RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE ÁCIDO HIPÚRICO E PERDA AUDITIVA EM TRABALHADORES EXPOSTOS AO TOLUENO EM INDÚSTRIA DE CALÇADOS

TAÍS GREBOS TEIXEIRA¹
WAGNER TEOBALDO LOPES DE ANDRADE²

RESUMO

Introdução: No ambiente de trabalho existem agentes químicos e físicos que podem colocar a saúde do trabalhador em risco. Entre esses agentes, encontram-se o ruído intenso e os produtos químicos, como o tolueno. Muitas vezes de forma concomitante com o ruído e as vibrações, o tolueno representa risco para o aparelho auditivo por seu potencial tóxico. **Objetivo:** Investigar a relação entre os níveis de ácido hipúrico e perda auditiva em trabalhadores expostos a tolueno em segmento de produção de calçados. **Métodos:** A pesquisa foi realizada com 32 trabalhadores de uma indústria calçadista na região metropolitana de João Pessoa/PB, sendo analisado o nível de ácido hipúrico e a audiometria desses trabalhadores. **Resultados:** Todos os trabalhadores apresentaram normalidade auditiva bilateral. A análise dos resultados dos exames de sangue e urina revelou normalidade dos níveis de creatinina, plaquetas e ácido hipúrico em todos os trabalhadores. No entanto houve correlação entre os níveis de ácido hipúrico e o tempo de trabalho ($p=0.001$), ou seja, quanto maior o tempo de exposição, maior foi o nível do ácido hipúrico. **Conclusão:** Apesar de não haver indícios, na amostra analisada, de ototoxicidade, sugere-se que o ácido hipúrico seja um biomarcador importante para o monitoramento da exposição ao tolueno, importante para a ação preventiva da perda auditiva por exposição a este agente químico.

Descritores: Tolueno, produtos químicos, ácido hipúrico, perda auditiva.

ABSTRACT

Introduction: In the workplace there are chemical and physical agents that can submit a worker's health at risk. These agents include intense noise and chemicals such as toluene. Often concomitantly with noise and vibrations, toluene has present a toxic potential to the auditory system. **Objective:** To investigate the relationship between hippuric acid levels and hearing loss in workers exposed to toluene in the shoe production segment. **Methods:** A survey of 32 workers from a footwear industry in the metropolitan region of João Pessoa / PB, analyzed the level of hippuric acid and the audiometry of these workers. **Results:** All workers presented auditory normality in both ears. Analysis of the blood and urine test results revealed normal level of creatinine, platelets and hippuric acid in all workers. However, there was a correlation with the working time ($p = 0.001$), thus, the longer the work time with toluene, the higher the level of hippuric acid. **Conclusion:** Although there is no evidence of ototoxicity in the sample analyzed, it is suggested that hippuric acid is an important biomarker for the monitoring of exposure to toluene, important for the preventive action of hearing loss due to exposure to this chemical agent.

Keywords: Toluene, chemicals, hippuric acid, hearing loss.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, as perdas auditivas ocupacionais têm sido largamente discutidas nas publicações científicas, constituindo um problema de

¹ Graduanda em Fonoaudiologia pela Universidade Federal da Paraíba.

² Fonoaudiólogo. Professor Adjunto III do Departamento de Fonoaudiologia da Universidade Federal da Paraíba.

saúde importante em nossa sociedade. Apesar de o ruído ser o agente nocivo mais discutido em tais publicações, os produtos químicos também tem um papel importante na gênese das perdas auditivas de natureza laboral.

Produtos químicos como o tolueno, existentes em muitos postos de trabalho, muitas vezes de forma concomitante com o ruído e as vibrações, apresentam potencial tóxico para o aparelho auditivo. Outros produtos que possuem ototoxicidade conhecida e que podem estar presentes em ambientes de trabalho são: arsênico, dissulfito de carbono, monóxido de carbono, cianeto, chumbo, manganês, mercúrio, n-hexano, estireno, tricloroetileno, xileno (MACHADO, 2003).

Estudos com seres humanos e animais tem mostrado, sistematicamente, que a exposição ao tolueno pode provocar perda auditiva irreversível, por lesão das células ciliadas externas (CCE) da cóclea, mesmo quando em baixa concentração (JUÁREZ-PEREZ, 2015; FUENTE, 2010; WANIUSIOW *et al.*, 2008; 2009; CAMPO *et al.*, 2008; SCHÄPER; SEEBER; VAN THRIEL, 2008; ŚLIWINSKA-KOWALSKA, 2003; 2007; CAMPO; MAGUIN, 2007; MCWILLIAMS; CHEN; FECHTER, 2000).

