-2050#>. YEO-MGqIpGE@gmail. Acesso em: 23 jul. 2021.

WU, E. W.; SCHAUMBERG, D. A.; PARK, S. K. Environmental cadmium and lead exposures and age-related macular degeneration in U.S. adults: the National Health and Nutrition Examination Survey 2005 to 2008. **Environmental Research**, v. 133, p. 178-184, 2014.

XU, L. *et al.* Hearing loss risk and DNA methylation signatures in preschool children following lead and cadmium exposure from an electronic waste recycling area. **Chemosphere**, v. 246, p. 125829, 2020.

ZEMEK, R.; SZYSZKOWICZ, M.; ROWE, B. H. Air pollution and emergency department visits for otitis media: A case-crossover study in Edmonton, Canada. **Environmental Health Perspectives**, v. 118, n. 11, p. 1631-1636, 2010.

ZHANG, M. *et al.* Ethylbenzene-induced hearing loss, neurobehavioral function, and neurotransmitter alterations in petrochemical workers. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 55, n. 9, p. 1001-1006, 2013.

ZHOU, T. *et al.* Developmental exposure to brominated diphenyl ethers results in thyroid hormone disruption. **Toxicological Sciences**, v. 66, n. 1, p. 105-116, 2002

ANEXOS

ANEXO A – QUESTIONÁRIO DO RECÉM-NASCIDO

MATERNIDADE ESCOLA DA UFRJ**Formulário do RN**

Nº DA
FAMÍLIA: _ _ _
- _
Nº

Informações gerais**Dados do recém-nascido**

Nome: _____

Prontuário da criança: _____

Nome da Mãe: _____

Prontuário da mãe: _____

Endereço de residência durante a gestação: _____

Bairro: _____

Passou algum período da gestação em outro endereço? Sim Não - Se sim, especificar o endereço e bairro: _____

Bairro: _____

Data do parto: ___/___/___ Sexo: Masculino Feminino Indeterminado

Idade gestacional (DUM): ___ semanas ___ dias

Idade gestacional (US) : ___ semanas ___ dias USG()1o.trim USG()2o.trim USG()3o.trim

Idade gestacional (CAPURRO): ___ semanas ___ dias IG (NEW BALLARD): ___ semanas ___ dias

Classificação quanto à idade gestacional: Pré-termo Termo Pós-termoCrescimento intrauterino foi considerado: Normal Anormal**Trabalho de parto e líquido amniótico:** gestação interrompida deliberadamente, por parto induzido ou cesárea, antes do início do trabalho de parto trabalho de parto anterior à rotura da bolsa amniótica trabalho de parto sucedeu a rotura da bolsa amniótica. Tempo de Bolsa rota (horas) : _____Líquido amniótico : Límpido Meconial Purulento Oligodramnia Adramnia Polidramnia Normodramnia Tipo de parto: Normal (Vaginal) Fórceps Cesáreo, indicação: _____Circular de cordão : Sim Não Placenta: peso _____Intercorrência perinatal? Sim Não – Se sim, qual: Hipóxico-iscêmico Hemorragia intracraniana Tocotraumatismo (especificar): hemorragia conjuntival ; lesões de pele; ferimentos cortocutâneos de partes moles; bossa serossanguínea; céfalo-hematoma; fratura de clavícula; parestesia braquial e facial Outros, especificar _____

Índice de Apgar:	1º min:	5º min:	10º min:
Reanimação na Sala de Parto: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim - bolsa e máscara () intubação <input type="checkbox"/> MCE <input type="checkbox"/> Drogas <input type="checkbox"/>			

Drogas usadas na sala de Parto: _____

UTI-Neonatal: Sim Não **Evolução:** alta hospitalar óbito. Data ___/___/___

Ocorreu óbito ? Sim Não - Se sim, classificar de acordo com um dos grupos de

Wigglesworth:

Grupo 1 – Malformação congênita (grave ou letal / potencialmente letal)

Grupo 2 – Morte fetal anteparto

Grupo 3 – Morte intraparto (‘asfíxia’, ‘anóxia’, sofrimento fetal agudo ou ‘trauma’)

Grupo 4-

Imaturidade/prematuridade

Grupo 5 – Infecção

Grupo 6 – Outras causas específicas de morte. Qual? _____

Grupo 7 – Causa externa. Qual? _____

Grupo 8 – Morte súbita

Grupo 9 – Não classificada

Exame físico ao nascer

Peso (g):	Estatura (cm):	Perímetro cefálico: _____, ____cm	Classificação: AIG <input type="checkbox"/> PIG <input type="checkbox"/> GIG <input type="checkbox"/>
------------------	-----------------------	---	--

