



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

MOARA KAROLINE SILVEIRA MALHEIROS

EMISSIONES OTOACÚSTICAS EVOCADAS TRANSIENTES E COMPORTAMENTO
AUDITIVO EM CRIANÇAS COM EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL A METAIS EM UMA
COORTE DA CIDADE DO RIO DE JANEIRO, BRASIL

Rio de Janeiro

2024

MOARA KAROLINE SILVEIRA MALHEIROS

EMISSÕES OTOACÚSTICAS EVOCADAS TRANSIENTES E COMPORTAMENTO
AUDITIVO EM CRIANÇAS COM EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL A METAIS EM UMA
COORTE DA CIDADE DO RIO DE JANEIRO, BRASIL

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

Orientador: Prof. Dr. Volney de Magalhães Câmara

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

Rio de Janeiro

2024

M249 Malheiros, Moara Karoline Silveira.

Emissões otoacústicas evocadas transientes e comportamento auditivo em crianças com exposição pré-natal a metais em uma coorte da cidade do Rio de Janeiro, Brasil / Moara Karoline Silveira Malheiros. – Rio de Janeiro, 2024.

144 f.: il.; 30 cm.

Orientador: Volney de Magalhães Câmara.

Coorientadora: Maria Isabel Kós Pinheiro de Andrade.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2024.

Referências: f. 118-132.

1. Audição. 2. Crianças. 3. Exposição ambiental. 4. Metais. 5. Sangue do cordão umbilical. I. Câmara, Volney de Magalhães. 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

MOARA KAROLINE SILVEIRA MALHEIROS

EMISSÕES OTOACÚSTICAS EVOCADAS TRANSIENTES E COMPORTAMENTO
AUDITIVO EM CRIANÇAS COM EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL A METAIS EM UMA
COORTE DA CIDADE DO RIO DE JANEIRO, BRASIL

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

Aprovada em: 16 de maio de 2024.

Prof. Dr. Volney de Magalhães Câmara
UFRJ/IESC

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

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

Prof.^a Dr.^a Silvana Maria Monte Coelho Frota
UFRJ/CCS

Prof.^a Dr.^a Aline de Souza Espindola Santos
UFRJ/IESC

Prof.^a Dr.^a Ana Paula Natividade de Oliveira
UFRJ/IESC

AGRADECIMENTOS

Agradecer não é uma missão simples, não pela ação em si, mas pelo receio de não mencionar pessoas que de alguma forma, com atos ou palavras, intencionais ou não, me inspiraram nesta caminhada que se iniciou muito antes de eu saber o seu destino.

Agradeço a Deus por me proporcionar esta vida com saúde, apoio familiar e privilégios que me deram base para diversas conquistas ao longo da jornada.

Aos meus pais, Catarina e Tulio, pela força mesmo diante das adversidades. Agradeço por sempre acreditarem em mim, por nunca terem medido esforços para investir na educação de quatro filhos, por renunciarem os próprios sonhos e confortos para que pudéssemos ter um ensino de qualidade, por me incentivarem a ler e por reforçarem em mim diversas qualidades, como dedicação e persistência.

Aos meus familiares, especialmente minhas avós (*in memoriam*) e meus tios, por sempre apoiarem meus estudos. Esse suporte me fez perceber, desde muito nova, a valorizar o conhecimento. Se tantas pessoas mais experientes e que me amavam se esforçavam e contribuía para que eu pudesse continuar estudando, isso deveria ser muito importante e eu precisava dar valor.

À minha irmã Mohana, que veio comigo para esta cidade maravilhosa, o seu suporte, amor e coragem fazem toda diferença na minha vida. À minha irmã Mayris, pelos ensinamentos do esporte, sobre a importância da atividade física e de uma alimentação saudável, e por me inspirar com sua sensibilidade, garra e persistência. Ao meu irmão Marco Túlio, pela genialidade e praticidade em solucionar de forma simples, problemas os quais julguei como muito complexo.

Aos meus orientadores, professores Maria Isabel Kós (Bila) e Volney Câmara, vocês são presentes de Deus! À Bila dedico infinitos agradecimentos, pois foi através do seu apoio que pude trilhar minha jornada na especialidade de Audiologia, e junto com o Franzé, foram minhas inspirações e verdadeiros pais do saber. Ao Volney, por toda calma, inspiração, humildade e sabedoria, por confiar em mim como orientanda e por estar presente sempre que precisei, me respondendo em milésimos de segundos.

À banca pelas contribuições na qualificação desta tese e por aceitarem avaliá-la em sua versão final. À Prof^{ra}. Carmen Fróes, seu estilo de vida acadêmico me inspira, sua genialidade, liderança e expertise em ensinar e fazer pesquisa é a força motriz do projeto PIPA, que irradia para todos os pesquisadores. À Prof^{ra}. Silvana Frota, por ser inspiração e referência na área, autora de um dos capítulos do tratado de audiologia, o qual uso muito na minha vida

acadêmica, inclusive na construção desta tese, tive literalmente a sorte de ser presenteada ainda na graduação por essa “bíblia” da audiologia, após ter me tirado em um amigo oculto. Quero que saiba que isso foi muito importante para minha trajetória na área.

À professora Aline Espindola, expresso minha gratidão. Sua dedicação, inteligência, motivação e alegria ao transmitir conhecimento são inspiradoras. Além disso, gostaria de reconhecer a contribuição valiosa, junto com a professora Angélica, na disciplina de Práticas Didáticas, enriquecendo meu processo de aprendizado durante o Doutorado, sobretudo com a habilidade em formular e ministrar aulas. À Prof^a. Dr^a Ana Natividade por também me inspirar em diversos aspectos dentro do projeto PIPA, principalmente na pesquisa em campo. Sua maneira tranquila, organizada e segura na condução das avaliações do seguimento foi uma valiosa referência para realização desta pesquisa. Ao Prof. Dr. Felipe Felix por nos inspirar constantemente pelo profissionalismo, competência e compromisso com a divulgação do conhecimento científico na área de Otorrinolaringologia/Audiologia.

Aos meus colegas de pesquisa do PIPA e aos participantes (crianças e familiares). Vocês são incríveis e indispensáveis para a realização desta pesquisa.

Às minhas parceiras da Fonoaudiologia, especialmente a Thamires, Flávia, Camila e Carol. Vocês foram essenciais para a construção desta linha de pesquisa associada ao projeto PIPA. À minha amiga Thamires meus agradecimentos também pela parceria durante o processo de coleta, sempre bem-humorada e disposta a ajudar da melhor forma possível.

À toda equipe da Maternidade Escola, profissionais da saúde, administradores, faxineiros, seguranças, porteiros e, especialmente, a equipe de Fonoaudiologia (Professoras Cristiane Fregonesi, Silvana Frota e Suzana Mendes), por não medirem esforços para nos apoiar na realização desta pesquisa.

Às minhas colegas de trabalho da Marinha do Brasil, à cabo Yasmim pelo seu jeito leve e prático de levar a vida, à comandante Karynne pelo apoio como chefe e quase uma mãe, por compreender todo este processo de estudo e me apoiar desde o início. À tenente Taise, minha grande amiga/irmã, só nós sabemos como foi importante nossa união nessa fase de nossas vidas, aprendi muito com a sua sabedoria, inteligência e experiências.

Às minhas amigas e parceiras de vida, Thamara e Lais, por fortalecerem ainda mais o meu amor pela Audiologia e por compartilharem o mesmo sonho. Vocês são minhas “*master mind*”.

Aos meus diferentes grupos de amigos, “Turma HCM”, “Diretoria” e “Dias de Sol”, constituídos por pessoas incríveis, que compreenderam minha ausência e me apoiaram, deixando essa trajetória mais alegre.

Aos bibliotecários, secretários e toda a equipe envolvida na pós-graduação do IESC, em especial, ao Prof. Roberto Unger, que me pegou pela mão no início deste processo, suas reuniões me deram motivação, senso de organização e propósito. À professora Giseli, pela paciência e por me direcionar de forma clara na realização da análise estatística dos dados.

E a todos que não mencionei, mas que foram peças fundamentais para que eu pudesse fazer escolhas que me trouxeram exatamente neste momento de agora.

Esta é a minha tese de Doutorado, singular em sua autoria, mas a conquista é pluralmente nossa. Quero expressar meus sinceros agradecimentos a todos vocês. Muito obrigada, de todo o coração.

“As mais impressionantes façanhas humanas são, na realidade, o agregado de inumeráveis elementos isolados e cada um dos quais, em certo sentido, nada tem de extraordinário”.

Daniel Chambliss

(Conclusão do artigo “A trivialidade da excelência” publicado em 1989).

RESUMO

MALHEIROS, Moara Karoline Silveira. **Emissões otoacústicas evocadas transientes e comportamento auditivo em crianças com exposição pré-natal a metais em uma coorte da cidade do Rio de Janeiro, Brasil.** Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Introdução: A exposição a metais como arsênio (As), chumbo (Pb) e mercúrio (Hg) é uma preocupação significativa de saúde pública devido à sua ampla presença no ambiente e seus efeitos adversos na saúde. As principais vias de exposição humana incluem alimentos, água e ar, além da possibilidade de exposição intrauterina devido à permeabilidade da placenta. Mesmo níveis baixos de exposição durante a gravidez podem ser tóxicos, afetando a saúde infantil. Estudos sugerem que esses metais também podem danificar o sistema auditivo. **Objetivo:** Investigar a associação entre a exposição pré-natal aos metais As, Pb e Hg e alterações nas emissões otoacústicas evocadas transientes (EOAET) e no comportamento auditivo de crianças participantes da coorte prospectiva de nascimento, Projeto Infância e Poluentes Ambientais (PIPA). **Métodos:** Este estudo transversal avaliou crianças de 6 a 24 meses. As avaliações auditivas incluíram EOAET, LittleEars® Questionário Auditivo (LEAQ), Reconhecimento de Comandos Verbais, Sons do Ling e Instrumentos Musicais. Os dados foram analisados usando o teste Qui-quadrado de Pearson e Regressão Logística Binária ajustada para potenciais confundidores. **Resultados:** Os resultados foram apresentados em dois artigos. O primeiro artigo mostrou que a chance de alteração no comportamento auditivo foi cerca de 2,38 vezes maior no grupo com maior exposição pré-natal ao As em comparação ao grupo menos exposto (OR = 2,377; IC 95% = 1,193 - 4,736; p = 0,014). O segundo artigo indicou que a chance de alteração na frequência de 3kHz à direita foi cerca de 8,6 vezes maior no grupo mais exposto ao As (OR = 8,607; IC 95% = 1,353 - 54,747; p = 0,023). Não foram encontradas diferenças significativas consistentes para a exposição a Pb e Hg. **Conclusão:** O estudo observou uma associação positiva significativa entre a exposição pré-natal a baixas doses de As e alterações na frequência de 3kHz na orelha direita, avaliada por EOAET, e no comportamento auditivo, avaliado pelo LEAQ.

Palavras-chave: audição; crianças; exposição ambiental; metais; arsênio; chumbo; mercúrio; sangue do cordão umbilical.

ABSTRACT

MALHEIROS, Moara Karoline Silveira. **Transient evoked otoacoustic emissions and auditory behavior in children with prenatal exposure to metals in a cohort from the city of Rio de Janeiro, Brazil.** Thesis (Doctorate in Public Health) – Institute of Collective Health Studies, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Introduction: Exposure to metals such as arsenic (As), lead (Pb), and mercury (Hg) is a significant public health concern due to their widespread presence in the environment and adverse health effects. The main routes of human exposure include food, water, and air, as well as potential intrauterine exposure due to placental permeability. Even low levels of exposure during pregnancy can be toxic, affecting infant health. Studies suggest that these metals can also damage the auditory system. **Objective:** To investigate the association between prenatal exposure to metals (As, Pb, and Hg) and alterations in transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) and auditory behavior in children participating in the prospective birth cohort, Childhood and Environmental Pollutants Project (PIPA). **Methods:** This cross-sectional study evaluated children aged 6 to 24 months. Auditory assessments included TEOAE, LittlEars® Auditory Questionnaire (LEAQ), Recognition of Verbal Commands, Ling Sounds, and Musical Instruments. Data were analyzed using Pearson's Chi-square test and Binary Logistic Regression adjusted for potential confounders. **Results:** The results were presented in two articles. The first article showed that the chance of altered auditory behavior was about 2.38 times higher in the group with higher prenatal exposure to As compared to the less exposed group (OR = 2.377; 95% CI = 1.193 - 4.736; p = 0.014). The second article indicated that the chance of alteration in the 3kHz frequency in the right ear was about 8.6 times higher in the more exposed group to As (OR = 8.607; 95% CI = 1.353 - 54.747; p = 0.023). No consistent significant differences were found for Pb and Hg exposure. **Conclusion:** The study observed a significant positive association between prenatal exposure to low doses of As and alterations in the 3kHz frequency in the right ear, assessed by TEOAE, and in altered auditory behavior, assessed by LEAQ.

Keywords: hearing; children; environmental exposure; metals; arsenic; lead; mercury; umbilical cord blood.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Origem e derivados das três camadas germinativas primárias	35
Figura 2 - Períodos críticos no desenvolvimento pré-natal humano	36
Figura 3 - Estrutura periférica da audição: orelhas externa, média e interna	43
Figura 4 - Estruturas da cóclea seccionada.....	46
Figura 5 - Transmissão do som através da orelha	50
Figura 6 - Fluxograma de constituição da população do estudo	68
Figura 7 - Etapas de acompanhamento do projeto PIPA e do presente estudo	69
Figura 8 - Registro das EOAET no equipamento ILO288	71
Figura 9 - Escala da curva normal do comportamento auditivo para o <i>LittleEars</i> ® Questionário Auditivo padronizada para as crianças com audição normal	73
Figura 10 - Instrumentos musicais utilizados na pesquisa	74

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Períodos de formação das estruturas da orelha	40
Quadro 2 - Indicadores de risco para deficiência auditiva	58
Quadro 3 - Modelo de parte do questionário <i>LittleEars</i> ® e exemplos sugeridos para compreensão das perguntas	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores esperados e valores mínimos padronizados do comportamento auditivo para o <i>LittleEars</i> ® Questionário Auditivo	73
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AI	Córtex auditivo primário
AII	Córtex auditivo secundário
AIII	Córtex auditivo terciário
As	Arsênio
CA	Córtex Auditivo
CCE	Células ciliadas externas
CCI	Células ciliadas internas
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CESTEH	Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana
CGM	Corpo geniculado medial
CI	Colículo inferior
COMUSA	Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva
COS	Complexo olivar superior
dB	Decibel
dL	Decilitro
EOA	Emissões otoacústicas
EOAET	Emissões otoacústicas evocadas transientes
EOAPD	Emissões otoacústicas evocadas produto de distorção
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
FM	Faculdade de Medicina
FR	Formação reticular
g	Gramma
Hg	Mercúrio
Hz	Hertz
ICP-MS	Espectrometria de Massa por Plasma Indutivamente Acoplado
IESC	Instituto de Estudos em Saúde Coletiva
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
IRDA	Indicadores de risco para deficiência auditiva
k+	Potássio
kHz	Quilohertz
L	Litro

LEAQ	LittleEars® Questionário Auditivo
LL	Lemnisco lateral
LOD	Limites de Detecção
LOQ	Limites de Quantificação
ME	Maternidade Escola
Na+	Sódio
NC	Núcleo coclear
NCD	Núcleo coclear dorsal
NCV	Núcleo coclear ventral
NCVA	Núcleo coclear ventral anterior
NCVP	Núcleo coclear ventral posterior
NPS	Nível de pressão sonora
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAC	Processamento Auditivo Central
Pb	Chumbo
PEATE	Potencial evocado auditivo de tronco encefálico
PIPA	Projeto Infância e Poluentes Ambientais
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
ppm	Partes por milhão
QI	Quociente de Inteligência
S/N	Sinal/Ruído
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSW	Staggered Spondaic Word
TAN	Triagem Auditiva Neonatal
TANU	Triagem Auditiva Neonatal Universal
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TPAC	Transtorno do processamento auditivo central
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
µg	Micrograma

SUMÁRIO

NOTA INTRODUTÓRIA	16
1 INTRODUÇÃO	17
2 REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1 EXPOSIÇÃO AMBIENTAL A METAIS E EFEITOS À SAÚDE INFANTIL	19
2.1.1 Exposição ao arsênio e saúde auditiva infantil	22
2.1.2 Exposição ao chumbo e saúde auditiva infantil	26
2.1.3 Exposição ao mercúrio e saúde auditiva infantil	29
2.2 O SISTEMA AUDITIVO.....	33
2.2.1 Embriologia do Sistema auditivo	33
2.2.2 Anatomofisiologia do Sistema Auditivo	42
2.2.3 Alterações auditivas na infância	56
2.2.4 Avaliação audiológica na primeira infância	60
2.2.4.1 <i>Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes (EOAET)</i>	61
2.2.4.2 <i>LittleEars® Questionário Auditivo (LEAQ)</i>	62
2.2.4.3 <i>Avaliação do comportamento auditivo com Instrumentos Musicais, Sons do Ling e Reconhecimento de Comandos Verbais</i>	63
3 OBJETIVOS	66
3.1 OBJETIVO GERAL.....	66
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	66
4 METODOLOGIA	67
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	67
4.2 LOCAL DO ESTUDO	67
4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	67
4.4 ASPECTOS ÉTICOS	68
4.5 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO	68
4.5.1 Fontes de informação	69
4.5.2 Determinação dos níveis dos metais arsênio, chumbo e mercúrio no sangue do cordão umbilical	70
4.5.3 Procedimentos audiológicos da pesquisa	70
4.5.3.1 <i>Realização das Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes (EOAET)</i>	71
4.5.3.2 <i>Aplicação do LittleEars® Questionário Auditivo (LEAQ)</i>	72

4.5.3.3 Avaliação do comportamento auditivo com Instrumentos Musicais, Sons do Ling e Reconhecimento de Comandos Verbais	74
4.6 ANÁLISE DE DADOS	76
5 RESULTADOS	77
5.1 ARTIGO I - AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO AUDITIVO EM CRIANÇAS COM EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO ARSÊNIO, PERTENCENTES A UMA COORTE DA CIDADE DO RIO DE JANEIRO – BRASIL	78
5.2 ARTIGO II - AVALIAÇÃO DAS EMISSÕES OTOACÚSTICAS EVOCADAS TRANSIENTES EM CRIANÇAS COM EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL A METAIS, PERTENCENTES A UMA COORTE DA CIDADE DO RIO DE JANEIRO – BRASIL ...	101
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	117
REFERÊNCIAS	118
APÊNDICES	133
APÊNDICE B – TCLE (TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO) ...	137
APÊNDICE C - ANAMNESE CLÍNICA	142
ANEXO	143
ANEXO A - <i>LITTLEARS</i> ® QUESTIONÁRIO AUDITIVO (LEAQ)	144

NOTA INTRODUTÓRIA

O presente estudo faz parte de uma pesquisa associada ao Projeto Infância e Poluentes Ambientais (PIPA). O projeto PIPA (Asmus *et al.*, 2020), liderado pela pesquisadora Carmen Ildes Rodrigues Fróes Asmus e colaboradores, é uma iniciativa multidisciplinar realizada na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Faculdade de Medicina/Instituto de Estudos em Saúde Coletiva/Maternidade Escola (FM/IESC/ME) em colaboração com a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) - Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana/Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (CESTEH/INCQS). Trata-se de um projeto de coorte prospectiva cujo objetivo é investigar os efeitos dos poluentes ambientais no desenvolvimento infantil, desde a gestação até os 4 anos de idade. Durante o período de gestação e no momento do nascimento, o PIPA coletou informações sociodemográficas, de saúde e amostras biológicas das mães. Na fase atual da coorte, o projeto realiza a coleta de amostras biológicas da criança e o monitoramento clínico da população estudada, analisando parâmetros como crescimento pômdero-estatural, ocorrências clínicas e desenvolvimento neurológico, motor, emocional e cognitivo.

Entre setembro de 2017 e julho de 2018, foi conduzido um estudo piloto como preparação para realização da coorte mencionada. Esta fase preliminar avaliou crianças nascidas na Maternidade Escola da UFRJ, durante esse período, com monitoramento clínico e coleta de amostras biológicas nos primeiros 6 meses de vida. Sob a orientação das Professoras Doutoras Carmen Fróes e Maria Isabel Kós, a discente Thamires Marinatti defendeu uma dissertação de mestrado intitulada “A influência dos metais no sistema auditivo periférico de recém-nascidos”, na qual foi observada uma associação positiva entre exposição a metais e alterações no sistema auditivo periférico dessa população, avaliado por meio da triagem auditiva neonatal. Considerando os potenciais impactos das alterações auditivas na aquisição da fala e no desenvolvimento da linguagem, torna-se evidente a necessidade de continuar investigando essa temática.

1 INTRODUÇÃO

Alterações auditivas na primeira infância podem trazer impactos significativos no desenvolvimento de fala e linguagem. Isso se dá porque a integridade e o funcionamento adequado de todo o sistema da audição são fundamentais para a aquisição das habilidades auditivas que ocorrerá através do processamento das informações ao longo das vias auditivas centrais (Boscariol *et al.*, 2011; Sobreira *et al.*, 2015; Gouveia *et al.*, 2020). De acordo com o relatório da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2021), estima-se que aproximadamente 34 milhões de crianças no mundo tenham perda auditiva incapacitante. Sabe-se que, a identificação precoce das alterações auditivas na infância possibilita maiores oportunidades de intervenção ainda no período crítico de maturação e plasticidade funcional do Sistema Nervoso Central (SNC), permitindo um prognóstico mais favorável em relação ao desenvolvimento global da criança (Leal; Ramos; Caldas Neto, 2019). Com esse reconhecimento, os exames auditivos têm sido implementados no nascimento através dos programas de triagem auditiva neonatal (TAN) (Nelson; Bougatsos; Nygren, 2008). Contudo, a definição da causa subjacente para orientar o tratamento e o aconselhamento continua a ser um desafio.

Em adição, várias substâncias tóxicas têm sido documentadas como possíveis causas para alterações auditivas, incluindo antibióticos ototóxicos, diuréticos, quimioterápicos e tabaco (Eyken; Camp; Laer, 2007; Fetoni *et al.*, 2011). Estudos também apontam para associação entre a exposição a metais e o desenvolvimento de alterações auditivas (Choi *et al.*, 2012; Vasconcellos *et al.*, 2014; Park, 2015; Choi; Park, 2017; Kang *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2020). Assim, problematiza-se que cerca de 40% das etiologias de perda auditiva infantil são atribuídas a causas idiopáticas, isto é, sem a definição do que ocasionou a deficiência auditiva (Marazita *et al.*, 1993; Morton; Nance, 2006). Não seria a exposição a metais responsável por uma parcela desse percentual?

Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2010), a exposição a metais é considerada, dentre os produtos químicos ambientais, um dos mais importantes problemas de saúde pública, devido a sua distribuição ambiental e aos seus efeitos adversos à saúde. Esses metais exibem a capacidade de permanecer no ambiente por longos períodos, podendo propiciar à exposição gradual e prolongada da população (Zhou *et al.*, 2018). Destaca-se os alimentos, a água e a poluição do ar como as principais vias de exposição a metais (Gundacker, Hengstschläger, 2012). A permeabilidade da placenta a esses metais leva a exposição intrauterina (Freire *et al.*, 2018). Essa exposição no período fetal é preocupante por

ser um momento de formação e desenvolvimento de órgãos e sistemas do corpo. Neste estudo serão destacados os metais arsênio (As), chumbo (Pb) e mercúrio (Hg), com ênfase nos possíveis efeitos sobre o sistema auditivo de crianças expostas no período pré-natal. Esse sistema inicia sua formação nas primeiras semanas gestacionais e o seu funcionamento a partir da 22ª semana, torna o indivíduo, desde o período pré-natal, susceptível a alterações na audição por exposição ambiental. Estudos com a população adulta e em animais revelaram que metais, sobretudo em altas doses, podem causar alterações no sistema auditivo, aumentando o estresse oxidativo e suprimindo os sistemas de proteção antioxidante (Shi; Shi; Liu, 2004; Hoshino *et al.*, 2012). Além disso, há pesquisas sobre possíveis danos nas vias auditivas centrais (Murata *et al.*, 1999; Garcia-Chavez *et al.*, 2006; Dutra; Monteiro; Câmara, 2010). Apesar desses achados, o real impacto da exposição a metais no período pré-natal ainda é pouco explorado na literatura científica. Assim, por serem mais susceptíveis, questiona-se se doses consideradas baixas, seriam suficientes para proporcionar algum tipo de alteração auditiva em crianças expostas no período pré-natal.

Em síntese, a exposição pré-natal a metais pode afetar a saúde das crianças. Diante das evidências de alterações causadas por essas substâncias no sistema auditivo, é importante considerar o uso de diferentes instrumentos de avaliação audiológica para melhor compreender e monitorar a audição dessas crianças. Esta tese avaliou tanto do ponto de vista fisiológico, utilizando as Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes (EOAET), quanto comportamental com instrumentos musicais, Sons do Ling e Reconhecimento de Comandos Verbais, além da observação parental do comportamento da criança frente aos estímulos sonoros através do *LittleEars*® Questionário Auditivo (LEAQ). A partir dessas avaliações audiológicas, foi investigada uma possível associação com a exposição pré-natal a baixas doses aos metais (As, Pb e Hg) em crianças participantes da coorte PIPA.

Os achados foram sistematizados e delineados por meio de dois artigos intitulados “Avaliação do comportamento auditivo em crianças com exposição pré-natal ao arsênio, pertencentes a uma coorte da cidade do Rio de Janeiro – Brasil” e “Avaliação das emissões otoacústicas evocadas transientes em crianças com exposição pré-natal a metais, pertencentes a uma coorte da cidade do Rio de Janeiro – Brasil.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A exposição ambiental a metais pode trazer impactos na saúde infantil, especialmente quando essa exposição ocorre a partir do desenvolvimento do sistema auditivo no período gestacional até a primeira infância, período que abrange os seis primeiros anos completos de vida. Neste estudo, serão destacados os metais As, Pb e Hg, com ênfase nos possíveis efeitos sobre o sistema auditivo. Para uma compreensão mais aprofundada da temática em questão, é necessário abordar a embriologia e a anatomofisiologia do sistema auditivo. O conhecimento do desenvolvimento embrionário e fetal é fundamental para compreender os períodos de formação e maturação dos órgãos e sistemas do corpo humano, incluindo o sistema auditivo, e para identificar as fases de maior susceptibilidade à ação nociva da exposição ambiental. Além disso, a compreensão da anatomofisiologia do sistema auditivo contribui para a discussão dos mecanismos fisiopatológicos relacionados à exposição. Justifica-se a relevância de estudos nessa temática devido às possíveis alterações auditivas na infância e seus impactos no desenvolvimento da fala e da linguagem.

Para discorrer sobre a exposição ambiental aos metais e seus efeitos no sistema auditivo, esse grupo de pesquisa realizou revisão da literatura disponível. As buscas foram feitas nas bases Embase, Scopus, Pubmed, Portal BVS e ScienceDirect. Foram incluídos estudos que examinaram crianças expostas ao mercúrio, chumbo e/ou arsênio através de avaliação do sistema auditivo. Foram excluídos estudos secundários e experimentais. Não houve restrição de idioma ou ano de publicação. A análise dos dados foi realizada por três pesquisadores de forma independente. A qualidade metodológica dos estudos transversais selecionados foi analisada utilizando o instrumento Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies. Na ausência de consenso na inclusão, o estudo foi avaliado por um quarto pesquisador. Os resultados foram organizados em trabalhos de conclusão de curso de alunos da graduação de Fonoaudiologia e serviram como base para a escrita do referencial teórico desta tese.

2.1 EXPOSIÇÃO AMBIENTAL A METAIS E EFEITOS À SAÚDE INFANTIL

O avanço dos processos de produção em escala global pode ampliar a probabilidade de exposição da população a substâncias tóxicas em diversos graus. Essa exposição pode acontecer em todas as etapas do processo produtivo, desde a extração da matéria prima até o

consumo final pelos indivíduos (Froes-Asmus *et al.*, 2021). No cenário brasileiro, o processo de desenvolvimento industrial foi acelerado e desordenado, com migração de pessoas para grandes áreas metropolitanas, contribuindo com aglomerações urbanas nas proximidades das áreas industriais (Freitas *et al.*, 2002). Atualmente, a população brasileira está exposta a riscos ambientais não apenas em suas residências, mas também na comunidade. Em muitas circunstâncias, aqueles expostos pertencem a grupos de baixa renda, com acesso limitado aos serviços de saneamento básico e água potável. Para essas populações, a exposição a poluentes de qualquer natureza pode resultar em fatores de risco adicionais, aumenta sua vulnerabilidade (Froes-Asmus *et al.*, 2021).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2010), a exposição a metais como As, Pb e Hg é considerada, dentre os produtos químicos ambientais, um dos mais importantes problemas de saúde pública, devido a sua distribuição ambiental e aos seus efeitos adversos à saúde. Esses metais exibem a capacidade de permanecer no ambiente por longos períodos, podendo propiciar à exposição gradual e prolongada da população, que podem não resultar em efeitos adversos imediatos à saúde, mas, em vez disso, em efeitos de longo prazo (Zhou *et al.*, 2018). Destaca-se os alimentos, a água e a poluição do ar como as principais vias de exposição aos metais (Gundacker; Hengstschläger *et al.*, 2012). A água e o solo contaminados podem levar à contaminação dos alimentos, enquanto outras fontes também são apontadas, como bebidas alcoólicas, cosméticos, brinquedos, fitoterápicos e outros, dependendo das circunstâncias de trabalho, moradia e consumo de cada um (Capitani; Paoliello; Almeida, 2009). A permeabilidade da placenta a esses metais leva a exposição intrauterina (Freire *et al.*, 2018). Essa transferência ocorre em quantidades diferentes e é maior no caso do Hg, cuja concentração no sangue do cordão umbilical pode atingir até o dobro dos valores em relação ao sangue materno, o que pode indicar transporte ativo desse metal para o feto (Gundacker; Hengstschläger *et al.*, 2012).

Os potenciais impactos da exposição a poluentes ambientais, como metais, individualmente ou combinados, na saúde humana parecem ser modulados pelo período de exposição e pelas interações entre fatores socioeconômicos e genéticos (Frank *et al.*, 2006). Muitos estudos em todo o mundo abordaram a exposição a poluentes ambientais durante a gravidez e seus efeitos potenciais no desenvolvimento fetal e na saúde infantil. Nesses estágios iniciais da vida, a exposição a níveis relativamente baixos já é considerada tóxica e pode levar a efeitos potenciais à saúde (Sanders; Claus Henn; Wright, 2015), como implicações no nascimento, prematuridade e baixo peso, além de implicações na infância e na idade adulta

(Yildirim *et al.*, 2019). O feto exposto pode sofrer alterações no seu desenvolvimento, pois esses compostos são capazes de atravessar a barreira placentária e interferir na formação fetal e crescimento (ATSDR, 2007; Sabra *et al.*, 2017). Alguns estudos têm apontado para efeitos desses metais no neurodesenvolvimento (Byung-Mi *et al.*, 2009; Wasserman *et al.*, 2011; Pan *et al.*, 2018), uma vez que As, Pb e Hg possuem não somente a capacidade de superar a barreira transplacentária, mas também a barreira hematoencefálica (Ruggieri *et al.*, 2017).

A forma como o agente tóxico irá atuar no organismo da criança distingue da do adulto devido a diferenças fisiológicas. O desenvolvimento do sistema nervoso ocorre predominantemente na vida fetal e durante a primeira infância. Nesse período acontecem processos de diferenciação cortical, migração neuronal, sinaptogênese e a mielinização, levando a uma maior suscetibilidade fetal à ação tóxica. Associado a isso, 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 (OMS, 2005; Mello-Da-Silva; Fruchtengarten, 2005; Golding *et al.*, 2009; Perlroth; Branco, 2017).

Outras relações são possíveis de estabelecer: 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. Em crianças, o volume respiratório é, em média, duas vezes superior do que o do adulto. Essa condição respiratória determina que a criança inale maior quantidade de ar e de eventuais poluentes atmosféricos existentes. A árvore brônquica encontra-se imatura e com menor quantidade de alvéolos, o que afeta a área absoluta da superfície alveolar. Por fim, destacam-se também os sistemas digestivo e excretor dos recém-nascidos, os quais são imaturos, não contendo todas as enzimas indispensáveis para metabolizar os agentes tóxicos, e eliminá-los, podendo gerar armazenamento ou aumentar o tempo de eliminação de substâncias ou seus metabólitos em situações de exposições continuadas ou crônicas, que poderão causar alterações na fase adulta. Crianças entre 1 e 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 esses agentes

(OMS, 2005; Mello-Da-Silva; Fruchtengarten, 2005; Golding *et al.*, 2009; Perloth; Branco, 2017).

Assim, destacam-se a susceptibilidade e a vulnerabilidade, durante o período gestacional até a primeira infância, para o desenvolvimento de alterações na saúde decorrentes da exposição a substâncias tóxicas. Nesse contexto, entende-se a susceptibilidade como a predisposição para ser afetado pela exposição ambiental, com base em características genéticas, imunológicas, idade, exposição prévia e outros fatores biológicos. Já a vulnerabilidade trata-se de um conceito mais amplo que inclui também fatores sociais, econômicos, ambientais e institucionais que aumentam a probabilidade daquele indivíduo ou grupo sofrerem efeitos adversos frente a exposição. Pesquisas estão progressivamente observando essa associação entre a exposição a poluentes ambientais e a ocorrência de problemas de saúde na infância ou no seu desenvolvimento posterior na fase adulta. Estudos também indicam uma possível associação positiva entre exposição a metais e alterações auditivas (Choi *et al.*, 2012; Vasconcellos *et al.*, 2014; Park, 2015; Choi, Park, 2017; Kang *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2020).

2.1.1 Exposição ao arsênio e saúde auditiva infantil

O arsênio (As) é um elemento de ocorrência natural amplamente distribuído na crosta terrestre e é classificado quimicamente como um metaloide, possuindo propriedades de metal e não metal. Entretanto, é comumente referido como um metal. O As é comumente encontrado no ambiente combinado com outros elementos como oxigênio, cloro e enxofre e nesse caso é chamado de As inorgânico. Já quando combinado com carbono e hidrogênio é conhecido como As orgânico (ATSDR, 2007). Neste estudo, será avaliada a forma inorgânica deste composto, sendo essa a tóxica para a saúde humana.

O As pode ser liberado para o meio ambiente a partir de fontes naturais, como solo soprado pelo vento e vulcões. Contudo, a liberação de fontes antropogênicas excede em muito as naturais, incluindo mineração e fundição de metais não ferrosos, aplicação de pesticidas, combustão de carvão, combustão de madeira e incineração de lixo. Atualmente é comumente utilizado como conservante de madeira para torná-la resistente ao apodrecimento e decomposição. Há também um uso expressivo de As em ligas e em baterias de chumbo-ácido para automóveis. Outro uso importante de compostos de As é em semicondutores e diodos emissores de luz. A liberação do As proveniente das fontes antropogênicas ocorre

principalmente para terra ou solo, na forma de pesticidas ou resíduos sólidos. No entanto, quantidades substanciais também são liberadas no ar e na água (ATSDR, 2007).

A exposição humana ao As poderá ocorrer principalmente através da alimentação, ingestão de água ou pela respiração. Um estudo realizado nas regiões sul e sudeste do Brasil verificou a presença de As em certos tipos de peixes consumidos pela população, em concentrações de até 23,5 mg/kg (Avigliano *et al.*, 2019). Outro estudo realizado na costa brasileira verificou concentrações de As variando de 42,5 a 238 mg/kg em diferentes espécies consumidas por humanos (Gao *et al.*, 2018). Além dos peixes, as aves também são uma importante fonte de As (ATSDR, 2007). Aves alimentadas com ração contendo As podem acumular metais em seu corpo. O arroz e o feijão também são uma notável fonte entre os alimentos que contêm As (Ciminelli *et al.*, 2017). Em síntese, a exposição ao As ocorre principalmente através do consumo de peixe, arroz e aves (ATSDR, 2007).

Assim como acontece com os adultos, a maioria das crianças é exposta ao As principalmente por meio da alimentação e da água. O As liberado no ambiente pode se depositar na água ou em superfícies do solo e permanecer indefinidamente. O As entra na água através da dissolução de rochas, minerais, minérios, efluentes industriais (incluindo resíduos de mineração) e deposição atmosférica (WHO, 2003). Nesse sentido, a exposição humano ao As pode ocorrer através da água de consumo contaminada, uso doméstico da mesma, irrigação de culturas alimentares, e durante o preparo de alimentos e bebidas. Além disso, atividades recreativas em água contaminada também podem contribuir para a exposição (ATSDR, 2007).

Os solos contaminados representam um perigo particular para as crianças, devido ao comportamento frequente de levar a mão e objetos a boca após brincar em estruturas que contém metais e outros contaminantes (Hamel; Buckley; Liroy, 1998; ATSDR, 2007). Desse modo, a exposição infantil também pode ocorrer pelo contato dérmico com o solo, ou inalando a poeira e depois engolindo-a. Contudo, como grande parte do As no solo está incorporado ou adsorvido às partículas do solo ou insolúvel, pode não estar em uma forma acessível para absorção pelo corpo. Lavar as mãos depois de brincar reduziria a exposição potencial de crianças ao As provenientes de estruturas com esse metal (Kwon *et al.*, 2004).

O As foi reconhecido como tóxico para o ser humano por muitos séculos, e os sintomas de intoxicação aguda e envenenamento são bem descritos. Crianças expostas a altos níveis de As apresentam sintomas semelhantes aos observados em adultos, incluindo efeitos respiratórios, cardiovasculares, dérmicos e neurológicos (Rosenberg, 1974; Zaldívar, 1974; Zaldívar; Guillier, 1977; Borgono; Venturino; Vicent, 1980; Foy *et al.*, 1992; Muzi *et al.*,

2001). Há evidências que sugerem que a exposição a longo prazo ao As inorgânico, em crianças, pode resultar em pontuações mais baixas no Quociente de Inteligência (QI). Contudo, ainda não se sabe exatamente se a absorção do As inorgânico no intestino difere entre adultos e crianças. Porém, existem algumas evidências de que a exposição ao As em início da vida (incluindo gestação e primeira infância) pode aumentar a mortalidade quando jovens adultos (ATSDR, 2007). Quando inalado ou ingerido pode afetar mulheres grávidas ou seu feto. Doses elevadas de As inorgânico também foram associadas a doenças em gestantes e podem ocasionar baixo peso ao nascer, malformações e até a morte fetal (ATSDR, 2007). O As pode atravessar a barreira placentária, e pesquisas observaram a presença desse metal em tecidos fetais e em leite materno (ATSDR, 2007).

O As inorgânico tem sido caracterizado como um tóxico para o desenvolvimento, em estudos com animais e humanos, e por atravessar a placenta se acumulam seletivamente no neuroepitélio do embrião animal em desenvolvimento (Hanlon; Ferm, 1977; Lindgren *et al.*, 1984). Estudos em animais também revelaram que várias malformações fetais ocorrerem após exposição embrionária ao As *in vitro*; defeitos do tubo neural são predominantes e consistentes. Uma série de estudos mostraram um aumento na incidência de tumores na prole de camundongos expostos ao As (Waalkes *et al.*, 2003, 2004a, 2004b; Waalkes; Ward; Diwan, 2004; Waalkes *et al.*, 2006a, 2006b). Em humanos, a exposição pré-natal aguda a altas doses de As inorgânico pode resultar em aborto espontâneo e morte neonatal precoce (Lugo; Cassady; Palmisano, 1969; Bolliger; Zijl; Louw, 1992). Embora vários estudos tenham relatado associações marginais entre a exposição humana prolongada a baixas doses de As e resultados reprodutivos adversos, incluindo aborto espontâneo, natimorto, deficiências e malformação congênita (Nordstrom; Beckman; Nordenson, 1978; Zierler *et al.*, 1988; Aschengrau; Zierler; Cohen, 1989; Hopenhayn-Rich *et al.*, 2000; Ahmad *et al.*, 2001; Chakraborti *et al.*, 2003; Yang *et al.*, 2003), nenhum desses estudos forneceu evidências relevantes para tais efeitos ou informações sobre possíveis relações dose-resposta.

Estudos em humanos e animais também indicam que o As tem um efeito deletério sobre o sistema auditivo (Anniko, 1976; Kesici, 2016), sendo o estresse oxidativo, descrito como o principal mecanismo de toxicidade relacionado ao As (shi; Shi; Liu *et al.*, 2004). Um dos estudos sobre ototoxicidade por As em animais detectou degeneração da membrana de Reissner, mitocôndrias e lesão citoplasmática nas células (Anniko, 1976). Em adição, deposição de As foi detectada no sistema nervoso de ratos (Garcia-Chavez *et al.*, 2006). Um

estudo desenvolvido sobre neurotoxicidade observou que o As pode estar associado à neurodegeneração (Kesici, 2016).