Essa perda é progressiva e contínua mesmo após o término da exposição do contaminante no ambiente de trabalho (diferente do que acontece com o ruído). Gopal (2008) refere a possibilidade de a exposição a solventes orgânicos industriais, como o tolueno, produzirem também alterações retrococleares e de processamento auditivo. O sistema vestibular é outra estrutura que pode ser afetada pela exposição ao solvente (HSU; CHENG; YOUNG, 2015).

A interação entre o ruído e os produtos químicos pode conduzir a uma perda auditiva de maior gravidade do que a perda auditiva resultante da exposição isolada ao ruído ou ao produto químico, ou seja, pode existir UM efeito de interação entre estes dois agentes (LEROUX; KLAEBOE, 2012; AUGUSTO; KULAY; FRANCO, 2012; AZEVEDO, 2004; LATAYE; CAMPO, 1997). Quando há exposição aos dois agentes combinados, as mudanças no limiar se agravam e a perda de células ciliadas aumenta, o que sugere um aumento dos efeitos (BOTELHO *et al.*, 2009; LOBATO; LACERDA, 2013).

Entre os produtos químicos existentes no ambiente de trabalho, um dos mais comuns, é o tolueno. O tolueno é um hidrocarboneto aromático, líquido e

incolor, com odor característico, derivado do alcatrão da hulha e do petróleo. É um solvente orgânico que compõe a cola de sapateiro, a gasolina, óleos e tintas (MENDES, 2007).

É um solvente que atua sobre o sistema nervoso central (SNC) em exposições agudas e crônicas. Apresenta ação irritante sobre pele e mucosas e seus efeitos agudos são semelhantes aos decorrentes da intoxicação etanólica: efeitos estimulantes seguidos de depressão do SNC. Em exposições crônicas, pode provocar hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e perda auditiva (OGA, 2003).

Os trabalhadores em indústrias que envolvam o uso do tolueno estão sujeitos a concentrações muito mais elevadas deste solvente, podendo este penetrar no organismo por via pulmonar (durante a respiração), por via cutânea (devido à sua lipossolubilidade) e por via digestiva (MORATA, 1995).

A avaliação dá-se através de um bioindicador urinário para determinar a presença do tolueno no organismo chamado ácido hipúrico (AH) (MENDES, 2007). O AH é o metabólito do tolueno encontrado em maior concentração na urina e seus níveis estão diretamente relacionados aos níveis de tolueno no ambiente, sendo considerado adequado como biomarcador de exposição a este solvente (FONSECA *et al.*, 2006; FUJII *et al.*, 1999).

A Norma Regulamentadora nº 7 (NR-7), da Secretaria de Segurança e Medicina do Trabalho do Ministério do Trabalho, indica o ácido hipúrico (AH) urinário como indicador de exposição ocupacional ao tolueno, cujo valor de referência (VR) é 1,5 g/g de creatinina e o Índice Biológico Máximo Permitido (IBPM) é de 2,5 g/g de creatinina (FOSTER; TANNHAUSER; TANNHAUSER, 1994; GONZALEZ *et al.*, 2010).

Campo *et al.* (2008) referem que o tolueno é oxidado primeiro a álcool benzílico por uma superfamília de hemoproteínas. Essas enzimas hepáticas estão envolvidas no metabolismo de um grande número de compostos endógenos e exógenos que tem como papel desempenhar a transformação do tolueno para álcool benzílico. Em seguida, é transformado em ácido benzoico e, finalizando, em ácido hipúrico, que é o principal metabólito urinário do tolueno. Em humanos, o tolueno inalado é excretado na urina 12 horas após a exposição (FOSTER; TANNHAUSER; TANNHAUSER, 1994).

A perda auditiva provocada por químicos ototóxicos tem características audiométricas similares às perdas causadas por ruído: irreversíveis, do tipo neurosensorial, unilaterais ou bilaterais (BOTELHO *et al.*, 2009), no entanto, afetam principalmente as frequências de 2 a 4 kHz (LOBATO *et al.*, 2014). Um estudo realizado com ratos expostos a 1750 ppm de tolueno de forma sistemática (6 h/dia e 5 dias/semana ao longo de 4 semanas) mostrou que não apenas as frequências altas (12-16kHz) são afetadas, mas também o são as frequências médias (3-4kHz) (LATAYE; CAMPO; LOQUET, 1999).