D1 (12 a 24h de vida) : PC _____ (xx,x cm)

Presença de malformações: Sim Não - Se sim, especificar:

Aparelho cardiocirculatório Aparelho respiratório Aparelho digestivo

Aparelho osteomuscular Órgãos genitais Sistema nervoso central

Descreva a malformação encontrada: _____

Houve outros achados clínicos? Sim Não

Se sim, especificar: _____

Distúrbios infecciosos : Sim Não - Registrar sorologias maternas em observações

Sepsis neonatal Meningite Outros _____

TORCH . Especificar : _____ Hepatite B (

Hbs Ag _____) Rubéola (IgM: _____ IgG: _____) CMV (IgM: _____ IgG: _____)

HIV (anti HIV: _____) Toxoplasmose (IgM: _____ IgG: _____) Parvovírus B19

(IgM: _____ IgG: _____)

Sífilis: VDRL (Sangue): _____ VDRL (LCR) _____ FTAAbs _____

RX ossos longos: _____ Zika (_____) Dengue (_____)

Chikungunya (_____)

Distúrbios hematológicos : Sim Não Icterícia - valor máximo da BT _____ Anemia - valor mínimo da hemoglobina_____ Incompatibilidade ABO Incompatibilidade Rh Leucopenia Exsanguineotransusão Policitemia

Plaquetopenia

 Outros _____**Distúrbios endócrinometabólicos :** Sim Não Hipoglicemia neonatal Erro inato do metabolismo Hipotireoidismo congênito Hiperglicemia neonatal Distúrbio eletrolítico. Especificar: _____ Outros _____**Distúrbios respiratórios:** Sim Não Taquipneia transitória Doença de membrana hialina Displasia broncopulmonar Síndrome de aspiração meconial Pneumonia Hipertensão pulmonar (HPPRN) Pneumotórax Hemorragia pulmonar Ventilação mecânica invasiva Ventilação mecânica não-invasiva

ANEXO B – ANAMNESE PARA TRIAGEM AUDITIVA NEONATAL

I - Identificação

Nome da Mãe: _____ Prontuário: _____
 Idade da Mãe: _____ anos Filhos (idade e gênero ♀ ♂) _____
 Nome do RN: _____ Data e hora de nascimento: ____/____/____
 _____h____min
 Data do exame: ____/____/____ _____h____min
 Contatos: _____

II - Informações do Lactente:

Idade Gestacional: _____ sem _____ dias **Peso ao nascer:** _____ gramas **Parto:** Normal () Cesárea ()
Apgar: 1º (0-4) _____ 5º (0-6) _____ **Incubadora:** Sim () Não () **Período (>7d)** _____ horas
Uso de álcool na gestação? Sim () Não () **Uso de drogas na gestação?** Sim () Não ()
UTI: Sim () Não () Período _____ horas **Ventilação mecânica:** Sim () Não () Período _____ horas
 Presença de sinais associados a síndromes: Sim () Não () Quais? _____
 Infecções congênitas: Sim () Não () Qual? _____
 História familiar de Perda auditiva na infância: Sim () Não () Grau de parentesco: _____
 Icterícia com transfusão sanguínea: Sim () Não ()
 Anomalias craniofaciais: Sim () Não () Se positivo, quais? _____
 Infecções relacionadas à perda auditiva: Sim () Não () Quais? _____
 Medicamentos ototóxicos? Sim () Não () Qual? _____ Período: _____

III - Reflexo Cócleo Palpebral (RCP) Agogô (campânula grande) Sim () Não ()**IV - Emissão Otoacústica**

EOAT - OD: S/R 1k _____ 1.5k _____ 2k _____ 3k _____ 4k _____ dB Geral: _____
 dBNPS
 passou () falhou ()
OE: S/R 1k _____ 1.5k _____ 2k _____ 3k _____ 4k _____ dB Geral: _____
 dBNPS
 passou () falhou ()
EOAPD - OD: S/R 2k _____ 3k _____ 4k _____ 6k _____ dBNPS
 passou () falhou ()
OE: S/R 2k _____ 3k _____ 4k _____ 6K _____ dBNPS
 passou () falhou ()