Ao revisar a literatura científica, poucos estudos foram identificados contemplando a exposição ao As em crianças e desfechos na audição. Pesquisadores em um estudo transversal mediram níveis elevados de As em amostras de cabelo, urina e sangue, e detectaram perda auditiva significativa nas frequências de 125 Hz, 250 Hz e 8000 Hz em um grupo de crianças de 10 anos que viviam em uma área poluída por As (Bencko; Symon, 1977). Vale destacar que o grupo controle desse estudo apresentou histórico de inflamação em orelha média, podendo subestimar a magnitude de associação dos resultados encontrados. Em contraste, outro estudo não encontrou resultados significativos ao analisar os registros de triagem auditiva neonatal de crianças que cursavam o ensino primário de uma escola situada a cerca de 100 metros de distância de uma usina com alto teor de exposição ao As e comparar com os registros das crianças de outras 6 escolas, situadas a cerca de 13km de distância do mesmo local de exposição. Além disso, 6 crianças com nível de As na urina maior que 0.2 ppm realizaram audiometria tonal e não foram detectadas perdas auditivas significativas, apesar de uma criança ter apresentado perda auditiva unilateral (Milham Jr, 1977).

Outros pesquisadores também não observaram diferenças relevantes entre os níveis de exposição ao As ao comparar grupos de crianças indianas de 1 a 10 anos, avaliadas inicialmente através da triagem auditiva com Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto Distorção (EOAPD). O grupo estudado foi composto por 70 crianças com perda auditiva e que apresentaram média e desvio padrão de As no sangue de $1,9 \pm 0,2$ $\mu\text{g/L}$ e o controle por 30 crianças com audição normal com níveis de As de $2,06 \pm 0,28$ $\mu\text{g/L}$. (Santra *et al.*, 2019). Um estudo de revisão sistemática observou que consequências respiratórias pela exposição ao As já podem ser detectadas mesmo nos primeiros meses de vida (Sanchez; Perzanowski; Graziano, 2016), sendo biologicamente plausível supor que alterações condutivas no sistema auditivo periférico podem ocorrer, devido a comunicação existente entre as vias aéreas superiores e a orelha média, através tuba auditiva.

Um estudo combinado investigou se a exposição oral ao As estava associada a perda auditiva em pessoas jovens com idade entre 12 e 29 anos e em camundongos jovens (Li *et al.*, 2017). Na metodologia epidemiológica, concluíram que o grupo exposto mostrou riscos significativamente maiores de perda auditiva em 4 kHz, 8 kHz e 12 kHz quando comparado ao grupo controle. No delineamento experimental, observaram que os níveis de audição no grupo de camundongos expostos ao As foram significativamente piores do que aqueles no grupo

controle em 4 kHz, 12 kHz, 20 kHz e 32 kHz. Os autores desse estudo observaram também que o grupo exposto apresentou acúmulo de As na orelha interna, detectado em 0,3 µg/g de peso de tecido e foi significativamente maior do que no grupo controle.

2.1.2 Exposição ao chumbo e saúde auditiva infantil

O chumbo (Pb) é um elemento encontrado em depósitos de minério, amplamente distribuído por todo o mundo e resistente à degradação ambiental. Assim, o material particulado contaminado por Pb, por usos atuais ou anteriores, pode se mover através do ar, água e solo. O Pb pode ser transferido continuamente entre esses meios por processos químicos e físicos naturais, como intemperismo, escoamento, precipitação, deposição de poeira e fluxo de córrego/rio. Uma fonte significativa de Pb no meio ambiente foi emitida para a atmosfera através da queima de gasolina, posteriormente, esse metal foi proibido de ser utilizado na composição da gasolina em vários países (ATSDR, 2020). No entanto, aditivos de Pb ainda são usados em combustíveis para motores de alguns tipos de avião e continua disponível comercialmente para outros usos *off-road*. Outras fontes antropogênicas de Pb incluem mineração e a fundição de minério; manufatura; fabricação e uso de produtos contendo Pb (por exemplo, tintas, pigmentos e esmaltes à base de Pb; blindagem; encanamento; baterias de armazenamento; solda em latas de comida; e outros fluxos de soldagem); fabricação e aplicação de pesticidas; combustão de carvão e petróleo; e incineração de resíduos (ATSDR, 2020).

A população em geral pode estar exposta ao Pb no ar ambiente, alimentos, água potável, solo e poeira. Um estudo avaliando amostras de água em diferentes cidades do Brasil, incluindo o Rio de Janeiro, encontraram manganês, cádmio e chumbo em concentrações acima dos limites estabelecidos pelo Conselho Nacional do Meio Ambiente (Ramalho; Amaral Sobrinho; Velloso, 2000). A contaminação da água e do solo podem levar à contaminação dos alimentos. Outras fontes também são descritas, como bebidas alcoólicas, cosméticos, brinquedos, fitoterápicos e outros, dependendo do local de trabalho, moradia e circunstâncias de consumo de cada indivíduo (Capitani; Paoliello; Almeida, 2009). Para os adultos, a exposição a níveis elevados de Pb é comumente associada a atividade ocupacional. Já para as crianças, está associada a viver em áreas contaminadas por esse metal (por exemplo, solo ou poeira em casas antigas com tinta à base de Pb), sendo a fonte primária em poeiras superficiais (no solo ou arrastadas) que se torna particularmente acessível às crianças devido ao seu uso intensivo da mão a boca (ATSDR, 2020). Vale ressaltar que o fato de o Pb

ser transportado no solo muito lentamente, fontes históricas de deposição desse metal no solo continuam a contribuir para exposições atuais (Laidlaw; Filippelli, 2008; Laidlaw *et al.*, 2012).

Os bebês podem já nascer com uma carga de Pb derivada da transferência in útero e, posteriormente, pode continuar a absorver Pb a partir da ingestão de leite materno (ATSDR, 2020). Uma coorte de recém-nascidos do norte de Quebec, verificou que o Pb no sangue do cordão umbilical foi em média equivalente a 3,9 µg/dL (Lévesque *et al.*, 2003). Uma análise da cinética de Pb no sangue em mulheres grávidas verificou que aproximadamente 80% do Pb no sangue do cordão umbilical pode ser proveniente da deposição óssea materna (Gulson *et al.*, 1997; 1999; 2003). Estudos epidemiológicos mostram que o Pb no cordão umbilical e em amostras biológicas de lactentes estão associados a resultados adversos à saúde durante a infância, incluindo decréscimos na função neurológica. Resultados de alguns estudos que acompanharam crianças até o início da idade adulta mostram também uma associação entre a exposição ao Pb na infância e alterações comportamentais e neuroanatômicas em adultos (ATSDR, 2020).

A exposição decorrente do comportamento mão-a-boca, favorece a ingestão de poeiras superficiais contendo Pb, sendo a absorção gastrointestinal, desse metal, maior em crianças em comparação com adultos, possivelmente devido a uma combinação de diferenças fisiológicas e na dieta/nutrição (crianças podem absorver 40-50% de uma dose oral de Pb solúvel em água em comparação com 3-10% para adultos). A toxicidade do Pb para humanos é conhecida há mais de 2000 anos e não é contestada. Nenhum parâmetro seguro de exposição ambiental foi definido para Pb (ATSDR, 2020). A exposição a níveis relativamente baixos já é considerada tóxica e pode levar a potenciais efeitos na saúde, especialmente quando isso ocorre durante as fases iniciais da vida, como formação e desenvolvimento fetal (Sanders; Claus Henn; Wright, 2015). O Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos considera 3,5 µg/dL a concentração sanguínea limitante de Pb em crianças (CDC, 2021), isto é, níveis acima deste valor podem levar a efeitos adversos à saúde infantil.

Segmentos da população em geral com maior risco de efeitos à saúde decorrentes da exposição ao Pb são crianças em idade pré-escolar, mulheres grávidas e seus fetos. Vale evidenciar que diversos estudos em crianças expostas ao Pb fornecem dados consistentes de decréscimos na função neurológica, incluindo função cognitiva (aprendizagem e memória) (Blackowicz *et al.*, 2016; Rooney *et al.*, 2018; Ruebner *et al.*, 2019), comportamento e humor alterados (atenção, hiperatividade, impulsividade, irritabilidade, dentre outros) (Arbuckle *et*

al., 2016; Geier *et al.*, 2018; Fruh *et al.*, 2019) e função neuromotora/neurosensorial alterada (integração visual-motora, destreza, oscilação postural, alteração nos limiares auditivos e visuais) (Osman *et al.*, 1999; Park *et al.*, 2015; Silver *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2018). Em conjunto, essas pesquisas apoiam a hipótese de que o Pb afeta a função cognitiva em crianças expostas no período pré-natal a baixos níveis, sem nenhum limite seguro identificado para exposição (ATSDR, 2020).

Dentre os problemas de saúde na infância por exposição ao Pb, pesquisas tem sugerido associação positiva para o desenvolvimento de alterações auditivas (Liu *et al.*, 2018; Santra *et al.*, 2019). Essas alterações podem ser ocasionadas devido ao potencial ototóxico desse metal. A ototoxicidade pode ser definida como o resultado da ação tóxica de algum composto que lesiona as células ciliadas da audição, situadas na cóclea, e que pode ocasionar a perda auditiva permanente (Augusto; Kulay; Franco, 2012; Gatto *et al.*, 2014). O prejuízo no sistema auditivo pode ocorrer de diferentes formas, dependendo de fatores como: tipo da substância, tempo/dose de exposição e da susceptibilidade individual (Silva *et al.*, 2018). Pesquisadores destacam que a exposição ao Pb pode danificar as células auditivas na cóclea devido a um processo de estresse oxidativo (Rosati; Jamesdaniel, 2020).

Apesar das associações, após uma revisão da literatura conduzida por este grupo de pesquisa, observou-se que não existem muitos estudos nessa temática com a população infantil. Os estudos identificados foram classificados, com base no protocolo Joanna Briggs Institute - Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies (Moola *et al.*, 2017) como alto risco de viés devido à baixa qualidade metodológica relacionada a abordagem utilizada para inclusão de participantes no estudo, à forma de validação da exposição, à identificação e estratégias metodológicas para lidar com os fatores de confusão. Foi observado também uma falta de padronização dos testes e protocolos audiológicos utilizados, o que dificulta realizar uma análise comparativa entre os estudos. Dentre os exames auditivos utilizados, pode-se destacar: audiometria tonal, EOAPD, EOAET e audiometria tonal de altas frequência. Em síntese, os estudos que analisaram a audiometria tonal correlacionaram a presença de Pb no sangue à alteração em limiares tonais (Schwartz; Otto, 1987; Buchanan, 1999; Osman *et al.*, 1999; Lopes *et al.*, 2008; Buchanan; Counter; Ortega, 2011; Pawlas *et al.*, 2015; Santra *et al.*, 2019). Nos estudos analisando EOAPD, não foi encontrada significância estatística entre Pb no sangue e alteração no exame (Buchanan, 1999; Buchanan; Counter; Ortega, 2011). Para a EOAET, houve correlação positiva entre alteração no exame auditivo e presença de Pb no sangue (Pawlas *et al.*, 2015). Por fim, para audiometria tonal de alta

frequência também houve correlação entre rebaixamento de limiares auditivos e presença de Pb no sangue (Lopes *et al.*, 2008).

2.1.3 Exposição ao mercúrio e saúde auditiva infantil

O mercúrio (Hg) é naturalmente encontrado como um mineral e é distribuído no meio ambiente por processos naturais e atividades humanas. Esse metal existe em três formas: metálico ou elementar, inorgânico e o orgânico. O metilmercúrio é um tipo de Hg orgânico. Alguns microrganismos e processos naturais podem alterar o Hg no ambiente de uma forma para outra. As fontes naturais de Hg incluem atividade vulcânica, incêndios florestais e intemperismo de rochas. Já as principais fontes antropogênicas de liberação de Hg para o meio ambiente incluem: mineração e fundição; processos industriais; combustão de combustíveis fósseis; produção de cimento; resíduos médicos e municipais incinerados e caldeiras industriais/comerciais (ATSDR, 2022).

O metilmercúrio é considerada a forma mais tóxica, sendo particularmente preocupante por poder se acumular em certos peixes de água doce e salgada. Como o Hg se acumula nos músculos dos peixes, peixes maiores que se alimentam de peixes menores e vivem por longos períodos, geralmente têm maiores concentrações de metilmercúrio do que os que se alimentam de plantas (ATSDR, 2022). O Hg metálico líquido é usado na produção de cloro gasoso, soda cáustica e na extração de minério de ouro. Uma fonte potencial de exposição ao Hg metálico é a de obturações dentárias de amálgama (ATSDR, 2022). Como o Hg ocorre naturalmente no meio ambiente, todos estão expostos de alguma forma através do ar, água e alimentos. A maior parte do Hg na atmosfera está na forma elementar gasosa, que pode permanecer suspensa no ar por longos períodos e está sujeita a transporte atmosférico de longa distância. Quando liberado ou depositado na terra ou na água, o Hg pode ser transformado em formas metiladas por microrganismos anaeróbicos. O metilmercúrio é altamente bioacumulável na cadeia alimentar. Portanto, a ingestão alimentar é a via mais importante de exposição não ocupacional ao Hg, com peixes e outros frutos do mar sendo a principal fonte de Hg na dieta (Ruggieri *et al.*, 2017).

O metilmercúrio e o mercúrio metálico ao entrar no corpo de uma mulher grávida pode passar para a criança em desenvolvimento. Estudos mostram que, crianças estão potencialmente expostas ao Hg desde a concepção, por meio da exposição materna e transferência de Hg pela barreira placentária (Freire *et al.*, 2018; ATSDR 2022); bem como

pela ingestão frequente de peixes contaminados ao longo dos anos (Marques *et al.*, 2007; Santos *et al.*, 2007). O Hg inorgânico e o metilmercúrio também pode ser transferido para o lactante através do leite materno. A quantidade de Hg no leite irá variar, dependendo do grau de exposição e da quantidade de Hg que entra no corpo da mãe (ATSDR, 2022).

O metilmercúrio também pode se acumular no sangue de um feto em concentração maior que a da mãe, como observado em um estudo desenvolvido na fase piloto do projeto PIPA, o qual observou que as distribuições de metais no sangue do cordão umbilical apresentaram um padrão de distribuição semelhante ao do sangue materno, com exceção do Hg, cujo padrão era mais alongado em relação ao sangue materno (De Figueiredo *et al.*, 2020). Outro estudo corrobora com esse resultado, observando que a transferência ocorre em quantidades diferentes dentre os metais e é maior no caso de Hg, cuja concentração de sangue no cordão umbilical pode atingir até o dobro dos valores em relação ao sangue materno, o que pode indicar transporte ativo de Hg para o feto (Gundacker; Hengstschlager, 2012).

O Hg está presente em uma variedade de tecidos humanos. Tendo sido detectado na urina, mama, leite, unhas, cabelos e placenta em indivíduos da população em geral. A alta exposição ao vapor de Hg pode ocasionar em problemas pulmonares, estomacais, intestinais e morte por insuficiência respiratória em casos graves. Outro sintoma observado foi ritmo cardíaco anormal em crianças que se alimentaram com grãos contaminados a níveis muito elevados de metilmercúrio. O Hg metálico e o metilmercúrio que entra no corpo também pode ser convertido em Hg inorgânico e ocasionar danos nos rins (ATSDR, 2022).

Em períodos considerados críticos para o desenvolvimento, como durante a gestação e nos primeiros meses após o nascimento, crianças e fetos são particularmente mais sensíveis aos efeitos nocivos do Hg metálico e metilmercúrio no sistema nervoso. Sendo o metilmercúrio a forma mais comumente associada a desfechos no desenvolvimento. Esses efeitos podem ser sutis ou mais graves, dependendo da quantidade em que o a criança ou feto foi exposto. Nos casos de exposições a baixos níveis, alguns efeitos podem não ser tão evidentes, como pequena diminuição no QI ou efeitos no cérebro que só podem ser determinados pelo uso de testes neurológicos muito sensíveis (ATSDR, 2022).

Em alguns casos de exposição ao Hg envolvendo exposição grave ao feto em desenvolvimento, o bebê pode nascer aparentemente sem alterações, mas depois mostrar efeitos que podem variar, dentre eles destaca-se o atraso para atingir os marcos do desenvolvimento, como início da caminhada ou da fala. Outros efeitos graves descritos para exposições muito altas incluem danos cerebrais como incoordenação, alteração na mobilidade,

cegueira eventual, contrações musculares involuntárias, convulsões, fraqueza muscular e incapacidade de falar (ATSDR, 2022).

Estudos epidemiológicos desenvolvidos com a população infantil relatam evidências cognitivas, neuromotoras e efeitos neurossensoriais associados à exposição pré-natal ao metilmercúrio. Estudos em animais trazem evidência consistente de efeitos neurológicos dose-dependentes (sensório-motor disfunção, déficits de visão e audição, aprendizado e memória prejudicados) e sinais de neurotoxicidade. Os animais em desenvolvimento se mostraram mais sensíveis aos efeitos neurotóxicos induzidos pelo metilmercúrio do que os animais adultos (ATSDR, 2022). Um estudo de uma comunidade no Japão encontrou associações entre o aumento dos níveis de Hg no cabelo com perda auditiva e distúrbios da marcha (Nakamura *et al.*, 2014).

Num contexto histórico, ocorreram dois grandes casos de intoxicação pelo uso de Hg, um deles no Japão na década de 1950, quando vários habitantes apresentaram uma doença neurológica associada ao consumo de peixes contaminados com metilmercúrio e ficou conhecida como Doença de Minamata (Harada, 1977; Igata, 1986), e no Iraque na década de 1970, onde foram contaminados agricultores e seus familiares, que utilizavam grãos tratados com fungicidas à base de metilmercúrio para fazer pão caseiro (Castoldi *et al.*, 2008). Nesses casos, o acompanhamento de mães contaminadas por metilmercúrio, mesmo sem sinais e sintomas de intoxicação, mostrou que elas tiveram filhos com efeitos adversos, como baixo peso e hipotonia muscular, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, tendência a convulsões, cegueira e deficiência auditiva. Esses dados sugerem que fetos e crianças estão especialmente em risco de desenvolver efeitos da exposição ao metilmercúrio (ATSDR, 2022).

Um estudo acompanhou crianças, que embora estivessem expostas a níveis mais baixos de metilmercúrio do que as de Minamata, ainda observaram alguns efeitos da exposição pré-natal, dentre os achados, destaca-se a presença alterações no potencial auditivo de tronco encefálico, o que indica o efeito neurotóxico do metilmercúrio no sistema auditivo dessas crianças (Murata *et al.*, 2004). A fisiopatologia dos efeitos adversos à saúde causados pela exposição crônica ao metilmercúrio no sistema auditivo ainda não está claramente definida. No entanto, dados de estudos apontam danos ao sistema nervoso central entre os principais efeitos dessa substância (Carvalho; Novelli; Colella-Santos, 2015).

Após uma revisão da literatura, conduzida por este grupo de pesquisa, foi possível observar qualidade metodológica dos artigos selecionados, com base no protocolo Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies (Moola *et*

al., 2017), com baixa pontuação nos seguintes critérios: descrição dos participantes e local do estudo, identificação dos fatores de confusão e de estratégias apropriadas para lidar com esses fatores. No entanto, todos os estudos descreveram claramente o método de medição da exposição, bem como utilizaram ferramentas objetivas e padronizadas para medir a condição auditiva. Chuu *et al.* (2001) e Huang *et al.* (2008) sugerem que o mecanismo de lesão pode ser explicado por alterações metabólicas no sistema auditivo, sendo biologicamente plausível supor que exposição ao Hg possa afetar o sistema auditivo. Dos artigos analisados na revisão, dois visaram avaliar o sistema auditivo central através do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) (Murata *et al.*, 1999) ou da avaliação do Processamento Auditivo Central (PAC) (Dutra *et al.*, 2016) e três avaliaram o sistema auditivo periférico por meio das EOAET (Ramirez *et al.*, 2003), audiometria tonal por via aérea e logaudiometria (Dutra *et al.*, 2012) ou da pesquisa do reflexo do músculo estapédio (Counter; Buchanan; Ortega, 2012). Apesar de validados, a utilização de diferentes testes nos estudos dificultou a comparação dos resultados encontrados, uma vez que cada teste se destina a avaliar a funcionalidade de uma estrutura específica do sistema auditivo.

O estudo que utilizou o PEATE para avaliar o desfecho auditivo observou que exposições aumentadas de metilmercúrio estão associadas a atrasos na onda III do PEATE e concluem que esses resultados podem ser indicativos de neurotoxicidade (Murata *et al.*, 1999). O estudo que utilizou os testes de PAC para avaliar as habilidades auditivas (Dutra *et al.*, 2016), verificou que o grupo estudo (exposição >8 µg/L) apresentou desempenho inferior nesse exame quando comparado ao grupo controle (exposição <8 µg/L), sendo observada diferença estatisticamente significativa para o teste *Staggered Spondaic Word* (SSW), o qual avalia habilidades auditivas. Embora ainda haja dúvidas sobre limites seguros de exposição ao Hg, os autores utilizaram o valor 8µg/L como ponto de corte para caracterizar os grupos como estudo e controle, uma vez que se trata de um valor já descrito pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 1990). Nesse estudo descrito o valor médio dos níveis de Hg medidos no cordão umbilical do grupo de estudo foi maior que o dobro do valor de referência da OMS, equivalente a 19,36µg/L (Dutra *et al.*, 2016).

Ramirez *et al.* (2003) avaliou os resultados das EOAET, não sendo observada significância entre os grupos. Todavia, há que se interpretar os resultados das EOAET com atenção, uma vez que os níveis médios de Hg total no grupo estudo foram inferiores quando comparados aos outros estudos da revisão que utilizaram a mesma matriz biológica, sendo equivalente a 1,28 µg/g no cabelo e 2,6 µg/L no sangue, desse modo é possível questionar se a

alteração ocorreria caso os níveis de exposição fossem maiores. Além disso, a determinação das emissões otoacústicas evocadas foi realizada por um técnico treinado na área comum de espera, limitando a confiabilidade dos resultados encontrados.

O estudo que utilizou a audiometria tonal por via aérea (Dutra *et al.*, 2012) não observou diferenças significativas entre os grupos, quando comparados os limiares auditivos, tanto pela média tritonal quanto para cada frequência isoladamente. Contudo outro estudo que avaliou o reflexo acústico do músculo estapédio (Counter *et al.*, 2012), que é definido como uma contração involuntária dos músculos da orelha média em resposta a um estímulo sonoro, verificou que os limiares do reflexo acústico contralateral foram significativamente maiores em crianças com maior nível de Hg no sangue, podendo ser um preditor de limiares tonais piores. Entretanto, apenas o reflexo acústico não é capaz de determinar o grau de perda e a integridade da via auditiva, devendo ser comparado aos demais exames audiológicos.

2.2 O SISTEMA AUDITIVO

O sistema auditivo humano desempenha um papel crucial na percepção e interpretação dos estímulos sonoros, envolvendo estruturas periféricas e centrais. Esse sistema inicia sua formação nas primeiras semanas gestacionais e o seu funcionamento a partir da 22^a semana, tornando o indivíduo suscetível a influências ambientais desde o período pré-natal. A função auditiva é essencial para a aquisição e desenvolvimento da fala e linguagem. Durante os primeiros anos de vida, a criança apresenta uma notável capacidade de neuroplasticidade, o que a torna especialmente receptiva para aprender e desenvolver diversas habilidades. Portanto, independentemente da causa subjacente, as alterações auditivas nesse período podem ter impacto significativo no desenvolvimento infantil, podendo afetar diversas áreas ao longo da vida. A identificação e intervenção precoce das alterações auditivas é de extrema importância para promover um desenvolvimento favorável (Anastasio; Lewis, 2022).

2.2.1 Embriologia do Sistema auditivo

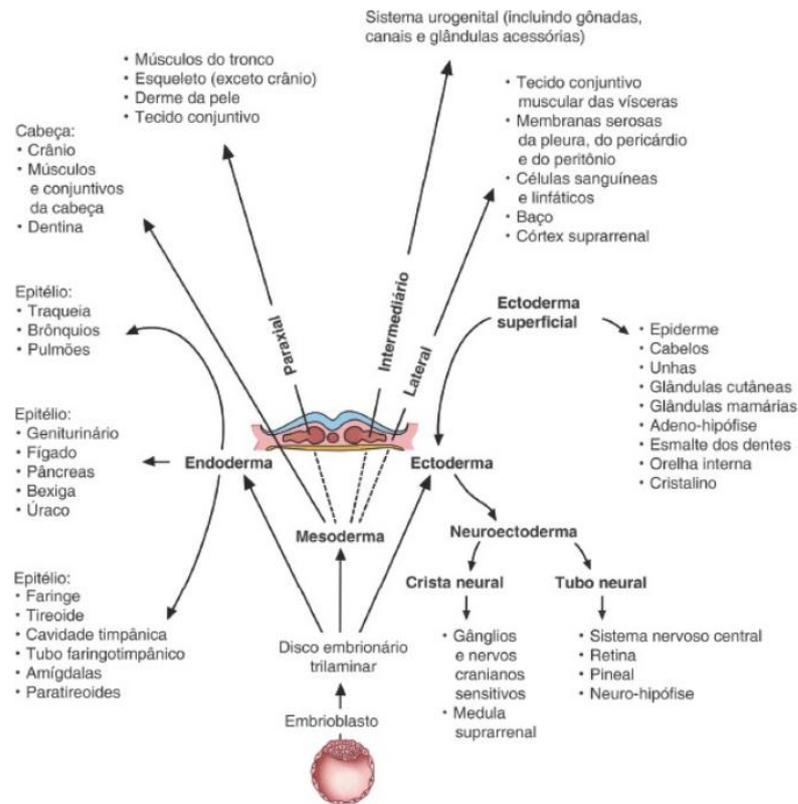
O desenvolvimento humano inicia-se no período de concepção, quando o óvulo se funde com o espermatozoide para dar origem ao zigoto. Na primeira semana, o zigoto se segmenta para dar origem a mórula, a qual se desenvolverá na tuba uterina, caminhará em direção ao útero e lá se transformará em blastocisto. Posteriormente, o blastocisto ao ser implantado no

endométrio se constituirá em embrioblasto. Na segunda semana do desenvolvimento, o embrioblasto se diferencia no disco bilaminar, constituído pelas camadas germinativas: ectoderma (epiblasto) e endoderma (hipoblasto) (Montenegro; Rezende Filho, 2014).

Na terceira semana ocorre a formação do disco embrionário trilaminar, com o acréscimo da mesoderma intraembrionária. Esse período é considerado como de rápido desenvolvimento e pode ser destacado nessa fase: Formação da notocorda (eixo principal do embrião em torno do qual se forma o esqueleto axial); Formação do tubo neural (primórdio do sistema nervoso central); Formação da crista neural (origem dos gânglios sensoriais, dos nervos cranianos e espinais); Constituição dos somitos (a partir dos quais as células migram e dão origem às vértebras, às costelas e à musculatura axial); Rápido desenvolvimento das vilosidades, aumentando acentuadamente a superfície do cório e favorecendo as trocas maternoembrionárias (Montenegro; Rezende Filho, 2014). É também nessa semana que se inicia o desenvolvimento da orelha interna, através do aparecimento da vesícula ótica (Correa, 2011).

Logo ao se iniciar a quarta semana, curvaturas longitudinais (cefálica e caudal) e laterais (direita e esquerda) convertem o disco embrionário, achatado, em um embrião cilíndrico, em forma de “C”. Nessa fase, os três folhetos germinativos primários (Endoderma, Mesoderma e Ectoderma) se diferenciam nos vários tecidos e órgãos, podendo se destacar o ectoderma superficial como precursor da orelha interna (Figura 1) (Montenegro; Rezende Filho, 2014). O aparelho faríngeo também inicia seu desenvolvimento na quarta semana embrionário e é formado por arcos, bolsas, sulcos/fendas e membranas faríngeas que contribuem para a formação de estruturas da cabeça e do pescoço do embrião, incluindo as porções externa e média da orelha (Correa, 2011). Ao final da sétima semana quase todos os principais sistemas do organismo estão formados (Montenegro; Rezende Filho, 2014).

Figura 1 - Origem e derivados das três camadas germinativas primárias



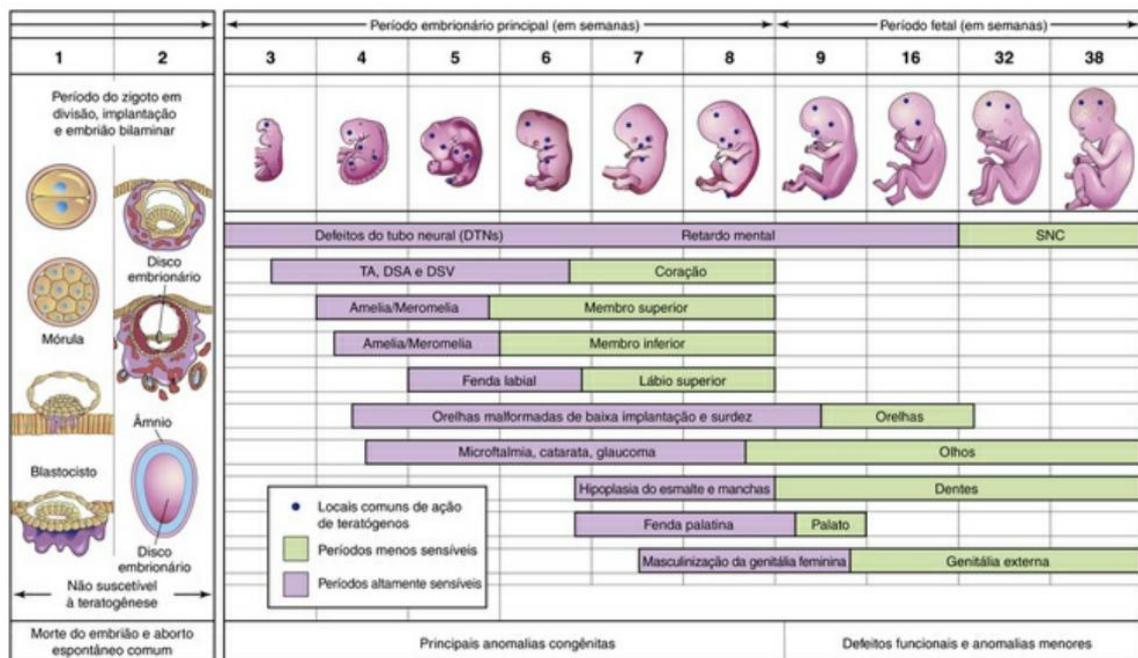
Fonte: Montenegro e Rezende Filho (2014).

No período embrionário (a partir da terceira semana até a oitava) ocorre a formação dos principais órgãos e sistemas do corpo. Esse período constitui uma fase crítica do desenvolvimento, em que podem surgir as diversas malformações congênitas, quando o embrião é exposto a agentes teratogênicos. Vale destacar que é também nesse período que se forma o cordão umbilical a partir do conjunto constituído pelos pedículo embrionário primitivo e o pedículo vitelino. O cordão umbilical é muitas das vezes descrito como um anexo do feto e ao se inserir na placenta, tem suas artérias divididas em alguns vasos, dispostos de modo radiado, e que se ramificam livremente na placa coriônica. Os vasos sanguíneos compõem extenso sistema arteriolocapilar-venoso dentro das vilosidades, colocando o sangue fetal muito perto do materno. Não há, em condições normais, mistura entre o sangue materno e o fetal (Montenegro; Rezende Filho, 2014). Portanto, o sangue coletado do cordão umbilical indica ser de origem fetal e a presença de metais nessa matriz pressupõe transferência da mãe para o feto via barreira transplacentária.

Da nona semana ao nascimento é considerado o período fetal. Desde o início dessa fase a organogênese já está quase completa, e o desenvolvimento é essencialmente destinado para o crescimento e a maturação de tecidos e órgãos formados na fase embrionária, uma vez que

poucas estruturas novas surgem durante esse período fetal. Nessa fase, o conceito é menos vulnerável aos efeitos teratogênicos, embora possa haver interferência com o desenvolvimento funcional, especialmente do sistema nervoso central (Montenegro; Rezende Filho, 2014). A Figura 2 sintetiza os períodos críticos no desenvolvimento humano durante os períodos embrionário e fetal.

Figura 2 - Períodos críticos no desenvolvimento pré-natal humano



Fonte: Moore (2016).

Desenvolvimento do sistema auditivo periférico

Orelha

A orelha tem uma origem embrionária complexa e inicia seu desenvolvimento na terceira semana, por volta do 21º dia de gestação, completando todo o desenvolvimento em torno da 36ª semana. Anatomicamente, a orelha é segmentada em três partes: orelha externa, orelha média e orelha interna. Essas partes se desenvolvem na altura do primeiro e segundo arcos faríngeos. Até o final da quarta semana, existirão, bem definidos e extremamente visíveis, quatro pares de arcos faríngeos (o quinto e o sexto arcos ainda não são claramente visíveis) separados por três sulcos ou fendas, as quais se relacionam internamente por bolsas faríngeas. As membranas faríngeas são formadas pela região onde o epitélio ectodérmico de um sulco ou

fenda faríngea aproxima-se do epitélio endodérmico de uma bolsa faríngea. Essas estruturas embrionárias do aparelho faríngeo contribuem para a formação da orelha externa e média. A partir do primeiro e do segundo arco faríngeo desenvolverá o pavilhão auditivo. A primeira bolsa faríngea contribui para a formação posterior da tuba auditiva e da cavidade timpânica. O primeiro sulco ou fenda formará o meato acústico externo e a primeira membrana faríngea desenvolverá o tímpano. As cartilagens do primeiro e segundo arco contribuem para a formação da cadeia de ossículos da orelha média. Por fim, a orelha interna se desenvolverá a partir da vesícula ótica (Correa, 2011).

Orelha externa

A orelha externa é formada pelo pavilhão auricular, pelo meato acústico externo e pela camada externa da membrana timpânica (Moore, 2014). O pavilhão auricular desenvolve-se a partir da quinta e sexta semanas embrionárias, de seis saliências auriculares (tubérculos) que aparecem nas margens do primeiro e segundo arcos faríngeos. A partir da sétima semana, o pavilhão auricular diferencia-se em suas partes definidas e conforme a mandíbula e o pescoço do embrião se desenvolvem, desloca-se para sua posição definitiva nas laterais da cabeça. O crescimento do pavilhão auditivo prossegue durante a puberdade. O meato acústico externo se desenvolve na sexta semana embrionária com o aprofundamento do primeiro sulco faríngeo para o interior da cabeça. Com 26 semanas, todo o fundo do meato é preenchido por uma placa epitelial compacta chamada de tampão meatal. Essa placa é degenerada posteriormente no período fetal, deixando livre a cavidade mais profunda do meato acústico externo, que ficará então em contato com a membrana timpânica. A canalização do meato acústico externo está completa entre 26^a e 28^a semanas embrionárias, mas essa estrutura só atinge o comprimento adulto em torno de 9 anos de idade (Correa, 2011).

Orelha média

Na orelha média é válido destacar as seguintes estruturas: parte interna da membrana timpânica, cavidade timpânica, tuba auditiva e a cadeia ossicular.

A membrana timpânica ou tímpano origina-se de três fontes: do ectoderma do primeiro sulco faríngeo, do endoderma da primeira bolsa faríngea e do mesoderma do arco faríngeo. O primórdio do tímpano corresponde na realidade à primeira membrana faríngea, que aparece

por volta da quarta semana embrionária. A parte central dessa membrana, a região mesodérmica posicionada entre a ectoderma e o endoderma, diferencia-se no tecido conjuntivo embrionário, o qual evolui durante a canalização do meato auditivo externo para um tecido conjuntivo, que representa a estrutura interna do tímpano adulto. Externamente, na porção voltada para o meato acústico externo, a membrana timpânica ficará revestida pela camada ectodérmica que restou do tampão do meato após a sua degeneração, e a qual se diferencia em uma pele fina. Por fim, internamente, o revestimento do tímpano corresponde a um epitélio cúbico simples, originado do endoderma do recesso tubotimpânico (Correa, 2011).

Entre a 9ª e a 23ª semana embrionária, a primeira bolsa faríngea alonga-se e expande-se na direção do meato acústico externo, formando o recesso tubotimpânico. A cavidade expandida desse recesso, se diferencia na cavidade timpânica, enquanto a parte que se conecta a faringe em desenvolvimento, diferencia-se na tuba auditiva ou trompa de Eustáquio. No feto, a cavidade timpânica contém um tecido gelatinoso que desaparece próximo ao nascimento, quando então a cavidade é preenchida por um fluido que após o nascimento é absorvido quando o ar penetra na cavidade pela tuba auditiva. Ao final do período fetal, a cavidade timpânica envolverá os ossículos em formação, seus tendões e ligamentos. O endoderma de revestimento da cavidade timpânica passa a revestir externamente a cadeia de ossículos e ainda origina mesentérios endodérmicos que mantem a cadeia suspensa nessa cavidade até o desenvolvimento definitivo dos ligamentos suspensores (Correa, 2011).

A formação da cadeia ossicular inicia-se a partir da quinta semana, sendo a sétima semana embrionária a mais ativa, com a formação do mesênquima e dos precursores cartilagosos dos arcos e, conseqüentemente, dos ossículos. No primeiro arco, a extremidade dorsal da sua cartilagem, denominada de cartilagem de *Meckel*, dá origem aos ossículos martelo e bigorna, um molde cartilaginoso que posteriormente, a partir da 16ª semana, passa por um processo de ossificação para formar os ossículos definitivos. No segundo arco, a extremidade dorsal da cartilagem de *Reichert* sofre transformações semelhantes e posteriormente se ossifica para formar o estribo. Na sétima semana, o estribo começa a fazer contato com a porção lateral da cápsula ótica. O arco cartilaginoso do corpo do estribo pressiona fortemente a cápsula ótica, na região chamada de lâmina do estribo, que será a futura platina do estribo. Nessa mesma semana, o martelo e a bigorna já são reconhecíveis, e a articulação incudomalear está se formando, e separa esses dois ossículos. Nesse período, o braço longo da bigorna começa a se aproximar do estribo, porém a articulação entre eles só aparece na oitava semana embrionária. Durante a formação desses ossículos o estribo perde

massa, enquanto os demais a ganham. Do mesmo mesênquima do primeiro e segundo arcos faríngeos desenvolvem-se, respectivamente, durante a nona semana embrionária, os músculos tensor do tímpano, que se insere no martelo, e o estapédio, que se insere no estribo. O tensor do tímpano torna-se inervado pelo V par de nervo craniano (trigêmeo), e o estapédio pelo VII par (facial) (Correa, 2011).

Orelha interna

A orelha interna divide-se em duas porções principais: A vestibular (constituída pelo órgãos otolíticos e pelos canais semicirculares) e a coclear. O desenvolvimento da orelha interna inicia-se na terceira semana embrionária (22º a 28º dia) a partir do surgimento de dois espessamentos ectodérmicos, um de cada lado, chamados de placóides óticos. Posteriormente, após sofrer processo de invaginação, essa estrutura se transforma em uma vesícula ótica definitiva, que representa o primórdio do labirinto membranoso da orelha interna. Da 4ª a 8ª semana embrionária, a vesícula ótica se desenvolve formando o labirinto membranoso definitivo. A princípio são visíveis duas porções na vesícula ótica em formação: a porção utricular (que formará posteriormente os canais semicirculares e o utrículo) e a sacular (que formará a cóclea e o sáculo). O mesênquima que envolve a vesícula ótica transforma-se na capsula ótica. Por volta da quarta semana embrionária do desenvolvimento surge na região na porção utricular um apêndice que vai progressivamente se alongando para formar o ducto endolinfático. Na extremidade final desse ducto surge o saco endolinfático. O restante da porção utricular transforma-se no utrículo. A parte ventral da vesícula ótica, se desenvolve numa bolsa mais esférica, formando o sáculo, unido ao utrículo pelo canal utriculossacular. Durante a quinta semana, parte da porção sacular membranosa sofre um alongamento, projetando-se e aos poucos sofrendo um processo de espiralização à medida que se desenvolve para formar o ducto coclear, que ocupará o interior da cóclea. Da 7ª a 20ª semana embrionária, diferenciam-se, nas paredes dos ductos cocleares, o órgão de Corti e os espaços perilinfáticos (Correa, 2011).

Durante a nona semana embrionária, o mesênquima periférico ao ducto sofre um processo de condensação e de diferenciação, transformando-se na capsula ótica cartilaginosa, responsável pela formação do labirinto ósseo, o qual alojará o labirinto membranoso. Mais especificamente do segundo ao quinto mês de desenvolvimento, à medida que o labirinto membranoso cresce e se diferencia, essa capsula ótica passa por um processo de vacuolização,

em que surgem vários e pequenos espaços na cartilagem que posteriormente se juntam, dando lugar a grandes espaços; esses são os futuros espaços perilinfáticos. Durante a formação do ducto coclear, definem-se, portanto, os dois espaços perilinfáticos conhecidos como as rampas vestibular e timpânica que contêm a perilinfa e as quais se posicionam dorsal e ventralmente em relação ao ducto coclear.

A ossificação da capsula ótica que envolve a orelha interna ocorre entre 16^a e 23^a semanas embrionárias, juntamente com a porção petrosa do osso temporal, e corresponde à formação do labirinto membranoso da orelha interna. Essa porção interna da orelha atingirá a forma completa no período compreendido entre 20^a e 22^a semanas embrionárias. Durante a vacuolização da capsula adjacente ao ducto coclear em desenvolvimento, surge o ligamento espiral e formam-se os gânglios da orelha interna, a partir da migração de células da crista neural para o local de formação da orelha interna (Correa, 2011). As estruturas da orelha e os respectivos períodos de formação estão sintetizados no Quadro 1.