Tendo em vista seu potencial tóxico, todos os trabalhadores expostos ao tolueno devem realizar monitorização biológica por meio de exames toxicológicos para avaliar seu grau de exposição a este solvente (GONZALEZ *et al.*, 2010).

Desta forma, o objetivo deste artigo é investigar a relação entre os níveis de ácido hipúrico e perda auditiva em trabalhadores expostos ao tolueno em indústria de calçados.

MATERIAIS E MÉTODO

Este estudo foi realizado em uma empresa no ramo de calçados, situada na Região Metropolitana de João Pessoa/PB. Trata-se de um estudo documental de caráter analítico, observacional e transversal onde foram analisados os prontuários de 32 indivíduos de ambos os sexos expostos a ruído e tolueno, no ano de 2017.

Nos prontuários, foram coletados os dados referentes a tempo de trabalho com tolueno, idade, níveis de creatinina, plaquetas e ácido hipúrico, assim como a audiometria mais recente destes trabalhadores.

Os exames de audiometria contidos nos prontuários dos trabalhadores foram realizados em cabina acústica Audiosonic, com o uso de audiômetro Beta 6000 da Medical por uma fonoaudióloga especialista em Audiologia, considerando como padrão de normalidade o limiar de até 25dB (BRASIL, 1998).

A pesquisa do ácido hipúrico, indicador biológico de exposição (IBE) ao tolueno, foi realizada através da leitura dos exames laboratoriais de urina, sendo o padrão de normalidade de até 1,5g/g de creatinina.

Como complemento, foram observados nos prontuários os exames de creatinina cujo padrão de normalidade é de 1,5 g/g de creatinina e plaquetas cujo padrão de normalidade está entre 150.000 e 400.000/mm³.

Os dados foram alocados em planilha digital e posteriormente analisados de forma descritiva, através de média e desvio padrão, e inferencial através do teste de correlação de Pearson. Utilizou-se o *software* estatístico R, versão 2.11.0 e os resultados foram considerados significantes quando o p-valor foi menor que 0,05.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário Lauro Wanderley sob parecer nº 2164722/2017.

RESULTADOS

A análise dos resultados da audiometria foi realizada a partir das frequências de 500 a 8000 Hz. Todos os trabalhadores apresentaram normalidade auditiva bilateral. A análise dos resultados dos exames de sangue e urina revelou normalidade dos níveis de creatinina, plaquetas e ácido hipúrico em todos os trabalhadores.

Na Tabela 1, estão apresentados a média e o desvio padrão das variáveis sociais, de saúde e auditivas investigadas.

Tabela 1 – Média e desvio padrão de variáveis relacionadas à saúde e trabalho de indivíduos expostos ao tolueno (Região Metropolitana de João Pessoa, 2017).

Variável	Média	Desvio Padrão
Idade	34,51 anos	± 9,018
Creatinina	0,19 g/g	± 0,149
Ácido Hipúrico	0,01 g/g	± 0,016
Plaquetas	265.032,25/mm ³	± 59,167
Tempo de trabalho	5,73 anos	± 6,661
VAOD 500	19,35dB	± 3,093
VAOD 1000	18,87dB	± 3,344
VAOD 2000	15,71dB	± 4,927
VAOD 3000	16,77dB	± 4,387
VAOD 4000	18,54dB	± 4,689
VAOD 6000	19,67dB	± 5,617
VAOD 8000	19,19dB	± 8,174
VAOE 500	19,19dB	± 3,187
VAOE 1000	18,06dB	± 3,336
VAOE 2000	15,96dB	± 4,167
VAOE 3000	17,09dB	± 4,962
VAOE 4000	19,35dB	± 6,799
VAOE 6000	20,48dB	± 6,500
VAOE 8000	19,51dB	± 8,500

Legenda: VAOD: via aérea da orelha direita, VAOE: via aérea da orelha esquerda.

Os níveis de creatinina e plaquetas não se correlacionaram ao tempo de trabalho e aos limiares auditivos nas duas orelhas (Tabela 2 e 3).

Tabela 2 – Correlação entre os níveis de creatinina e as variáveis sociais e limiares auditivos (Região Metropolitana de João Pessoa, 2017).