Quadro 1 - Períodos de formação das estruturas da orelha

Estruturas		Período de formação (semanas)
Orelha externa	Pavilhão auricular	A partir da 5 e 6 ^a semanas embrionárias a 28-32 ^o semanas e crescimento até a puberdade
	Meato acústico externo	A partir da 6 ^a semana embrionária - Canalização completa entre 26 ^a a 28 ^a semana e crescimento até os 9 anos de idade.
Orelha média	Tímpano	A partir da 4 ^a semana embrionária
	Cavidade timpânica	Entre a 9 ^a e 23 ^a semana embrionária
	Cadeia ossicular	A partir da 5 ^a -6 ^a semana Ossificação: 16 ^a semana
	Tuba auditiva	A partir da 5 ^a semana
Orelha interna (completa entre 20-22 semanas)	Vesícula ótica	A partir da 3 ^a semana
	Sáculo e utrículo	A partir da 4 ^a semana
	Canais semicirculares	A partir da 6 ^a ½ a 7 ^a semana
	Cóclea	A partir da 4 ^a -5 ^a semana

Fonte: Elaboração própria.

Nervo Vestibulococlear

Além das estruturas mencionadas, o ectoderma embrionário dá origem aos sistemas nervosos central e periférico (Moore, 2016). Na terceira semana, com a formação da crista neural e sua separação em porção direita e esquerda, ocorre o deslocamento dessa estrutura

para os aspectos dorsolaterais do tubo neural; nesse local elas dão origem aos gânglios sensoriais dos nervos espinhais e cranianos (Montenegro; Rezende Filho, 2014).

O nervo vestibulococlear é o VIII par de nervo craniano e subdivide-se em dois feixes com dois tipos de fibras sensoriais, conhecidas como os nervos vestibular e coclear, que inervam as estruturas do sistema vestibular e a cóclea, respectivamente. O nervo vestibular se origina nos ductos semicirculares, e o nervo coclear procede do ducto coclear, no qual se desenvolve o órgão espiral (de Corti). Os neurônios bipolares do nervo vestibular têm seus corpos celulares no gânglio vestibular. Os processos centrais dessas células terminam no núcleo vestibular no assoalho do quarto ventrículo. Os neurônios bipolares do nervo coclear têm seus corpos celulares no gânglio espiral. Os processos centrais destas células terminam nos núcleos coclear dorsal e ventral do bulbo (Moore, 2016).

Desenvolvimento do sistema auditivo central

O sistema nervoso central inicia seu desenvolvimento em torno da terceira semana gestacional, período em que ocorre a formação do tubo neural (Montenegro; Rezende Filho, 2014). Contudo, enquanto a cóclea humana apresenta-se totalmente funcional ao nascimento, o sistema auditivo central é inicialmente bastante imaturo, ocorrendo, durante a infância e adolescência, um amadurecimento contínuo das vias auditivas centrais (Boéchat; Sousa Neto, 2022). Avaliações eletrofisiológicas obtidas em neonatos pré-termos mostram evidências de que os potenciais evocados auditivos são inicialmente registráveis entre a 25^a e 32^a semana gestacional (Jiang; Chen, 2014). Após a 34^a, esses potenciais tornam mais robustos à medida que os neurônios do gânglio espiral tenham formado conexões neurais suficientes com o tronco encefálico e as estendido em direção ao córtex (James, 2000).

Pesquisadores (Moore *et al.*, 2001; Draganova *et al.*, 2005) constataram que registros mais tardios evidenciam que, entre 33^a e 36^a semana gestacional, o feto pode diferenciar sons de 500Hz de outros de frequências mais altas, e ao final do período gestacional (37^a-41^a semana), o córtex auditivo é ativado por sons que contêm espectro mais largo de frequências, sendo a base para o reconhecimento da voz, discriminação de vogais, entre outras habilidades complexas da função auditiva (Granier-Deferre *et al.*, 2011). À medida que o córtex auditivo começa a receber informações provenientes do mundo externo, uma rede sistematicamente tecida cria o arcabouço do material auditivo engendrado pela via e impregna o arquivo com

dados valiosos, imprescindíveis para o surgimento da linguagem oral (Boéchat; Sousa Neto, 2022).

2.2.2 Anatomofisiologia do Sistema Auditivo

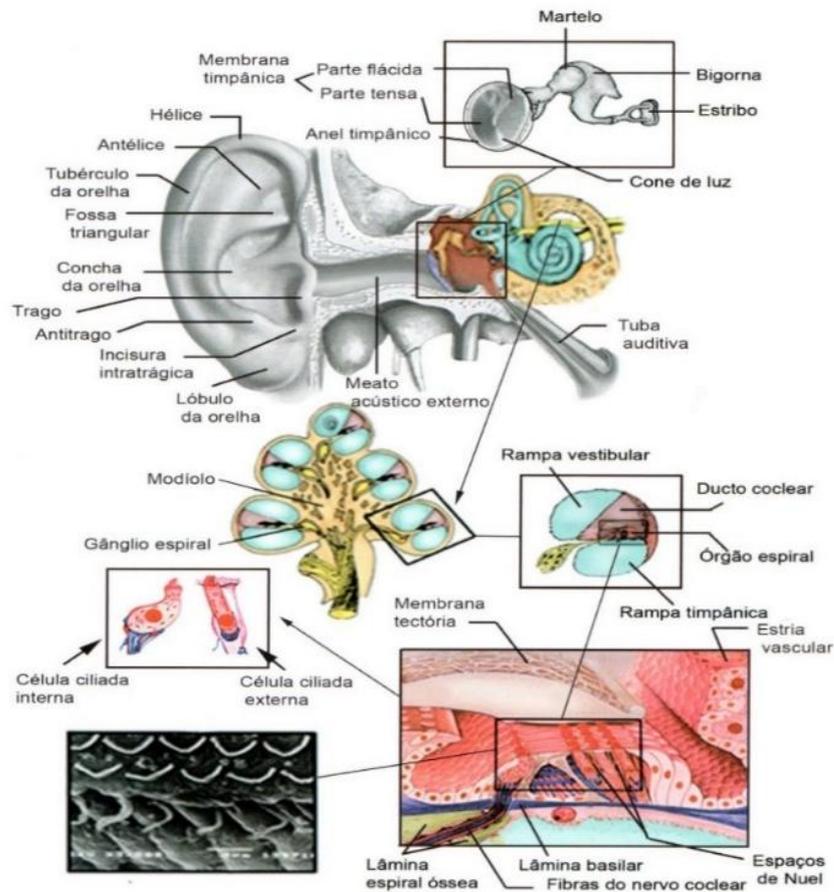
O sistema auditivo é responsável pela audição. Para que essa função se exerça é necessária a interrelação de estruturas sensoriais e conexões centrais. Assim, esse sistema é referido como duas porções distintas, descritas como Sistema Auditivo Periférico (constituído por estruturas da orelha externa, orelha média, orelha interna e do sistema nervoso periférico - nervo vestibulococlear) (Bonaldi *et al.*, 2004), e o Sistema Auditivo Central (constituído por vias auditivas localizadas no tronco encefálico e nas áreas corticais) (Haines, 1997). A sensibilidade da orelha humana permite a percepção de sons cujas frequências variam na faixa entre 20 - 20.000Hz, sendo mais sensível às frequências na faixa de 1.500 a 4.000Hz, que envolvem diretamente a fala (Saladin, 2021).

Sistema auditivo periférico

A estrutura periférica da audição (Figura 3) é constituída por estruturas da orelha externa (pavilhão auricular, meato acústico externo e parte externa da membrana timpânica), orelha média (parte interna da membrana timpânica, cavidade timpânica, cadeia ossicular e tuba auditiva), orelha interna (cóclea, canais semicirculares e órgãos otolíticos) e do sistema nervoso periférico (nervo vestibulococlear). Essas estruturas estão localizadas na região temporal da cabeça, constituída pelo osso temporal, qual apresenta relações ósseas com o restante do crânio e pode ser destacado em quatro partes: escamosa, timpânica, mastoidea e petrosa (Anson; Donaldson, 1973).

Para que possamos ouvir é necessário que a onda sonora percorra um caminho ao longo do sistema auditivo, e cada estrutura desempenhará uma função a fim de que aquele estímulo sonoro chegue na porção central e possa ser interpretado pelo córtex. Na transmissão do som por via óssea, o som atinge a cóclea por meio de vibração direta no crânio, por outro lado, a audição pela via aérea, o primeiro local que a onda sonora passará é a orelha externa, lá o pavilhão auricular (comumente chamado de orelha) capta o som do ambiente e direciona ao meato acústico externo.

Figura 3 - Estrutura periférica da audição: orelhas externa, média e interna



Fonte: Bonaldi *et al.* (2004).

O pavilhão auricular é uma estrutura de cartilagem flexível, formada por saliências/depressões e é contínua ao meato acústico externo, o qual é como um tubo em forma de “S” que possui um terço lateral cartilágneo e dois terços mediais ósseos, ambos revestidos por pele (Ballachanda, 1995). A pele que reveste a porção cartilágnea do meato acústico externo apresenta glândulas sebáceas e ceruminosas que produzem cera de ouvido. Os dois terços mediais possuem parede óssea pertencente às partes escamosa e timpânica do osso temporal (Bonaldi; Marques, 2022). O meato acústico externo, por ser essencialmente um tubo com uma extremidade aberta e outra fechada pela membrana timpânica, comporta como um ressonador de comprimento de quarto de onda. Isso, associado ao volume da cocha e, por vezes, ao comprimento e formato do meato acústico externo, torna a orelha externa responsável por uma “ressonância auditiva externa”, sendo portanto uma estrutura importante no processamento de sinais acústicos do ambiente para a membrana timpânica em humanos (Bonaldi; Marques, 2022). O estímulo sonoro, portanto, após passar pela orelha externa será transmitido à orelha média. A membrana timpânica, também conhecida como tímpano, é a

primeira estrutura que o som percorre na orelha média. Essa membrana separa a orelha externa da orelha média, é translúcida e pode ser descrita em duas partes: parte flácida (membrana de *Shrapnell*) e parte tensa. A parte flácida está fixada diretamente ao osso e é constituída apenas por pele e mucosa. A parte tensa prende-se à extremidade medial do meato acústico externo por meio do anel timpânico e é formada por três camadas (pele, camada fibrosa e túnica mucosa), sendo responsável pela compliância da membrana e pela transmissão de vibração para a orelha média. A tensão da membrana e consequente transmissão de vibrações sonoras ocorre porque o cabo do martelo encontra-se firmemente aderido às fibras da camada fibrosa, sendo constantemente tracionado por ligamentos e pelo músculo tensor do tímpano (Bonaldi; Marques, 2022).

Ao atingir a membrana timpânica o estímulo sonoro será transmitido à cadeia ossicular, contidos dentro da cavidade timpânica (Voss; Herrmann, 2005) a qual é um espaço irregular, comparado à forma de um hexágono, escavado no osso temporal, preenchido por ar e revestido pela túnica mucosa timpânica. As paredes da cavidade timpânica representam seus limites, sendo elas: membranácea (lateral), labiríntica (medial), tegmental (superior), jugular (inferior), carótica (anterior) e mastóidea (posterior). A cadeia ossicular se estende da membrana timpânica à janela do vestíbulo, e é constituída por três ossículos: o martelo (fixado à membrana timpânica), estribo (fixado à janela do vestíbulo) e bigorna (posicionada e articulada entre os dois anteriores). Essa cadeia fica suspensa dentro da cavidade timpânica através dos fatores de estática dos ossículos, sendo eles: articulações, ligamentos, pregas da túnica mucosa e músculos (Bonaldi; Marques, 2022). Esses músculos são: tensor do tímpano (inervado pelo V par craniano) e o estapédio (inervado pelo VII par craniano).

Os menores ossos do corpo humano (martelo, bigorna e estribo) apresentam contração voluntária durante a estimulação acústica para sons intensos, provocando enrijecimento da cadeia ossicular como mecanismo de proteção da cóclea. A contração do músculo tensor do tímpano, inserido no cabo do martelo, produz seu deslocamento medial, tensionando a membrana timpânica, enquanto a contração do músculo estapédio, inserido na cabeça do estribo, resulta no deslocamento lateral da base do estribo em relação à janela do vestíbulo, reduzindo a tensão (Bonaldi; Marques, 2022). Com relação a movimentação do estribo, destacam-se dois tipos de vibração: um movimento de pistão para intensidades moderadas, ao longo do eixo transversal, e um deslizamento ao longo do eixo longitudinal para sons de intensidade elevada (Bonaldi *et al.*, 2004).

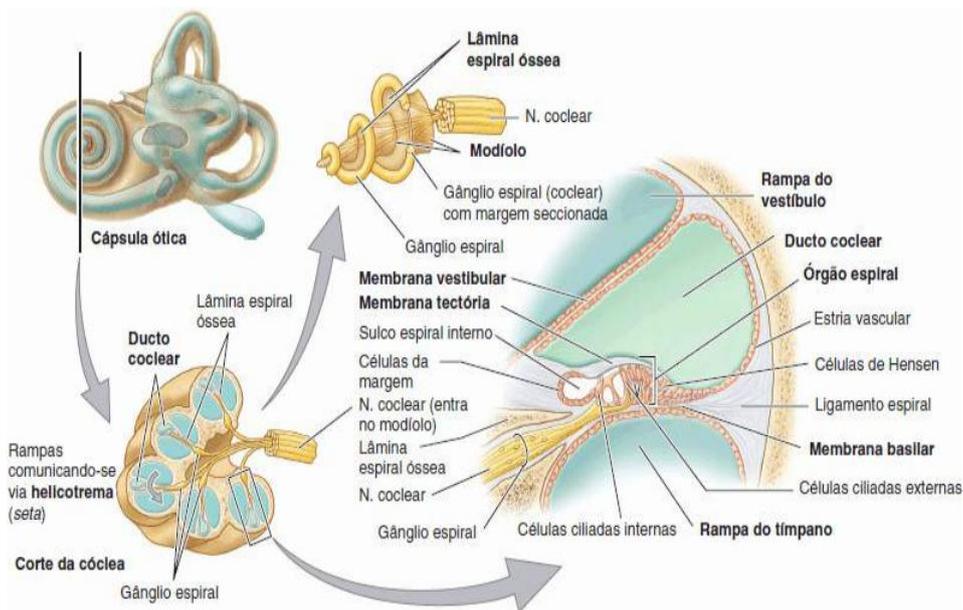
A cadeia ossicular une meios de densidades diferentes (aéreo na membrana timpânica e líquido na cóclea), promovendo o acoplamento de impedâncias. A impedância acústica da orelha média, resistência efetiva à transmissão do som, é determinada pelos fatores: massa, rigidez e fricção. Em contrapartida, ocorrem ajustes por meio dos sistemas de amplificação, permitindo que a reflexão seja mínima e a transmissão máxima (Kramer, 2008) sendo eles: efeito de área (redução do tamanho entre a membrana timpânica e a janela do vestíbulo, produzindo um aumento de pressão na mesma proporção), alavanca (os ossículos formam um sistema de alavanca interfixa que multiplica a força mecânica recebida pelo martelo e transmitida pela bigorna na razão de seus comprimentos) e força catenária (refere-se às características da membrana timpânica de convergências de forças para o seu centro que ocorre concomitantemente um fenômeno de inversão de fases entre a janela do vestíbulo e a janela da cóclea). A soma desses fatores proporciona uma amplificação mecânica produzida pela orelha média humana em torno de 28,5dB (Bonaldi; Marques, 2022).

Por fim, na orelha média podemos evidenciar a tuba auditiva ou trompa de Eustáquio, tubo que se estende da cavidade timpânica à nasofaringe e permite igualdade de pressão do ar nas faces medial e lateral da membrana timpânica (Bluestone, 1994). Possui uma parte óssea (terço superolateral) e uma parte cartilaginosa (dois terços inferomediais). O diâmetro da tuba auditiva é maior na região faríngea e menor na junção das partes ósseas e cartilaginosa, formando o istmo da tuba auditiva, que funciona como uma válvula para entrada de ar na cavidade timpânica. A principal função da tuba auditiva é a ventilatória (arejar a orelha média e equalizar a pressão do ar externo com a pressão do ar na orelha média), protegendo-a de mudanças rápidas de pressão. Além dessa, também possui a função de drenagem da tuba auditiva (representada por um transporte mucociliar). Normalmente a parte cartilaginosa da tuba auditiva está colabada e se abre temporariamente, por meio da contração dos músculos tensor do véu palatino, levantador do véu palatino e salpingofaríngeo, igualando as pressões por meio de ações que aumentam a pressão na parte nasal da faringe, tais como engolir, bocejar, espirrar e gritar (Bonaldi; Marques, 2022).

A onda sonora após passar pela orelha média, através da vibração da membrana timpânica e cadeia ossicular, chegará na orelha interna. Mais especificamente, o som é passado para a orelha interna por meio da vibração da platina do estribo na janela do vestíbulo. A cada compressão na janela do vestíbulo corresponde uma descompressão da membrana timpânica secundária na janela da cóclea. A orelha interna está contida na parte petrosa do osso temporal (rochedo). É formada pelo labirinto ósseo, preenchido por perilinfa (líquido rico em sódio,

Na^+), e pelo labirinto membranoso, preenchida por endolinfa (líquido com alta concentração de potássio, K^+) (Bonaldi *et al.*, 2004). Na parte anterior da orelha interna, encontra-se a *cóclea* (Figura 4), do grego *Kokhlia*, que significa caracol - principal responsável pela função auditiva. Além da audição, a orelha interna também possui estruturas envolvidas na função do equilíbrio, como os canais semicirculares e os órgãos otolíticos (sáculo e utrículo) (Bonaldi, Marques, 2022).

Figura 4 - Estruturas da cóclea seccionada



Fonte: Moore *et al.* (2014).

A cóclea humana é uma estrutura helicoidal com aproximadamente dois giros completos mais 2/3 de um giro. A região periférica é constituída pela cápsula ótica e a região central apresenta o eixo ósseo de forma cônica, o modíolo (Haines, 1997), com canais para a passagem de ramos nervosos e vasculares, provenientes do meato acústico interno. A base do modíolo corresponde ao fundo do meato acústico interno, onde a área coclear apresenta orifícios pelos quais penetram as fibras do nervo coclear que percorrem condutos e se abrem no canal espiral do modíolo (de Rosenthal), que contém o gânglio espiral da cóclea. O canal espiral da cóclea é um canal ósseo espiralado, situado ao redor do modíolo, em torno da lâmina espiral óssea, com redução gradativa de diâmetro da base à cúpula da cóclea. O primeiro giro desse canal salienta-se para a cavidade timpânica, formando o promontório. Esse canal está dividido incompletamente pela lâmina espiral óssea em duas porções, a rampa do vestíbulo

(superiormente) e a rampa do tímpano (inferiormente), ambas preenchidas por perilinfa e em comunicação no helicotrema (Bonaldi; Marques, 2022).

Duas membranas, a basilar (forma o soalho do ducto coclear) e a vestibular ou de Reissner (forma o teto do ducto coclear), partem da lâmina espiral e se fixam no ligamento espiral, na parede externa do canal espiral da cóclea, formando entre si uma terceira rampa preenchida por endolinfa, o ducto coclear ou rampa média. A parede lateral do ducto coclear é representada pelo ligamento espiral, sobre o qual se situa a estria vascular, uma estrutura vascularizada e de atividade metabólica, envolvida na produção de endolinfa. Na região medial do ducto coclear, a porção superior da lâmina espiral óssea apresenta um espessamento formada por tecido conjuntivo semelhante ao ligamento espiral, denominado limbo espiral, estrutura que contém vasos sanguíneos e faz contato com a rampa do vestíbulo e o ducto coclear, sendo-lhe atribuída as funções de ancorar e manter a membrana tectórica (Bonaldi; Marques, 2022).

Ao longo do ducto coclear, sobre a membrana basilar, situa-se o órgão espiral ou órgão de Corti, formado pela membrana tectórica, pelas células de sustentação (*Claudius, Boettcher, Hensen, Deiters*, células falângicas internas, células pilares e células marginais) e pelas células sensoriais (ciliadas internas e externas) (Kelly, 1991). A membrana tectórica é uma cúpula gelatinosa situada acima das células ciliadas, que entra em contato com os cílios das células ciliadas externas durante as vibrações da membrana basilar, em decorrência da entrada do estímulo sonoro (Bonaldi; Marques, 2022). As células ciliadas são as sensoriais, destinadas à transformação das ondas sonoras em impulsos nervosos (Nadol Jr, 1990), isto é, responsáveis pela transdução do estímulo sonoro (energia mecânica) em potenciais de ação (impulsos nervosos). Podem ser diferenciadas de acordo com sua posição ao longo do ducto coclear em células ciliadas internas (CCI) e externas (CCE). As CCI estão dispostas linearmente em fileiras únicas, existindo cerca de 3.500 células na orelha, em formato piriformes, com 50-70 estereocílios por células, os quais não alcançam a membrana tectórica, são sustentadas pelas células falângicas internas, não apresentam espaço livre ao seu redor, são mais relacionadas a sons intensos, apresentam seletividade de frequências, realizam uma sinapse com 90-95% das fibras nervosas aferentes para o nervo coclear e são consideradas como um sistema de transdução sensorial (de saída). Por outro lado, as CCE estão dispostas em forma de “V” ou “W” em fileiras triplas, existindo cerca de 12.000-15.000 células, em formato cilíndrico, por orelha, com 100-300 estereocílios por célula, os quais apresentam seus cílios mais longos das fileiras externas inseridos na membrana tectórica, essas células externas estão fixadas à lâmina

basilar, parcialmente fixadas à extremidade basal às células falângicas externas, com presença de espaços entre as células, estando relacionadas a sons menos intensos, possuem proteínas contráteis e sistema de cisternas laminadas que permitem alteração de comprimento, realizam várias sinapses com 5-10% de fibras nervosas aferentes para o nervo coclear, sendo, por fim, consideradas como um sistema amplificador coclear (de entrada) (Bonaldi; Marques, 2022).

A membrana basilar é formada por fibras cujo comprimento aumenta e o diâmetro diminui da base até o ápice da cóclea, o que determina uma diminuição gradativa de sua rigidez. Assim, as fibras curtas e rígidas (base) tendem a vibrar em frequências altas, enquanto as fibras longas e flexíveis (ápice) tendem a vibrar em frequências baixas (teoria da onda viajante de Georg Von Békèsy) (Békèsy, 1956; Bonaldi *et al.*, 2004; Kramer, 2008). O deslocamento inicial do estribo na janela do vestíbulo desencadeia uma onda vibratória na base que se amplifica ao máximo e se dissipa por completo quando atinge o local da lâmina basilar que tem uma frequência natural de ressonância igual à frequência do som correspondente (organização tonotópica da cóclea). De acordo com o ponto de deslocamento máximo, cada frequência é relacionada a um local específico do ducto coclear, excitando determinadas células sensoriais e fibras nervosas provenientes do órgão espiral dessa região (Nobili; Mammano; Ashmore, 1998). As fibras nervosas provenientes dessas determinadas região do órgão espiral apresentam uma curva de resposta em função da intensidade e da frequência do som, específica para cada fibra, pois têm uma sensibilidade máxima referente à frequência característica, em decorrência do ponto de vibração máxima na membrana basilar. Em síntese, as fibras com frequência caracteristicamente mais grave inervam o ápice, e as fibras com frequência caracteristicamente mais aguda inervam sua base (Bonaldi; Marques, 2022).

Quando determinada região da cóclea é estimulada por uma energia sonora, o movimento da lâmina basilar e seu deslocamento em relação a membrana tectórica provocam a inclinação dos esteriocílios das células ciliadas externas contra a membrana tectórica. Essa inclinação dos estereocílios provoca a abertura de canais de potássio e a consequente despolarização, que produz potenciais microfônicos cocleares, que por sua vez, determinam contrações rápidas. As células ciliadas externas se encurtam quando despolarizadas e se estendem quando hiperpolarizadas. Alterações de comprimento lentas funcionam como um sistema amplificador coclear, aumentando em até 50dB a intensidade de um estímulo, com capacidade de seletividade de frequências. São contrações moduladas pelo sistema eferente medial, controlam a tonicidade das células ciliadas externas e as propriedades mecânicas da membrana basilar (Bonaldi; Marques, 2022). Já as contrações rápidas são responsáveis pelas

emissões otoacústicas, decorrentes de liberação de energia das CCE (Ryan; Robinette; Glatke, 1997; Brownell, 1990).

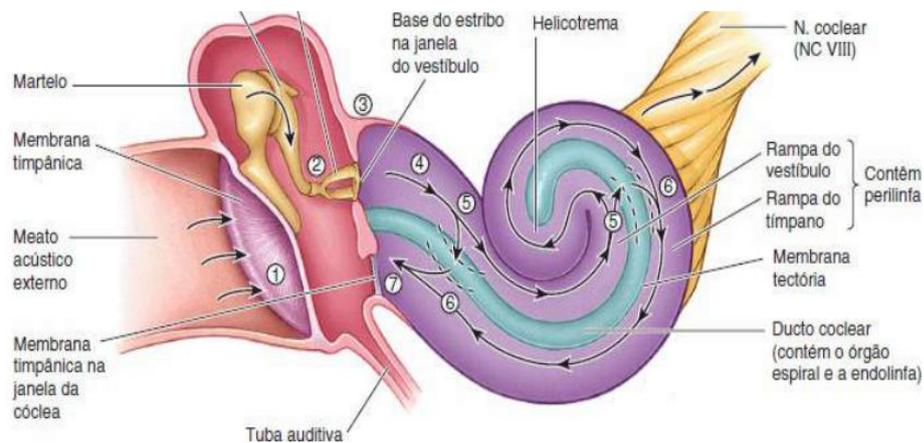
Alterações na rigidez das CCE modificam a ressonância do órgão de Corti e posteriormente, o movimento do líquido dentro do ducto coclear. As CCE alteram a rigidez do órgão de Corti por meio de proteínas motoras (prestina). Essas proteínas variam de forma em resposta às mudanças de tensão. A despolarização das células ciliadas externas faz com que a prestina encurte deslocando a membrana basilar, aumentando seus movimentos em relação à membrana tectórica e gerando o movimento dos estereocílios, que ativam ou desativam receptores da célula ciliar. Quando canais de potássio se abrem, o potássio flui para dentro das células ciliadas e as despolarizam, causando abertura de canais de cálcio. A entrada de cálcio resulta na liberação de neurotransmissores (glutamato) das CCI o nervo coclear, que envia informações sobre a onda sonora ao cérebro. Assim, os neurotransmissores são responsáveis pela excitação das fibras nervosas aferentes, junto ao polo basal e às superfícies laterais da célula, onde ocorrem sinapses com uma rede de terminações do nervo coclear, ou seja, fibras que se dirigem ao gânglio coclear, no modíolo, o qual envia axônios pelo nervo coclear ao sistema nervoso central, realizando sinapses nos núcleos cocleares do tronco encefálico (Bonaldi; Marques, 2022).

Portanto, as CCE constituem o amplificador coclear, que, por meio da inclinação de seus cílios, amplifica o estímulo para determinar a deflexão dos cílios das CCI, unidades receptoras e codificadoras cocleares, que transmitem a informação sonora codificada da cóclea para os núcleos cocleares e destes para o córtex auditivo. Diante da disposição anatomofisiológica vale acrescentar que quando ocorrem danos às CCE diminui a proteção das CCI e as torna mais sensíveis. Com o tempo, as CCI e, conseqüentemente, a audição também serão danificadas. A exposição a ototóxicos pode bloquear a capacidade de despolarização das células ciliadas externas e internas. Também pode alterar a concentração de íons na perilinfa, levando a danos nas células ciliadas, o que resulta em perdas auditivas permanentes (Cortada *et al.*, 2021).

Em síntese, a transmissão do som através da orelha ocorre conforme ilustrado nas sete etapas da Figura 5 e descritas a seguir: As ondas sonoras que entram na orelha externa causam à vibração da membrana timpânica (1); as vibrações iniciadas na membrana timpânica são transmitidas através dos ossículos da orelha média e suas articulações (2); a base do estribo vibra com maior força e menor amplitude na janela do vestíbulo (3); vibrações da base do estribo geram ondas de pressão na perilinfa da rampa do vestíbulo (4); ondas de pressão na rampa do vestíbulo deslocam a lâmina basilar do ducto coclear. O movimento da lâmina

basilar curva as células do órgão de Corti. Há a liberação de neurotransmissor, estimulando potenciais de ação conduzidos pela porção coclear do VIII par de nervo craniano (5); as vibrações são transferidas do ducto coclear até a perilinfa da rampa timpânica (6); as ondas de pressão na perilinfa são dissipadas (amortecidas) pela membrana timpânica secundária na janela da cóclea até o ar da cavidade timpânica (7).

Figura 5 - Transmissão do som através da orelha



Fonte: Moore *et al.* (2014).

Sistema nervoso auditivo central

A porção central do sistema auditivo pode ser destacada em dois níveis: o tronco encefálico e o tálamo-cortical. O tronco encefálico representa a fase inicial do processamento através da modulação e integração com sinais originados de regiões do sistema nervoso. Nesse nível algumas respostas podem ser comandadas, geralmente relacionada ao posicionamento da cabeça em direção à fonte sonora. Já no nível tálamo-cortical ocorrem os processos mais complexos de integração, onde os estímulos sensoriais poderão gerar respostas emocionais, cognitivas e linguísticas (Teixeira *et al.*, 2022).

O caminho do estímulo sonoro pelo sistema auditivo central inicia-se a partir do ponto em que fibras nervosas da porção coclear do VIII par de nervo craniano (nervo auditivo), que fizeram sinapses com as células da cóclea, entram no tronco encefálico e chega nos *núcleos cocleares* (primeiro nível de estações intermediárias das vias auditivas centrais). Seguindo pelo corpo trapezoide, ocorrem as primeiras decussações para o complexo olivar superior

contralateral, lemnisco lateral, colículo inferior, corpo geniculado medial, região talâmica e córtex auditivo, no giro transversal de Heschl (Bhatnagar, 2004).

No sistema nervoso auditivo central aferente (rede de fibras nervosas que carregam informações auditivas do nervo coclear até o córtex auditivo), todas as fibras nervosas que partem da cóclea terminam no núcleo coclear do mesmo lado. A partir desse núcleo, vários caminhos são disponíveis; a maioria das fibras nervosas cruza de um lado para outro, ou decussa em algum ponto ao longo do sistema nervoso auditivo central, de modo que a atividade da orelha direita é representada mais fortemente no lado esquerdo do córtex e vice-versa. No entanto, o cruzamento não é completo, sendo as informações temporais codificadas pelas fibras do nervo auditivo ipsi e contralateral (Jahn; Santos-Sacchi, 2001). Esse padrão de codificação de intensidade é constante nas vias auditivas centrais e em consequência disso, cada hemisfério recebe informações da localização da fonte sonora de ambas as orelhas (audição binaural) (Finger; Finger, 1994; Bess; Humes, 2012). Esse processamento binaural favorece que diferentes estruturas processem ao mesmo tempo aspectos diversos da informação, o que diminui o tempo gasto, aumenta a eficiência e permite a extração de informações adicionais do sinal acústico (Teixeira *et al.*, 2022).

O nervo auditivo entra pelo tronco encefálico e se projeta para os núcleos cocleares. É composto por fibras do tipo I e II. As do tipo I são mielinizadas, representam 95% das fibras do nervo auditivo e estão conectadas com as CCI, enquanto as do tipo II não são mielinizadas e estão conectadas com as CCE. Quando as fibras nervosas saem da cóclea em direção ao tronco encefálico, os feixes de fibras que compõem o nervo auditivo estão organizados de forma tonotópica, carregando informações sobre as frequências altas (na periferia do nervo) e sobre as frequências baixas (no centro do nervo coclear). As frequências intermediárias localizam-se sucessivamente entre essas regiões (Humes, 1999). Essa organização tonotópica continua por toda a via auditiva, até o córtex auditivo.

Como mencionado, no tronco encefálico, os sinais acústicos iniciam seu trajeto pelo *Núcleo Coclear* (NC) de cada lado, o NC é dividido em três seguimentos principais: núcleo coclear ventral anterior (NCVA), núcleo coclear ventral posterior (NCVP) e núcleo coclear dorsal (NCD). O NC é composto por inúmeros tipos de células, que podem modificar o impulso neural e iniciar a codificação da informação sonora. O tipo de célula e o tipo de sua resposta sugerem uma importante relação sobre o processamento temporal, necessário para a localização da fonte sonora, por meio de identificação das diferenças entre as orelhas de tempo da chegada do som. As projeções do NCD ascendem para o núcleo central do colículo inferior

(Kingsley, 2001). A maior parte das projeções do NCVA se dirige para os núcleos do complexo olivar superior e os núcleos do corpo trapezoide. As fibras oriundas do NCVP são ipsi e contralaterais e se dirigem principalmente para o complexo olivar superior, núcleos periolivares e núcleos do lemnisco lateral. Em síntese, o NC é a única estrutura do tronco encefálico com informação auditiva ipsilateral, originada na cóclea através do nervo auditivo, funcionando como sensores das informações auditivas aferentes, ajudando na análise de sinais complexos e suprimindo ruídos de fundo (Teixeira *et al.*, 2022). Danos nesse núcleo podem resultar em déficits na percepção de tons puros ipsilaterais e podem simular uma disfunção do nervo auditivo (Jerger; Jerger, 1974).

A estação auditiva seguinte no tronco encefálico é o *complexo olivar superior* (COS), o qual representa uma estação complexa de transmissão por meio de um conjunto de núcleos na ponte que recebe impulsos auditivos dos NC ipsi e contralaterais, sendo considerada a primeira estação que recebe informação de ambas as orelhas (binaural). Embora haja numerosos grupos de núcleos dentro do COS, somente cinco são mais discutidos: núcleo olivar laterossuperior, núcleo olivar médio-superior, núcleo do corpo trapezoide e núcleo pré-olivar lateral e medial. Por integrar as diferenças de tempo e intensidade, recebida de ambas as orelhas, o COS contribui para a localização do som no ambiente (Bhatnagar, 2004). Por fim, assim como no NC, no COS também existe a organização tonotópica, sendo o núcleo olivar laterossuperior responsável por uma organização única, na qual as frequências baixas são representadas lateralmente e as frequências altas, medialmente. Esse núcleo responde a uma larga faixa de frequência quando comparado ao núcleo olivar médio-superior, que tem prioritariamente representação das frequências baixas (Nobak, 1985). Em suma, o COS responde às diferenças de intensidade e tempo entre as orelhas, com habilidades de escuta binaural, localização sonora e reconhecimento de estímulo de fala em presença de mensagem competitiva (Borg, 1973).

A via auditiva central subsequente é o *lemnisco lateral* (LL) por onde projetam-se para o colículo inferior as informações auditivas ascendentes ipsi e contralaterais originadas no NC (Goldberg; Moore, 1967). No LL constituem-se os núcleos dorsal, ventral e intermediário. Os impulsos aferentes dos núcleos dorsal e ventral se originam do NCD do lado contralateral e do NCV dos dois lados do tronco encefálico. Tanto o COS ipsilateral como o contralateral fornecem impulsos aos núcleos dorsal e ventral do LL (Nobak, 1985). A maioria dos neurônios do segmento dorsal do LL pode ser ativada de forma binaural. Entretanto, a maior parte dos neurônios originados do segmento ventral pode ser ativada somente com a estimulação contralateral (Keidel *et al.*, 1983). Isso explica por que patologias que comprometam a via

auditiva central, em qualquer nível, não causam surdez unilateral (Bhatnagar, 2004). O LL também possui organização tonotópica, sendo os neurônios que respondem essencialmente a altas frequências, recebem aferentes do núcleo olivar superior lateral e enviam sinais excitatórios e inibitórios para o colículo inferior (Teixeira *et al.*, 2022).

Após o LL, destaca-se o *colículo inferior*, considerada a estrutura auditiva mais importante do mesencéfalo, sendo dividido em três regiões: o núcleo central (envolvido com vias ascendentes puramente auditivas e organizadas tonotopicamente; o núcleo dorsal, envolvido com processamento auditivo não tonotópico; e o núcleo externo, com funções multissensoriais, associando audição e sensações somáticas. A maioria das fibras auditivas que vêm do LL e dos centros auditivos baixos faz sinapse com o colículo inferior, direta ou indiretamente. O CI recebe impulsos do NC ventral e dorsal, do núcleo olivar superior lateral e medial, do núcleo do LL dorsal e ventral e do CI contralateral, possuindo assim um alto nível de resolução de frequência. O CI tem neurônios sensíveis às modificações espaciais e de tempo e neurônios sensíveis à estimulação binaural, sugerindo uma contribuição importante na localização da fonte sonora. O CI é um núcleo obrigatório na transmissão da informação auditiva para os centros auditivos altos, por meio de uma comissura que permite a comunicação neural entre o CI direito e esquerdo. As fibras comissurais do CI permitem o cruzamento de impulsos auditivos monoaurais e binaurais, sendo um centro para onde convergem numerosas vias auditivas paralelas e seriais (Teixeira *et al.*, 2022).

O CI também está relacionado a reflexos auditivo-visuais. A eferência primária do CI segue para o tálamo até o CGM. Parte da informação segue para o colículo superior adjacente às estruturas que medeiam os reflexos visuais (formação reticular e cerebelo). Dessa forma, as informações sobre a movimentação angular da fonte sonora recebida são integradas aos estímulos visuais e a outros estímulos sensoriais. Essas informações conjugadas são responsáveis pelas movimentações reflexas dos olhos, cabeça e corpo em direção à origem do som. Provavelmente, CI ocorrem modulação e integração das informações de diversas vias sensoriais, de forma que as informações auditivas são alteradas por essas informações (Pollak; Burger; Klug, 2003). Acredita-se que o CI seja um dos principais centros envolvidos no processamento de informações auditivas que interferem no comportamento de um indivíduo (Teixeira *et al.*, 2022).

A via auditiva seguinte é o *corpo geniculado medial (CGM)*, o qual é dividido em ventral, dorsal e medial. As células da divisão ventral respondem primordialmente a estimulações acústicas, enquanto as outras divisões contêm neurônios que respondem a

informações somatossensitivas, além das auditivas. A divisão ventral parece ser a região do CGM que transmite informação específica de discriminação para o córtex cerebral (Winer, 1985). A divisão dorsal projeta axônios para áreas de associação do córtex auditivo. Essa divisão talvez seja responsável pela manutenção da atenção auditiva. Por fim, a divisão medial talvez funcione como um sistema de alerta multissensorial. Os impulsos que chegam ao CGM são primordialmente ipsilaterais, chegando do CI, mas é possível que também cheguem impulsos do CI e do CGM contralaterais (Morest, 1964). Assim como nas outras estações, a organização tonotópica tem sido descrita no seguimento ventral, com as frequências baixas representadas lateralmente e as frequências altas representadas medialmente. Assim como no CI, o CGM possui neurônios sensíveis à estimulação binaural e às diferenças interaurais de intensidade. Essa organização do CGM se reflete também no córtex auditivo primário, que recebe informação do CGM ventral ipsilateral. Em suma, a porção medial pode funcionar como amplificador do sistema multissensorial e a porção ventral parece estar relacionada à transmissão da fala para o córtex auditivo (Winer, 1985). Por fim, após percorrer todas as estações descritas, o caminho que os estímulos auditivos fazem na via ascendente, seguem da região do tálamo para o córtex cerebral através dos neurônios que se originam no CGM e irradiam para áreas auditivas do cérebro (Teixeira *et al.*, 2022).

Outra área importante envolvendo o processamento do sinal acústico no sistema nervoso auditivo central é a *formação reticular (FR)*, a qual compreende o conjunto de células e fibras nervosas que ocupam toda a região central do tronco encefálico, do bulbo ao mesencéfalo, e influenciam quase todos os setores do SNC. A principal função da FR é o controle da atividade electrocortical (sono e vigília). O sistema ativador reticular ascendente se projeta para o córtex cerebral e exerce ação ativadora, mantendo e controlando a vigília, a regulação do sono, a motricidade somática, o sistema nervoso autônomo, o sistema neuroendócrino e a integração de reflexos. Por ter essas características, a formação reticular pode ser responsável pelas habilidades de ouvir na presença de ruído (Teixeira *et al.*, 2022).

O *córtex auditivo (CA)* então recebe informações auditivas ipsilaterais do CGM, dos núcleos do CI e de fibras de associação ipsilaterais e contralaterais através do corpo caloso (Creutzfeldt, 1995). O córtex auditivo pode ser descrito com a seguinte constituição: uma área central que corresponde às áreas 41 e 42 de Broadmann, situada nos giros temporais transversos, circundada por um cinturão do córtex auditivo e por um paracinturão. As divisões modernas do córtex auditiva são o núcleo (que inclui o córtex auditivo primário, AI), o cinto (córtex auditivo secundário, AII) e o parabelt (córtex auditivo terciário, AIII) (Pickles, 2013).

AI tem organização colunar e tonotópica, cada coluna de célula respondendo a uma faixa de frequência específica (isofrequência). A AI também está organizada por colunas de bauralidade, isso quer dizer que as entradas das duas orelhas não são distribuídas aleatoriamente. Colunas biaurais ocorrem transversalmente às colunas de isofrequência. Elas são caracterizadas como excitatória-excitatória e excitatória-inibitória conforme ocorra somação ou subtração de sinais originados nas duas orelhas, sendo as vias contralaterais quase sempre excitatórias (Creutzfeldt, 1995).

Outra característica do CA é a subdivisão em seis camadas superpostas. As informações auditivas chegam na camada quatro de AI através CGM ventral e a partir dessa camada se projetam às outras. As áreas auditivas secundárias, AII e AIII, não são organizadas tonotopicamente e recebem informações principalmente da via difusa que chega ao córtex através do CGM dorsal. Os neurotransmissores envolvidos no processamento da informação no CA são principalmente o GABA e a acetilcolina (Velluti, 2004). A região cortical auditiva é circundada pela área do plano temporal. Esse plano na maioria dos indivíduos, é significativamente mais largo do lado esquerdo, fato que foi relacionado com a dominância cerebral e talvez esteja relacionado com a linguagem receptiva (Bhatnagar, 2004). O giro supramarginal se curva em volta do final da fissura de Sylvian. Essa área é responsável pela estimulação acústica e está localizada próximo à região da área de Wernicke. Essas são as partes da complexa área de associação que parece integrar as informações auditivas, visuais e somatossensitivas e são, portanto, vitais para aspectos de linguagem como leitura e escrita.

A porção inferior do lobo parietal e o aspecto inferior do lobo frontal também respondem à estimulação acústica, bem como a ínsula, as fibras que se localizam dentro dessa fissura respondem a estimulações somatossensitivas, visuais e gustativas. Entretanto, a maior atividade neural resulta da estimulação acústica (Sudakov *et al.*, 1971). Em suma, as áreas primárias de projeção apresentam mapas tonotópicos e as áreas do hemisfério direito e esquerdo são conectadas por vias de associação, as quais se interligam através do corpo caloso, que é responsável pela comunicação e integração das informações advindas dos dois hemisférios cerebrais. Nesse sentido, o CA primário tem característica como a capacidade de discriminar frequência e intensidades sonoras baseada no padrão temporal de eventos auditivos como a percepção da fala humana (Bhatnagar, 2004) e está envolvida com a localização da fonte sonora. O CA primário é responsável pela sensação e percepção auditiva e sua ligação com a área de Wernick constitui o córtex de associação e de linguagem. Esse córtex está relacionado ao reconhecimento de estímulos da linguagem, à interpretação dos seus

significados em relação a memórias auditivas e à compreensão da linguagem falada. O CA esquerdo é dominante para a percepção dos estímulos da fala e linguagem, enquanto o direito é mais funcional na percepção de sons musicais (Musiek; Reeves, 1990).

Os processos auditivos centrais que ocorrem nas estações auditivas descritas são mecanismos e processos responsáveis pelos fenômenos de localização e lateralização sonora; discriminação auditiva; reconhecimento do padrão auditivo; aspectos temporais da audição (que incluem resolução temporal, mascaramento temporal, integração temporal e ordenação temporal); performance auditiva com sinal acústico competitivo; e performance auditiva com sinal acústico degradado (Bellis, 1996). Os mecanismos e o processo do sistema auditivo central interferem tanto nos sinais verbais quanto os não verbais, e influenciam as funções mais elevadas, incluindo a linguagem e o aprendizado (Phillips, 1995; ASHA, 1996). O termo “transtorno do processamento auditivo” é utilizado para descrever um déficit na percepção ou na análise completa da informação auditiva verbal ou não verbal, por falha do sistema auditivo central (Musiek; Baran, 1986; Keith, 1986; Pinheiro; Musiek, 1985). As dificuldades na audição envolvem os processamentos sensorial (bottom-up) e cognitivo (top-down) da fala. Para que todo processo seja bem-sucedido, o ouvinte deve acumular a base sensorial da informação ao longo do tempo, bem como interpretar cognitivamente a intenção do falante. A perda auditiva sensorial degrada o input auditivo. Para compreender a fala em ambientes ruidosos, o indivíduo com essa limitação necessita de maior esforço perceptual. Então, em ambientes de escuta difícil, o sistema auditivo deficiente ativa, possivelmente, processos compensatórios para obter melhor desempenho comunicativo (Teixeira *et al.*, 2022).

2.2.3 Alterações auditivas na infância

A audição é uma função sensorial muito importante para o desenvolvimento da comunicação oral. Alterações, anatômicas ou funcionais, envolvendo as estruturas desse sentido, poderá proporcionar danos ao indivíduo em diferentes instâncias, sobretudo quando ocorrem na primeira infância. Durante o primeiro ano de vida, os neurônios do tronco encefálico estão amadurecendo, e bilhões de conexões neurais estão sendo formadas. Nesse período, o tronco e o tálamo estão começando a conectar-se com o córtex. Quando a entrada sensorial no sistema nervoso auditivo é interrompida, em especial durante os primeiros estágios de desenvolvimento, as propriedades morfofuncionais dos neurônios no sistema auditivo central podem ser drasticamente alteradas. Em alguns casos, os efeitos nocivos da

ausência de entrada sonora podem ser melhorados com a reintrodução da estimulação, porém existem períodos críticos para que se tenha melhor prognóstico dessa intervenção (Sininger *et al.*, 1999).

Pode-se caracterizar as alterações auditivas a partir das estruturas acometidas do sistema auditivo, a nível periférico ou central. A perda auditiva que ocorre no nível periférico pode ser subdividida em diferentes tipos: condutiva (acometimento de estruturas da orelha externa e/ou orelha média); neurosensorial (acometimento da orelha interna e/ou nervo coclear) e mista (acometimento de estruturas da orelha externa e/ou média e na orelha interna e/ou nervo) (Amaral; Momensohn-Santos, 2022). Dependendo da extensão do acometimento no sistema auditivo e no consequente impacto quantitativo na percepção do som, a perda auditiva, segundo o critério da OMS (2020) poderá ser classificada nos seguintes graus: Leve (20 a 35dB); Moderado (35 a 50dB); Moderadamente severo: (50 a 65dB), Severo (65 a 80dB), Profundo (80<95dB) e Perda Auditiva completa (>95dB). Além das perdas auditivas descritas, outra possível alteração audiológica que pode ocorrer a nível central é o transtorno do processamento auditivo central (TPAC), o qual envolve alterações nas diferentes habilidades auditivas, como: localização, integração binaural e aspectos temporais. Nesses casos, a criança não possui perda auditiva e é capaz de detectar o som mas apresenta dificuldade na interpretação devido às falhas envolvendo essas habilidades.

Sabe-se que quanto maior a gravidade da alteração auditiva na infância, quando não tratada ou reabilitada precocemente, piores serão os impactos no desenvolvimento de fala/linguagem, acadêmico, cognitivo e socioemocionais. Podem-se ressaltar também as possíveis dificuldades no mercado de trabalho, durante a fase adulta. Isso se dá porque a perda auditiva gera alteração sensorial que dificulta ou impede o acesso aos sons da fala. Em decorrência da sua invisibilidade, a perda auditiva em neonatos e na infância pode passar despercebida, até o momento em que culmina com o atraso de fala e linguagem, ou até mesmo ausência de oralidade (Anastasio; Lewis, 2022). Conforme mencionado, o diagnóstico audiológico ainda nos primeiros meses de vida, possibilita o início da intervenção fonoaudiológica e médica ainda no período crítico de maturação e plasticidade funcional do sistema nervoso central, favorecendo o prognóstico em relação ao desenvolvimento global da criança. Por isso, a avaliação auditiva nesse período é extremamente importante.

Uma das principais estratégias de saúde auditiva neonatal para identificação, diagnóstico e intervenção precoce de perdas auditivas congênitas em crianças é a Triagem Auditiva Neonatal Universal (TANU). No Brasil, a TANU foi incluída em 2016 ao Programa Nacional

de Triagem Neonatal (PNTN), instituído pela Portaria GM/MS n. 822/2001 (Brasil, 2001). A TANU contemplada no PNTN consiste na aplicação de medidas fisiológicas e eletrofisiológicas de audição em todos os recém-nascidos, independente da presença de indicadores de risco para surdez. A triagem auditiva neonatal, também conhecido como “teste da orelhinha” está prevista na Lei Federal de 3 de agosto de 2010 (Brasil, 2016), que o tornou obrigatório em todas as maternidades e hospitais do Brasil. Apesar da TANU ser para todos os recém-nascidos, existem diferenças nos protocolos de avaliação estabelecidos, tendo em vista a presença ou não de indicadores de risco para deficiência auditiva (IRDA).

O Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva (COMUSA, 2020) subdivide os IRDA em congênitos ou perinatais e perinatais ou tardios, conforme Quadro 2. Esse entendimento favorece a elaboração de diferentes protocolos de diagnóstico e monitoramento auditivo dos recém-nascidos a fim de maximizar as possibilidades de diagnóstico da deficiência auditiva o mais precocemente possível, uma vez que as crianças com IRDA apresentam maior probabilidade de desenvolver deficiência auditiva quando comparadas com as crianças sem IRDA. Um estudo brasileiro com 11.900 recém-nascidos triados ao nascimento mostra que a ocorrência geral de perda auditiva congênita permanente foi de 2 a cada 1000 nascidos vivos, e para aqueles recém-nascidos com indicadores de risco foi de 18,6 a cada 1000 (Anastasio *et al.*, 2021). Os IRDA remetem à história pregressa da família da criança, de seu próprio histórico de saúde durante o nascimento, na permanência na maternidade e na infância. Se a criança mostrar um histórico com IRDA, há maior probabilidade de uma deficiência auditiva estar presente em até 10 vezes (JCIH, 2019).

Quadro 2 - Indicadores de risco para deficiência auditiva

Congênitas ou perinatais
História familiar de surdez permanente na infância de instalação precoce, progressiva ou tardia
UTI neonatal por mais de 5 dias
Hiperbilirrubinemia com exsanguineotransfusão, independente do tempo de permanência
Uso de aminoglicosídeos por mais de 5 dias
Asfixia ou encefalopatia hipóxico-isquêmica
Uso de oxigenação extracorpórea (ECMO)
Infeções intraútero por toxoplasmose, sífilis, rubéola, citomegalovírus, herpes (TORCH) ou Zica vírus.
Malformações craniofaciais
Microcefalia congênita

Hidrocefalia congênita ou adquirida
Anormalidades do osso temporal
Síndromes que cursam com surdez
Perinatais ou tardias
Infecções que cursam com surdez como meningites e encefalites bacterianas ou virais (especialmente herpes-vírus e varicela)
Trauma craniano (especialmente base de crânio e temporal)
Suspeita familiar de surdez, alteração de fala ou linguagem e atraso ou regressão do desenvolvimento.

Fonte: Tratado de audiologia (2022) – adaptado de COMUSA (2020).

O protocolo de TANU utilizado pela Maternidade Escola da UFRJ, a qual pertence a população de estudo da presente pesquisa, contempla a utilização das emissões otoacústicas evocadas por estímulo transientes (EOAET) em todos os recém-nascidos do alojamento conjunto, com e sem IRDA, preferencialmente em até 48 horas de vida e, no caso de falha, é marcado um reteste em 15 dias. As crianças que falharem e que apresentam histórico de IRDA, realizam também o exame do potencial evocado auditivo de tronco encefálico automático (Peate-a) e em caso de falha, são encaminhadas para diagnóstico.

Os estudos observaram que a TANU, com sua atual tecnologia, permite a identificação de perdas auditivas a partir de 35-40dBNA (Norton *et al.*, 2000). Perdas auditivas leves podem não ser identificadas, mas podem gerar impactos no desenvolvimento da fala e da linguagem de crianças. Por esse motivo, independentemente dos resultados da TANU, as crianças com ou sem IRDA, e que passaram nos testes aplicados no período neonatal, deveriam ter o desenvolvimento das habilidades auditivas e de linguagem monitorado (Anastasio; Lewis, 2022). Contudo, sabe-se que tal idealização não é uma realidade nos programas de saúde auditiva de diversas as regiões do Brasil.

Vale destacar que um grande percentual de crianças com perda auditiva apresenta etiologia idiopática, isto é, sem causa definida (Marazita *et al.*, 1993; Morton; Nance, 2006). Até a década de 1990, sabia-se que entre os recém-nascido com perda auditiva congênitas, apenas 50% estavam entre a população de alto risco (Anastasio; Lewis, 2022). Apesar da TAN passar a ser universal, como mencionado, para crianças com e sem risco para deficiência auditiva, utilizam-se protocolos diferenciados de diagnóstico e monitoramento da audição. As crianças por não serem consideradas de risco para deficiência auditiva, não entrarão nas recomendações mais rigorosas de monitoramento nos programas de triagem auditiva neonatal,

podendo não ser detectada precocemente uma perda de audição na infância. Isso reforça a necessidade de se estudar, outros possíveis fatores etiológicos para deficiência auditiva, como a exposição a poluentes ambientais. Esse tipo de exposição ambiental já vem sendo observado na literatura científica como potenciais causadores de deficiência auditiva, porém ainda existem limitações quanto a quantidade e qualidade dos estudos envolvendo essa temática, sobretudo na população infantil com exposição pré-natal.

2.2.4 Avaliação audiológica na primeira infância

A avaliação audiológica na primeira infância geralmente é um processo desafiador e contínuo, sendo necessário um conjunto de reavaliações periódicas para definição precisa do diagnóstico audiológico. Nessas reavaliações é utilizado o mesmo protocolo inicial, o que possibilita a análise comparativa dos resultados, sempre norteado pelo princípio *cross-check*, que estabelece que o resultado de um teste deve ser confirmado por outro teste metodologicamente diferente e independente, ou seja, um teste isolado não define o diagnóstico preciso em crianças. Nesse sentido, a avaliação audiológica infantil deve conter diferentes procedimentos, como: fisiológicos, eletrofisiológicos e comportamentais (Azevedo; Alvarenga, 2022). A *American Academy of Audiology* e a *American Speech-Language Hearing Association* também sugerem a utilização de questionários e *checklists* a fim de identificar riscos e acompanhar o desenvolvimento auditivo (ASHA, 2005; AAA, 2010), uma vez que o tempo de observação do comportamento auditivo da criança durante o processo de avaliação na clínica é muito restrito quando comparado à convivência no ambiente familiar (Azevedo; Alvarenga, 2022). Quem convive com a criança pode fornecer informações valiosas quanto ao desenvolvimento da função auditiva, principalmente no que se refere à atribuição de significado e ao uso de indícios sonoros (Martinez, 2009).

Na avaliação audiológica infantil o estado de alerta da criança é um fator a se considerar. Nos métodos comportamentais a criança deve estar em alerta, e principalmente saudável para apresentar respostas confiáveis. Por outro lado, o procedimento fisiológico é facilitado quando a criança está em estado de sono, mas existe a possibilidade de fazer acordada desde que se mantenha quieta no colo da mãe, situação possível com uso de um objeto distrator que não possua som (Azevedo; Alvarenga, 2022). Essa dicotomia necessária do estado de alerta da criança muitas das vezes torna o processo complexo e desafiador, tornando necessário que a

avaliação audiológica infantil seja realizada por profissionais capacitados e experientes na área a fim de possibilitar maior fidedignidade nos resultados encontrados.

Os testes que compõem a avaliação audiológica infantil, bem como o padrão de resposta esperado, variam em função da faixa etária da criança. Dentre o conjunto de procedimentos validados disponíveis para a avaliação auditiva no primeiro ano de vida, destaca-se os utilizados neste estudo: Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes (método fisiológico), *LittleEars*® Questionário Auditivo (método de observação parental) e utilização de Instrumentos Musicais, Sons do Ling e Reconhecimento de Comandos Verbais (método comportamental).

2.2.4.1 Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes (EOAET)

As emissões otoacústicas (EOA) foram definidas por Kemp (1978), como a liberação de energia sonora emitida pelas células ciliadas externas (CCE) na cóclea, que se propaga através orelha média até alcançar o meato acústico externo, possibilitando serem captadas por uma sonda e posteriormente analisadas. Kemp explicou a ação das CCE como um subproduto de processos de *feedback* mecânicos, ativos e não lineares, espontaneamente ou evocados por som de fraca e média intensidades, podendo manter-se estáveis, desde que não houvesse alterações cocleares, ou de orelha média (Kemp, 1978). As EOA podem ser divididas em espontâneas e evocadas, sendo a EOAET e a EOAPD as de melhor aplicabilidade clínica. A sensibilidade da captação da EOA evocadas tem sido estimada entre 85-95% com especificidade maior ou igual a 90% (Durante, 2011).

A EOAET, realizada na presente pesquisa, pode ser obtida a partir de uma breve estimulação da cóclea por meio de cliques ou *tonebursts* e é capaz de avaliar até 4-5k Hz. A utilização do estímulo *clique* torna possível uma ampla estimulação da cóclea (Durante, 2011). Pode ser captada em 98% das pessoas com audição normal ou com limiar auditivo de no máximo 30dB (Northern; Dows, 2005). Trata-se de um procedimento muito usado na Audiologia pediátrica por ser considerado rápido, indolor, não invasivo e capaz de avaliar de forma objetiva o funcionamento da cóclea, por meio das células ciliadas externas. As respostas de alta frequência surgem antes do que as de baixa frequência, por apresentarem latência mais curta. Em neonatos, em decorrência da anatomia do meato acústico externo, a concentração de energia ocorre mais nas frequências altas (Norton *et al.*, 2000) e por isso a ausência de

respostas nas bandas de frequências baixas deve ser analisada cautelosamente (Azevedo; Alvarenga, 2022).

Existem diversas aplicações clínicas das EOA evocadas, sendo destaque sua função na triagem auditiva neonatal, e no diagnóstico diferencial de perda auditiva neurossensorial (Lonsbury-Martin; Martin, 2003). As EOAET apresentam estabilidade por um longo período, tornando-se, portanto, útil para monitorar a fisiologia coclear na exposição a elementos ototóxicos, químicos ou físicos (Durante, 2011). Estudos têm observado que o exame de EOAET é capaz de detectar alterações precocemente, mesmo antes da alteração do exame de audiometria tonal ser identificada (Coelho, 2010; Garcia *et al.*, 2017).

A EOAET é captada através de uma sonda inserida no conduto auditivo externo, sendo a adaptação adequada da sonda uma técnica essencial. Os critérios adotados para análise podem variar (Prieve *et al.*, 2002). No entanto, recomenda-se para neonatos a relação sinal/ruído (S/R) igual ou superior a 3dB na banda de frequência de 1kHz e igual ou superior a 6dB nas demais bandas e para crianças, valores de 3 e 5dB, respectivamente (Finitzo; Albright; Neal, 1998). Para reprodutibilidade propõe-se valores maiores ou equivalentes a 50% e para estabilidade da sonda maiores ou iguais a 70%, tanto para neonatos quanto para crianças (De Sousa, 2012). Ressalta-se que as respostas da EOAET devem apresentar amplitude positiva e o ruído manter-se negativo (Azevedo; Alvarenga, 2022).

Reitera-se que a presença da EOAET demonstra a funcionalidade das CCE, o que diminui a probabilidade de haver perda auditiva periférica, uma vez que as alterações cocleares são as de maior prevalência ao nascimento e as CCE são mais vulneráveis às doenças e lesões do que as CCI. Contudo, não se descarta a presença de perda auditiva, pois no espectro da neuropatia auditiva as emissões otoacústicas evocadas podem estar presentes. Por outro lado, a ausência emissões otoacústicas evocadas pode ocorrer na perda auditiva sensorial de qualquer grau, sempre descartando previamente alterações condutivas por ser um teste altamente sensível às doenças de orelha externa e média, as quais podem gerar um resultado falso-positivo (Azevedo; Alvarenga, 2022).

2.2.4.2 *LittleEars*® Questionário Auditivo (LEAQ)

O *LittleEars*® é uma bateria de exames, constituída por três instrumentos de avaliação: *LittleEars*® Questionário Auditivo, *LittleEars*® Diário e *LittleEars*® Questionário de Produção Antecipada de Voz. Essa bateria foi desenvolvida em 2003 por pesquisadores da empresa de implantes cocleares *Med-El*, cujo objetivo é avaliar, através de questionários, o

desenvolvimento auditivo de crianças com a audição normal ou que apresente alguma deficiência auditiva, baseada na observação parental. Esse formato é justificado, pois bebês e crianças pequenas muitas vezes não colaboram com a participação em situações desconhecidas e são muito jovens para a utilização de testes padronizados (Coninx; Weichbold; Tsiakpini, 2003). O *LittlEars*® Questionário Auditivo (LEAQ), instrumento utilizado nesta pesquisa, é um questionário validado em crianças com perda auditiva e normo-ouvintes. É composto por 35 itens, com alternativas de respostas “sim” ou “não”. A primeira parte do questionário inclui perguntas sobre detecção, localização e reações ao som; enquanto na última, as perguntas são sobre identificação de palavras/sentenças e produção verbal. As oito questões finais se concentram em comportamentos auditivos acima de 18 meses, idade em que as respostas comportamentais se tornam mais dependentes da linguagem (Persson *et al.*, 2019). De acordo Liu e colaboradores (2015), as questões do LEAQ podem ser divididas em três categorias de comportamento auditivo: Comportamento Auditivo Receptivo (questões 0-7), Comportamento Auditivo Semântico (questões 8-20, 22-24, 27, 30, 33 e 34) e Linguagem Expressiva (questões 21, 25, 26, 28, 29, 31, 32, 35). Para análise e interpretação dos dados, o escore total de “sim” é comparado com a curva de crianças normo-ouvintes para cada faixa etária (Coninx *et al.*, 2009). O questionário foi validado na Alemanha e Itália em crianças usuárias de implante coclear e no Canadá, utilizando a língua inglesa, em famílias de crianças com audição normal (Bagatto *et al.*, 2011). Em 2016, foi adaptado para pais de crianças com deficiência auditiva por Leandro *et al.* (2016) para o Português Brasileiro. O LEAQ tem se mostrado uma ferramenta simples, confiável e eficaz no monitoramento precoce do comportamento e no rastreamento de alterações no desenvolvimento auditivo de crianças pequenas, pois captura mudanças no desenvolvimento inicial de maneira concreta e que os pais conseguem observar na vida cotidiana. Configura-se, então, como um bom instrumento de triagem, fornecendo dados importantes sobre o desenvolvimento auditivo em diferentes estágios (Wang *et al.*, 2013; Negro; García; Quevedo, 2016; Ezzeldin; Kaddah; Al Hameed, 2018; Persson *et al.*, 2019).

2.2.4.3 Avaliação do comportamento auditivo com Instrumentos Musicais, Sons do Ling e Reconhecimento de Comandos Verbais

Ao contrário do método fisiológico, a avaliação do comportamento auditivo não necessita de equipamentos tecnológicos específicos para sua realização, mas por outro lado exige o conhecimento do profissional para observar e avaliar o comportamento da criança

esperado para sua faixa etária. A presença de resposta nessa avaliação não exclui a possibilidade de perda auditiva de grau leve ou unilateral (Gouveia *et al.*, 2020). Assim, a análise qualitativa da resposta comportamental torna-se essencial, uma vez que o comportamento da criança poderá apresentar informações que indicam uma alteração, como lateralizar a cabeça sempre para um lado, mesmo que o estímulo tenha sido apresentado na orelha oposta (Azevedo; Alvarenga, 2022).

Dentre os procedimentos recomendados nessa avaliação pode-se utilizar Instrumentos Musicais, Sons do Ling e Reconhecimento de Comandos Verbais. No caso dos Instrumentos Musicais, é possível observar a habilidade de localização sonora para cada direção (direita, esquerda, cima e baixo), através de instrumentos correspondentes a diferentes faixas de frequência, como os utilizados nesta pesquisa: coco (600 a 3000Hz), guizo (2000 a 6000Hz) e sino (4000 a 8000Hz) (Russo; Santos, 1994). Para as crianças de 12 meses espera-se como reação típica a capacidade de localizar o estímulo sonoro apresentado de forma direta para direita, esquerda e para baixo. Aos 12 a 15 meses a criança passa a ser capaz de localizar diretamente também para cima. Por outro lado, a criança com respostas atípicas poderá não localizar ou apresentar latência aumentada para desencadear tal habilidade (Azevedo, 2013).

O teste com Sons do Ling (Ling, 2006) é realizado através da apresentação a viva voz de seis sons a 20cm, na altura de cada orelha, que permite verificar se a criança está detectando a fala em uma varredura de espectro amplo de frequência, uma vez que cada som representa uma frequência específica: (/m/ 250Hz, /u/ 275Hz, /a/ 1000Hz, /ch/ 2500Hz, /i/ 3000Hz, /s/ 6000Hz). Vale destacar que respostas de comportamento diferentes de localização sonora, como sorrir, atenção, entre outros, demonstra que ela detectou o som, mas pode sugerir um atraso no desenvolvimento da função auditiva. A latência de resposta de localização também deve ser analisada e espera-se que diminua com o aumento da idade na criança típica, com respostas de latência inferiores a 3 segundos a partir dos 5 meses. Outras reações atípicas pode ser a detecção de forma assistemática, independente do som. Crianças pré-termo podem apresentar atraso de localização, principalmente entre 6 e 9 meses, recuperando-se no final do primeiro ano, quando se igualam no nascido a termo (Azevedo, 2013).

O reconhecimento de comandos verbais pode ser observado e classificado em níveis de acordo com a capacidade de execução da criança. Espera-se que crianças de 9 a 12 meses estejam no nível I, sendo capazes de reconhecer de 2 a 3 ordens simples como: “dá tchau”, “joga beijo” e “bate palmas”. De 12 a 15 meses, o nível II, respondendo os comandos “cadê o sapato?”, “cadê a mamãe?” e “cadê a chupeta?”. De 15 a 18 meses, o nível III, os capazes de

responder aos comandos “cadê o pé?”, “cadê a mão?” e “cadê o cabelo?”. De 18 a 24 meses, o nível IV, sendo capazes de apontar figuras familiares (Azevedo, 2013). Por outro lado, crianças com reações atípicas não são capazes de reconhecer as ordens esperadas para sua respectiva faixa etária, podendo indicar atraso no desenvolvimento do comportamento auditivo (Azevedo; Alvarenga, 2022).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar os efeitos da exposição pré-natal a metais (As, Pb e Hg) nas emissões otoacústicas evocadas transientes (EOAET) e no comportamento auditivo de crianças participantes de uma coorte prospectiva de nascimento, denominada Projeto Infância e Poluentes Ambientais (PIPA).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar teoricamente a literatura científica para identificar estudos que avaliaram a audição de crianças com exposição a metais;
- Coletar os dados do nível de exposição aos metais As, Pb e Hg nas amostras de sangue do cordão umbilical de cada participante;
- Avaliar as EOAET e o comportamento auditivo das crianças participantes;
- Comparar os resultados das EOAET e das avaliações do comportamento auditivo nos grupos de exposição pré-natal aos metais As, Pb e Hg.

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, transversal e analítico.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

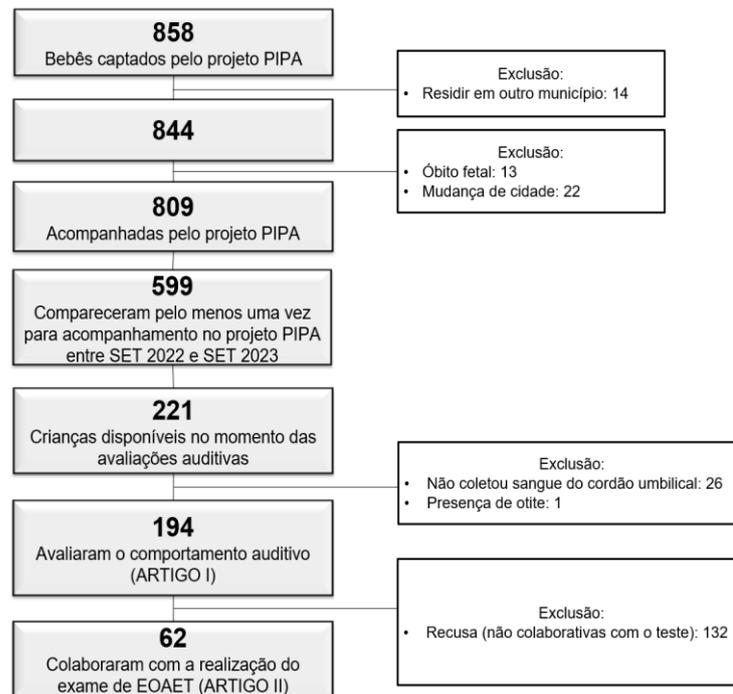
O presente estudo foi realizado na Maternidade escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME/UFRJ), situada na zona sul do município do Rio de Janeiro, segunda cidade mais populosa do Brasil (IBGE, 2021). Essa maternidade atende gestantes de baixo risco encaminhadas pelas unidades básicas da região e gestantes de alto risco encaminhadas de outras áreas do estado. A cidade do Rio de Janeiro foi a capital do país durante os anos de 1763 até 1960 e atualmente tem uma população estimada de 6.775.561 pessoas (IBGE, 2021). Segundo censo realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010) é a cidade do Brasil com maior população vivendo em aglomerados subnormais, sendo aproximadamente 1.393.314 pessoas nas 763 favelas da cidade.

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo foi constituída por crianças participantes de uma coorte prospectiva de nascimento (Projeto PIPA) (Asmus *et al.*, 2020) (Figura 6). Esse projeto realizou a captação das gestantes entre os anos de 2021 e 2022. Para serem incluídas, as mães deveriam morar no município do Rio de Janeiro, estar no terceiro trimestre gestacional, possuir mais que 16 anos de idade e aceitar participar mediante assinatura de um termo de consentimento previamente aprovado pelos comitês de éticas em pesquisa da Maternidade escola (parecer nº 2.092.440) e da Fundação Oswaldo Cruz (parecer nº 2.121.397). Adotou-se a técnica de amostragem por conveniência, baseada na disponibilidade do participante de acordo com o seu comparecimento nos retornos do referido projeto. Os critérios de inclusão para o presente estudo foram: ser participante do projeto PIPA, possuir idade entre 6 e 24 meses, ter coletado o sangue do cordão umbilical no nascimento e o responsável ter concordado com a participação da criança mediante assinatura de um termo de consentimento. Os critérios de exclusão foram: apresentar otoscopia com obstrução em conduto auditivo

externo que impossibilitasse a realização do teste objetivo de audição; diagnóstico médico atual de otite ou outras alterações de orelha média; e por condições não ideais que compromettesse a fidedignidade dos resultados audiológicos, como agitação ou choro intenso da criança. A partir dos critérios de elegibilidade foram realizados os procedimentos da pesquisa.

Figura 6 - Fluxograma de constituição da população do estudo



Fonte: Elaboração própria.

4.4 ASPECTOS ÉTICOS

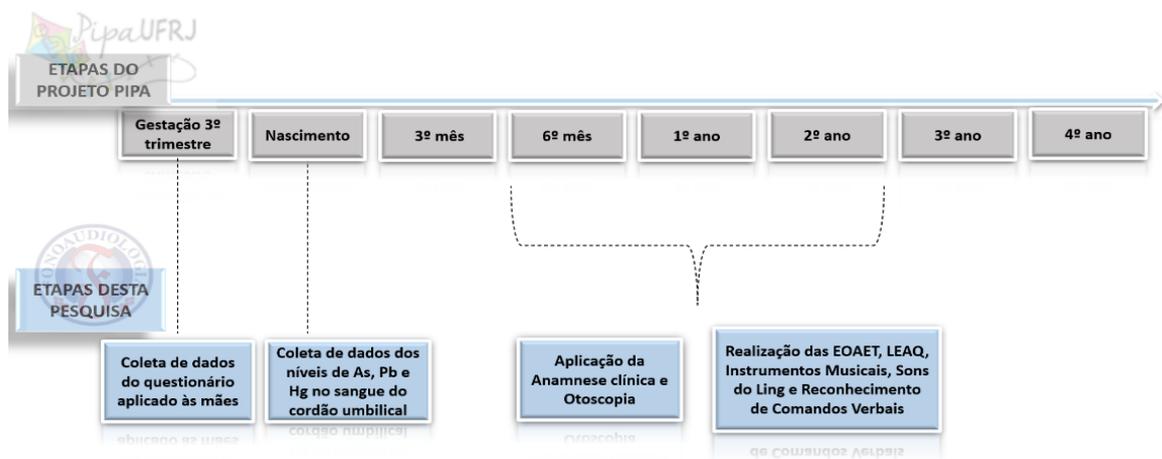
Os procedimentos audiológicos da presente pesquisa também foram analisados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola (parecer nº 5.166.477) (Apêndice A). Todos os responsáveis concordaram em participar do estudo por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B).

4.5 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Inicialmente, foram coletadas as seguintes informações do banco de dados do projeto PIPA: dados do questionário aplicado às mães ao final do terceiro trimestre de gestação,

abrangendo informações como nível de escolaridade e histórico de uso de cigarros; além dos níveis de metais (As, Hg e Pb) nas amostras de sangue do cordão umbilical, coletadas durante o parto. Posteriormente, durante as consultas de acompanhamento da projeto PIPA, foram realizados procedimentos audiológicos que incluíram métodos fisiológicos, comportamentais e observação parental. Os procedimentos do estudo estão resumidos na Figura 6.

Figura 7 - Etapas de acompanhamento do projeto PIPA e do presente estudo



Fonte: Elaboração própria.

4.5.1 Fontes de informação

As fontes de informação e as respectivas variáveis coletadas foram:

- Anamnese do Serviço de Fonoaudiologia da ME/UFRJ: Histórico de IRDA congênitos ou perinatais;
- Anamnese clínica (Apêndice C): sexo, idade, histórico de IRDA tardio e informações clínicas;
- Banco de dados do projeto PIPA com informações sobre os metais: Níveis dos metais As, Pb e Hg no sangue do cordão umbilical;
- Banco do projeto PIPA sobre Dados Clínicos Ambientais e Comportamentais (DAC): Informações sobre tabagismo da mãe ou familiar e nível de escolaridade da mãe.

4.5.2 Determinação dos níveis dos metais arsênio, chumbo e mercúrio no sangue do cordão umbilical

No nascimento, as amostras de sangue do cordão umbilical foram coletadas por uma equipe de enfermagem da ME/UFRJ. As amostras foram mantidas em ambiente refrigerado entre 2 e 7°C por até 48 horas e enviadas para análise em um laboratório especializado. Foi utilizada a técnica de Espectrometria de Massa por Plasma Indutivamente Acoplado (ICP-MS) para testar os níveis de Pb, Hg e As na matriz biológico (variáveis independentes) através de um equipamento da marca Agilent Technologies e modelo ICP-MS. Essa técnica possibilita a análise com baixo limite de detecção, sendo as informações quantitativas obtidas pelas quantidades de íons detectados pelo equipamento e as informações qualitativas relacionadas a razão massa/carga. Os limites de quantificação (LOQ) e de detecção (LOD) foram de 0,1µg/L para As e Hg e de 0,1µg/dL para Pb.

4.5.3 Procedimentos audiológicos da pesquisa

Os procedimentos audiológicos ocorreram entre setembro de 2022 e setembro de 2023, em uma sala localizada nos ambulatórios da ME/UFRJ, conduzidos por profissionais qualificados para cada teste, visando garantir maior consistência entre os avaliadores. Antes dessas avaliações, foi realizada uma anamnese clínica (Apêndice C) com os responsáveis, desenvolvida pelos pesquisadores, para identificar possíveis fatores de confusão para os resultados deste estudo. Em seguida, foi feita a inspeção do conduto auditivo externo (otoscopia) com um otoscópio da marca *Welch Allyn*, para verificar a presença de obstrução no meato acústico externo e sinais de anormalidades na membrana timpânica que pudessem interferir no exame. As crianças que apresentaram alterações na otoscopia foram encaminhadas para avaliação otorrinolaringológica e orientadas a retornar para reteste após a avaliação e orientação médica. Para avaliar a função coclear, foi utilizado o exame de Emissões Otoacústicas Evocadas por Transientes (EOAET). O comportamento auditivo foi avaliado por meio do LittleEars® Questionário Auditivo (LEAQ), na versão validada para o português brasileiro (Leandro *et al.* 2016) (Anexo A), além de avaliações com Instrumentos Musicais, Sons do Ling e Reconhecimento de Comandos Verbais. Todos os avaliadores estavam “cegos” quanto à exposição, ou seja, no momento da avaliação auditiva, não sabiam se o indivíduo havia sido exposto ou não.

4.5.3.1 Realização das Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes (EOAET)

Para realização do exame de EOAET, foi utilizada uma oliva, devidamente higienizada, adaptada à sonda do equipamento ILO288 *Otodynamics* (Figura 7). O objetivo do teste foi verificar a funcionalidade das células ciliadas externas a partir de um estímulo evocado. As respostas foram captadas em ambas as orelhas, alternadamente, com início pela orelha direita. As crianças foram posicionadas no colo do responsável, preferencialmente dormindo. Para todas as crianças que não aceitaram a colocação inicial da oliva, foi realizada a tentativa de utilizar um objeto distrator, como assistir a vídeos (sem som) em um *smartphone* colocado à sua frente. Quando eram observadas interferência e grande número de rejeição, a oliva era reposicionada até encontrar a melhor qualidade do registro. Os exames que não foram realizados nos parâmetros ideais para testagem, foram excluídos da análise.

Os parâmetros utilizados para aquisição e interpretação do exame do EOAET foram: estímulo clique de banda larga, não-linear, frequência de 2 a 4kHz, a uma intensidade de 84NPS e estabilidade da sonda superior a 70%. As respostas foram consideradas presentes quando reprodutibilidade geral, fornecida automaticamente pelo equipamento, foi maior ou superior a 50% (De Sousa, 2012) com amplitude de resposta maior ou igual a 5 dB ($S/N \geq 5dB$) (Finitzo; Albright; Neal, 1998) em cada banda de frequência e no resultado geral. As respostas obtidas dentro dos critérios citados foram consideradas como “passa” e os exames diferentes destes como “falha”. As frequências de 1 e 1,5 kHz não foram analisadas, pois apresentou alteração na reprodutibilidade e amplitude da relação Sinal/Ruído.

Figura 8 - Registro das EOAET no equipamento ILO288



Fonte: Imagem do equipamento deste estudo (ILO288, *Otodynamics*).

4.5.3.2 Aplicação do *LittleEars*® Questionário Auditivo (LEAQ)

O LEAQ foi aplicado aos pais e/ou responsáveis que acompanhavam as crianças e que melhor conheciam as suas rotinas, através do método entrevista, em uma sala reservada. O objetivo foi avaliar o desenvolvimento auditivo por meio da observação parental do comportamento de crianças pequenas frente à estímulos acústicos presentes em situações do cotidiano. As 35 questões do questionário foram lidas uma a uma pelos pesquisadores, dando aos responsáveis as opções de resposta verbal “sim” ou “não”, indicando respectivamente a presença ou ausência de um dado comportamento avaliado. No caso de o responsável não compreender a pergunta, o examinador fornecia exemplos conforme sugestões do próprio questionário, conforme Quadro 3.

Quadro 3 - Modelo de parte do questionário *LittleEars*® e exemplos sugeridos para compreensão das perguntas

	Pergunta sobre resposta auditiva	Respostas	Exemplo
1	Seu filho responde para uma voz de alguém conhecido?	Sim Não	Sorri; olha para quem falou; fala entusiasmado.
2	Seu filho escuta quando alguém está falando?	Sim Não	Escuta, espera e escuta: olha para quem fala por um período longo.
3	Quando alguém está falando, seu filho procura o som virando a cabeça na direção de quem fala?	Sim Não	

Fonte: Leandro *et al.* (2016).

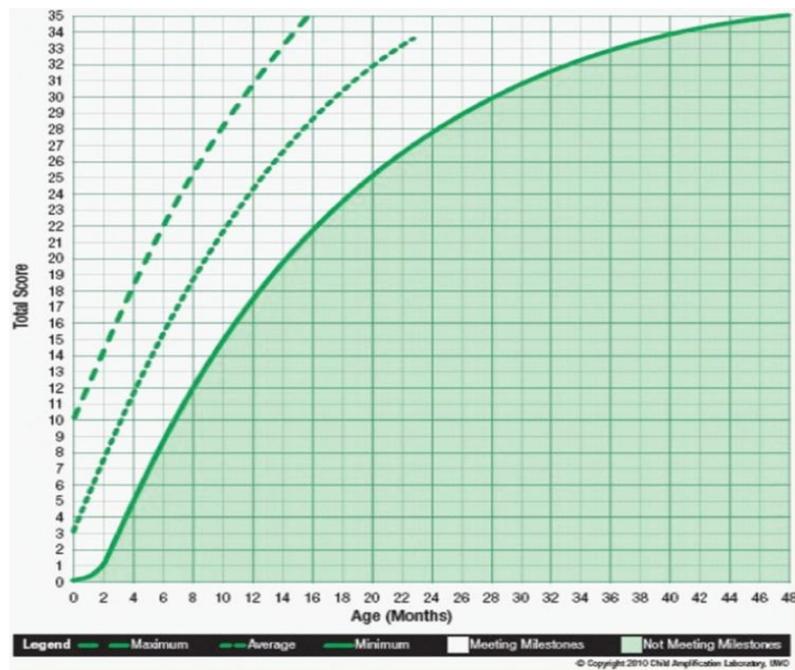
Para análise, foi utilizado o escore final contabilizando todas as respostas “sim” dadas pelos responsáveis. A pontuação final foi comparada com os valores de referência para crianças normo-ouvintes (Tabela 1) de acordo com o estudo de Coninx *et al.* (2009) e de Bagatto *et al.* (2011) (Figura 8).