Variáveis	Estatística do Teste	p-valor
Creatinina		
Tempo de trabalho	0,24	0,192
VAOD 500	-0,07	0,696
VAOD 1000	-0,22	0,237
VAOD 2000	-0,24	0,205
VAOD 3000	-0,27	0,145
VAOD 4000	-0,10	0,601
VAOD 6000	-0,09	0,619
VAOD 8000	-0,08	0,660
VAOE 500	-0,08	0,667
VAOE 1000	-0,21	0,257
VAOE 2000	-0,36	0,051
VAOE 3000	-0,10	0,603
VAOE 4000	0,17	0,359
VAOE 6000	-0,10	0,581
VAOE 8000	-0,05	0,784

Legenda: VAOD: via aérea da orelha direita, VAOE: via aérea da orelha esquerda. Teste: Correlação de Pearson.

Tabela 3 – Correlação entre os níveis de plaquetas e as variáveis sociais e limiares auditivos (Região Metropolitana de João Pessoa, 2017).

Variáveis	Estatística do Teste	p-valor
Plaquetas		
Tempo de trabalho	0,18	0,317
VAOD 500	-0,04	0,805
VAOD 1000	0,19	0,296
VAOD 2000	0,06	0,744
VAOD 3000	0,25	0,159
VAOD 4000	0,28	0,121
VAOD 6000	0,09	0,618
VAOD 8000	0,23	0,198
VAOE 500	-0,20	0,271
VAOE 1000	-0,04	0,791
VAOE 2000	0,06	0,748
VAOE 3000	-0,19	0,293
VAOE 4000	-0,11	0,543
VAOE 6000	0,24	0,192
VAOE 8000	0,07	0,673

Legenda: VAOD: via aérea da orelha direita, VAOE: via aérea da orelha esquerda. Teste: Correlação de Pearson.

O ácido hipúrico não se correlacionou às variáveis auditivas dos indivíduos. Verificou-se, no entanto, que houve correlação com o tempo de trabalho ($p=0,001$) (Tabela 4). Desta forma, quanto maior o tempo de trabalho com tolueno, maior é o nível do ácido hipúrico.

Apesar de os níveis de ácido hipúrico dos trabalhadores estarem dentro da normalidade, essa correlação indica que, com maior tempo de trabalho, maior é a exposição ao tolueno, o que provoca o aumento deste bioindicador de exposição ao tolueno.

TABELA 4 – Correlação entre os níveis de ácido hipúrico e as variáveis sociais e limiares auditivos (Região Metropolitana de João Pessoa, 2017).

Variáveis	Estatística do Teste	p-valor
Ácido Hipúrico		
Idade	-0,15	0,404
Tempo de trabalho	0,54	0,001*
VAOD 500	0,13	0,486
VAOD 1000	0,05	0,772
VAOD 2000	-0,04	0,798
VAOD 3000	-0,06	0,710
VAOD 4000	-0,06	0,733
VAOD 6000	-0,17	0,355
VAOD 8000	-0,10	0,566
VAOE 500	0,01	0,957
VAOE 1000	0,02	0,885
VAOE 2000	-0,14	0,445
VAOE 3000	-0,05	0,790
VAOE 4000	-0,15	0,400
VAOE 6000	-0,20	0,277
VAOE 8000	-0,19	0,300

Legenda: VAOD: via aérea da orelha direita, VAOE: via aérea da orelha esquerda. Teste: Correlação de Pearson; *p<0,05.

DISCUSSÃO

Chang *et al.* (2006) identificaram um forte efeito da exposição simultânea a ruído e tolueno na audição. A prevalência de perda auditiva no grupo exposto ao tolueno e ruído (86,2%) foi bem maior do que no grupo exposto apenas a ruído (44,8%), e os não expostos (5,0%). Os resultados deste estudo sugerem que o tolueno agrava a perda de audição em ambiente ruidoso, com maior impacto sobre as frequências mais baixas, diferente do que acontece com a exposição ao ruído. Assim, a interação da exposição ao tolueno e ao ruído potencializa a perda auditiva, induzindo a alterações da audição mais graves do que a exposição a cada agente isoladamente (LEROUX; KLAEBOE, 2012).

Já outro estudo, avaliou 30 funcionários de uma usina de açúcar e álcool do sexo masculino na faixa etária de 20 a 40 anos com tempo de exposição entre 5 e 10 anos, onde foram divididos em três grupos: (1) expostos somente a ruído, (2) exposto somente a produto químico e (3) exposto a ruído e produto químico. O grupo exposto apenas ao produto químico revelou ter a maior ocorrência de perdas auditivas, mostrando a importância do solvente como um risco auditivo isolado. No grupo exposto aos dois agentes, houve um menor número de perdas auditivas, mas com maior grau, indicando a nocividade ampliada dos agentes associados (FERNANDES; SOUZA, 2006). Dessa forma, percebe-se que a interação entre produto químico e ruído contribui para elevadas alterações auditivas.