Tabela 1 - Valores esperados e valores mínimos padronizados do comportamento auditivo para o *LittleEars*® Questionário Auditivo

Age (months)	Expected value	Minimum value (lower limit of 95% confidence interval)	Age (months)	Expected value	Minimum value (lower limit of 95% confidence interval)
German and Austrian sample					
0 to <1	3	0	12 to <13	24	17
1 to <2	5	0	13 to <14	25	19
2 to <3	7	1	14 to <15	26	20
3 to <4	9	3	15 to <16	27	21
4 to <5	11	5	16 to <17	28	22
5 to <6	13	7	17 to <18	29	23
6 to <7	15	8	18 to <19	30	24
7 to <8	17	10	19 to <20	31	24
8 to <9	18	12	20 to <21	32	25
9 to <10	20	13	21 to <22	32	26
10 to <11	21	15	22 to <23	33	26
11 to <12	23	16	23 to <24	33	27
Overall sample					
0 to <1	5	0	12 to <13	25	17
1 to <2	7	0	13 to <14	26	18
2 to <3	9	1	14 to <15	27	19
3 to <4	11	3	15 to <16	28	20
4 to <5	12	4	16 to <17	29	21
5 to <6	14	6	17 to <18	30	22
6 to <7	16	8	18 to <19	31	23
7 to <8	18	10	19 to <20	31	23
8 to <9	19	11	20 to <21	32	24
9 to <10	21	13	21 to <22	32	25
10 to <11	22	14	22 to <23	33	25
11 to <12	23	15	23 to <24	33	25

Fonte: Coninx *et al.* (2009).

Figura 9 - Escala da curva normal do comportamento auditivo para o *LittleEars*® Questionário Auditivo padronizada para as crianças com audição normal



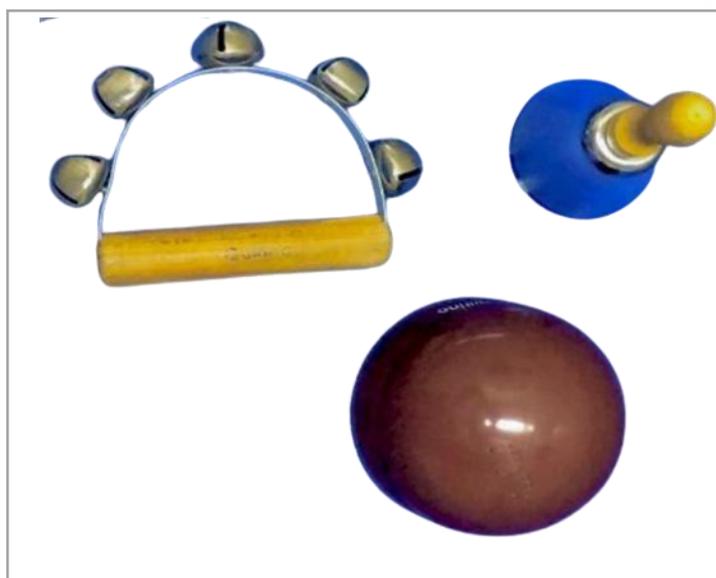
Fonte: Bagatto *et al.* (2011).

4.5.3.3 Avaliação do comportamento auditivo com Instrumentos Musicais, Sons do Ling e Reconhecimento de Comandos Verbais

Instrumentos Musicais

Para realização, a criança foi colocada em posição sentada no colo do responsável com brinquedo distrator sendo apresentado a frente por outro avaliador. Foram utilizados os instrumentos sonoros não calibrados em diferentes faixas de frequência: coco (600 a 3000Hz), guizo (2000 a 6000Hz) e sino (4000 a 8000Hz). Cada instrumento foi percutido com 2 segundos de duração, atrás da criança, a 20cm do pavilhão auricular, alternadamente. As respostas foram classificadas como “atenção ao som” (cessou a atividade ou apresentou movimentos faciais como franzir a testa, sorrir ou elevar as sobrancelhas), “procura da fonte sonora” (buscou a direção da fonte sonora, olhando ao redor, sem entretanto localizá-la corretamente), “localização direta” (virou a cabeça ou o olhar imediatamente na direção correta da fonte sonora) e “localização indireta” (olhou primeiramente para o lado e depois para a fonte sonora). Posteriormente, a faixa etária das crianças foram consideradas para verificar o padrão típico ou atípico para a habilidade de localização sonora para cada instrumento percutido (Azevedo; Alvarenga, 2022).

Figura 10 - Instrumentos musicais utilizados na pesquisa



Fonte: Imagem própria.

Sons do Ling

Foi realizada a pesquisa com Sons do Ling com o intuito de verificar se a criança está detectando a fala com uma varredura de um amplo espectro de frequência, em torno de 45dBNA. Foram pesquisados os seis sons do Ling, os quais foram divididos em três faixas de frequência para análise: /m/ - /u/ (250-275Hz); /a/ - /ch/ (1-2,5kHz); e /i/ - /s/ (3-6kHz). Para realização desta avaliação, a criança foi colocada em posição sentada no colo do responsável, de frente para um dos examinadores que a distraiu com um brinquedo. Em seguida, foram apresentados os sons do Ling a viva voz, atrás da criança, com tempo de apresentação aproximadamente de 4 segundos, a 20cm na altura da orelha direita e esquerda, alternadamente. Para cada som, foi observada a habilidade de detecção (Azevedo, 2013). Inicialmente o avaliador utilizou a intensidade natural da voz e intensificou-a nos casos em que a criança não reagiu.

Reconhecimento de comandos verbais

Foi solicitado pelo avaliador que a criança realizasse comandos verbais separadamente. Caso a criança não executasse, o avaliador perguntava ao responsável se a criança realizava com frequência tais comandos em casa e caso a resposta fosse positiva, o examinador contabilizava como presente o reconhecimento daquele comando. A partir dessa avaliação, as crianças foram classificadas em diferentes níveis de reconhecimento de comandos verbais e observado se estavam no nível esperado para sua faixa etária. O reconhecimento de comandos verbais foi observado e classificado em níveis de acordo com a capacidade de execução da criança. Espera-se que crianças de 9 a 12 meses estejam no nível I, sendo capazes de reconhecer de 2 a 3 ordens simples como: “*dá tchau*”, “*joga beijo*” e “*bate palmas*”. De 12 a 15 meses, no nível II, respondendo os comandos “*cadê o sapato?*”, “*cadê a mamãe?*” e “*cadê a chupeta?*”. De 15 a 18 meses, no nível III, capazes de responder aos comandos “*cadê o pé?*”, “*cadê a mão?*” e “*cadê o cabelo?*” e de 18 a 24 meses, são capazes de apontar figuras familiares. De 18 a 24 meses, o nível IV, sendo capazes de apontar figuras familiares (Azevedo, 2013). Por outro lado, crianças com reações atípicas não são capazes de reconhecer as ordens esperadas para sua respectiva faixa etária, podendo indicar atraso no desenvolvimento do comportamento auditivo (Azevedo; Alvarenga, 2022).

4.6 ANÁLISE DE DADOS

Os dados coletados foram importados para o *software* SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) – versão 20.0. A análise estatística dos dados foi realizada de modo independente para cada metal estudado. Inicialmente foram feitas análises descritivas das variáveis coletadas. Em seguida, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para testar a normalidade da distribuição. Todas as variáveis analisadas apresentaram significância estatística com $p < 0,05$ para o teste, indicando uma distribuição não paramétrica. Para análise quantitativa dos dados foram utilizados os testes Qui-quadrado de Pearson para comparar proporção de alteração nas avaliações auditivas utilizadas e uma Regressão Logística Binária para as associações que apresentaram diferenças significativas no teste Qui-quadrado, com ajuste de potenciais confundidores. Para efeitos de significância estatística foi aceito o $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

Os resultados foram sistematizados e discutidos nesta tese por meio de dois artigos expostos a seguir, intitulados: “Avaliação do comportamento auditivo em crianças com exposição pré-natal ao arsênio, pertencentes a uma coorte da cidade do Rio de Janeiro – Brasil” e “Avaliação das emissões otoacústicas evocadas transientes de crianças com exposição pré-natal a metais, pertencentes a uma coorte da cidade do Rio de Janeiro – Brasil.

5.1 ARTIGO I - AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO AUDITIVO EM CRIANÇAS COM EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO ARSÊNIO, PERTENCENTES A UMA COORTE DA CIDADE DO RIO DE JANEIRO – BRASIL

Assessment of auditory behavior in children with prenatal arsenic exposure, from a cohort study in the city of Rio de Janeiro – Brazil

RESUMO

Introdução: A exposição a metais, incluindo o arsênio (As), representa um desafio de saúde pública, dada sua distribuição no ambiente e seus impactos adversos à saúde. Destacam-se os alimentos, a água e o ar como as principais vias de exposição humana e a permeabilidade da placenta pode levar a exposição intrauterina. Nesse período, a exposição do feto a níveis relativamente baixos já é considerada tóxica e capaz de resultar em efeitos adversos à saúde infantil. Pesquisas indicam que o As apresenta efeito deletério sobre o sistema auditivo. **Objetivo:** Investigar uma possível associação entre exposição pré-natal ao As e alteração no comportamento auditivo de crianças, participantes de uma coorte prospectiva de nascimento, denominada Projeto Infância e Poluentes Ambientais (PIPA). **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal que avaliou 194 crianças com idade entre 6 e 24 meses. Dessas, 81 não apresentaram níveis detectáveis de As no cordão umbilical ($As < 0,1\mu\text{g/L}$) e foram classificadas como Grupo Controle (GC) e 113 apresentaram ($As \geq 0,1\mu\text{g/L}$) e foram classificadas como Grupo Estudo (GE). Foram realizadas avaliações através do *LittleEars*® Questionário Auditivo (LEAQ), Reconhecimentos de Comandos Verbais, Sons do Ling e Instrumentos Musicais, com o intuito de investigar o comportamento auditivo nos grupos de exposição pré-natal ao As. Para análise dos dados foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson e uma Regressão Logística Binária com ajuste de potenciais confundidores. **Resultados:** A média e desvio padrão dos níveis de As detectáveis no cordão umbilical do GE foi equivalente a $0,37 \pm 0,35\mu\text{g/L}$. No teste Qui-quadrado, a exposição pré-natal ao As foi associada à alteração no comportamento auditivo apenas na avaliação através do LEAQ ($p=0,021$) e na Regressão Logística a chance de apresentar alteração no comportamento auditivo foi cerca de 2,38 vezes maior no GE em comparação ao GC ($OR = 2,377$; $IC\ 95\% = 1,193 - 4,736$; $p = 0,014$). **Conclusão:** No presente estudo, observou-se uma associação positiva significativa em crianças com exposição pré-natal ao As em baixas doses e comportamento auditivo alterado, avaliado através do LEAQ.

Descritores: Audição, Crianças, Exposição Ambiental, Arsênio, Sangue do Cordão Umbilical.

Assessment of auditory behavior in children with prenatal arsenic exposure, from a cohort study in the city of Rio de Janeiro – Brazil

Avaliação do comportamento auditivo em crianças com exposição pré-natal ao arsênio, pertencentes a uma coorte da cidade do Rio de Janeiro – Brasil.

ABSTRACT

Introduction: Exposure to metals, including arsenic (As), poses a public health challenge due to their distribution in the environment and adverse health impacts. Food, water, and air are major routes of human exposure, with placental permeability facilitating intrauterine exposure. Even low-level fetal exposure to As during this period is considered toxic and can result in adverse health effects in infants. Research indicates that As has deleterious effects on the auditory system. **Objective:** To investigate a possible association between prenatal exposure to arsenic and changes in the auditory behavior of children participating in a prospective birth cohort, named the Childhood and Environmental Pollutants Project (PIPA). **Methods:** This cross-sectional study evaluated 194 children aged 6 to 24 months. Of these, 81 had non-detectable levels of arsenic in umbilical cord blood ($As < 0.1 \mu\text{g/L}$) and were classified as the Control Group (CG), while 113 had detectable levels ($As \geq 0.1 \mu\text{g/L}$) and were classified as the Study Group (SG). Assessments were conducted using the LittlEars® Auditory Questionnaire (LEAQ), Verbal Command Recognition, Ling Sounds and Musical Instruments to investigate auditory behavior in the prenatal arsenic exposure groups. Data analysis employed Pearson's chi-square test and Binary Logistic Regression adjusting for potential confounders. **Results:** The mean and standard deviation of detectable arsenic levels in umbilical cord blood in the SG were $0.37 \pm 0.35 \mu\text{g/L}$. In the chi-square test, prenatal arsenic exposure was associated with auditory behavior alteration only in LEAQ assessment ($p = 0.021$), and Binary Logistic Regression showed that the likelihood of auditory behavior alteration was approximately 2.38 times higher in the SG compared to the CG ($OR = 2.377$; $95\% \text{ CI} = 1.193 - 4.736$; $p = 0.014$). **Conclusion:** This study found a significant positive association between prenatal exposure to low-dose arsenic and altered auditory behavior in children, assessed using LEAQ.

Keywords: Hearing, Child, Environmental Exposure, Arsenic, Cord Blood.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde¹, a exposição a metais, incluindo arsênio (As), é considerada, dentre os produtos químicos ambientais, um dos mais importantes problemas de saúde pública, devido a sua distribuição ambiental e aos efeitos adversos à saúde. A exposição humana ao As tem sido relatada em diversos países²⁻⁴, incluindo o Brasil^{5,6}, sendo o consumo de água, peixe, arroz e aves, umas das principais fontes para exposição⁷. Além disso, a permeabilidade da placenta a esse metal pode levar a exposição intrauterina⁸. Estudos tem observado que crianças com exposição excessiva ao As apresentam riscos para a saúde, incluindo efeitos respiratórios, cardiovasculares, dérmicos e neurológicos⁹⁻¹⁴. Pesquisas experimentais e epidemiológicos também indicam que o As tem um efeito deletério sobre o sistema auditivo¹⁵⁻¹⁸.

Em um estudo transversal, crianças de 10 anos de idade que residiam próximas a uma área contaminada por arsênio (As), apresentaram perda auditiva significativa¹⁸. Outro estudo transversal observou que jovens expostos oralmente ao As tinham um risco aumentado de desenvolver alterações auditivas¹⁷. Além disso, uma análise experimental com camundongos jovens expostos ao As revelou alterações morfológicas nas estruturas da orelha interna e níveis auditivos também alterados¹⁷. Um estudo experimental, desenvolvido na Alemanha, utilizando porquinhos-da-índia expostos cronicamente ao As evidenciou alterações metabólicas na orelha interna, especialmente na estria vascular e nas células ciliadas externas¹⁵. Outro estudo revelou degeneração da membrana de Reissner, comprometimento de mitocôndrias e lesão citoplasmática nas células ciliadas auditiva¹⁶. Diante das evidências, a exposição ao As representa um potencial risco para alterações auditivas. No entanto, não foram identificados estudos que investigassem a associação entre exposição pré-natal ao As e o desenvolvimento de alterações no comportamento auditivo de crianças.

O comportamento auditivo contempla os aspectos receptivos, semânticos e expressivos manifestados por meio de reações da criança frente aos estímulos auditivos no ambiente. Habilidades auditivas obtidas nas fases pré-verbais do desenvolvimento parecem ser cruciais para o progresso comunicativo e têm um valor significativo na fala e na linguagem da criança em desenvolvimento¹⁹. O comportamento auditivo pode ser investigado na população infantil através de diferentes testes, para este estudo foram utilizadas as avaliações das habilidades auditivas com uso de Instrumentos Musicais, Sons do Ling e Reconhecimento de Comandos Verbais, além do *LittleEars*® Questionário Auditivo (LEAQ).

Diante do exposto, o objetivo deste estudo transversal foi investigar uma possível associação entre exposição pré-natal ao As e alteração no comportamento auditivo de crianças com idade entre 6 e 24 meses, participantes de uma coorte prospectiva de nascimento, denominada Projeto Infância e Poluentes Ambientais (PIPA).

MATERIAIS E MÉTODOS

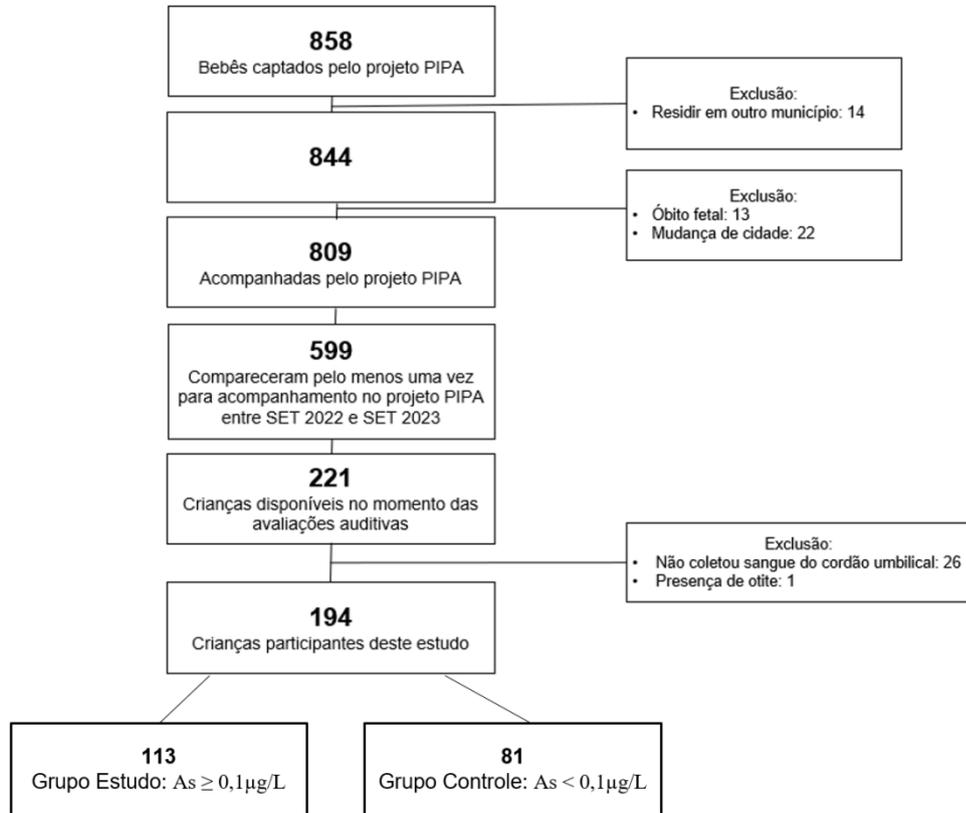
Aspectos éticos

Os procedimentos da presente pesquisa foram analisados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola/Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME/UFRJ). Todos os responsáveis que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

População de estudo

Este estudo avaliou crianças, participantes de uma coorte prospectiva de nascimento, denominada Projeto Infância e Poluentes Ambientais (PIPA) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) no Brasil²⁰. Para que as crianças pudessem ser incluídas na coorte PIPA, base da população do presente estudo, suas mães deveriam morar no município do Rio de Janeiro, estar no terceiro trimestre gestacional no momento da captação para a pesquisa e possuir mais que 16 anos de idade. Foram incluídos, através de amostragem por conveniência, participantes com idade entre 6 e 24 meses, cujos responsáveis concordaram com a participação mediante assinatura de um termo de consentimento. Foram excluídas as crianças que não realizaram coleta do sangue do cordão umbilical no nascimento ou possuíam diagnóstico médico atual de otite ou qualquer alteração na orelha média. Portanto, a população de estudo foi constituída por 194 crianças. Dessas, 113 apresentaram níveis detectáveis de As no cordão umbilical ($As \geq 0,1\mu\text{g/L}$) e foram classificadas como Grupo Estudo (GE) e 81 não apresentaram níveis detectáveis de As no cordão umbilical ($As < 0,1\mu\text{g/L}$) e foram classificadas como Grupo Controle (GC) (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de constituição da população de estudo. Rio de Janeiro, 2022-23.



Determinação dos níveis de metais no sangue do cordão umbilical

No nascimento, as amostras de sangue do cordão umbilical foram coletadas por uma equipe de enfermagem da ME/UFRJ previamente treinada. As amostras foram armazenadas em ambiente refrigerado entre 2 e 7°C por até 48 horas e encaminhadas para análise em um laboratório especializado. Foi utilizada a técnica de Espectrometria de Massa por Plasma Indutivamente Acoplado (ICP-MS) para testar os níveis de As na matriz biológica através de um equipamento da marca Agilent Technologies e modelo ICP-MS. Essa técnica possibilita a análise com baixo limite de detecção, sendo as informações quantitativas obtidas pelas quantidades de íons detectados pelo equipamento e as informações qualitativas relacionadas a razão massa/carga. Os níveis de Pb e Hg no cordão umbilical também foram determinados por serem potenciais confundidores. O método de coleta e análise desses metais foi equivalente ao

descrito para o As e os limites de quantificação (LOQ) e de detecção (LOD) foram de 0,1µg/L para As e Hg e de 0,1µg/dL para Pb.

Procedimentos audiológicos da pesquisa

A coleta dos dados de audição aconteceu entre setembro de 2022 a setembro de 2023, em uma sala situada dentro dos ambulatórios da ME/UFRJ, por profissionais pertencentes a um programa de pós-graduação da UFRJ, especializados em Audiologia. Foi realizado um treinamento para padronização dos avaliadores quanto à aplicação do questionário LEAQ e das avaliação do comportamento auditivo, a fim de assegurar a consistência e a confiabilidade dos dados coletados. Utilizou-se um decibelímetro para uniformizar a intensidade da voz e percussão dos instrumentos musicais, e uma régua para padronizar a distância da orelha do estímulo sonoro apresentado.

Precedendo as avaliações do comportamento auditivo foi realizada uma entrevista com os responsáveis, a fim de identificar Indicadores de Risco para Deficiência de Auditiva (IRDA) e outros potenciais confundidores para o desfecho deste estudo, como sexo e idade da criança, mãe ou familiar fumante e nível de escolaridade da mãe. Em seguida, a inspeção do conduto auditivo externo (otoscopia), com um otoscópio da marca *Welch Allyn*, com intuito de verificar a presença de obstrução no meato acústico externo e sinais de anormalidades na membrana timpânica que pudessem comprometer os resultados das avaliações auditivas. As crianças que apresentaram alteração na otoscopia foram encaminhadas ao médico especialista e orientadas a retornarem posteriormente para o reteste. Por fim, os participantes foram submetidos as seguintes avaliações do comportamento auditivo: LEAQ, Instrumentos Musicais, Sons do Ling e Reconhecimento de Comandos Verbais. Todos os avaliadores foram “cegos” quanto a exposição, isto é, no momento da avaliação auditiva não sabiam se o indivíduo era exposto ou não.

Avaliação do comportamento auditivo através do LittleEars® Questionário Auditivo (LEAQ):

Foi aplicado o *LittleEars®* Questionário Auditivo (LEAQ) na versão validada para o português brasileiro²¹. O LEAQ foi aplicado aos responsáveis dos participantes, através do método entrevista, em uma sala reservada. O objetivo foi avaliar o desenvolvimento auditivo

por meio da observação parental do comportamento de crianças pequenas frente à estímulos acústicos presentes em situações do cotidiano. As 35 questões do questionário foram lidas uma a uma pelos pesquisadores, dando aos responsáveis as opções de resposta verbal “sim” ou “não”, indicando respectivamente a presença ou ausência de um dado comportamento avaliado. No caso de o responsável não compreender a pergunta, o examinador fornecia exemplos conforme sugestões do próprio questionário²¹. Para análise, foi utilizado o escore final contabilizando todas as respostas “sim” dadas pelos responsáveis. Esse escore final foi comparada com os valores de referência para crianças normo-ouvintes, com um intervalo de confiança de 95%, de acordo com o estudo de Coninx *et al.* (2009)¹⁹ (Figura 2).

Figura 2 - Valores esperados e valores mínimos padronizados do comportamento auditivo para o *LittleEars*® Questionário Auditivo

Age (months)	Expected value	Minimum value (lower limit of 95% confidence interval)	Age (months)	Expected value	Minimum value (lower limit of 95% confidence interval)
German and Austrian sample					
0 to <1	3	0	12 to <13	24	17
1 to <2	5	0	13 to <14	25	19
2 to <3	7	1	14 to <15	26	20
3 to <4	9	3	15 to <16	27	21
4 to <5	11	5	16 to <17	28	22
5 to <6	13	7	17 to <18	29	23
6 to <7	15	8	18 to <19	30	24
7 to <8	17	10	19 to <20	31	24
8 to <9	18	12	20 to <21	32	25
9 to <10	20	13	21 to <22	32	26
10 to <11	21	15	22 to <23	33	26
11 to <12	23	16	23 to <24	33	27
Overall sample					
0 to <1	5	0	12 to <13	25	17
1 to <2	7	0	13 to <14	26	18
2 to <3	9	1	14 to <15	27	19
3 to <4	11	3	15 to <16	28	20
4 to <5	12	4	16 to <17	29	21
5 to <6	14	6	17 to <18	30	22
6 to <7	16	8	18 to <19	31	23
7 to <8	18	10	19 to <20	31	23
8 to <9	19	11	20 to <21	32	24
9 to <10	21	13	21 to <22	32	25
10 to <11	22	14	22 to <23	33	25
11 to <12	23	15	23 to <24	33	25

Fonte: CONINX *et al.*, 2009.

Avaliação do comportamento auditivo com Reconhecimento de Comandos Verbais, Sons do Ling e Instrumentos Musicais:

Reconhecimento de Comandos Verbais

Foi solicitado pelo avaliador que a criança realizasse comandos verbais separadamente. Caso a criança não executasse, o avaliador perguntava ao responsável se a criança realizava com frequência tais comandos em casa e caso a resposta fosse positiva, o examinador contabilizava como presente o reconhecimento daquele comando. A partir dessa avaliação, as crianças foram classificadas em diferentes níveis de reconhecimento de comandos verbais de acordo com a sua capacidade de execução e observado se estavam no nível esperado para sua

faixa etária²². Foi considerado como padrão de resposta esperado que crianças de 9 a 12 meses estejam no nível I, sendo capazes de reconhecer de 2 a 3 ordens simples como: “dá tchau”, “joga beijo” e “bate palmas”. De 12 a 15 meses, o nível II, respondendo os comandos “cadê o sapato?”, “cadê a mamãe?” e “cadê a chupeta?”. De 15 a 18 meses, o nível III, os capazes de responder aos comandos “cadê o pé?”, “cadê a mão?” e “cadê o cabelo?”. De 18 a 24 meses, o nível IV, sendo capazes de apontar figuras familiares²².

Sons do Ling

Foi realizada a pesquisa com Sons do Ling com o intuito de verificar se a criança está detectando a fala com uma varredura de um amplo espectro de frequência, em torno de 45dBNA. Foram pesquisados os seis sons do Ling, os quais foram divididos em três faixas de frequência para análise: /m/ - /u/ (250-275Hz); /a/ - /ch/ (1-2,5kHz); e /i/ - /s/ (3-6kHz). Para realização desta avaliação, a criança foi colocada em posição sentada no colo do responsável, de frente para um dos examinadores que a distraiu com um brinquedo. Em seguida, foram apresentados os sons do Ling a viva voz, atrás da criança, com tempo de apresentação aproximadamente de 4 segundos, a 20cm na altura da orelha direita e esquerda, alternadamente. Para cada som, foi observada a resposta da criança de acordo com o esperado para sua faixa etária. As respostas comportamentais esperadas são as mesmas quando do uso dos instrumentos musicais. Foi considerado como padrão de resposta esperada que crianças de 9 a 12 meses fossem capazes de detecção do som /m/; de 12 a 15 meses: /m/ - /u/; de 15 a 18 meses: /m/ - /u/ e /a/; e de 18 a 24 meses: m/ - /u/ - /a/ - /ch/²².

Instrumentos Musicais

Para realização, a criança foi colocada em posição sentada no colo do responsável com brinquedo distrator sendo apresentado a frente por outro avaliador. Foram utilizados os instrumentos sonoros não calibrados em diferentes faixas de frequência: coco (600 a 3000Hz), guizo (2000 a 6000Hz) e sino (4000 a 8000Hz). Cada instrumento foi percutido com 2 segundos de duração, atrás da criança, a 20cm do pavilhão auricular, alternadamente. As respostas foram classificadas como “atenção ao som” (cessou a atividade ou apresentou movimentos faciais como franzir a testa, sorrir ou elevar as sobrancelhas), “procura da fonte sonora” (buscou a direção da fonte sonora, olhando ao redor, sem entretanto localizá-la

corretamente), “localização direta” (virou a cabeça ou o olhar imediatamente na direção correta da fonte sonora) e “localização indireta” (olhou primeiramente para o lado e depois para a fonte sonora). Posteriormente, a faixa etária das crianças foi considerada para verificar o padrão típico ou atípico para as habilidades de detecção e localização sonora para cada instrumento percutido. Foi considerado como padrão de resposta esperado que crianças de 6 a 9 meses fossem capazes de realizar: localização lateral direta e indireta para cima e para baixo; de 9 a 15 meses: localização lateral direta, para baixo direta e indireta para cima; a partir dos 15 meses: localização direta para todas as direções. Por outro lado, a criança com respostas atípicas poderá não localizar ou apresentar latência aumentada para desencadear tal habilidade²².

Análise dos dados

Os dados coletados foram importados para o *software* SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) – versão 20.0. Foram feitas análises descritivas das variáveis coletadas. Em seguida, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para testar a normalidade da distribuição. Todas as variáveis analisadas apresentaram distribuição não paramétrica. Assim, o teste Qui-quadrado de Pearson foi realizado para a análise da proporção de alterações nas avaliações do comportamento auditivo. Por fim, foi realizada uma Regressão Logística Binária para verificar se pertencer ao grupo com exposição pré-natal ao As é preditor para apresentar alteração no comportamento auditivo, ajustado para os seguintes confundidores: IRDA²³, mãe ou familiar fumante^{24,25}, sexo²⁶ e idade da criança^{19,27}, nível de escolaridade da mãe^{21,28} e níveis de Pb^{29,30} e de Hg³¹ no cordão umbilical.

O ajuste para IRDA foi baseado na quantidade de IRDA presente no histórico de cada criança. O menor valor (zero) indica que a criança não apresentou histórico clínico de IRDA, enquanto o maior valor observado (quatro) indica que a criança apresentou histórico clínico com quatro tipos distintos de IRDA. A classificação utilizada para caracterizar esses indicadores foi descrita pelo Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva (COMUSA)³², que os subdivide em congênitos, perinatais e tardios, sendo eles: história familiar de surdez permanente na infância de instalação precoce, progressiva ou tardia; Unidade de Terapia Intensiva (UTI) neonatal por mais de 5 dias; hiperbilirrubinemia com exsanguineotransfusão, independente do tempo de permanência; uso de aminoglicosídeos por mais de 5 dias; asfixia ou encefalopatia hipóxico-isquêmica; uso de oxigenação extracorpórea (ECMO); infecções

intraútero por toxoplasmose, sífilis, rubéola, citomegalovírus, herpes (TORCH) ou Zica vírus; malformações craniofaciais; microcefalia congênita; hidrocefalia congênita ou adquirida; anormalidades do osso temporal; síndromes que cursam com surdez; infecções que cursam com surdez como meningites e encefalites bacterianas ou virais (especialmente herpes-vírus e varicela); trauma craniano (especialmente base de crânio e temporal); e suspeita familiar de surdez, alteração de fala ou linguagem e atraso ou regressão do desenvolvimento.

Para classificar como presente a variável “mãe ou familiar fumante” foi considerada o autorrelato sobre o uso de cigarro contínuo das mães ou de qualquer familiar que residisse na mesma casa que a criança. Para ajustar o nível de escolaridade, os anos de estudo foram agrupados em cinco níveis: Nível I (ensino fundamental incompleto); Nível II (ensino fundamental completo e médio incompleto); Nível III (ensino médio completo ou superior incompleto); Nível IV (graduação completa) e Nível V (pós-graduação completa ou incompleta). A variável nível de escolaridade da mãe também foi utilizada como proxy de escolaridade para os cuidadores que eventualmente responderam ao LEAQ na impossibilidade da mãe. Para efeitos de significância estatística foi aceito o $p < 0,05$.

RESULTADOS

Este estudo transversal avaliou 194 crianças com idade entre 6 e 24 meses. Dessas, 81 pertencentes ao GC e 113 ao GE. As análises descritivas das variáveis do estudo foram apresentadas na tabela 1 e dos níveis de As, Pb e Hg na tabela 2.

No teste Qui-quadrado de Pearson, a exposição pré-natal ao As foi associada à alteração no comportamento auditivo apenas na avaliação através do LEAQ ($p=0,021$) (Tabela 3).

Na Regressão Logística Binária foi observado que a chance de apresentar alteração no comportamento auditivo, avaliado através do LEAQ, foi cerca de 2,38 vezes maior no GE em comparação ao GC (OR = 2,377; IC 95% = 1,193 - 4,736; $p = 0,014$) (Tabela 4).

Tabela 1. Análise descritiva das variáveis do estudo representadas por grupos de exposição pré-natal ao As. Rio de Janeiro, 2022-23.

Variáveis		Grupos		P valor
		Controle n= 81 n (%)	Estudo n= 113 n (%)	
Sexo	Masculino	38 (46,9%)	56 (49,6%)	0,716
	Feminino	43 (53,1%)	57 (50,4%)	
Idade (meses)	6	1 (1,2%)	2 (1,8%)	0,427
	7 a 12	48 (59,3%)	71 (62,8%)	
	13 a 18	26 (32,1%)	26 (23%)	
	19 a 24	6 (7,4%)	14 (12,4%)	
Número de IRDA	0	57 (70,4%)	77 (68,1%)	0,668
	1	18 (22,2%)	26 (23%)	
	2	5 (6,2%)	9 (8%)	
	3	0 (0,0%)	1 (0,9%)	
	4	1 (1,2%)	0 (0,0%)	
Nível de escolaridade da mãe	I	8 (9,9%)	13 (11,6%)	0,471
	II	14 (17,3%)	24 (21,4%)	
	III	48 (59,3%)	58 (51,8%)	
	VI	8 (9,9%)	16 (14,3%)	
	V	3 (3,7%)	1 (0,9%)	
Mãe ou familiar fumante	Sim	24 (29,6%)	38 (33,6%)	0,556
	Não	57 (70,4%)	75 (66,4%)	

Método estatístico: Teste Qui-quadrado de Pearson, *P* valor <0,05: significância estatística. Legenda: Número de IRDA = Contagem dos Indicadores de Risco para Deficiência Auditiva presentes no histórico clínico da criança; Nível de escolaridade da mãe I = ensino fundamental incompleto; II = ensino fundamental completo ou médio incompleto; III = ensino médio completo ou superior incompleto; IV = ensino superior completo e V = pós-graduação completa ou incompleta.

Tabela 2. Análise descritiva dos níveis de As, Pb e Hg no cordão umbilical representadas por grupos de exposição pré-natal ao As. Rio de Janeiro, 2022-23.

Metal	Grupos	Média	DP	Mínimo	P25	P50	P75	Máximo	P valor
As (µg/L)	Controle (n=81)	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*	0,000**
	Estudo (n=113)	0,37	0,35	0,10	0,15	0,23	0,46	2,47	
Pb (µg/dL)	Controle (n=81)	1,00	0,83	-*	0,60	0,80	1,10	5,10	0,218
	Estudo (n=113)	1,01	0,63	-*	0,60	0,80	1,20	3,90	
Hg (µg/L)	Controle (n=81)	1,01	1,03	-*	0,30	0,70	1,20	5,00	0,088
	Estudo (n=113)	1,39	1,40	-*	0,30	1,00	2,00	6,90	

Método estatístico: Teste U de Mann - Whitney, *P* valor <0,05: *nível de metal não detectável (<0,1µg/L para As e Hg e <0,1µg/dL para Pb) **significância estatística. Legenda: DP = Desvio Padrão; P25 = Percentil 25; P75 = Percentil 75.

Tabela 3. Percentual de alteração nas avaliações do comportamento auditivo, classificadas de acordo com a faixa etária, subdivididos por grupos de exposição pré-natal ao As. Rio de Janeiro, 2022-23.

<i>Avaliações auditivas</i>	Grupos		P valor
	Controle n = 81 n (%) alteração	Estudo n = 113 n (%) alteração	
LEAQ	22 (27,2%)	49 (43,4%)	0,021*
Reconhecimento de comandos verbais	18 (22,2%)	22 (19,5%)	0,640
Sons do Ling			
/m/ - /u/ (250-275Hz)	18 (22,2%)	23 (20,4%)	0,753
/a/ - /ch/ (1-2,5kHz)	13 (16%)	16 (14,2%)	0,716
/i/ - /s/ (3-6kHz)	17 (21%)	19 (16,8%)	0,461
Instrumentos musicais			
Coco (600 a 3000Hz)	17 (21%)	27 (23,9%)	0,634
Guizo (2000 a 6000Hz)	16 (19,8%)	12 (10,6%)	0,074
Sino (4000 a 8000Hz)	16 (19,8%)	22 (19,5%)	0,961

Método estatístico: Teste Qui-quadrado de Pearson, *P* valor <0,05: *significância estatística. Legenda: LEAQ = *LittleEars*® Questionário Auditivo.

Tabela 4. Resultado da Regressão Logística Binária do questionário LEAQ por grupo de exposição pré-natal ao As, ajustado para confundidores. Rio de Janeiro, 2022-23.

Classificação do questionário LEAQ baseado no escore por faixa etária			
<i>Grupos</i>	OR	IC (95%)	P valor
Controle (Referência)			
Estudo	2,377	1,193 - 4,736	0,014*

Método estatístico: Regressão Logística Binária com ajuste de confundidores: IRDA²³, nível de escolaridade^{21,28}, idade^{19,27}, sexo²⁶, Mãe ou familiar fumante^{24,25} e nível de exposição pré-natal aos metais Pb^{29,30} e Hg³¹, *P* valor <0,05: *significância estatística. Legenda: LEAQ = *LittleEars*® Questionário Auditivo; OR = *Odds Ratio*; IC = Intervalo de Confiança.

DISCUSSÃO

Nesta pesquisa de delineamento transversal, encontramos pela primeira vez na literatura científica, por regressão logística binária, com ajuste para confundidores, que a exposição pré-natal a níveis baixos de As foi significativamente associada à alteração no comportamento auditivo na infância, avaliado através do questionário LEAQ (OR = 2,377; IC 95% = 1,193 - 4,736; *p* = 0,014) (Tabela 4).

Os confundidores controlados neste estudo foram selecionados a partir de uma revisão teórica da literatura. O IRDA remete a fatores relacionados à história pregressa da criança e sua família, ao histórico de saúde durante o nascimento, à internação no período neonatal e à

infância. Se a criança mostrar um histórico com presença de IRDA, há maior probabilidade de uma deficiência auditiva estar presente em até 10 vezes²³. Além do IRDA, estudos observaram associação entre sexo²⁶, idade^{19,27} ou mãe ou familiar fumante^{24,25} com alterações auditivas. Na literatura, a exposição a outros metais, como Pb^{29,30} e Hg³¹, também foi descrita como potencialmente associada à alteração auditiva em crianças. Por fim, o nível de escolaridade da mãe foi controlado, considerando que o LEAQ é um instrumento no formato de questionário, e a compreensão das questões pelos cuidadores podem influenciar nas respostas apresentadas^{21,28}. No entanto, durante a aplicação, no caso de o entrevistado não compreender a pergunta, o examinador fornecia exemplos conforme sugestões do próprio questionário²¹, visando mitigar esse viés.

Para medir a exposição pré-natal foi utilizado o sangue do cordão umbilical como matriz biológica, uma vez que esse sangue carrega uma série de substâncias e marcadores que podem fornecer informações importantes sobre o ambiente intrauterino, ao qual o feto foi exposto durante a gestação, sem utilizar uma técnica invasiva. Outros estudos já utilizaram essa matriz biológica para avaliar a exposição a metais e desfechos na audição de crianças^{33,34,35}. Contudo nenhum desses estudos avaliaram o metal As. É clinicamente importante ressaltar que, no presente estudo, a exposição pré-natal ao As foi muito baixa, com média e desvio padrão equivalente a $0,37 \pm 0,35 \mu\text{g/L}$ e que não foram identificados estudos na literatura que avaliassem desfechos na audição em populações expostas a níveis tão baixos de As, o que pode ter contribuído com a ausência de significância em algumas das avaliações do comportamento auditivo realizadas (Tabela 3). No entanto, a ausência de diferenças significativas nessas avaliações pode não ser apenas pelos níveis baixos de As, mas também pelo viés de resposta inerentes às avaliações comportamentais na população infantil, uma vez que bebês e crianças pequenas muitas vezes não colaboram com a participação em situações desconhecidas, necessitando de outras ferramentas para avaliar melhor essa função³⁶.

Nesse sentido, o LEAQ tem se mostrado uma ferramenta simples, confiável e eficaz no monitoramento precoce do comportamento e no rastreamento de alterações no desenvolvimento auditivo de crianças pequenas ouvintes e com déficits auditivos^{36,37,38}. Devido às possíveis diferenças nas culturas entre diferentes idiomas, o LEAQ foi traduzido e validado para mais de vinte idiomas³⁸⁻⁴⁴. Os achados na literatura retratam uma boa consistência interna dos itens do teste, com valor alfa de Cronbach acima de 0,7³⁸⁻⁴⁵. Assim, como afirmado por vários autores que validaram esta ferramenta, ela pode ser utilizada para triagem e identificação precoce de deficiência auditiva⁴⁶.

Não foram identificados estudos na literatura que tenham mensurado o comportamento auditivo de crianças com exposição ao As. No entanto, há registros de pesquisas que avaliaram o sistema auditivo através de outros métodos. Um estudo transversal, desenvolvido por Bencko *et al.*¹⁸, comparou os resultados da audiometria tonal de 56 crianças que residiam próximas a uma usina com exposição a alto teor de arsênio com os de 51 crianças que residiam afastadas dessa usina. Os autores observaram alterações nos limiares tonais das frequências de 125, 250 e 8000Hz, com maior significância na faixa de frequência mais baixa, contrapondo o estudo que observou maior susceptibilidade para alteração nas frequências mais altas¹⁷. É válido pontuar que os autores¹⁸, não realizaram medidas dos níveis de As em matrizes biológicas dos participantes, como feito no presente estudo.

Um estudo transversal⁴⁷ não encontrou resultados significativos ao analisar os registros de triagem auditiva neonatal de crianças de uma escola localizada a cerca de 100 metros de uma usina com alta exposição ao arsênio (As), comparando-os com registros de crianças de outras seis escolas situadas a cerca de 13 km de distância da mesma fonte de exposição. Além disso, seis crianças com níveis de As na urina superiores a 0,2 ppm realizaram audiometria tonal, sem que fossem detectadas perdas auditivas significativas. O estudo apresentou algumas limitações importantes: ausência de comparação com grupo controle, tamanho amostral reduzido e dados insuficientes sobre os níveis de exposição ao As em matrizes biológicas.

Outros pesquisadores também não observaram diferenças relevantes entre os níveis de exposição ao As ao comparar grupos de crianças indianas de 1 a 10 anos, avaliadas através da triagem auditiva com Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto Distorção (EOAPD) e do Potencial Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE), em casos de reteste. O grupo estudado foi composto por 70 crianças com perda auditiva e que apresentaram média e desvio padrão de As no sangue de $1,9 \pm 0,2$ $\mu\text{g/L}$ e o controle por 30 crianças com audição normal com níveis de As de $2,06 \pm 0,28$ $\mu\text{g/L}$. Contudo, vale ressaltar que os grupos não eram comparáveis em relação a idade, com diferença significativa dessa variável³⁰. Sabe-se que a idade pode influenciar nos resultados dos exames auditivos²⁷, sendo importante o seu controle na análise comparativa de grupos. Esse artigo mencionado³⁰ foi o que apresentou níveis de exposição ao As mais próximos aos do presente estudo. Contudo, diversas variáveis dificultam estabelecer uma comparabilidade direta desses níveis, como por exemplo, o presente estudo mediu o sangue do cordão umbilical (exposição pré-natal) enquanto o citado mediu através do sangue do participante (exposição pós-natal). Os exames de audição foram diferentes, bem como a divisão dos grupos, em que eles o fizeram a partir do desfecho e posteriormente medindo os

níveis de As, sendo possível observar que o grupo estudo (com perda auditiva) era o que apresentava menor exposição ao As. Em contrapartida, o presente estudo utilizou a exposição ao As como referência para divisão dos grupos.

Um estudo combinado, desenvolvido no Japão, investigou se a exposição oral ao As causava perda auditiva em pessoas jovens com idade entre 12 e 29 anos e em camundongos jovens¹⁷. Na metodologia epidemiológica, estimaram os limiares de audição através do PEATE nas frequências de 1, 4, 8 e 12kHz no grupo exposto, composto por 48 indivíduos que estavam bebendo água de poços contaminados com altos níveis de As, e no grupo controle, constituído por 29 indivíduos que estavam bebendo água da torneira com baixos níveis de As. Os níveis de As medidos nos 4 poços disponíveis para consumo dos indivíduos mais expostos foram de 20,6; 53,8; 221 e 22,2 µg/L, já na água dos indivíduos menos expostos foi equivalente a 0,6 µg/L. Além disso, os níveis de As foram medidos nas unhas dos pés, cabelo e urina, confirmando maior nível de exposição no grupo que bebia água do poço. Como resultados concluíram que o grupo exposto mostrou riscos significativamente maiores de perda auditiva em 4 kHz (OR = 2,01; IC 95% = 1,56 - 57,88), 8 kHz (OR = 5,00; IC 95% = 1,48 - 18,90) e 12 kHz (OR = 8,72; IC 95% = 2,09 - 47,77) quando comparado ao grupo controle.

Na vertente experimental Li *et al.*¹⁷, expuseram camundongos jovens, durante dois meses, a níveis de As até 22,5 µg/L através da água (exposição oral) e compararam os limiares de audição, através do PEATE, com os de camundongos não expostos. Essa concentração utilizada é uma dose muito mais alta do que a da exposição em estudos humanos. Foram medidos também os níveis de As na orelha interna por ICP-MS, mesma técnica utilizada no presente estudo. Com esse experimento os autores observaram que os níveis de audição no grupo exposto foram significativamente piores do que aqueles no grupo controle em 4 kHz (p = 0,0216), 12 kHz, (p = 0,0167), 20 kHz (p = 0,0055) e 32 kHz (p = 0,0250). Vale pontuar que, em exceção de 4kHz, as frequências alteradas não são importantes para a comunicação. Além de não serem audíveis para o ser humano os sons com frequências acima de 20kHz. Os autores desse estudo observaram também que o grupo exposto apresentou acúmulo de As na orelha interna, detectado em 0,3 µg/g de peso de tecido e foi significativamente maior do que no grupo controle. Por fim, ao realizarem o experimento “ex vivo” com exposição do órgão de Corti ao As a 0,3 µg/ml, por 48 e 72 horas, foi observada diminuição significativa do número de neurônios dos gânglio espiral e fibras nervosas auditivas, mas não de células ciliadas. No entanto, embora experimentos "ex vivo" permitam um controle mais preciso das variáveis, seus resultados podem não representar totalmente as

complexidades do ambiente "in vivo", onde a interação entre diferentes sistemas do organismo pode ser crucial.

Assim, nessa pesquisa combinada Li *et al.*¹⁷ demonstraram que se expor ao As, por via oral, aumenta o risco de perda auditiva em pessoas e camundongos jovens e discutem que essa exposição pode acelerar o aparecimento de problemas auditivos em jovens e que pode ser explicado, como já descrito na literatura, pelo aumento do estresse oxidativo⁴⁸. O estresse oxidativo é um estado em que há um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e a capacidade do sistema antioxidante do organismo de neutralizar essas espécies. Esse desequilíbrio pode resultar em danos celulares significativos⁴⁹. Outro estudo experimental desenvolvido na Alemanha verificou alterações metabólicas na orelha interna, principalmente na estria vascular e nas células ciliadas externas podendo levar a perda auditiva, de porquinhos-da-índia após envenenamento por exposição crônica ao As¹⁵. Já outra pesquisa experimental observou degeneração da membrana de *Reissner*, mitocôndrias e lesão citoplasmática nas células auditivas¹⁶.

A análise complementar dos estudos epidemiológicos e experimentais descritos anteriormente é difícil porque há variações metodológicas nos testes auditivos utilizados, no tamanho da amostra, nas características dos participantes, nas técnicas de modelagem estatística, nos níveis de exposição ao As e nas matrizes biológicas utilizadas para mensurar a exposição. As pesquisas descritas avaliaram, sobretudo, os efeitos do As sobre a orelha interna. Estudos experimentais envolvendo o nervo auditivo e o sistema auditivo central são escassos. No entanto, uma pesquisa observou deposição de As inorgânico no sistema nervoso de camundongos e observou que o As pode estar associado à neurodegeneração. Pesquisas anteriores observaram presença de Espécies Reativas de Oxigênio no cérebro dos camundongos expostos ao As inorgânico. Esse acúmulo de As inorgânico e seus metabólitos no sistema nervoso pode facilitar a formação de espécies reativas de oxigênio e, assim, levar à neurotoxicidade⁵⁰.

Em adição, o As possui capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e isso pode estar associado a danos significativos no sistema auditivo central. O As, ao penetrar a barreira hematoencefálica, induz estresse oxidativo e inflamação, resultando em lesões nos neurônios auditivos centrais. Esse metal pesado interfere na função mitocondrial, comprometendo a produção de ATP necessária para a manutenção e reparo das células auditivas centrais, o que pode levar a axonopatias e mielinopatias. Além disso, a desmielinização induzida pelo arsênio compromete a condução rápida e eficiente dos sinais

auditivos, podendo resultar em déficits na percepção e processamento dos sons. Estudos em modelos animais e humanos corroboram esses achados, indicando que a exposição crônica ao arsênio está associada a uma maior incidência de perda auditiva central^{49,51-53}.

O comportamento auditivo representa uma resposta desencadeada diante da exposição a um estímulo sonoro. De acordo com o desenvolvimento das habilidades auditivas, espera-se determinados padrões de respostas do comportamento auditivo para cada faixa etária. Contudo, ainda não é claro como a exposição ao As pode comprometer essa função. Diante de evidências da ação tóxica desse metal no sistema periférico e central⁵⁰, é possível discutir sobre a ocorrência da alteração no comportamento auditivo por duas vias: 1) pela privação auditiva através de danos nas estruturas sensoriais da orelha interna, resultando na perda auditiva e na dificuldade de transmitir os sons para serem processados através do sistema auditivo central, e 2) pela alteração nas vias auditivas centrais dificultando na passagem do estímulo sonoro do nervo auditivo ao córtex. Alterações nessas estações do sistema auditivo podem impactar o processamento da informação sonora, o desenvolvimento das habilidades auditivas e, conseqüentemente, o comportamento auditivo.

As limitações deste estudo devem ser consideradas. Em primeiro lugar, a análise transversal foi útil para delinear a associação entre a exposição pré-natal a baixos níveis de As e alterações no comportamento auditivo, mas não para estabelecer uma relação causal. Em segundo, apesar da realização da inspeção do conduto auditivo externo, não foram realizadas timpanometria para verificar problemas relacionados à orelha média e nem outros exames objetivos da audição, capazes de verificar a funcionalidade do sistema auditivo. Além disso, para ajuste ao modelo estatístico utilizado, o escore do questionário LEAQ foi avaliado de forma dicotômica (adequado ou não adequado para a faixa etária), o que pode negligenciar diferenças sutis na avaliação. Em terceiro lugar, apesar dos ajustes estatísticos para os confundidores de exposição pré-natal a Pb e Hg, este estudo não analisou a influência sinérgica da coexposição com outros metais, a qual pode ocasionar em mudanças na toxicocinética e na toxicodinâmica^{54,55}. No caso dos metais Pb e Hg, a justificativa foi a não observação de significância ao analisar previamente a influência de cada metal separadamente, não sendo considerada relevante a análise da sinergia entre eles. No presente estudo também se destaca como limitação o não ajuste da variável confundidora “nível de escolaridade” nos casos em que o questionário foi respondido por outro cuidador responsável pela criança que não fosse a mãe, contudo, o nível de escolaridade da mãe foi utilizado como proxy para tal situação. Por fim, não foram analisadas exposição ao As pós-natal. Embora apenas os níveis de

As pré-natal tenham sido medidos neste estudo transversal, os níveis de As na infância estarão disponíveis no futuro para a coorte prospectiva do PIPA, permitindo a determinação dos períodos sensíveis e os efeitos cumulativos da exposição ao As no comportamento auditivo da criança.

Entretanto, tais limitações não invalidam a relevância deste estudo, que se destaca como pioneiro na avaliação do comportamento auditivo de crianças expostas a baixas doses de As durante o período pré-natal. Esta pesquisa é capaz de contribuir com a literatura científica ao estudar uma abordagem teórica ainda pouco explorada e ao estimular a discussão sobre os impactos dos poluentes ambientais sobre a saúde auditiva infantil. Discutir esse tema é também de suma importância para a saúde pública, dada a ampla presença do As no meio ambiente, seu reconhecido potencial tóxico e a maior susceptibilidade de crianças e fetos aos seus efeitos adversos à saúde. Evidências científicas são importantes pela capacidade de auxiliar o desenvolvimento de políticas públicas, práticas de saúde preventiva e ações individuais para proteger crianças e proporcionar um ambiente mais saudável para o seu desenvolvimento. Diante disso, ressalta-se a importância de mais estudos acerca desta temática.

CONCLUSÃO

No presente estudo, observou-se uma associação positiva significativa em crianças de 6 a 24 meses com exposição pré-natal a baixas doses de As e comportamento auditivo alterado, avaliado através do LEAQ.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Action needed on chemicals of major public health concern. Geneva: WHO; 2010.
2. Kumasaka MY, Yamanoshita O, Shimizu S, Ohnuma S, Furuta A, Yajima I, *et al.* Enhanced carcinogenicity by coexposure to arsenic and iron and a novel remediation system for the elements in well drinking water. *Arch Toxicol.* 2013; 87:439-447.
3. Yajima I, Kumasaka MY, Ohnuma S, Ohgami N, Naito H, Shekhar HU, *et al.* Arsenite-mediated promotion of anchorage-independent growth of HaCaT cells through placental growth factor. *J Invest Dermatol.* 2015; 135(4):1147-1156.

4. Paul S, Giri AK. Epimutagenesis: A prospective mechanism to remediate arsenic-induced toxicity. *Environ Int.* 2015; 81:8-17.
5. Avigliano E, Maichak de Carvalho B, Invernizzi R, Olmedo M, Jasan R, Volpedo AV. Arsenic, selenium, and metals in a commercial and vulnerable fish from southwestern Atlantic estuaries: distribution in water and tissues and public health risk assessment. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019; 26:7994-8006.
6. Gao Y, Baisch P, Mirlean N, da Silva Júnior FMR, Van Larebeke N, Baeyens W, *et al.* Arsenic speciation in fish and shellfish from the North Sea (Southern bight) and Açu Port area (Brazil) and health risks related to seafood consumption. *Chemosphere.* 2018; 191:89-96.
7. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological Profile for Arsenic. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2007.
8. Freire C, Amaya E, Gil F, Fernández MF, Murcia M, Llop S, *et al.*; INMA Project. Prenatal co-exposure to neurotoxic metals and neurodevelopment in preschool children: The Environment and Childhood (INMA) Project. *Sci Total Environ.* 2018; 621:340-351.
9. Rosenberg HG. Systemic arterial disease and chronic arsenicism in infants. *Arch Pathol.* 1974; 97(6):360-365.
10. Zaldivar R. Arsenic contamination of drinking water and foodstuffs causing endemic chronic poisoning. *Beitr Pathol.* 1974; 151(4):384-400.
11. Zaldivar R, Guillier A. Environmental and clinical investigations on endemic chronic arsenic poisoning in infants and children. *Zentralbl Bakteriell Parasitenkd Infektionskr Hyg Abt I Orig.* 1977; 165(2):226-234.
12. Borgono JM, Venturino H, Vicent P. Clinical and epidemiologic study of arsenicism in northern Chile (author's transl). *Rev Med Chil.* 1980; 108(11):1039-1048.
13. Foy HM, Tarmapai S, Eamchan P, Metdillogkul O. Chronic arsenic poisoning from well water in a mining area in Thailand. *Asia Pac J Public Health.* 1992; 6(3):150-152.
14. Muzi G, dell'Omo M, Madeo G, Abbritti G, Caroli S. Arsenic poisoning caused by Indian ethnic remedies. *J Pediatr.* 2001; 139(1):169.
15. Westernhagen BV. Histochemisch nachweisbare Stoffwechselveränderungen am Innerohr des Meerschweinchens nach chronischer Arsenvergiftung. *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfhilkd.* 1970; 197:7-13.
16. Anniko M. Damage to Reissner's membrane in the guinea-pig cochlea following acute atoxyl intoxication. *Acta Otolaryngol.* 1976; 81(3-6):415-423.

17. Li X, Ohgami N, Omata Y, Yajima I, Iida M, Oshino R, *et al.* Oral exposure to arsenic causes hearing loss in young people aged 12–29 years and in young mice. *Sci Rep.* 2017; 7(1):6844.
18. Bencko V, Symon K, Chládek V, Pihrt J. Health aspects of burning coal with a high arsenic content: II. Hearing changes in exposed children. *Environ Res.* 1977; 13(3):386-395.
19. Coninx F, Weichbold V, Tsiakpini L, Autrique E, Bescond G, Tamas L, *et al.* Validation of the LittlEARS® Auditory Questionnaire in children with normal hearing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009; 73(12):1761-1768.
20. Asmus CIRF, Barbosa AP, Meyer A, Damasceno N, Rosa ACS, Medronho R, *et al.* Rio Birth Cohort Study on Environmental Exposure and Childhood Development–PIPA Project. *Ann Glob Health.* 2020; 86(1).
21. Leandro FSM, Costa ECD, Mendes BDCA, Novaes BCAC. LittlEars®–Questionário auditivo: adaptação semântica e cultural da versão em Português Brasileiro em pais de crianças com deficiência auditiva. *Audiol Commun Res.* 2016; 21.
22. Azevedo MF. Avaliação auditiva no primeiro ano de vida. In: Lopes Filho O, ed. *Novo tratado de Audiologia.* Barueri: Manole; 2013. Capítulo 11.
23. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics.* 2007; 120(4):898-921.
24. Sumit AF, Das A, Sharmin Z, Ahsan N, Ohgami N, Kato M, *et al.* Cigarette smoking causes hearing impairment among Bangladeshi population. *PLoS One.* 2015; 10(3):e0118960.
25. Ohgami N, Kondo T, Kato M. Effects of light smoking on extra-high-frequency auditory thresholds in young adults. *Toxicol Ind Health.* 2011; 27(2):143-147.
26. Reschke MF, Cohen HS, Cerisano JM, Clayton JA, Cromwell R, Danielson RW, *et al.* Effects of sex and gender on adaptation to space: neurosensory systems. *J Womens Health.* 2014; 23(11):959-962.
27. Oliveira ISD, Etcheverria AK, Olchik MR, Gonçalves AK, Seimetz BM, Flores LS, *et al.* Audição em adultos e idosos: associação com sexo, idade e cognição. *Rev CEFAC.* 2014; 16:1463-1470.

28. Isobe MT, Bertola MR, Zuccolotto DCC, Sartorelli DS. A influência da escolaridade na reprodutibilidade de um questionário quantitativo de frequência alimentar para gestantes. *Rev Bras Saude Matern Infant.* 2013; 13:23-28.
29. Liu Y, Huo X, Xu L, Wei X, Wu W, Wu X, *et al.* Hearing loss in children with e-waste lead and cadmium exposure. *Sci Total Environ.* 2018; 624:621-627.
30. Santra B, Raychowdhury R, Roychoudhury A, De M. Heavy metal blood levels and hearing loss in children of West Bengal, India. *Noise Health.* 2019; 21(102):189.
31. Nakamura M, Hachiya N, Murata KY, Nakanishi I, Kondo T, Yasutake A, *et al.* Methylmercury exposure and neurological outcomes in Taiji residents accustomed to consuming whale meat. *Environ Int.* 2014; 68:25-32.
32. Nota Técnica - Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva – COMUSA. Triagem Auditiva Neonatal Universal em tempos de pandemia.
33. Ramirez GB, Pagulayan O, Akagi H, Francisco Rivera A, Lee LV, Berroya A, *et al.* Tagum study II: follow-up study at two years of age after prenatal exposure to mercury. *Pediatrics.* 2003; 111(3):e289-e295.
34. Dutra MDS, Cavadas M, Jesus IMD, Santos EO, Silva EAD, Câmara VDM. Hearing thresholds in children exposed to mercury in the prenatal period. *Jornal da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia.* 2012; 24:322-6.
35. Dutra MDS, Cavadas M, Jesus IMD, Santos EO, Câmara VDM. Effects of prenatal exposure to methylmercury in children auditory processing. *Cad Saude Colet.* 2016; 24:70-76.
36. Coninx F, Weichbold V, Tsiakpini L. LittLEARS auditory questionnaire. Innsbruck, Austria: MED-EL; 2003.
37. Hora LCDD, Muniz LF, Griz SMS, Silva JDD, Britto DBLDA, Venâncio LGA, ... & Leal MDC. Frequency-Following Response and auditory behavior in children with prenatal exposure to the Zika virus. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2021; 26(03):e380-e389.
38. Persson A, Miniscalco C, Lohmander A, Flynn T. Validation of the Swedish version of the LittLEARS® Auditory Questionnaire in children with normal hearing—a longitudinal study. *Int J Audiol.* 2019; 58(10):635-642.
39. Bagatto, MP, Brown CL, Moodie ST, & Scollie SD. External validation of the LittLEARS® Auditory Questionnaire with English-speaking families of Canadian children with normal hearing. *International journal of pediatric otorhinolaryngology.* 2011; 75(6):815-817.

40. Bagatto MP, Moodie ST, Malandrino AC, Richert FM, Clench DA, & Scollie SD. The University of Western Ontario pediatric audiological monitoring protocol (UWO PedAMP). *Trends in amplification*. 2011; 15(1):57-76.
41. Geal-Dor M, Jbarah R, Meilijson S, Adelman C, & Levi H. The Hebrew and the Arabic version of the LittlEARS® auditory questionnaire for the assessment of auditory development: results in normal hearing children and children with cochlear implants. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2011; 75(10):1327-1332.
42. Sohn M, Kim J, & Park H. Auditory development assessment with LittlEARS® auditory questionnaire in children with and without hearing loss. *Audiology*. 2015; 11(1):45-62.
43. Negro ASG, García JLP, & Quevedo MS. Production and evaluation of a Spanish version of the LittlEARS® Auditory Questionnaire for the assessment of auditory development in children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2016; 83:99-103.
44. Wang L, Sun X, Liang W, Chen J, & Zheng W. Validation of the Mandarin version of the LittlEARS® Auditory Questionnaire. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2013;77(8):1350-1354.
45. Weichbold V, Tsiakpini L, Coninx F, & D'haese P. Development of a parent questionnaire for assessment of auditory behaviour of infants up to two years of age. *Laryngo-rhinotologie*. 2005; 84(5):328-334.
46. Prakash P, Lakshmi S, Sreedhar A, Mathur AV, & Konadath S. Validation of LittleEARS questionnaire in Hindi language. *Journal of Otology*. 2023; 18(2):71-78.
47. Milham Jr S. Studies of morbidity near a copper smelter. *Environ Health Perspect*. 1977; 19:131-132.
48. Shi H, Shi X, Liu KJ. Oxidative mechanism of arsenic toxicity and carcinogenesis. *Molecular and cellular biochemistry*. 2004; 255:67-78.
49. Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, & Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear and hearing*. 2006;27(1):1-19.
50. García-Chávez E, Jiménez I, Segura B, Del Razo LM. Lipid oxidative damage and distribution of inorganic arsenic and its metabolites in the rat nervous system after arsenite exposure: influence of alpha tocopherol supplementation. *Neurotoxicology*. 2006;27(6):1024-1031.
51. Fetoni AR, Picciotti PM, Paludetti G, & Troiani D. Pathogenesis of presbycusis in animal models: a review. *Experimental gerontology*. 2011;46(6):413-425.

52. Yamane H, Nakai Y, Takayama M, Konishi K, Iguchi H, Nakagawa T, ... & Kawakatsu C. The emergence of free radicals after acoustic trauma and strial blood flow. *Acta otolaryngologica*. 1995;115(sup519):87-92.
53. Schacht J, Hawkins JE. Sketches of Otohistory Part 11: Ototoxicity: Drug-Induced Hearing Loss. *Audiology and Neurotology*. 2006;11(1):1-6.
54. Levin-Schwartz Y, Gennings C, Schnaas L, del Carmen Hernández Chávez M, Bellinger DC, Téllez-Rojo MM, *et al.* Time-varying associations between prenatal metal mixtures and rapid visual processing in children. *Environ Health*. 2019; 18:92.
55. Shih YH, Howe CG, Bryan MS, Shahriar M, Kibriya MG, Jasmine F, *et al.* Exposure to metal mixtures in relation to blood pressure among children 5-7 years old: An observational study in Bangladesh. *Environ Epidemiol*. 2021.

5.2 ARTIGO II - AVALIAÇÃO DAS EMISSÕES OTOACÚSTICAS EVOCADAS TRANSIENTES EM CRIANÇAS COM EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL A METAIS, PERTENCENTES A UMA COORTE DA CIDADE DO RIO DE JANEIRO – BRASIL

Assessment of transient evoked otoacoustic emissions in children with prenatal exposure to heavy metals, from a cohort study in the city of Rio de Janeiro – Brazil.

RESUMO

Introdução: A exposição a metais como arsênio (As), chumbo (Pb) e mercúrio (Hg) representa um desafio para a saúde pública devido à sua ampla distribuição no ambiente e aos seus impactos negativos na saúde. As principais vias de exposição humana a esses metais são os alimentos, a água e o ar. Além disso, a exposição intrauterina pode ocorrer pela permeabilidade da placenta. Mesmo níveis considerados baixos de exposição durante a gravidez podem ser tóxicos, resultando em efeitos adversos na saúde infantil. Estudos também indicam que esses metais podem causar danos ao sistema auditivo.

Objetivo: Investigar uma possível associação entre exposição pré-natal a metais (As, Pb e Hg) e alteração nas emissões otoacústicas evocadas transientes (EOAET) de crianças, participantes de uma coorte prospectiva de nascimento, denominada Projeto Infância e Poluentes Ambientais (PIPA).

Métodos: Trata-se de um estudo transversal que avaliou 62 crianças com idade entre 6 e 24 meses. A população foi dividida em grupos de exposição para cada metal analisado. Foram realizadas avaliações através das EOAET. Para análise dos dados foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson e uma Regressão Logística Binária ajustada para potenciais confundidores. **Resultados:** Na Regressão Logística a chance de apresentar alteração na frequência de 3kHz à direita foi cerca de 8,6 vezes maior no grupo estudo em comparação ao controle (OR = 8,607; IC 95% = 1,353 - 54,747; p = 0,023). No entanto, não foram observadas diferenças significativas consistentes para os metais chumbo e mercúrio.

Conclusão: No presente estudo, observou-se uma associação positiva significativa em crianças com exposição pré-natal ao As em baixas doses e alteração na frequência de 3kHz na orelha direita, avaliada através do exame de EOAET.

Descritores: Audição, Crianças, Exposição Ambiental, Metais, Arsênio, Chumbo, Mercúrio, Sangue do Cordão Umbilical.

Transient evoked otoacoustic emissions in children with prenatal exposure to metals, from a cohort study in the city of Rio de Janeiro – Brazil

Emissões otoacústicas evocadas transiente em crianças com exposição pré-natal a metais, pertencentes a uma coorte da cidade do Rio de Janeiro – Brasil

ABSTRACT

Introduction: Exposure to metals such as arsenic (As), lead (Pb), and mercury (Hg) poses a significant public health challenge due to their widespread presence in the environment and their adverse health effects. The main routes of human exposure to these metals are through food, water, and air. Additionally, intrauterine exposure can occur via placental permeability. Even low levels of exposure during pregnancy can be toxic, leading to adverse effects on children's health. Research also indicates that these metals have detrimental effects on the auditory system. **Objective:** To investigate a possible association between prenatal exposure to metals (As, Pb, and Hg) and alterations in transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) in children participating in a prospective birth cohort, the Childhood and Environmental Pollutants Project (CEPP). **Methods:** This was a cross-sectional study involving 62 children aged 6 to 24 months. The population was divided into exposure groups for each analyzed metal. Assessments were conducted using TEOAE. Data analysis employed Pearson's chi-square test and Binary Logistic Regression adjusted for potential confounders. **Results:** In Binary Logistic Regression, the likelihood of alterations in the 3 kHz frequency in the right ear was approximately 8.6 times higher in the study group compared to the control (OR = 8.607; 95% CI = 1.353 - 54.747; p = 0.023). However, consistent significant differences were not observed for lead and mercury. **Conclusion:** This study found a significant positive association between prenatal exposure to low-dose arsenic and alterations in the 3kHz frequency in the right ear as assessed by TEOAE.

Keywords: Hearing, Child, Environmental Exposure, Heavy Metals, Arsenic, Lead, Mercury, Cord Blood.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde¹ aponta que a exposição a metais como arsênio (As), chumbo (Pb) e mercúrio (Hg) representa um dos principais desafios para a saúde pública, dentre os produtos químicos ambientais, devido à sua ampla distribuição no ambiente e aos seus impactos negativos na saúde. As principais vias de exposição humana a esses metais são os alimentos, a água e o ar². Além disso, a exposição intrauterina pode ocorrer pela permeabilidade da placenta³.

Estudos em todo o mundo abordaram a exposição a poluentes ambientais durante a gravidez e seus efeitos potenciais no desenvolvimento fetal e na saúde infantil^{4,5}. Nesses estágios iniciais da vida, a exposição a níveis relativamente baixos já é considerada tóxica e pode resultar em efeitos adversos à saúde⁴, como complicações no nascimento, prematuridade, baixo peso, além de impactos tanto na infância quanto na idade adulta⁵. Pesquisas anteriores também indicam que esses metais tem um efeito deletério sobre o sistema auditivo⁶⁻¹⁰.

Pesquisas indicam associação entre a exposição ao Pb e disfunção coclear⁹⁻¹¹, bem como entre a exposição ao Hg e alterações no sistema auditivo periférico e central^{12,13}. Estudos também observaram alterações em estruturas da orelha interna após exposição ao As^{6,7,14}. Diante das evidências, a exposição aos metais As, Pb e Hg representa um potencial risco para alterações auditivas. No entanto, estudos que investiguem a relação entre a exposição a esses metais e a função coclear de crianças são escassos e controversos^{9-11,15}.

O desenvolvimento auditivo segue etapas graduais de complexidade, tendo início já na vida intrauterina. Assim, para que uma criança adquira a linguagem e desenvolva sua fala, deve ser capaz de detectar sons, localizá-los, discriminá-los, memorizá-los, reconhecê-los e finalmente compreendê-los¹⁶⁻¹⁹. Para que essas etapas ocorram é crucial um adequado funcionamento da cóclea²⁰. Uma das possibilidades de medir a função coclear é através das Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes (EOAET), podendo ser captada em 98% das pessoas com audição normal ou com limiar auditivo de no máximo 30dB²¹. As EOAET apresentam estabilidade por um longo período, tornando-se, portanto, útil para monitorar a fisiologia coclear na exposição a elementos ototóxicos, químicos ou físicos²². Estudos têm observado que as EOA evocadas são capazes de detectar alterações cocleares precocemente, desde que sejam excluídas alterações de orelha média, mesmo antes da alteração no exame de audiometria tonal ser identificada^{23,24}.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo transversal foi investigar uma possível associação entre exposição pré-natal aos metais As, Pb e Hg e alteração EOAET de crianças com idade entre 6 e 24 meses, participantes de uma coorte prospectiva de nascimento, denominada Projeto Infância e Poluentes Ambientais (PIPA).

MATERIAIS E MÉTODOS

Aspectos éticos

Os procedimentos desta pesquisa foram revisados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola/Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME/UFRJ). Todos os responsáveis que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

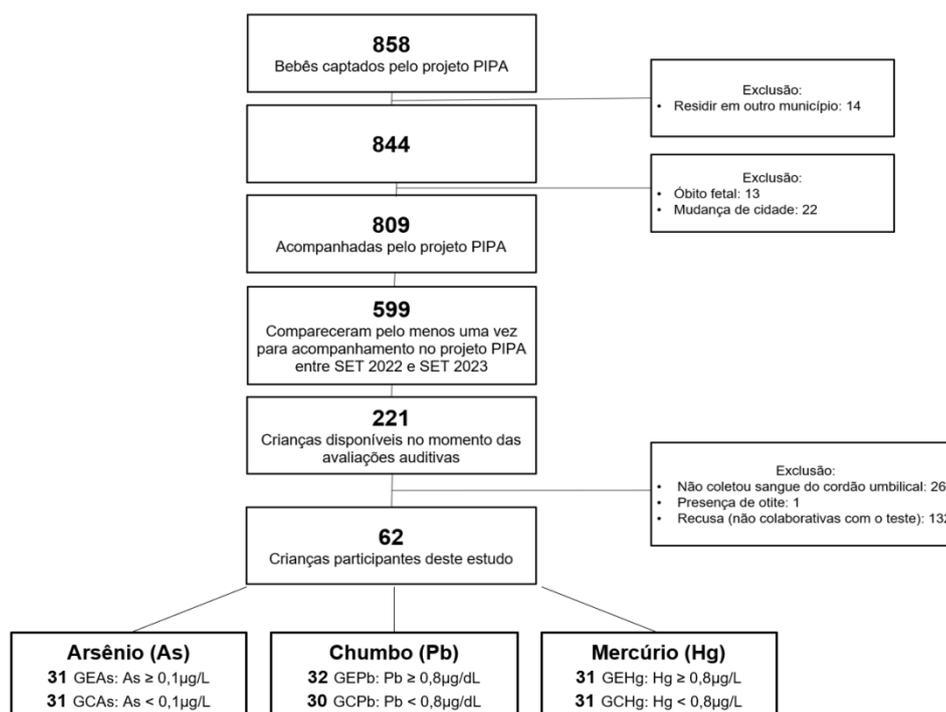
População de estudo

Este estudo transversal avaliou crianças de uma coorte prospectiva de nascimento, intitulada Projeto Infância e Poluentes Ambientais (PIPA) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) no Brasil²⁵. Para que as crianças pudessem ser incluídas no projeto PIPA suas mães deveriam: possuir mais que 16 anos de idade, morar no município do Rio de Janeiro e estar no terceiro trimestre gestacional. Foram incluídas, através da técnica de amostragem por conveniência, crianças com idade entre 6 e 24 meses, cujos responsáveis concordaram com a participação mediante termo de consentimento livre e esclarecido. Os critérios de exclusão foram: não ter realizado coleta do sangue do cordão umbilical no nascimento, otoscopia com obstrução de conduto auditivo externo, possuir diagnóstico médico atual de otite ou qualquer alteração de orelha média ou por outras condições não ideais que compromettesse a fidedignidade dos resultados, como agitação ou choro intenso da criança (recusa).

Assim, a população de estudo foi constituída por 62 crianças, as quais foram divididas em subgrupos de exposição, utilizando como ponto de corte o valor da mediana dos níveis de cada metal detectado no sangue do cordão umbilical. Assim, as crianças expostas a níveis de Hg $<0,8\mu\text{g/L}$ foram classificadas como Grupo Controle para Hg (GCHg) e as com níveis de Hg $\geq 0,8\mu\text{g/L}$ como Grupo Estudo para Hg (GEHg). As crianças expostas a níveis de Pb $<0,8\mu\text{g/dL}$ foram classificadas como Grupo Controle para Pb (GCPb) e as com níveis de Pb

$\geq 0,8\mu\text{g/dL}$ como Grupo Estudo para Pb (GEPg). Por fim, as crianças expostas a níveis de As $< 0,1\mu\text{g/L}$ foram classificadas como Grupo Controle para As (GCAs) e as com níveis de As $\geq 0,1\mu\text{g/L}$ como Grupo Estudo para As (GEAs), conforme representado no Figura 1.

Figura 1. Fluxograma de constituição da população de estudo. Rio de Janeiro, 2022-23.



Legenda: GEAS = Grupo Estudo Arsênio; GCAs: Grupo Controle Arsênio; GEPb = Grupo Estudo Chumbo; GCPb = Grupo Controle Chumbo; GEHg = Grupo Estudo Mercúrio; GCHg = Grupo Controle Mercúrio.

Determinação dos níveis de metais no sangue do cordão umbilical

As amostras de sangue do cordão umbilical foram coletadas por uma equipe de enfermagem treinada da ME/UFRJ. As amostras foram mantidas em ambiente refrigerado entre 2 e 7°C por até 48 horas antes de serem enviadas para análise em um laboratório especializado. Para determinar os níveis de As, Pb e Hg nas amostras, foi empregada a técnica de Espectrometria de Massa por Plasma Indutivamente Acoplado (ICP-MS), utilizando um equipamento da marca Agilent Technologies e modelo ICP-MS. Essa técnica possibilita a análise com baixo limite de detecção, sendo as informações quantitativas obtidas pelas quantidades de íons detectados pelo equipamento e as informações qualitativas relacionadas a

razão massa/carga. Os limites de quantificação (LOQ) e de detecção (LOD) foram de 0,1µg/L para As e Hg e de 0,1µg/dL para Pb.

Procedimento audiológico da pesquisa

A coleta dos dados de audição aconteceu entre setembro de 2022 a setembro de 2023 na ME/UFRJ, por profissionais especializados em Audiologia e treinados para realização do teste, a fim de proporcionar maior confiabilidade entre os avaliadores. Precedendo o teste de EOAET foi realizada uma entrevista com os responsáveis com o intuito de identificar Indicadores de Risco para Deficiência de Auditiva (IRDA) perinatais ou tardios e outros potenciais confundidores para o desfecho deste estudo, como mãe ou familiar fumante, sexo e idade da criança. Em seguida, a inspeção do conduto auditivo externo (otoscopia), com um otoscópio da marca *Welch Allyn*, com intuito de verificar a presença de obstrução no meato acústico externo e sinais de anormalidades na membrana timpânica que pudessem comprometer a realização do exame de EOAET. As crianças que apresentaram obstrução, foram encaminhadas para avaliação otorrinolaringológica e orientadas a retornarem para reteste após avaliação e conduta médica. Todos os avaliadores foram “cegos” quanto a exposição, isto é, no momento da avaliação auditiva não sabiam se o indivíduo era exposto ou não.

Emissões otoacústicas evocadas transientes (EOAET)

Para realização do exame de EOAET, foi utilizada uma oliva, devidamente higienizada, adaptada à sonda do equipamento ILO288 Otodynamics. O objetivo do teste foi verificar a funcionalidade das células ciliadas externas a partir de um estímulo evocado. As respostas foram captadas em ambas as orelhas, alternadamente, com início preferencialmente pela orelha direita. As crianças foram posicionadas no colo do responsável. Para todas as crianças que não aceitaram a colocação inicial da oliva, foi realizada a tentativa de utilizar um objeto distrator, como assistir a vídeos (sem som) em um *smartphone* colocado à sua frente. Quando observadas interferências no registro do exame, a oliva era reposicionada até encontrar a melhor qualidade do registro. Os parâmetros utilizados para aquisição e interpretação do exame do EOAET foram: estímulo clique de banda larga, não-linear, frequência de 2 a 4kHz, a uma intensidade de 84NPS e estabilidade da sonda superior a 70%. As respostas foram

consideradas presentes quando reprodutibilidade geral foi maior ou superior a 50%²⁶ com amplitude de resposta maior ou igual a 5 dB ($S/N \geq 5\text{dB}$)²⁷ em cada banda de frequência e no resultado geral. As respostas obtidas dentro dos critérios citados foram consideradas como “passa” e os exames diferentes destes como “falha”. As frequências de 1 e 1,5 kHz não foram analisadas, pois apresentou alteração na reprodutibilidade e amplitude da relação Sinal/Ruído.

Análise estatística

Os dados coletados foram importados para o *software* SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) – versão 20.0. Foram feitas análises descritivas das variáveis coletadas. Em seguida, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para testar a normalidade da distribuição. O teste Qui-quadrado de Pearson foi realizado para comparar proporções de falhas nas EOAET entre os grupos de exposição para cada metal estudado. Em seguida, foram realizadas análises de Regressão Logística Binária para as associações que apresentaram diferenças significativas no teste Qui-quadrado, ajustado para os seguintes confundidores: IRDA²⁸, mãe ou familiar fumante^{29,30}, sexo³¹ e idade da criança³².

O ajuste para IRDA foi realizado com base na quantidade de histórico de IRDA de cada criança. O valor mais baixo (zero) indicava que a criança não possuía histórico de IRDA, enquanto o valor mais alto observado (quatro) indicava que a criança possuía histórico de quatro tipos distintos de IRDA. Esses indicadores são classificados de acordo com critérios estabelecidos pelo Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva (COMUSA)¹⁹, que os divide em congênitos, perinatais e tardios. Eles incluem: histórico familiar de surdez permanente na infância com início precoce, progressivo ou tardio; internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) neonatal por mais de 5 dias; hiperbilirrubinemia com necessidade de exsanguinotransfusão, independentemente da duração; uso de aminoglicosídeos por mais de 5 dias; asfixia ao nascimento ou encefalopatia hipóxico-isquêmica; uso de oxigenação extracorpórea (ECMO); infecções intrauterinas como toxoplasmose, sífilis, rubéola, citomegalovírus, herpes (TORCH) ou Zika vírus; malformações craniofaciais; microcefalia congênita; hidrocefalia congênita ou adquirida; anormalidades no osso temporal; síndromes associadas à surdez; infecções que causam surdez como meningites bacterianas ou virais e encefalites (especialmente herpes simples e varicela); trauma craniano (especialmente na base do crânio e na região temporal); e suspeita familiar de surdez, alterações na fala ou linguagem, e atraso ou regressão no desenvolvimento.

Para classificar como presente a variável “mãe ou familiar fumante” foi considerada o hábito de fumar das mães ou de qualquer familiar que residisse na mesma casa que a criança. Para efeitos de significância estatística foi aceito o $p < 0,05$.

RESULTADOS

Este estudo transversal avaliou 62 crianças com idade entre 6 e 24 meses, as quais foram divididas em grupos de exposição para As, Pb e Hg. As análises descritivas das variáveis do estudo foram apresentadas na tabela 1 e dos níveis de cada metal detectados no sangue do cordão umbilical na tabela 2.

Na análise do teste de EOAET, foi observado que o GEAs apresentou associação para alteração na frequência de 3kHz à direita e o GEPb para o resultado geral também à direita, quando comparado com GCAs e o GCPb, respectivamente (Tabela 3).

Ao realizar a Regressão Logística Binária foi observado que a chance de apresentar alteração na frequência de 3kHz à direita, foi cerca de 8,6 vezes maior no GEAs em comparação ao GCAs Contudo, não houve significância para o resultado geral à direita para os grupos de exposição pré-natal ao Pb (Tabela 4).

Tabela 1. Análise descritiva das variáveis do estudo representadas por grupos de exposição pré-natal aos metais As, Pb e Hg (n=62). Rio de Janeiro, 2022-23.