Morata *et al.* (1993) exploraram os efeitos da exposição ocupacional aos solventes e ao ruído na audição. Nesse estudo, foram realizadas entrevistas e avaliação auditiva para trabalhadores de impressão e fabricação de tintas. Foram separados em quatro grupos: (1) expostos só a ruído, (2) expostos a ruído e tolueno, (3) expostos a uma mistura de solventes e (4) sem exposição. Os resultados revelaram que a estimativa de risco foi maior para o grupo exposto a ruído e tolueno (11 vezes maior), seguido pelo grupo exposto a mistura de solventes (5 vezes maior) por último com o grupo exposto só a ruído (4 vezes maior). O resultado deste estudo corroborou os anteriores, indicando que a exposição aos solventes teve efeito tóxico no sistema auditivo e que a interação ruído-tolueno aumentou a potencialidade do risco de perda auditiva.

Gopal (2008) investigou a audição e processamento auditivo em sete indivíduos com história de exposição a solventes industriais. Todos os indivíduos mostraram resultados consistentes com perda auditiva retrococlear e anormalidade central. Dois dos sete indivíduos neste estudo apresentaram limiares normais de tom puro para todas as frequências bilateralmente, no entanto, revelavam características de alteração retrococlear e central em um ou mais testes.

CONCLUSÃO

Foi observado que o tempo de trabalho está diretamente relacionado aos níveis de ácido hipúrico. Apesar de não haver indícios, na amostra analisada, de ototoxicidade, sugere-se que o ácido hipúrico seja um

biomarcador importante para o monitoramento da exposição ao tolueno, importante para a ação preventiva da perda auditiva por exposição a este agente químico.

REFERÊNCIAS

AUGUSTO, L.S.C.; KULAY, L.A.; FRANCO, E.S. Audição e exposição ao tolueno – uma contribuição para o tema. **International Archives of Otorhinolaryngology**, São Paulo, v. 16, n. 2, p. 246-58, 2012.

AZEVEDO, A.P.M. **Efeito de produtos químicos e ruído na gênese de perda auditiva ocupacional**. 2004. 162 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, 2004.

BOTELHO, C.T. *et al.* Estudo comparativo de exames audiométricos de metalúrgicos expostos a ruído e ruído associado a produtos químicos. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 75, n. 1, p. 51-7, jan/fev. 2009.

BRASIL. Ministério do Trabalho. Secretaria de Segurança e Saúde no Trabalho. **Portaria nº 19, de 09 de abril de 1998**. Disponível em: <<http://www.fonosp.org.br/legislacao/ministerio-do-trabalho/portaria-n%C2%BA-19-de-09-de-abril-de-1998-09-10-2/>>. Acesso em 05. dez. 2017.

BUSCHINELLI, J.T.P. Agentes químicos e intoxicações ocupacionais. *In*: FERREIRA JÚNIOR, M. **Saúde no trabalho: temas básicos para o profissional que cuida da saúde dos trabalhadores**. São Paulo: Roca, 2000, p. 137-175.

CAMPO, P. *et al.* Toluene-induced hearing loss in phenobarbital treated rats. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 30, p. 46-54, 2008.

CAMPO, P.; MAGUIN, K. Solvent-induced hearing loss: mechanisms and prevention strategy. **International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health**, v. 20, n. 3, p. 265-70, 2007.

CHANG S.J. *et al.* Hearing loss in workers exposed to toluene and noise. **Environmental Health Perspectives**, v. 114, n. 8, p. 1283-6, 2006.

FERNANDES, T.; SOUZA, M.T. Efeitos auditivos em trabalhadores expostos a ruído e produtos químicos. **Revista CEFAC**, São Paulo, v. 8, n. 2, p. 235-9, abr/jun. 2006

FONSECA, E.P. *et al.* Interferência do consumo de chimarrão nos níveis de ácido hipúrico urinário. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 38, n. 3, p. 163-5, 2006;

FORSTER, L.M.K.; TANNHAUSER, M.; TANNHAUSER S.L. Toxicologia do tolueno: aspectos relacionados ao abuso. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 28, n. 2, p. 167-72, abr. 1994.

FUENTE, A. Exposición a solventes y disfunción auditiva central: revisión de la evidencia científica. **Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello**, v. 70, p. 273-82, 2010.