Variáveis		n (%)		P valor	n (%)		P valor	n (%)		P valor
		As			Pb			Hg		
		GCAs n = 31	GEAs n = 31		GCPb n= 30	GEPb n= 32		GCHg n= 31	GEHg n= 31	
Sexo	Masculino	13 (41,9%)	17 (54,8%)	0,309	20 (66,7%)	10 (31,2%)	0,005*	14 (45,2%)	16 (51,6%)	0,611
	Feminino	18 (58,1%)	14 (45,2%)		10 (33,3%)	22 (68,8%)		17 (54,8%)	15 (48,4%)	
Idade (meses)	6	2 (6,5%)	1 (3,2%)	0,650	2 (6,7%)	1 (3,1%)	0,216	2 (6,5%)	1 (3,2%)	0,715
	7 a 12	20 (64,5%)	21 (67,7%)		23 (76,7%)	18 (56,2%)		21 (67,7%)	20 (64,5%)	
	13 a 18	8 (25,8%)	6 (19,4%)		1 (3,3%)	10 (31,2%)		7 (22,6%)	3 (9,7%)	
	19 a 24	1 (3,2%)	3 (9,7%)			3 (9,4%)		1 (3,2%)		
Número de IRDA	0	21 (67,7%)	22 (71,0%)	0,151	21 (70,0%)	22 (68,8%)	0,811	23 (74,2%)	20 (64,5%)	0,503
	1	6 (19,4%)	8 (25,8%)		7 (23,3%)	7 (21,9%)		5 (16,1%)	9 (29,0%)	
	2	4 (12,9%)	0 (0,0%)		2 (6,7%)	2 (6,2%)		2 (6,5%)	0 (0,0%)	
	3	0 (0,0%)	1 (3,2%)		0 (0,0%)	1 (3,1%)		1 (3,2%)		
Mãe ou familiar fumante	Sim	31 (100%)	29 (93,5%)	0,151	30 (100%)	30 (93,8%)	0,164	30 (96,8%)	30 (96,8%)	1,000
	Não	0 (0,0%)	2 (6,5%)		0 (0,0%)	2 (6,2%)		1 (3,2%)	1 (3,2%)	

abela 2. Análise descritiva dos níveis de As, Pb e Hg no cordão umbilical representadas nos grupos de exposição para As, Pb e Hg. Rio de Janeiro, 2022-23.

Metal	Grupos	Média	DP	Mínimo	P25	Mediana	P75	Máximo	P valor
As (µg/L)	Controle (n=31)	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*	0,000**
	Estudo (n=31)	0,50	0,38	0,15	0,20	0,28	0,72	1,41	
Pb (µg/dL)	Controle (n=30)	0,52	0,15	0,20	0,40	0,55	0,60	0,70	0,000**
	Estudo (n=32)	1,88	2,32	0,80	0,90	1,20	1,90	13,70	
Hg (µg/L)	Controle (n=31)	0,38	0,25	0,00	0,20	0,30	0,60	0,80	0,000**
	Estudo (n=31)	2,37	1,74	0,90	1,20	1,90	2,70	9,30	

Método estatístico: Teste U de Mann - Whitney, *P* valor <0,05: **nível de metal não detectável (<0,1µg/L para As e Hg e <0,1µg/dL para Pb) **significância estatística. Legenda: DP = Desvio Padrão; P25 = Percentil 25; P75 = Percentil 75.

Método estatístico: Teste Qui-quadrado de Pearson, *P* valor <0,05: significância estatística. Legenda: Número de IRDA = Contagem dos Indicadores de Risco para Deficiência Auditiva presentes no histórico clínico da criança

Tabela 3. Percentual de falhas nas emissões otoacústicas evocadas transientes nos grupos de exposição pré-natal aos metais As, Hg e Pb. Rio de Janeiro, 2022-23.

EOAET	Grupos	As n (%) falha	<i>P</i> valor	Pb n (%) falha	<i>P</i> valor	Hg n (%) falha	<i>P</i> valor
<i>Orelha direita</i>							
2kHz	Controle	6 (19,4%)	0,374	7 (23,3%)	0,878	7 (22,6%)	0,767
	Estudo	9 (29,0%)		8 (25,0%)		8 (25,8%)	
3kHz	Controle	2 (6,5%)	0,010*	6 (20,0%)	0,901	4 (12,9%)	0,199
	Estudo	10 (32,3%)		6 (18,8%)		8 (25,8%)	
4kHz	Controle	5 (16,1%)	0,082	9 (30,0%)	0,465	8 (25,8%)	1,000
	Estudo	11 (35,5%)		7 (21,9%)		8 (25,8%)	
Geral	Controle	1 (3,2%)	0,301	4 (13,3%)	0,033*	1 (3,2%)	0,301
	Estudo	3 (9,7%)		0 (0,0%)		3 (9,7%)	
<i>Orelha esquerda</i>							
2kHz	Controle	4 (12,9%)	0,319	6 (20,0%)	0,652	6 (19,4%)	0,740
	Estudo	7 (22,6%)		5 (15,6%)		5 (16,1%)	
3kHz	Controle	3 (9,7%)	0,449	5 (16,7%)	0,392	5 (16,1%)	0,449
	Estudo	5 (16,1%)		3 (9,4%)		3 (9,7%)	
4kHz	Controle	5 (16,1%)	0,224	8 (26,7%)	0,456	7 (22,6%)	1,000
	Estudo	9 (29,0%)		6 (18,8%)		7 (22,6%)	
Geral	Controle	1 (3,2%)	0,554	3 (10,0%)	0,067	1 (3,2%)	0,554
	Estudo	2 (6,5%)		0 (0,0%)		2 (6,5%)	

Método estatístico: Teste Qui-quadrado de Pearson, *P* valor <0,05: significância estatística. Legenda: EOAET = Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes; kHz = Kiloherz.

Tabela 4. Resultados da Regressão Logística Binária para a frequência de 3kHz à direita do teste de EOAET por grupo de exposição pré-natal ao As e para classificação geral à direita por grupo de exposição pré-natal ao Pb, ajustado para confundidores. Rio de Janeiro, 2022-23.

	OR	IC (95%)	P valor
Falha nas EOAET na frequência de 3kHz à direita nos grupos de exposição pré-natal ao As			
Grupo Controle (Referência)			
Grupo Exposto	8,607	1,353 - 54,747	0,023*
Falha nas EOAET na classificação geral à direita nos grupos de exposição pré-natal ao Pb			
Grupo Controle (Referência)			
Grupo Exposto	0,433	0,102 – 1,835	0,256

Método estatístico: Regressão Logística Binária com ajuste dos confundidores: IRDA²⁸, idade³², sexo³¹ e Mãe ou familiar fumante^{29,30}, P valor <0,05: *significância estatística. Legenda: EOAET= Emissões otoacústicas evocadas transientes; LEAQ = *LittleEars*® Questionário Auditivo; OR = *Odds Ratio*; IC = Intervalo de Confiança.

DISCUSSÃO

No presente estudo, por meio de regressão logística binária, ajustada para potenciais confundidores como IRDA, mãe ou familiar fumante, sexo e idade da criança, observamos que a exposição pré-natal a níveis baixos de As foi significativamente associada a alterações na função coclear para frequência de 3kHz na orelha direita, conforme avaliado pelo exame de EOAET (OR = 8,607; IC 95% = 1,353 - 54,747; p = 0,023) (tabela 4). Ao analisar a literatura científica, não foram identificados estudos que oferecessem uma justificativa robusta para as alterações observadas preferencialmente na orelha direita e não foram encontradas pesquisas com exposição pré-natal ao As que tenham utilizado as EOAET como instrumento de avaliação da função coclear na população infantil. No entanto, estudos experimentais observaram ação tóxica, provenientes da exposição ao As, sobre estruturas da cóclea^{6,7,11}.

Um estudo desenvolvido na Alemanha verificou alterações metabólicas na orelha interna, principalmente na estria vascular e nas células ciliadas externas, em porquinhos-da-índia após envenenamento por exposição crônica ao As⁶. Anniko⁷ observou degeneração da membrana de Reissner, mitocôndrias e lesão citoplasmática nas células ciliadas da cóclea. No entanto, em um experimento “ex vivo” com exposição do Órgão de Corti ao As, Li *et al.* observaram diminuição significativa do número de neurônios dos gânglio espiral e fibras nervosas auditivas, mas não de células ciliadas da cóclea¹⁴. Essa danificação de estruturas da cóclea ocorre possivelmente pelo aumento do estresse oxidativo³³. O estresse oxidativo é um ocorre por um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e a capacidade

do sistema antioxidante do organismo de neutralizá-las. Esse desequilíbrio pode resultar em danos celulares importantes³⁴.

No presente estudo, na regressão logística binária para exposição pré-natal ao Pb, considerando o resultado geral das EOAET na orelha direita e controlando potenciais confundidores, não foi observada associação positiva significativa (tabela 4), como tinha sido apontada anteriormente para o teste Qui-quadrado (tabela 3). No entanto, estudos indicam associação entre exposição ao Pb e alteração na função coclear^{9,10}. Um estudo transversal observou uma significativa associação entre alterações no exame de EOAET e os níveis de Pb no sangue de crianças, sugerindo possível comprometimento no funcionamento das células ciliadas externas relacionado à exposição ao Pb⁹. Uma pesquisa transversal desenvolvida na Índia comparou os níveis de exposição a metais, incluindo As, Pb e Hg, em grupos de crianças de 1 a 10 anos de idade, com e sem alteração auditiva, determinada através da triagem auditiva com Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto Distorção (EOAPD) e do Potencial Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE), em casos de reteste. Os pesquisadores não observaram diferenças significativas para os níveis de exposição a As e Hg, mas sim para Pb. Contudo, vale pontuar que a média e desvio padrão dos níveis de Pb, no grupo com perda auditiva, foram expressivamente maiores quando comparadas aos níveis dos outros metais¹².

Comparar todos os estudos mencionados anteriormente é desafiador devido às variações metodológicas nos testes auditivos utilizados, no tamanho das amostras, nas características dos participantes, nas técnicas de análise estatística e nos níveis de exposição aos metais nas amostras biológicas utilizadas para avaliar a exposição. É relevante destacar que, neste estudo, ao considerar a mediana como ponto de corte para a divisão dos grupos de exposição de cada metal, observou-se que apenas o grupo controle do As (GCAs) não apresentou níveis detectáveis desse metal no sangue do cordão umbilical. Por outro, tanto o grupo controle do Hg (GCHg) quanto o grupo controle do Pb (GCPb), embora menos expostos em comparação ao grupo de estudo, ainda apresentaram níveis detectáveis dos respectivos metais (Tabela 2). Esse dado pode ser uma possível explicação para ausência de diferenças significativas nas EOAET para Pb e Hg. Entretanto, mais estudos precisam ser desenvolvidos para melhor explorar essa hipótese.

Além disso, destaca-se que a exposição pré-natal para todos os metais foi muito baixa em relação à literatura científica, com média de 0,50µg/L; 1,88µg/dL e 2,37µg/L para As, Pb e Hg, respectivamente. O limite de exposição ao As na população infantil carece de uma definição clara na literatura. Contudo, em relação ao Pb, o nível aceitável para criança é

inferior a $3,5\mu\text{g}/\text{dL}$ ³⁵, e a média de exposição no grupo mais exposto neste estudo foi cerca de duas vezes menor que esse valor. Assim como em relação ao Hg, cujo limite descrito para a população infantil é de $5\mu\text{g}/\text{L}$ ³⁶.

Neste estudo, foram consideradas as seguintes variáveis como possíveis fatores de confusão: IRDA, mãe ou familiar fumante, idade e sexo da criança. O IRDA remete à história pregressa da família da criança, bem como ao seu próprio histórico de saúde desde o nascimento até a infância. Crianças com histórico de IRDA apresentam uma probabilidade de até 10 vezes maior de desenvolver deficiência auditiva²⁸. Além disso, estudos têm observado associação entre sexo³¹, idade³² e tabagismo^{29,30} com o desenvolvimento alterações auditivas. No presente estudo, em relação a todos os metais analisados, tanto os Grupos Controle quanto os de Estudo, mostraram um percentual de mãe ou familiar fumante superior a 90% (Tabela 1), não representando, portanto, uma variável significativamente diferente entre os grupos analisados.

Este estudo apresenta limitações que devem ser levadas em consideração. Em primeiro lugar, o tamanho reduzido da amostra pode ter contribuído com a ampliação do intervalo de confiança no teste de regressão logística binária (tabela 4), resultando em maior incerteza quanto ao verdadeiro impacto da exposição pré-natal ao As na função coclear. Em segundo lugar, embora a análise transversal tenha sido útil para investigar a associação entre a exposição pré-natal a baixos níveis de As e a alteração na frequência 3kHz à direita no exame de EOAET, ela não permite estabelecer uma relação causal. Estudos de coorte e pesquisas que abordam os mecanismos fisiopatológicos são necessários para auxiliar na determinação da causalidade. Em terceiro lugar, apesar da realização da Otoscopia, por dificuldades logísticas, não foi realizada Timpanometria para identificar possíveis problemas relacionados à orelha média que poderiam influenciar nos resultados do exame de EOAET. Em quarto lugar, o presente estudo não analisou a influência sinérgica da coexposição entre os metais. A justificativa é pautada na ausência de diferenças significativas entre os grupos ao analisar a exposição pré-natal a Pb e Hg isoladamente, não sendo julgada como relevante a análise da sinergia entre eles. Por fim, a exposição aos metais no período pós-natal não foi analisada. Embora apenas os níveis pré-natais tenham sido medidos para este estudo transversal, os níveis de exposição na infância aos metais As, Pb e Hg, estarão disponíveis no futuro para a coorte prospectiva do PIPA, possibilitando a análise dos efeitos cumulativos da exposição a esses metais na saúde auditiva infantil.

Entretanto, é importante ressaltar que tais limitações não anulam a relevância deste estudo, que se destaca pelo ineditismo em avaliar a função coclear de crianças expostas no período pré-natal a baixas doses de As, Pb e Hg. Este estudo tem o potencial de enriquecer a literatura científica ao explorar uma abordagem teórica ainda pouco investigada e ao promover a discussão sobre os impactos dos poluentes ambientais na saúde auditiva infantil, cruciais para orientar o desenvolvimento de novas políticas públicas.

CONCLUSÃO

No presente estudo, observou-se uma associação positiva significativa em crianças com exposição pré-natal ao As em baixas doses e alteração na frequência de 3kHz na orelha direita, avaliada através do exame de EOAET. No entanto, não foram observadas associações significativas consistentes para os metais Pb e Hg.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Action needed on chemicals of major public health concern. Geneva: WHO; 2010. Disponível em: http://www.who.int/ipcs/features/10chemicals_en.pdf. Acesso: 02/03/2024.
2. Gundacker CI, Hengstschläger M. The role of the placenta in fetal exposure to heavy metals. *Wien Med Wochenschr.* 2012;162(9-10):201-206.
3. Freire C, Amaya E, Gil F, Fernández MF, Murcia M, Llop S, *et al.*; INMA Project. Prenatal co-exposure to neurotoxic metals and neurodevelopment in preschool children: The Environment and Childhood (INMA) Project. *Sci Total Environ.* 2018; 621:340-351.
4. Sanders AP, Claus Henn B, Wright RO. Perinatal and childhood exposure to cadmium, manganese, and metal mixtures and effects on cognition and behavior: a review of recent literature. *Curr Environ Health Rep.* 2015; 2:284-294.
5. Yıldırım E, Derici MK, Demir E, Apaydın H, Koçak Ö, Kan Ö, *et al.* Is the concentration of cadmium, lead, mercury, and selenium related to preterm birth?. *Biol Trace Elem Res.* 2019; 191:306-312.

6. Westernhagen BV. Histochemisch nachweisbare Stoffwechselveränderungen am Innerohr des Meerschweinchens nach chronischer Arsenvergiftung. Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfhilkd. 1970; 197:7-13.
7. Anniko M. Damage to Reissner's membrane in the guinea-pig cochlea following acute atoxyl intoxication. Acta Otolaryngol. 1976;81(3-6):415-423.
8. Liu X, Zheng G, Wu Y, Shen X, Jing J, Yu T, *et al.* Lead exposure results in hearing loss and disruption of the cochlear blood-labyrinth barrier and the protective role of iron supplement. Neurotoxicology. 2013; 39:173-181.
9. Pawlas N, Broberg K, Olewińska E, Kozłowska A, Skerfving S, Pawlas K. Genetic modification of ALAD and VDR on lead-induced impairment of hearing in children. Environ Toxicol Pharmacol. 2015;39(3):1091-1098.
10. Liu Y, Huo X, Xu L, Wei X, Wu W, Wu X, *et al.* Hearing loss in children with e-waste lead and cadmium exposure. Sci Total Environ. 2018; 624:621-627.
11. Santra B, Raychowdhury R, Roychoudhury A, De M. Heavy metal blood levels and hearing loss in children of West Bengal, India. Noise Health. 2019; 21(102):189.
12. Murata K, Weihe P, Budtz-Jorgensen E, Jorgensen PJ, Grandjean P. Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. J Pediatr. 2004;144(2):177-183.
13. Carvalho NGD, Novelli CVL, Colella-Santos MFF. Fatores na infância e adolescência que podem influenciar o processamento auditivo: revisão sistemática. Rev Cefac. 2015; 17:1590-1603.
14. Li X, Ohgami N, Omata Y, Yajima I, Iida M, Oshino R, *et al.* Oral exposure to arsenic causes hearing loss in young people aged 12–29 years and in young mice. Sci Rep. 2017; 7(1):6844.
15. Ramirez GB, Pagulayan O, Akagi H, Francisco Rivera A, Lee LV, Berroya A, *et al.* Tagum study II: follow-up study at two years of age after prenatal exposure to mercury. Pediatrics. 2003; 111(3):e289-e295.
16. Silveira JAM, Bento RF, Butugan O, Miniti A, Almeida ERD. Potenciais evocados auditivos (EcoG e/ou BERA) em 2545 crianças com suspeita de disacusia e/ou distúrbios da comunicação (estudo da etiologia, graus da deficiência auditiva e precocidade do diagnóstico). Rev Bras Otorrinolaringol. 1996; 62(5):388-408.

17. Butugan O, Santoro PP, Almeida ED, Silveira JD, Grasel SS. Diagnóstico precoce da deficiência auditiva no primeiro ano de vida de crianças com alto risco através de audiometria de tronco cerebral. *Pediatria*. 2000;22(2):115-22.
18. Nobrega MD. Aspectos diagnosticos e etiologicos da deficiência auditiva em crianças adolescentes. 1994.
19. COMUSA. Nota técnica TEMPOS, triagem auditiva neonatal universal em. Nota Técnica-Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva-COMUSA. 2020.
20. Bonaldi LV, Marques SR. Estrutura e função do sistema auditivo periférico. In: Schochat *et al.* (3ª ed.) Tratado de audiologia. Santana de Parnaíba: Manole; 2022.
21. Northern JL, Downs MP. Testes fisiológicos da audição. In: Northern JL, Downs MP. *Audição na infância*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
22. Durante AS. Emissões otoacústicas. In: Bevilacqua MC. *Tratado de audiologia*. São Paulo: Santos; 2011; 10:148-152.
23. Coelho MSB. As emissões otoacústicas no diagnóstico diferencial das perdas auditivas induzidas por ruído. *CEFAC*. 2010; 12(6):1050-1058.
24. Garcia TR, Andrade MIPD, Frota SM, Miranda MDF, Guimarães RM, Meyer A. Cochlear function in students exposed to pesticides. *CoDAS*. 2017;29.
25. Asmus CIRF, Barbosa AP, Meyer A, Damasceno N, Rosa ACS, Medronho R, *et al.* Rio Birth Cohort Study on Environmental Exposure and Childhood Development—PIPA Project. *Ann Glob Health*. 2020;86(1).
26. de Sousa LCA, de Toledo Piza MR, de Freitas Alvarenga K, Cóser PL. *Eletrofisiologia da audição e emissões otoacústicas: princípios e aplicações clínicas*. Editora Novo Conceito. 2012.
27. Finitzo T, Albright K, Neal JO. The newborn with hearing loss: detection in the nursery. *Pediatrics*. 1998; 102(6):1452-1460.
28. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2007; 120(4):898-921.
29. Sumit AF, Das A, Sharmin Z, Ahsan N, Ohgami N, Kato M, *et al.* Cigarette smoking causes hearing impairment among Bangladeshi population. *PLoS One*. 2015; 10(3):e0118960.
30. Ohgami N, Kondo T, Kato M. Effects of light smoking on extra-high-frequency auditory thresholds in young adults. *Toxicol Ind Health*. 2011; 27(2):143-147.

31. Reschke MF, Cohen HS, Cerisano JM, Clayton JA, Cromwell R, Danielson RW, *et al.* Effects of sex and gender on adaptation to space: neurosensory systems. *J Womens Health.* 2014; 23(11):959-962.
32. Oliveira ISD, Etcheverria AK, Olchik MR, Gonçalves AK, Seimetz BM, Flores LS, *et al.* Audição em adultos e idosos: associação com sexo, idade e cognição. *Rev CEFAC.* 2014; 16:1463-1470.
33. Shi H, Shi X, Liu KJ. Oxidative mechanism of arsenic toxicity and carcinogenesis. *Molecular and cellular biochemistry.* 2004; 255:67-78.
34. Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, & Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear and hearing.* 2006; 27(1):1-19.
35. Centers for Disease Control and Prevention - CDC updates blood lead reference value for children. Press release. 2021. Disponível em: CDC Updates Blood Lead Reference Value | Childhood Lead Poisoning Prevention | CDC. Acesso em: 22/06/2024
36. ATSDR. Toxicological Profile for Mercury. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Department of Health and Human Services. Atlanta, GA. 2022.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta pesquisa, foram investigados os efeitos da exposição pré-natal aos metais As, Pb e Hg nas EOAET e no comportamento auditivo em crianças de 6 a 24 meses, pertencentes a uma coorte da cidade do Rio de Janeiro, Brasil. Em síntese, foi observada uma associação positiva significativa entre a exposição pré-natal a baixas doses de As e comportamento auditivo alterado, medido através do LEAQ, assim como para alteração na função coclear (frequência de 3kHz na orelha direita), avaliada através do exame de EOAET. Contudo, não foram observados resultados significativos para as análises de Pb e Hg.

Este estudo representa um passo inicial na exploração dos efeitos da exposição pré-natal a metais na saúde auditiva de crianças e embora os resultados apresentem limitações, eles oferecem informações importantes, capazes de orientar o desenvolvimento de hipóteses mais específicas e o desenvolvimento de métodos mais refinados para estudos posteriores. É importante reconhecer que ainda há muito a ser investigado nesta área. Portanto, estimula-se o desenvolvimento de pesquisas que visam a continuidade exploratória desta temática de forma sistemática, utilizando abordagens longitudinais, para elucidar os mecanismos fisiopatológicos que auxiliem na determinação da causalidade e dos efeitos da exposição pré-natal aos metais na saúde auditiva infantil. Por meio de esforços contínuos e colaborativos através da ciência, torna-se possível o avanço do entendimento e a promoção de intervenções mais eficazes, com a formulação de políticas de saúde pública, visando prevenir ou mitigar os efeitos adversos da exposição ambiental pré-natal na audição e no desenvolvimento de linguagem.

No campo da educação, pontua-se a necessidade de se ampliar os debates acerca desta temática, sobretudo na base do ensino acadêmico, como na graduação e residência dos cursos de Fonoaudiologia e Medicina, além da conscientização dos risco à saúde para as populações vulneráveis, como as gestantes, dada a ampla disponibilidade dos metais no meio ambiente. Dessa forma, entende-se que a construção do conhecimento precisa ser plural, dependendo de todos, dentre eles, pesquisadores, acadêmicos, gestores e comunidade.

REFERÊNCIAS

AAA. American Academy Of Audiology. Guidelines for the diagnosis, treatment and management of children and adults with central auditory processing disorder. 2010. Disponível em: <https://www.audiology.org/practice-resources/practice-guidelines-and-standards/>. Acesso em: 02 mar. 2024.

AHMAD, S. A. *et al.* Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes. **Environmental Health Perspectives**, v. 109, n. 6, p. 629-631, 2001.

AMARAL, M. I. R.; MOMENSOHN-SANTOS, T. M. Audiometria tonal liminar e de altas frequências. *In*: SCHOCHAT, E. *et al.* **Tratado de audiologia**. 3 ed. Santana de Parnaíba: Manole, 2022. cap. 8, p. 97-111.

ANASTASIO, A. R. T. *et al.* Comprehensive evaluation of risk factors for neonatal hearing loss in a large Brazilian cohort. **Journal of Perinatology**, v. 41, n. 2, p. 315-323, 2021.

ANASTASIO, A. R. T.; LEWIS, D. R. Triagem auditiva neonatal universal: história, princípios e tecnologia. *In*: SCHOCHAT, E. *et al.* **Tratado de audiologia**. 3 ed. Santana de Parnaíba: Manole, 2022. cap. 6, p. 70-76.

ANNIKO, M. Damage to Reissner's membrane in the guinea-pig cochlea following acute atoxyl intoxication. **Acta Oto-Laryngologica**, v. 81, n. 3-6, p. 415-423, 1976.

ANSON, B. J.; DONALDSON, J. A. The surgical anatomy of the temporal bone and ear. (No Title), 1973.

ARBUCKLE, T. E. *et al.* Processed data for CHMS 2007–2009: Bisphenol A, phthalates and lead and learning and behavioral problems in Canadian children 6–19 years of age. **Data in Brief**, v. 8, p. 784-802, 2016.

ASCHEGRAU, A.; ZIERLER, S.; COHEN, A. Quality of community drinking water and the occurrence of spontaneous abortion. **Archives of Environmental Health: An International Journal**, v. 44, n. 5, p. 283-290, 1989.

ASHA. AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION. **(Central) Auditory Processing Disorders**. Rockville, Maryland: ASHA, 2005.

ASHA. TASK FORCE ON CENTRAL AUDITORY PROCESSING CONSENSUS DEVELOPMENT. Central auditory processing: current status of research and implications for clinical practice. **American Journal of Audiology**, v. 5, n. 2, p. 41-52, 1996.

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, 2020.

ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Department of Health and Human Services. **Toxicological profile for mercury**. Atlanta, GA: ATSDR. 2022.

ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Department of Health and Human Services. **Toxicological profile for lead**. Atlanta, GA: ATSDR, 2020.

ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Division of Toxicology. **Toxicological profile for arsenic**. Atlanta, GA: ATSDR, 2007.

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, p. 246-258, 2012.

AVIGLIANO, E. *et al.* Arsenic, selenium, and metals in a commercial and vulnerable fish from southwestern Atlantic estuaries: distribution in water and tissues and public health risk assessment. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 26, p. 7994-8006, 2019.

AZEVEDO, M. F. Avaliação auditiva no primeiro ano de vida. *In*: LOPES FILHO, O. **Novo tratado de audiologia**. Barueri: Manole, 2013. cap. 11.

AZEVEDO, M. F.; ALVARENGA, K. F. Avaliação audiológica na primeira infância (0 a 4 anos). *In*: SCHOCHAT, E. *et al.* **Tratado de audiologia**. 3 ed. Santana de Parnaíba: Manole, 2022. cap. 7, p. 77-96.

BAGATTO, M. P. *et al.* External validation of the LittlEars1 Auditory Questionnaire with English-speaking families of Canadian children with normal hearing. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 75, n. 6, p. 815-17, 2011.

BALLACHANDA, B. B. **The human ear canal**: theoretical implications and clinical considerations including cerumen management. San Diego: Singular Publishing Group Inc., 1995.

BÉKÉSY, G. V. Current status of theories of hearing. **Science**, v. 123, n. 3201, p. 779-783, 1956.

BELLIS, T. Neuroanatomy and neurophysiology of the auditory system. *In*: BELLIS, T. **Assessment and management of central auditory processing disorders in the educational setting**: from science to practice. [S. l.: s. n.], 1996. v. 1, p. 1-31.

BENCKO, V.; SYMON, K. Test of environmental exposure to arsenic and hearing changes in exposed children. **Environmental Health Perspectives**, v. 19, p. 95-101, 1977.

BESS, F. H.; HUMES L. E. **Audiologia**: fundamentos. 4. ed. São Paulo: Revinter, 2012.

BHATNAGAR, S. C. **Neurociencias**: para o estudo dos distúrbios da comunicação. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2004.

BLACKOWICZ, M. J. *et al.* The impact of low-level lead toxicity on school performance among Hispanic subgroups in the Chicago public schools. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 13, n. 8, p. 774, 2016.

- BLUESTONE, C. D. Fisiologia del oído médio y de la trompa de Eustaquio. *In*: PAPARELLA, M. M. *et al.* **Otorrinolaringología**: ciencias básicas y disciplinas afines. 3. ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1994. v. 1, p. 190-232.
- BOÉCHAT, E. M.; SOUSA NETO, O. M. D. Sistema auditivo nervoso central: plasticidade, privação sensorial e modalidade cruzada. *In*: SCHOCHAT, E. *et al.* **Tratado de audiologia**. 3. ed. Santana de Parnaíba: Manole, 2022. cap. 3, p. 23.
- BOLLIGER, C. T.; ZIJL, P.; LOUW, J. A. Multiple organ failure with the adult respiratory distress syndrome in homicidal arsenic poisoning. **Respiration**, v. 59, n. 1, p. 57-61, 1992.
- BONALDI, L. V. **Bases anatômicas da audição e do equilíbrio**. Sao Paulo: Livraria Santos Editora, 2004.
- BONALDI, L. V.; MARQUES, S. R. Estrutura e função do sistema auditivo periférico. *In*: SCHOCHAT, E. *et al.* **Tratado de audiologia**. 3 ed. Santana de Parnaíba: Manole, 2022. cap. 1, p. 2-12.
- BORG, E. On the neuronal organization of the acoustic middle ear reflex: a physiological and anatomical study. **Brain Research**, v. 49, n. 1, p. 101-123, 1973.
- BORGONO, J. M.; VENTURINO, H.; VICENT, P. Clinical and epidemiologic study of arsenicism in northern Chile (author's transl). **Revista Medica de Chile**, v. 108, n. 11, p. 1039-1048, 1980.
- BOSCARIOL, M. *et al.* Auditory processing disorder in patients with language-learning impairment and correlation with malformation of cortical development. **Brain and Development**, v. 33, n. 10, p. 824-831, 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2068, de 21 de outubro de 2016. Institui diretrizes para a organização da atenção integral e humanizada à mulher e ao recém-nascido no Alojamento Conjunto. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília DF, 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 822, de 6 de junho de 2001. Cria o Programa Nacional de Triagem Neonatal – PNTN. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília DF, 2001.
- BROWNELL, W. E. Outer hair cell electromotility and otoacoustic emissions. **Ear and Hearing**, v. 11, n. 2, p. 82, 1990.
- BUCHANAN, L. H. Distortion product oto-acoustic emissions in Andean children and adults with chronic lead intoxication. **Acta Oto-Laryngologica**, v. 119, n. 6, p. 652-658, 1999.
- BUCHANAN, L. H.; COUNTER, S. A.; ORTEGA, F. Environmental lead exposure and otoacoustic emissions in Andean children. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, v. 74, n. 19, p. 1280-1293, 2011.
- BYUNG-MI, K. *et al.* The mothers and children's environmental health (MOCEH) study. **European Journal of Epidemiology**, v. 24, p. 573-583, 2009.
- CAPITANI, E. M. D.; PAOLIELLO, M. M. B.; ALMEIDA, C. Lead sources of human exposure in Brazil. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 42, n. 3, p. 311-318, 2009.

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

CASTOLDI, A. F. *et al.* Human developmental neurotoxicity of methylmercury: impact of variables and risk modifiers. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 51, n. 2, p. 201-214, 2008.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention (United States). Lead. Blood Lead Levels in Children. **CDC**, 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/nceh/lead/prevention/blood-lead-levels.htm>. Acesso em: 02 mar. 2024.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention (United States). Updates blood lead reference value for children. Press release. **CDC**, 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/lead-prevention/php/news-features/updates-blood-lead-reference-value.html#:~:text=Overview,with%20levels%20in%20most%20children..> Acesso em: 22 jun. 2024.

CHAKRABORTI, D. *et al.* Arsenic groundwater contamination in Middle Ganga Plain, Bihar, India: a future danger? **Environmental Health Perspectives**, v. 111, n. 9, p. 1194-1201, 2003.

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

CHOI, Y. H.; PARK, S. K. 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.

CHUU, J. J.; HSU, C. J.; LIN-SHIAU, S. Y. Abnormal auditory brainstem responses for mice treated with mercurial compounds: involvement of excessive nitric oxide. **Toxicology**, v. 162, p. 11-22, 2001.

CIMINELLI, V. S. *et al.* Dietary arsenic exposure in Brazil: the contribution of rice and beans. **Chemosphere**, v. 168, p. 996-1003, 2017.

COELHO, M. S. B. As emissões otoacústicas no diagnóstico diferencial das perdas auditivas induzidas por ruído. **Revista CEFAC**, v. 12, n. 6, p. 1050-1058, 2010.

COMUSA. Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva. **Nota técnica - tempos, triagem auditiva neonatal universal em tempos de pandemia**. [S. l.]: COMUSA, 2020.

CONINX, F. *et al.* Validation of the LittleEARS® Auditory Questionnaire in children with normal hearing. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 73, n. 12, p.1761-1768, 2009.

CONINX, F.; WEICHBOLD, V.; TSIKAPINI, L. **LittleEARS® Auditory Questionnaire**. Innsbruck, Austria: MED-EL: 2003.

CORREA, E. M. **Embriologia geral: embriologia e histologia em fonoaudiologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. cap. 3, p. 90-110.

CORTADA, M. *et al.* A deep learning approach to quantify auditory hair cells. **Hearing Research**, v. 409, p. 108317, 2021.

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, 2012.

CREUTZFELDT, O. D. **Cortex cerebri**: performance, structural and functional organisation of the cortex. [*S. l.: s. n.*], 1995.

FIGUEIREDO, N. D. *et al.* Metal mixtures in pregnant women and umbilical cord blood at urban populations-Rio de Janeiro, Brazil. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 27, p. 40210-40218, 2020.

DRAGANOVA, R. *et al.* Sound frequency change detection in fetuses and newborns, a magnetoencephalographic study. **Neuroimage**, v. 28, n. 2, p. 354-361, 2005.

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

DUTRA, M. D. S. *et al.* Effects of prenatal exposure to methylmercury in children auditory processing. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 24, p. 70-76, 2016.

DUTRA, M. D. S. *et al.* Hearing thresholds in children exposed to mercury in the prenatal period. **Jornal da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia**, v. 24, p. 322-326, 2012.

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, p. 339-344, 2010.

EYKEN, E.; CAMP, G.; LAER, L. The complexity of age-related hearing impairment: contributing environmental and genetic factors. **Audiology and Neurotology**, v. 12, n. 6, p. 345-358, 2007.

EZZELDIN, H.; KADDAH, F. E. Z. A.; AL HAMEED, A. A. The use of the LittleEARS Auditory Questionnaire in assessing children before and after cochlear implantation. **The Egyptian Journal of Otolaryngology**, v. 34, p. 138-143, 2018.

FETONI, A. R. *et al.* Pathogenesis of presbycusis in animal models: a review. **Experimental Gerontology**, v. 46, n. 6, p. 413-425, 2011.

FINGER, S. The ear and the theory of hearing. *In*: FINGER, S. **Origins of neuroscience**: history of explication in to brain function. [*S. l.: s. n.*], 1994. p. 108-123.

FINITZO, T.; ALBRIGHT, K.; NEAL, J. O. The newborn with hearing loss: detection in the nursery. **Pediatrics**, v. 102, n. 6, p. 1452-1460, 1998.

FOY, H. M. *et al.* Chronic arsenic poisoning from well water in a mining area in Thailand. **Asia Pacific Journal of Public Health**, v. 6, n. 3, p. 150-152, 1992.

- FRANK, J. *et al.* Large life-course cohorts for characterizing genetic and environmental contributions: the need for more thoughtful designs. **Epidemiology**, v. 17, n. 6, p. 595-598, 2006.
- FREIRE, C. *et al.* Prenatal co-exposure to neurotoxic metals and neurodevelopment in preschool children: The Environment and Childhood (INMA) Project. **Science of the Total Environment**, v. 621, p. 340-351, 2018.
- FREITAS, C. M. D. *et al.* Segurança química, saúde e ambiente: perspectivas para a governança no contexto brasileiro. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 18, p. 249-256, 2002.
- FROES-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.
- FRUH, V. *et al.* Prenatal lead exposure and childhood executive function and behavioral difficulties in project viva. **Neurotoxicology**, v. 75, p. 105-115, 2019.
- GAO, Y. *et al.* Arsenic speciation in fish and shellfish from the North Sea (Southern bight) and Açu Port area (Brazil) and health risks related to seafood consumption. **Chemosphere**, v. 191, p. 89-96, 2018.
- GARCIA, T. R. *et al.* Cochlear function in students exposed to pesticides. **CoDAS**, v. 29, n. 3, 2017.
- GARCÍA-CHÁVEZ, E. *et al.* Lipid oxidative damage and distribution of inorganic arsenic and its metabolites in the rat nervous system after arsenite exposure: influence of alpha tocopherol supplementation. **Neurotoxicology**, v. 27, n. 6, p. 1024-1031, 2006.
- GATTO, M. P. *et al.* Effects of potential neurotoxic pesticides on hearing loss: a review. **Neurotoxicology**, v. 42, p. 24-32, 2014.
- GEIER, D. A.; KERN, J. K.; GEIER, M. R. A cross-sectional study of the relationship between blood lead levels and reported attention deficit disorder: an assessment of the economic impact on the United States. **Metabolic Brain Disease**, v. 33, n. 1, p. 201-208, 2018.
- GOLDBERG, J. M.; MOORE, R. Y. Ascending projections of the lateral lemniscus in the cat and monkey. **Journal of Comparative Neurology**, v. 129, n. 2, p. 143-155, 1967.
- GOLDING, J. *et al.* Choices of environmental components for longitudinal birth study? **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, n. 23, p. 1-14, 2009.
- GOUVEIA, A. S. *et al.* Development of speech and hearing skills in prematures adequate and small for gestational age: chronological age between 18 and 36 months. **CoDAS**, v. 32, n. 4, p. 2018-2121, 2020.
- GOUVEIA, F. N. *et al.* Perda auditiva unilateral e assimétrica na infância. **CoDAS**, v. 32, n. 1, 2020.

GRANIER-DEFERRE, C. *et al.* Near-term fetuses process temporal features of speech. **Developmental Science**, v. 14, n. 2, p. 336-352, 2011.

GULSON, B. L. *et al.* Impact of diet on lead in blood and urine in female adults and relevance to mobilization of lead from bone stores. **Environmental Health Perspectives**, v. 107, n. 4, p. 257-263, 1999.

GULSON, B. L. *et al.* Mobilization of lead from human bone tissue during pregnancy and lactation—a summary of long-term research. **Science of the Total Environment**, v. 303, n. 1-2, p. 79-104, 2003.

GULSON, B. L. *et al.* Pregnancy increases mobilization of lead from maternal skeleton. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 130, n. 1, p. 51-62, 1997.

GUNDAKER, C.; HENGSTSCHLÄGER, M. The role of the placenta in fetal exposure to heavy metals. **Wiener Medizinische Wochenschrift**, v. 162, n. 9-10, p. 201-206, 2012.

HAINES, D. E. **Fundamental neuroscience**. [S. l.]: Churchill Livingstone, 1997.

HAMEL, S. C.; BUCKLEY, B.; LIOY, P. J. Bioaccessibility of metals in soils for different liquid to solid ratios in synthetic gastric fluid. **Environmental Science & Technology**, v. 32, n. 3, p. 358-362, 1998.

HANLON, D. P.; FERM, V. H. Placental permeability of arsenate ion during early embryogenesis in the hamster. **Experientia**, v. 33, p. 1221-1222, 1977.

HARADA Y. Fetal methylmercury poisoning. *In*: TSUBAKI, K.; IRUKAYMA, K. (ed.). **Minamata disease**. Amsterdam: Elsevier, 1977. p. 38-5.

HOPENHAYN-RICH, C. *et al.* Chronic arsenic exposure and risk of infant mortality in two areas of Chile. **Environmental Health Perspectives**, v. 108, n. 7, p. 667-673, 2000.

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

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. 386-396, 2008.

HUMES, L. E. Considerações psicoacústica em audiologia clínica. *In*: KATZ, J. **Tratado de audiologia clínica**. 4. ed. São Paulo: Manole, 1999. p. 56-72.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico de 2010. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9662-censo-demografico%202010.html>. Acesso em: 02 mar. 2024.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativas da população residente no Brasil e unidades da federação com data de referência em 1º de julho de 2021. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html>. Acesso em: 02 mar. 2024.

IGATA, A. Neurological aspects of methylmercury poisoning in Minamata. **Recent Advances Minamata Disease Studies**, p. 41-57, 1986.

JAHN F. A.; SANTOS-SACCHI J. **Physiology of the ear**. San Diego: Singular Thomson Learning, 2001.

JAMES, W. Development of the ear and hearing. **Journal of Perinatology**, v. 20, n. 1, p. S12-S20, 2000.

JERGER, J.; JERGER, S. Auditory findings in brain stem disorders. **Archives of Otolaryngology**, v. 99, n. 5, p. 342-350, 1974.

JIANG, Z. D.; CHEN, C. Impaired neural conduction in the auditory brainstem of high-risk very preterm infants. **Clinical Neurophysiology**, v. 125, n. 6, p. 1231-1237, 2014.

JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING *et al.* Position Statement 2019: Princípios e diretrizes para programas de detecção e intervenção auditiva precoce. **Journal of Early Hearing Detection and Intervention**, v. 4, n. 2, p. 1-44, 2019.