FUJII T. *et al.* Simultaneous determination of the urinary metabolites of toluene, xylene and styrene using high-performance capillary electrophoresis comparison with high-performance liquid chromatography. **Journal of chromatography - Biomedical sciences and applications**, Amsterdam, v. 730, p. 41-7, 1999.

GONZALEZ, K.C. *et al.* Estudo retrospectivo dos níveis de ácido hipúrico urinário em exames de toxicologia ocupacional. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, supl. 1, p. 1637-41, jun, 2010.

GOPAL, K.V. Audiological findings in individuals exposed to organic solvents: case studies. **Noise & Health**, v. 10, n. 40, p. 74-82, 2008.

HSU, P-C; CHENG, P-W, YOUNG, Y-H. Ototoxicity from organic solvents assessed by an inner ear test battery. **Journal of Vestibular Research**, v. 25, n. 3, p. 177-83, 2015.

JUÁREZ-PÉREZ, C. *et al.* Ototoxicity effects of low exposure to solvent mixture among paint manufacturing workers. **International Journal of Audiology**, v. 53, p. 370-6, 2014.

LATAYE, R.; CAMPO, P. Combined effects of a simultaneous exposure to noise and toluene on hearing function. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 19, n. 5, p. 373-82, 1997.

LATAYE, R.; CAMPO, P.; LOQUET, G. Toluene ototoxicity in rats: assessment of the frequency of hearing deficit by electrocochleography. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 21, n. 3, p. 267-76, maio/jun. 1999.

LEROUX, T.; KLAEBOE, R. Combined exposure: an update from the International commission on biological effects of noise. **Noise & Health**, v. 14, n. 61, p. 313-4, nov/dec. 2012.

LOBATO D.C.B.; LACERDA, A.B.M. Efeitos auditivos dos solventes: revisão de literatura. **Tuiuti: Ciencia e Cultura**, n. 47, p. 67-90, Curitiba, 2013.

LOBATO, D.C.B. *et al.* Auditory effects of exposure to noise and solvents: A comparative study. **International Archives of Otorhinolaryngology**, São Paulo, v. 18, n. 2, p. 136-41, apr. 2014.

MACHADO, A. **Análise experimental do ruído no habitáculo de ônibus urbano na cidade de Curitiba**. 139 f. 2003. Dissertação (Mestrado em Engenharia Mecânica) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2003.

MCWILLIAMS, M.L.; CHEN, G-D.; FECHTER, L.D. Low-level toluene disrupts auditory function in guinea pigs. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 167, p. 18-29, 2000.

MELLO, A. P.; WAISMANN, W. Exposição ocupacional ao ruído e químicos industriais e seus efeitos no sistema auditivo: Revisão de literatura. **International Archives of Otorhinolaryngology**, São Paulo, v. 8, n. 3, 2004.

MENDES, R. **Patologia do trabalho**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2007.

MORATA, T.C. *et al.* Efeitos da exposição ocupacional a solventes orgânicos e ruído na audição. **Scand J Work Environ Health**, v. 19, n. 4, p. 245-54, 1993.

MORATA, T.C. *et al.* Auditory and vestibular functions after single or combined exposure to toluene: a review. **Archives of Toxicology**, Berlin, v. 69, n. 7, p. 431-443, 1995.

OGA, S. **Fundamentos de toxicologia**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2003.

SCHÄPER, M.; SEEBER, A.; VAN THRIEL, C. The effects of toluene plus noise on hearing thresholds: an evaluation based on repeated measurements in the German printing industry. **International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health**, v. 21, n. 3, p. 191-200, 2008.

SILVA, M.M.N.; BERNARDI, A.P.A. Ototoxicidade dos produtos químicos: enfoque ocupacional. **Revista CEFAC**, São Paulo, v. 3, p. 95-102, 2001.

SLIWINSKA-KOWALSKA, M. *et al.* Ototoxic effects of occupational exposure to styrene and co-exposure to styrene and noise. **J Occup Environ Med**, v. 45, p. 15-24, 2003;

SLIWINSKA-KOWALSKA, M. Exposure to organic solvent mixture and hearing loss: literature overview. **International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health**, v. 20, n. 4, p. 309-314, 2007.

WANIUSIOW, D. *et al.* Toluene-induced hearing loss in acivicin-treated rats. **Neurotoxicology and Teratology**, v.30, p. 154-60, 2008.

WANIUSIOW, D. *et al.* Toluene-induced hearing loss in the guinea pig. **Toxicological Sciences**, v. 111, n. 2, p. 362-71, 2009.