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. 1, p. 1-11, 2018.

KEIDEL, W. *et al.* **physiological basis of hearing**. New York: Thieme-Stratton, 1983.

KEITH, R. W.; SCAN: A screening test auditory processing disorders. Psychological Corporation Harcourt Brace Jovanovich, Incorporated, 1986.

KELLY, J. P. Hearing. *In*: KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSEL, T. M. **Principles of neural science**. 3rd. ed. New York: Elsevier Science Publishing Co., 1991. p. 481-499.

KEMP, D. T. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. **The Journal of the Acoustical Society of America**, v. 64, n. 5, p. 1386-1391, 1978.

KESICI, G. G. Arsenic ototoxicity. **Journal of Otology**, v. 11, n. 1, p. 13-17, 2016.

KINGSLEY, R. E. **Manual de neurociência**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.

KRAMER, S. Functions of the auditory and vestibular systems. *In*: KRAMER, S.; BROWN, D. K. **Audiology: Science to practice**. San Diego: Plural Publishing, 2008. p. 73-108.

KWON, E. *et al.* Arsenic on the hands of children after playing in playgrounds. **Environmental Health Perspectives**, v. 112, n. 14, p. 1375-1380, 2004.

LIDLAW, M. A. S. *et al.* Re-suspension of lead contaminated urban soil as a dominant source of atmospheric lead in Birmingham, Chicago, Detroit and Pittsburgh, USA. **Atmospheric Environment**, v. 49, p. 302-310, 2012.

- LIDLAW, M. A. S.; FILIPPELLI, G. M. Resuspension of urban soils as a persistent source of lead poisoning in children: a review and new directions. **Applied Geochemistry**, v. 23, n. 8, p. 2021-2039, 2008.
- LEAL, M. C.; RAMOS, D. S.; CALDAS NETO, S. S. Hearing loss from congenital Zika virus infection. **Topics in Magnetic Resonance Imaging**, v. 28, n. 1, p. 19-22, 2019.
- LEANDRO, F. S. M. *et al.* LittleEars®–Questionário auditivo: adaptação semântica e cultural da versão em Português Brasileiro em país de crianças com deficiência auditiva. **Audiology-Communication Research**, v. 21, 2016.
- LÉVESQUE, B. *et al.* Monitoring of umbilical cord blood lead levels and sources assessment among the Inuit. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 60, n. 9, p. 693-695, 2003.
- LI, X. *et al.* Oral exposure to arsenic causes hearing loss in young people aged 12–29 years and in young mice. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 6844, 2017.
- LINDGREN, A. *et al.* Embryotoxicity of arsenite and arsenate: distribution in pregnant mice and monkeys and effects on embryonic cells in vitro. **Acta Pharmacologica et Toxicologica**, v. 54, n. 4, p. 311-320, 1984.
- LING, D. The six-sound text. *In*: ESTABROOKS, W. **Auditory-verbal therapy and practice**. 2nd. ed. Washington, DC: Alexander Graham Bell Assoc Deaf, 2006. p. 307-310.
- LIU, H. *et al.* Assessment and Monitoring of the LittleEARS? Auditory Questionnaire Used for Young Hearing Aid Users in Auditory Speech Development. **Journal of Audiology and Speech Pathology**, p. 291-294, 2015.
- 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.
- LONSBURY-MARTIN, B. L.; MARTIN, G. K. Otoacoustic emissions. **Audiology**, v. 11, n. 5, p. 361-366, 2003.
- LOPES, A. C. *et al.* Investigação dos limiares de audibilidade das altas frequências em crianças com histórico de intoxicação por chumbo. **Distúrbios da Comunicação**, v. 20, n. 2, 2008.
- LUGO, G.; CASSADY, G.; PALMISANO, P. Acute maternal arsenic intoxication with neonatal death. **American Journal of Diseases of Children**, v. 117, n. 3, p. 328-330, 1969.
- MARAZITA, M. L. *et al.* Genetic epidemiological studies of early-onset deafness in the US school-age population. **American Journal of Medical Genetics**, v. 46, n. 5, p. 486-491, 1993.
- MARQUES, R. C. *et al.* Maternal mercury exposure and neuro-motor development in breastfed infants from Porto Velho (Amazon), Brazil. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 210, n. 1, p. 51-60, 2007.

- MARTINEZ M. Avaliação audiológica na criança. *In*: FERNANDES, F. D. M.; MENDES, B. C. A.; NAVAS, A. L. P. G. P. (ed.). **Tratado de fonoaudiologia**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2009. p. 118-124.
- MELLO-DA-SILVA, C. A.; FRUCHTENGARTEN, L. Riscos químicos ambientais à saúde da criança. **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 5, supl. p. s205-11, 2005.
- MILHAM, J. R. S. Studies of morbidity near a copper smelter. **Environmental Health Perspectives**, v. 19, p. 131-132, 1977.
- MONTENEGRO, C. A. B.; REZENDE FILHO, J. Fisiologia e reprodução. *In*: MONTENEGRO, C. A. B.; REZENDE FILHO, J. **Rezende: obstetrícia fundamental**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. parte 1, p. 13-123
- MOOLA, S. *et al.* Systematic reviews of etiology and risk. *In*: PETERS, M. D. J. *et al.* **Joanna Briggs Institute reviewer's manual**. Adelaide, Australia: The Joanna Briggs Institute, 2017. p. 217-269.
- MOORE, K. L. Cabeça. *In*: MOORE, K. L.; DALLEY, A. F.; AGUR, A. M. R. **Anatomia orientada para a clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. p. 1158-1174.
- MOORE, K. L. **Embriologia clínica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- MORTON, C. C.; NANCE, W. E. Newborn hearing screening - a silent revolution. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 20, p. 2151-2164, 2006.
- MURATA, K. *et al.* Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. **The Journal of Pediatrics**, v. 144, n. 2, p. 177-183, 2004.
- MURATA, K. *et al.* Delayed evoked potentials in children exposed to methylmercury from seafood. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 21, n. 4, p. 343-348, 1999.
- MUSIEK, F. E.; BARAN, J. A. Neuroanatomy, neurophysiology, and central auditory assessment. Part I: Brain stem. **Ear and Hearing**, v. 7, n. 4, p. 207-219, 1986.
- MUSIEK, F. E.; REEVES, A. G. Asymmetries of the auditory areas of the cerebrum. **Journal of the American Academy of Audiology**, v. 1, n. 4, p. 240-245, 1990.
- MUZI, G. *et al.* Arsenic poisoning caused by Indian ethnic remedies. **The Journal of Pediatrics**, v. 139, n. 1, p. 169, 2001.
- NADOL JR, J. B. Synaptic morphology of inner and outer hair cells of the human organ of Corti. **Journal of Electron Microscopy Technique**, v. 15, n. 2, p. 187-196, 1990.
- NAKAMURA, M. *et al.* Methylmercury exposure and neurological outcomes in Taiji residents accustomed to consuming whale meat. **Environment International**, v. 68, p. 25-32, 2014.

NEGRO, A. S. G.; GARCÍA, J. L. P.; QUEVEDO, M. S. Production and evaluation of a Spanish version of the LittlEARS® Auditory Questionnaire for the assessment of auditory development in children. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 83, p. 99-103, 2016.

NELSON, H. D.; BOUGATSOS, C.; NYGREN, P. Universal newborn hearing screening: systematic review to update the 2001 US Preventive Services Task Force Recommendation. **Pediatrics**, v. 122, n. 1, p. e266-e276, 2008.

NOBAK C. R. Neuroanatomical correlates of central auditory function. *In*: PINHEIRO, M. L.; MUSIEK, F. E. (ed.). **Assessment of central auditory dysfunction: foundation and clinical correlates**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1985. p. 151-71.

NOBILI, R.; MAMMANO, F.; ASHMORE. How well do we understand the cochlea? **Trends in Neurosciences**, v. 21, n. 4, p. 159-167, 1998.

NORDSTRÖM, S.; BECKMAN, L.; NORDENSON, I. Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden: I. Variations in birth weight. **Hereditas**, v. 88, n. 1, p. 43-46, 1978.

NORTHERN, J. L.; DOWNS, M. P. Testes fisiológicos da audição. *In*: NORTHERN, J. L.; DOWNS, M. P. **Audição na infância**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

NORTON, S. J. *et al.* Identification of neonatal hearing impairment: a multicenter investigation. **Ear and Hearing**, v. 21, n. 5, p. 348-356, 2000.

NORTON, S. J. *et al.* Identification of neonatal hearing impairment: summary and recommendations. **Ear and Hearing**, v. 21, n. 5, p. 529-535, 2000.

OSMAN, K. *et al.* Lead exposure and hearing effects in children in Katowice, Poland. **Environmental Research**, v. 80, n. 1, p. 1-8, 1999.

PAN, S. *et al.* Effects of lead, cadmium, arsenic, and mercury co-exposure on children's intelligence quotient in an industrialized area of southern China. **Environmental Pollution**, v. 235, p. 47-54, 2018.

PARK, M. *et al.* Prevalence and risk factors of chronic otitis media: the Korean national health and nutrition examination survey 2010–2012. **PloS One**, v. 10, n. 5, p. e0125905, 2015.

PARK, S. J. *et al.* Five heavy metallic elements and age-related macular degeneration: Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008–2011. **Ophthalmology**, v. 122, n. 1, p. 129-137, 2015.

PAWLAS, N. *et al.* Genetic modification of ALAD and VDR on lead-induced impairment of hearing in children. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 39, n. 3, p. 1091-1098, 2015.

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.

- PERSSON, A. *et al.* Validation of the Swedish version of the LittleEARS® Auditory Questionnaire in children with normal hearing—a longitudinal study. **International Journal of Audiology**, v. 58, n. 10, p. 635-642, 2019.
- PHILLIPS, D. P. Central auditory processing: a view from auditory neuroscience. **Otology & Neurotology**, v. 16, n. 3, p. 338-352, 1995.
- PICKLES, J. An introduction to the physiology of hearing. In: *An Introduction to the Physiology of Hearing*. Brill, 2013.
- PINHEIRO, M. L.; MUSIEK, F. E. **Assessment of central auditory dysfunction**: foundations and clinical correlates. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1985.
- POLLAK, G. D.; BURGER, R. M.; KLUG, A. Dissecting the circuitry of the auditory system. **Trends in Neurosciences**, v. 26, n. 1, p. 33-39, 2003.
- PRIEVE, B. A. *et al.* Otoacoustic emissions in neonatal hearing screening. In: ROBINETTE, M. S.; GLATTKE, T. J. (ed.). **Otoacoustic emissions**: clinical applications. New York: Thieme, 2002. p. 348-374.
- RAMALHO, J. F. G. P.; AMARAL SOBRINHO, N. M. B.; VELLOSO, A. C. X. Contaminação da microbacia de Caetés com metais pesados pelo uso de agroquímicos. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 35, p. 1289-1303, 2000.
- RAMIREZ, G. B. *et al.* Tagum study II: follow-up study at two years of age after prenatal exposure to mercury. **Pediatrics**, v. 111, n. 3, p. e289-e295, 2003.
- ROONEY, J. P. K. *et al.* Genetic polymorphisms of GRIN2A and GRIN2B modify the neurobehavioral effects of low-level lead exposure in children. **Environmental Research**, v. 165, p. 1-10, 2018.
- ROSATI, R.; JAMESDANIEL, S. Environmental exposures and hearing loss. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 13, p. 4879, 2020.
- ROSENBERG, H. G. Systemic arterial disease and chronic arsenicism in infants. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 97, n. 6, p. 360-365, 1974.
- RUEBNER, R. L. *et al.* Environmental lead exposure is associated with neurocognitive dysfunction in children with chronic kidney disease. **Pediatric nephrology**, v. 34, p. 2371-2379, 2019.
- RUGGIERI, F. *et al.* Mercury in children: current state on exposure through human biomonitoring studies. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 14, n. 5, p. 519, 2017.
- RUSSO, I. C. P.; SANTOS, M. T. M. **Audiologia Infantil**. 4. ed. São Paulo: Cortez, 1994.
- RYAN, A. F.; ROBINETTE, M.; GLATTKE, J. New views of cochlear function. In: ROBINETTE, M.; GLATTKE, J. (ed.). **Otoacoustic emissions**: clinical applications. New York: Thieme, 1997. p. 22-45.

SABRA, S. *et al.* Heavy metals exposure levels and their correlation with different clinical forms of fetal growth restriction. **PloS One**, v. 12, n. 10, p. e0185645, 2017.

SALADIN K. S. **Anatomy and physiology: the unity and form of function**. 9th. Ed. New York: McGraw-Hill, 2021.

SANCHEZ, T. R.; PERZANOWSKI, M.; GRAZIANO, J. H. Inorganic arsenic and respiratory health, from early life exposure to sex-specific effects: A systematic review. **Environmental Research**, v. 147, p. 537-555, 2016.

SANDERS, A. P.; CLAUS HENN, B.; WRIGHT, R. O. Perinatal and childhood exposure to cadmium, manganese, and metal mixtures and effects on cognition and behavior: a review of recent literature. **Current Environmental Health Reports**, v. 2, p. 284-294, 2015.

SANTOS, E. O. *et al.* Correlação de teores de mercúrio no sangue entre mulheres e recém-nascidos do Município de Itaituba, Pará, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, p. S622-S629, 2007.

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, 2019.

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.

SHI, H.; SHI, X.; LIU, K. J. Oxidative mechanism of arsenic toxicity and carcinogenesis. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 255, p. 67-78, 2004.

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

SILVER, M. K. *et al.* Low-level prenatal lead exposure and infant sensory function. **Environmental Health**, v. 15, p. 1-10, 2016.

SININGER, Y. S.; DOYLE, K. J.; MOORE, J. K. The case for early identification of hearing loss in children: auditory system development, experimental auditory deprivation, and development of speech perception and hearing. **Pediatric Clinics of North America**, v. 46, n. 1, p. 1-14, 1999.

SOBREIRA, A. C. O. *et al.* Desenvolvimento de fala e linguagem na deficiência auditiva: relato de dois casos. **Revista CEFAC**, v. 17, p. 308-317, 2015.

SOUSA, L. C. A. *et al.* **Eletrofisiologia da audição e emissões otoacústicas: princípios e aplicações clínicas**. Ribeirão Preto: Editora Novo Conceito, 2012.

SUDAKOV, K. *et al.* Unit study of exteroceptive inputs to claustrorocortex in awake, sitting, squirrel monkey. **Brain Research**, v. 28, n. 1, p. 19-34, 1971.

TEIXEIRA, C. *et al.* Sistema auditivo central. In: SCHOCHAT, E. *et al.* **Tratado de audiologia**. 3. ed. Santana de Parnaíba: Manole, 2022.

- 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.
- VELLUTI, R. A. Fisiologia da audição. *In*: CINGOLANI, H. E. *et al.* **Fisiologia humana de Houssay**. 7. ed. São Paulo: Artmed, 2004.
- VOSS, S. E.; HERRMANN, B. S. How does the sound pressure generated by circumaural, supra-aural, and insert earphones differ for adult and infant ears? **Ear and Hearing**, v. 26, n. 6, p. 636-650, 2005.
- WAALKES, M. P. *et al.* Animal models for arsenic carcinogenesis: inorganic arsenic is a transplacental carcinogen in mice. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 198, n. 3, p. 377-384, 2004a.
- WAALKES, M. P. *et al.* Enhanced urinary bladder and liver carcinogenesis in male CD1 mice exposed to transplacental inorganic arsenic and postnatal diethylstilbestrol or tamoxifen. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 215, n. 3, p. 295-305, 2006a.
- WAALKES, M. P. *et al.* Mechanisms underlying arsenic carcinogenesis: hypersensitivity of mice exposed to inorganic arsenic during gestation. **Toxicology**, v. 198, n. 1-3, p. 31-38, 2004b.
- WAALKES, M. P. *et al.* Transplacental carcinogenicity of inorganic arsenic in the drinking water: induction of hepatic, ovarian, pulmonary, and adrenal tumors in mice. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 186, n. 1, p. 7-17, 2003.
- WAALKES, M. P. *et al.* Urogenital carcinogenesis in female CD1 mice induced by in utero arsenic exposure is exacerbated by postnatal diethylstilbestrol treatment. **Cancer Research**, v. 66, n. 3, p. 1337-1345, 2006b.
- WAALKES, M. P.; WARD, J. M.; DIWAN, B. A. Induction of tumors of the liver, lung, ovary and adrenal in adult mice after brief maternal gestational exposure to inorganic arsenic: promotional effects of postnatal phorbol ester exposure on hepatic and pulmonary, but not dermal cancers. **Carcinogenesis**, v. 25, n. 1, p. 133-141, 2004.
- WANG, L. *et al.* Validation of the Mandarin version of the LittleEARS® auditory questionnaire. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v.77, n. 8, p. 1350-1354, 2013.
- WANG, D. H. *et al.* Environmental exposure to lead and cadmium and hearing loss in Chinese adults: a case-control study. **PloS One**, v. 15, n. 5, p. e0233165, 2020.
- WANG, W. *et al.* Bone lead levels and risk of incident primary open-angle glaucoma: the VA normative aging study. **Environmental Health Perspectives**, v. 126, n. 8, p. 087002, 2018.
- WASSERMAN, G. A. *et al.* Arsenic and manganese exposure and children's intellectual function. **Neurotoxicology**, v. 32, n. 4, p. 450-457, 2011.

WHO. World Health Organization. **World report on hearing**. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240020481>. Acesso em: 02/03/2024.

WHO. World Health Organization. Prevention of blindness and deafness. **WHO**, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item>. Acesso em: 02 mar. 2024.

WHO. World Health Organization. **Action needed on chemicals of major public health concern**. Geneva: WHO, 2010. Disponível em: http://www.who.int/ipcs/features/10chemicals_en.pdf. Acesso em: 02 mar. 2024.

WHO. World Health Organization. **Children's health and the environment: a global perspective: a resource manual for the health sector**. Geneva: WHO, 2005. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9241562927>. Acesso em: 02 mar. 2024.

WHO. World Health Organization. **Arsenic in drinking-water**: background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. Geneva: WHO, 2003. Disponível em: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/75375/WHO_SDE_WSH_03.04_75_eng.pdf?sequence=1. Acesso em: 02 mar. 2024.

WHO. World Health Organization. **Methylmercury**. Geneva: WHO, 1990. (Environmental Health Criteria, n. 101). Disponível em: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/38082/9241571012_eng.pdf;sequence=1. Acesso em: 02 mar. 2024.

WINER, J. A. *et al.* **The medial geniculate body of the cat**. [S. l.]: Springer, 1985.

YANG, C. Y. *et al.* Arsenic in drinking water and adverse pregnancy outcome in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. **Environmental Research**, v. 91, n. 1, p. 29-34, 2003.

YILDIRIM, E. *et al.* Is the concentration of cadmium, lead, mercury, and selenium related to preterm birth? **Biological Trace Element Research**, v. 191, p. 306-312, 2019.

ZALDIVAR, R. Arsenic contamination of drinking water and foodstuffs causing endemic chronic poisoning. **Beiträge zur Pathologie**, v. 151, n. 4, p. 384-400, 1974.

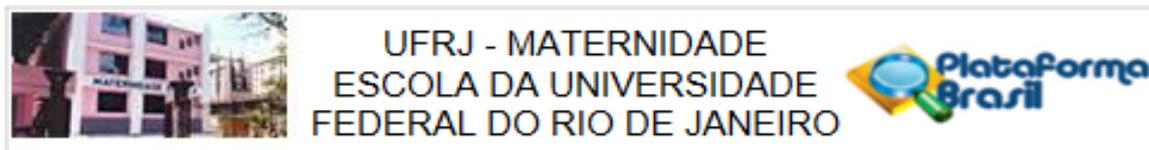
ZALDIVAR, R.; GUILLIER, A. Environmental and clinical investigations on endemic chronic arsenic poisoning in infants and children. **Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene**, Abt. I (Originale), v. 165, n. 2, p. 226-234, 1977.

ZHOU, F. *et al.* Lead, cadmium, arsenic, and mercury combined exposure disrupted synaptic homeostasis through activating the Snk-SPAR pathway. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 163, p. 674-684, 2018.

ZIERLER, S. *et al.* Chemical quality of maternal drinking water and congenital heart disease. **International Journal of Epidemiology**, v. 17, n. 3, p. 589-594, 1988.

APÊNDICES

APÊNDICE A – PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DOS EFEITOS DA EXPOSIÇÃO A POLUENTES AMBIENTAIS SOBRE A SAÚDE AUDITIVA INFANTIL

Pesquisador: Maria Isabel Kos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 52988521.2.0000.5275

Instituição Proponente: Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.166.477

Apresentação do Projeto:

Trata-se das respostas das pendências do parecer número 5.109.293, do projeto de pesquisa que acompanhará o desenvolvimento auditivo do nascimento aos quatro anos de idade como parte do projeto PIPA na Maternidade Escola da UFRJ.

Objetivo da Pesquisa:

Informações foram retiradas do arquivo "Projeto_CEP_ME_UFRJ":

Geral:

Avaliar a influência individual e combinada das exposições a poluentes ambientais nos períodos pré-natal e primeira infância sobre o desenvolvimento do sistema auditivo periférico e central de crianças do projeto PIPA.

Específicos:

1. Identificar alterações auditivas precoces nas crianças do projeto PIPA;
2. Descrever a presença ou ausência de efeitos, tanto lesivos quanto protetores, relacionado ao período, frequência, magnitude e duração da exposição a poluentes químicos ambientais (isolados ou em associação), sobre o desenvolvimento auditivo;
3. Traçar o perfil audiológico e de exposição da população de estudo.

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180

Bairro: Laranjeiras

CEP: 22.240-003

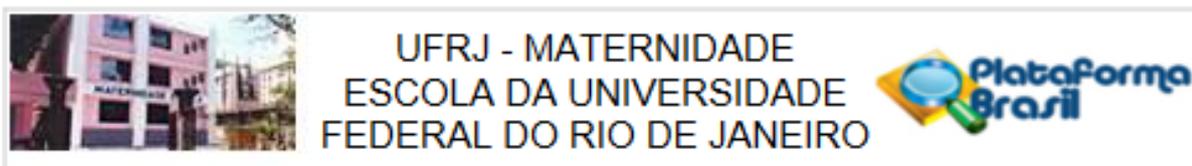
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2556-9747

Fax: (21)2205-5194

E-mail: cep@me.ufrj.br



Continuação do Parecer: 5.166.477

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Informações foram retiradas do arquivo "Projeto_CEP_ME_UFRJ":

Riscos:

Os exames audiológicos contemplados no projeto apresentam consolidação na prática clínica e são indicados pelo Conselho Federal de Fonoaudiologia e pela Academia Americana de Audiologia. Os riscos são ditos mínimos, como apresentar desconforto temporário durante a realização do teste. Os testes serão realizados pela equipe de pesquisadores do projeto, todos com experiência na área de Audiologia, minimizando assim as possibilidades de danos e desconfortos.

Benefícios:

A presença de alterações auditivas não diagnosticadas durante a infância inviabiliza a intervenção precoce, podendo ocasionar em danos na linguagem e cognição que podem perdurar e trazer diversos impactos, como emocionais e sociais ao longo de toda a vida. Os benefícios inerentes a pesquisa perpassam pela oportunidade de monitorar os marcos do desenvolvimento auditivo desde o nascimento até os 4 anos de idade, período crucial para a aquisição de fala e linguagem, além disso, visa não apenas identificar, mas orientar, encaminhar, tratar e/ou reabilitar precocemente os participantes que apresentarem alterações auditivas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa pertinente e factível, sem pendências para sua aprovação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos apresentados.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram adequadamente respondidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

OBS: De acordo com a Resolução CNS 466/2012, inciso XI.2., e com a Resolução CNS 510/2016, artigo 28, incisos III, IV e V, cabe ao pesquisador:

- elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- apresentar no relatório final que o projeto foi desenvolvido conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção
- apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180

Bairro: Laranjeiras

CEP: 22.240-003

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2556-9747

Fax: (21)2205-5194

E-mail: cep@me.ufrj.br



UFRJ - MATERNIDADE
ESCOLA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO DE JANEIRO



Continuação do Parecer: 5.166.477

- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
- justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1847933.pdf	19/11/2021 15:58:58		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	19/11/2021 15:58:10	Moara Karoline Silveira Malheiros	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CEP_ME_UFRJ.pdf	19/11/2021 15:57:35	Moara Karoline Silveira Malheiros	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	27/10/2021 17:18:52	maria isabel kós pinheiro de andrade	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_de_apresentacao_com_assinaturas.pdf	24/10/2021 11:02:51	maria isabel kós pinheiro de andrade	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180

Bairro: Laranjeiras

CEP: 22.240-003

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2556-9747

Fax: (21)2205-5194

E-mail: cep@me.ufrj.br

APÊNDICE B – TCLE (TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO)

Título da Pesquisa:

ESTUDO DOS EFEITOS DA EXPOSIÇÃO A POLUENTES SOBRE A SAÚDE E LINGUAGEM DE CRIANÇAS DO PROJETO INFÂNCIA E POLUENTES AMBIENTAIS (PIPA)

Pesquisadora Responsável:

MARIA ISABEL KÓS PINHEIRO DE ANDRADE
FACULDADE DE MEDICINA DA UFRJ

LEIA ESTE DOCUMENTO CUIDADOSAMENTE

O(A) seu(sua) filho(a) está convidado(a) a participar do projeto de pesquisa “Estudo dos efeitos da exposição a poluentes ambientais sobre a saúde auditiva infantil”, desenvolvido sob orientação da Professora Dra. Maria Isabel Kós. O convite se deve por seu (sua) filho (a) participar do Projeto Infância e Poluentes Ambientais (PIPA), realizado na Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME/UFRJ). Este estudo tem o objetivo de investigar a influência da exposição a poluentes ambientais sobre o desenvolvimento auditivo e de linguagem.

A participação do (a) seu (sua) filho (a) é voluntária, isto é, ela **não é obrigatória** e você tem plena autonomia para decidir se ele (a) irá ou não participar, bem como retirar sua participação a qualquer momento. Caso decida não consentir ou desistir da participação, você não será penalizado de nenhuma maneira. Contudo, ela é muito importante para a execução da pesquisa. Lembramos, que sua recusa não trará nenhum prejuízo à relação com o pesquisador ou com a instituição.

Participação de sua criança: colheremos alguns dados registrados no prontuário de sua criança e informações previamente coletadas pelos pesquisadores do PIPA. Precisamos de sua autorização para extrair estes dados, respeitando a confidencialidade e o sigilo das informações. Ao nascimento, coletaremos os resultados do teste da orelhinha já realizado pela Maternidade. Durante a pesquisa faremos o acompanhamento de seu bebê/criança, com 3 meses, 6 meses, 1 ano, 2 anos 3 anos e 4 anos, no qual serão realizados exames audiológicos e questionários visando avaliar o desenvolvimento auditivo e de linguagem do seu filho (a). O tempo que será necessário para aplicação dos questionários e dos testes audiológicos, em cada etapa do seguimento, é estimado entre 45 minutos a 1 hora. A coleta

destas informações será realizada por profissionais especializados da área de Fonoaudiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Após a realização de cada exame, os resultados serão entregues diretamente a você, ou, caso prefira, você poderá recebê-los por e-mail mediante a solicitação ao pesquisador (a). Além disso, serão feitos esclarecimentos e orientações sobre cada exame realizado. Caso seja detectada alguma alteração de audição e/ou fala/linguagem, seu (sua) filho (a) receberá encaminhamento para o Hospital Universitário Clementino Fraga Filho onde serão realizados os exames complementares necessários e, em caso de perda auditiva, será encaminhado (a) para tratamento/reabilitação; e você terá autonomia para realizá-lo ou não.

Confidencialidade: O seu prontuário médico e o de sua criança poderão ser consultados pelos profissionais envolvidos no estudo. Entretanto, em nenhum momento da pesquisa vocês serão identificados. Ou seja, quando os resultados deste estudo se tornarem públicos, os profissionais da saúde não usarão seu nome ou de sua criança e não deixarão ninguém saber sobre seus dados pessoais.

Benefícios do estudo: Este estudo pode trazer benefícios diretos e indiretos para sua criança na medida em que receberá uma atenção e acompanhamento com mais exames auditivos e avaliações de linguagem do que fariam rotineiramente. Poderão ser diagnosticadas precocemente alterações auditivas ou atrasos no processo de aquisição de fala e desenvolvimento da linguagem nos exames e avaliações que serão feitos, o que pode ajudar no tratamento, reabilitação e no acompanhamento de sua criança. Além disso, este estudo ajudará a compreender a influência dos poluentes do ambiente sobre a audição e linguagem da sua criança desde a gestação, possibilitando a realização de ações que minimizem a exposição e prevenindo, possivelmente, o desenvolvimento de alterações auditivas e atrasos no desenvolvimento da linguagem.

Riscos do estudo: Os exames audiológicos contemplados neste projeto de pesquisa apresentam consolidação na prática clínica, estão descritos na literatura e são indicados pelo Conselho Federal de Fonoaudiologia e pela Academia Americana de Audiologia. Assim, vale ressaltar que todos os exames abordados nesta pesquisa não apresentaram evidências de danos à audição de crianças. Os riscos são ditos mínimos, como apresentar desconforto temporário durante a realização do teste. Este estudo não implica em outros riscos ou desconfortos além dos descritos acima, nem em qualquer modificação do tratamento empregado. Vale ressaltar, que os riscos serão minimizados pela execução dos testes por profissionais experientes na área de Audiologia infantil. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/2012,

do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade ou de sua criança.

Divulgação dos resultados da pesquisa: Ao assinar este consentimento você permite o uso dos dados coletados apenas para pesquisa científica e educação. Dados, como exames poderão ser publicados em revistas científicas e, nestes casos, todos os cuidados serão tomados para evitar a sua identificação e de sua criança. Os dados poderão ser discutidos com pesquisadores de outras instituições e/ou fazerem parte de material educacional. Nenhuma informação privada, ou que possa levar à identificação dos participantes será fornecida a terceiros.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Maternidade Escola da UFRJ, sob o número XXXX. O Comitê de Ética em Pesquisa é um grupo de pessoas que se reúne para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade. Ele é responsável por avaliar e acompanhar os aspectos éticos de pesquisas com seres humanos. Ao final da pesquisa, todo material será mantido em arquivo, por pelo menos 5 anos, conforme Resolução 466/2012 e orientações do CEP ME/UFRJ.

Esta pesquisa não lhe trará nenhum custo para realização, você não pagará pelos exames e pelas demais avaliações. Também não terá benefícios financeiros relacionados à sua participação durante e ao final do estudo.

Em caso de dúvidas: Todas as dúvidas poderão ser esclarecidas durante toda a pesquisa com as fonoaudiólogas Maria Isabel Kós, telefone (21) 98884-7505, e-mail: bilakpa@gmail.com ; Moara Malheiros, telefone (21) 99821-7068, e-mail: moarakaroline@gmail.com e Anna Carolina Villar, telefone (21) 98224-1359, e-mail: carolacnwbv@gmail.com .

Caso você tenha dificuldade em entrar em contato com as pesquisadoras responsáveis, comunique o fato à Comissão de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola da UFRJ:

- Comitê de Ética em Pesquisa Maternidade Escola /UFRJ E-mail: cep@me.ufrj.br / Tel: (21) 2556-9747
Rua das Laranjeiras, 180 - Laranjeiras, Rio de Janeiro, RJ.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A sua assinatura neste termo significa que você leu este formulário, ou que ele foi lido para você, que lhe foram dadas todas as explicações sobre este estudo, que você teve tempo para fazer perguntas e discutir qualquer preocupação que você possa ter sobre o estudo, que você sabe que sua criança poderá ser incluída na pesquisa, que você recebeu todas as respostas para as suas dúvidas, que está satisfeito com as informações que lhe foram dadas e concordou com a sua participação e de sua criança no estudo.

Se você lembrar de alguma pergunta mais tarde, você pode entrar em contato pelos telefones ou endereços eletrônicos informados acima. Você sabe que pode se retirar e/ou retirar a sua criança deste estudo a qualquer hora sem prejudicar seu tratamento. A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados neste Termo.

Você está assinando porque você concorda livre e espontaneamente com a sua participação e de sua criança neste estudo. Esse termo é emitido em duas vias: uma fica com o pesquisador e a outra com você ou seu responsável, que concordou e autorizou a participação nesta pesquisa.

Eu declaro que estou recebendo uma via deste documento, assinado por mim e/ou representante legal da criança e pelo pesquisador, que também representa a instituição de pesquisa. Todas as páginas deste documento foram rubricadas por nós. O pesquisador manterá a outra via original em seu arquivo.

Nome Completo da Mãe/Representante Legal
Participante da Pesquisa, em letra legível

Registro

Telefones de contato

REPRESENTANTE LEGAL

Confirmando que as informações contidas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram precisamente explicadas e compreendidas por mim e que o consentimento foi fornecido voluntariamente por mim.

Assinatura ou digital da Mãe/Representante Legal

Data (dd/mmm/aaaa)

Em caso de assinatura pelo Representante Legal, especificar a relação com o Participante.

Nome Completo do pai da criança (quando estiver presente)

Registro

Assinatura ou digital do pai da criança (quando estiver presente)

Data (dd/mmm/aaaa)

PESQUISADOR

Confirmando que expliquei a natureza e objetivos desta pesquisa e os potenciais riscos e benefícios ao(a) representante legal da criança. Declaro que cumprirei as exigências contidas na resolução 466/12.

Nome Completo do Pesquisador

Assinatura do Pesquisador

Data (dd/mmm/aaaa)

TESTEMUNHA IMPARCIAL (A presença de pelo menos uma testemunha **imparcial** é obrigatória quando o participante ou responsável legal não puder ler ou escrever. Uma testemunha **imparcial** deve estar presente durante toda a discussão do consentimento livre e esclarecido.)

Confirmando que as informações contidas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram precisamente explicadas e aparentemente compreendidas pelo(a) Representante Legal e que o consentimento foi fornecido voluntariamente pelo seu (sua) Representante Legal.

Nome Completo da Testemunha Imparcial, em letra legível

Assinatura ou digital da Testemunha Imparcial

Data(dd/mmm/aaaa)

APÊNDICE C - ANAMNESE CLÍNICA

Nome de criança:	Nome da mãe:	
Data de nascimento:	Idade:	Prontuário da mãe:
1 - Seu filho apresentou alguma dessas condições nos dois primeiros meses de vida?		
Permaneceu na maternidade depois que a mãe saiu? () Sim () Não		
Baixo ganho de peso? () Sim () Não		
Teve dificuldade para respirar? () Sim () Não		
Parecia amarelo? () Sim () Não		
Teve febre alta? () Sim () Não		
Apresenta deformidades físicas? () Sim () Não		
2 - Como é a saúde geral do seu filho? () Boa () Regular () Ruim		
3 - Seu filho toma alguma medicação? () Sim () Não		
4 - Fez uso de antibióticos? () Sim () Não		
5 - Seu filho já foi hospitalizado? () Sim () Não		
6 - Que doenças seu filho já teve? () Pneumonia () Febre alta () Problemas cardíacos () Caxumba () Sarampo () Alergias () Traumatismo na cabeça/ouvido () Encefalite () Meningite () “Garganta inflamada” () Outra:		
7 - Seu filho já teve infecções de ouvido ou qualquer outro problema de ouvido? () Sim () Não		
8 - Seu filho já fez alguma cirurgia de ouvido? () Sim () Não		
9 - Já foi ou recebeu encaminhamento para ORL? () Sim () Não		
10 - Seu filho já fez algum exame de audição? () Sim () Não () Não sabe informar		
11 - Tem alguém na família (irmãos, irmãs, tios, avós etc.) que apresenta déficit ou problema com: () fala () interação () aprendizagem () audição		
13 - Você tem alguma preocupação sobre a fala e a linguagem do seu filho? () Sim () Não		
14 - Você tem dúvidas sobre o desenvolvimento físico ou mental do seu filho? () Sim () Não		
15 - Reage a voz: () Intensidade normal () Reage para média intensidade () Reage para alta intensidade () Apresenta reações inconsistentes () Não reage		

ANEXO

ANEXO A - LITTLEARS® QUESTIONÁRIO AUDITIVO (LEAQ)

LittleEars® – Questionário auditivo

1- Seu filho responde para uma voz de alguém conhecido? <i>Sorri; olha para quem falou; fala entusiasmado</i>	() SIM () NÃO
2- Seu filho escuta quando alguém está falando? <i>escuta; espera e ouve; olha pra quem fala por um período longo.</i>	() SIM () NÃO
3- Quando alguém está falando, seu filho vira a cabeça na direção de quem fala?	() SIM () NÃO
4- Seu filho se interessa por brinquedos que produzem sons ou música? <i>Chocalho, brinquedo de apertar.</i>	() SIM () NÃO
5- Seu filho procura por uma pessoa que está falando e que não está vendo?	() SIM () NÃO
6- Seu filho escuta quando algum aparelho de som está ligado? <i>Escuta: volta-se em direção ao som, fica atento, ri ou canta/acompanha a fala.</i>	() SIM () NÃO
7- Seu filho responde para sons distantes? <i>Quando é chamado de uma outra sala.</i>	() SIM () NÃO
8- Seu filho para de chorar quando você fala com ele sem ele estar vendo você? <i>Você tenta acalmar seu filho com uma voz ou música suave sem contato visual.</i>	() SIM () NÃO
9- Seu filho reage assustado quando ouve uma voz de uma pessoa irritada? <i>A criança fica triste e começa a chorar.</i>	() SIM () NÃO
10- Seu filho reconhece (antecipa) situações do dia a dia somente pelo som (rituais acústicos)? <i>Canção de ninar; música da novela; propaganda de TV.</i>	() SIM () NÃO
11- Seu filho procura localizar a origem de sons localizados à sua esquerda, direita ou atrás dele? <i>Você chama ou diz algo, o cachorro late, etc. e a criança percebe e localiza a origem dos sons.</i>	() SIM () NÃO
12- Seu filho reage quando ouve seu nome?	() SIM () NÃO
13- Seu filho procura localizar a origem de sons localizados acima ou abaixo dele? <i>Um relógio na parede ou algo caindo no chão ou porta batendo</i>	() SIM () NÃO
14- Quando o seu filho está triste ou mal-humorado, ele pode ser acalmado ou mudar de comportamento na presença de música?	() SIM () NÃO
15- Seu filho escuta ao telefone e parece reconhecer que alguém está falando? <i>Quando a vovó ou papai liga. A criança pega o telefone e "escuta"...</i>	() SIM () NÃO
16- Seu filho responde para a música com movimentos rítmicos (dançar)? <i>A criança movimentava braços e pernas ao som da música</i>	() SIM () NÃO
17- Seu filho sabe que um certo som é relacionado a um determinado objeto ou acontecimento? <i>A criança ouve o som do avião e olha para o céu; ou escuta o barulho do carro e olha para a rua.</i>	() SIM () NÃO
18- Seu filho responde apropriadamente para frases simples e curtas? <i>Para! Não pode! "Eca"?</i>	() SIM () NÃO
19- Quando você fala "Não" fortemente, mesmo que a criança não veja você, ela para o que está fazendo? <i>Quando fala "Não" fortemente, mesmo que a criança não veja você, É efetivo (funciona).</i>	() SIM () NÃO
20- Seu filho reconhece nomes dos membros de sua família? <i>Onde está o papai, mamãe, Marcos...</i>	() SIM () NÃO
21- Seu filho imita sons quando é solicitado? <i>"aaaa", "oo", "M"</i>	() SIM () NÃO
22- Seu filho segue ordens simples? <i>Venha cá! Tire os sapatos!</i>	() SIM () NÃO
23- Seu filho compreende perguntas simples? <i>Cadê a barriga? Cadê o papai?</i>	() SIM () NÃO
24- Seu filho vai buscar objetos quando é solicitado? <i>Pega a bola, etc</i>	() SIM () NÃO
25- Seu filho imita sons ou palavras que você fala? <i>Fala: auau; Fala: carro</i>	() SIM () NÃO
26- Seu filho faz o som correto para cada brinquedo? <i>BRUMM para o carro, muuu para a vaca.</i>	() SIM () NÃO
27- Seu filho sabe que determinados sons correspondem a determinados animais <i>Auau para cachorro; miau para gato; cocó para galo</i>	() SIM () NÃO
28- Seu filho tenta imitar sons do dia a dia? <i>Sons de animais, sons de equipamentos domésticos, sirene do carro de polícia.</i>	() SIM () NÃO
29- Seu filho repete corretamente sons de fala curtos e longos na mesma ordem que você fala? <i>La, la, laaa</i>	() SIM () NÃO
30- Seu filho pega o objeto correto entre vários outros quando solicitado? <i>Vocês estão brincando com brinquedos de animais e pede o "cavalo". Vocês estão brincando com bolas coloridas e pede a "bola vermelha"</i>	() SIM () NÃO
31- Seu filho tenta cantar junto quando ouve uma música? <i>Músicas infantis ou parlendas (1, 2 feijão com arroz...)</i>	() SIM () NÃO
32- Seu filho repete algumas palavras quando você pede? <i>Diga: "Oi" para vovó</i>	() SIM () NÃO
33- Seu filho gosta quando alguém lê história para ele? <i>Um livro infantil, ou livro de figuras</i>	() SIM () NÃO
34- Seu filho segue ordens complexas? <i>Tire seu sapato e venha cá!</i>	() SIM () NÃO
35- Seu filho tenta cantar quando ouve músicas familiares? <i>Canção de ninar; Galinha Pintadinha; Palma, palma, palma.</i>	() SIM () NÃO