

# Solventes ototóxicos: efeitos do tolueno e estireno na perda auditiva<sup>1</sup>

Danilo Assis Pereira<sup>2</sup>

**RESUMO** – Exposição ao tolueno e ao estireno podem ter efeitos ototóxicos, isto é, um dano ou perda da função auditiva. Ambos têm sua ototoxicidade aumentada na presença de ruído, que acabam por lesar células cocleares. Há ainda uma interação do etanol com o estireno, potencializando a ototoxicidade deste último. A comparação realizada com o tolueno e o estireno demonstrou que este é duas vezes mais potente como ototóxico do que aquele. Ainda, demonstrou-se que o estireno continua a agir mesmo após sua retirada. Trabalhadores expostos ao estireno (simultaneamente ao álcool ou não) num ambiente ruidoso ou ao tolueno no mesmo tipo de ambiente terão maiores probabilidades de vir a ter suas cócleas lesionadas, instalando-se um decréscimo na sensibilidade auditiva (aumento do limiar perceptual) ou causando até mesmo a surdez, dependendo do grau de exposição.

**Palavras-chave:** tolueno, estireno, solvente, ototóxicos, perda auditiva.

Psicologia

## Ototoxic solvents: toluene and styrene effects in hearing loss

**ABSTRACT** – Exposition to toluene and styrene may cause ototoxic effects – damages or losses in auditory functions. Both have increased their ototoxic effects when noises are added, which causes damages in cochlear cells. The ethanol interaction with styrene increases the ototoxic effect of the last one. Styrene showed to be twice stronger in ototoxic effects than toluene when they were compared, and styrene reacts even when is removed. Workers exposed to styrene in a noisy place (simultaneous or not to ethanol) or to toluene in the some kind of noisy place are more likely to have their cochlea damaged, decreasing their auditory sensibility by increasing the perceptual threshold or even deafness.

**Key-words:** toluene, styrene, solvent, ototoxics, hearing impairment.

---

<sup>1</sup> Monografia apresentada na disciplina de pós-graduação do IP/UnB: Seminários em Psicologia 1 – Toxicologia Comportamental. Agradeço aos professores Lincoln Gimenez (UnB) e David Ekerman (University of North Caroline-Chapel Hill – USA) pelos ensinamentos e à profa. Maria Ângela G. Feitosa (UnB) pela revisão crítica desta monografia.

<sup>2</sup> Psicólogo e professor de Psicologia na Faculdade de Ciências da Saúde do UniCEUB. Correspondências devem ser encaminhadas para: danilo@unb.br

Os solventes orgânicos são bastante utilizados na indústria e no comércio. Tais solventes são encontrados em produtos de limpeza para o lar, colas, tintas, tinnens e quando se dissipam ou evaporam vão parar na atmosfera, podendo compor até 25% dos produtos tóxicos desta nos locais onde os solventes são jogados fora (ATSDR, 1989, in Rebert, e cols., 1995). O perigo destes solventes quando jogados em lixo comum ainda agrava-se quando há a ação dos xenobióticos, que acabam por interagir numa ação aditiva, que equivale à soma dos efeitos ou doses individuais de cada solvente, podendo aumentar ou diminuir os efeitos esperados nesta adição, e ainda pode ocorrer o antagonismo e o sinergismo de tais substâncias na presença dos xenobióticos.

O tolueno e o estireno são solventes que podem causar diversos danos no Sistema Nervoso Central (SNC) e nas funções auditivas em trabalhadores expostos à altas concentrações. O tolueno é muito usado como solvente orgânico, empregado na indústria para fabricar tintas, adesivos, colas, agentes de limpeza, revestimento e pintura, tintas para impressora, produtos agrícolas e farmacêuticos. Já o estireno é um solvente aromático amplamente utilizado como precursor dos plásticos poliestirenos em muitas fábricas, que produz o plástico reforçado, mas também utilizado na manufatura de resinas, borrachas sintéticas e materiais isolantes. Na indústria, a concentração do estireno pode ser maior do que 100 ppm (partes por milhão). O padrão francês para estes ambientes de trabalho são de 50 ppm num dia de 8 horas de trabalho. Nos Estados Unidos a média é de 20 ppm, com picos que vão até 200 ppm (ATSDR, 1989, in Rebert, e cols., 1995).

### ***Efeitos ototóxicos dos solventes em humanos***

Trabalhadores expostos ao tolueno demonstraram perda auditiva na sensibilidade do limiar para tons puros e no mínimo um dano aditivo (se não sinérgico) da audição quando expostos simultaneamente aos químicos e ao ruído. Uma investigação da perda auditiva sensorioneural (SNHL) mostrou que esta foi maior em pintores que borrifavam os navios onde eram construídos (ver Cary e cols. 1997). Trabalhadores brasileiros expostos simultaneamente ao ruído e à uma combinação química apresentaram uma perda auditiva não relacionada à presbiacusia<sup>1</sup>. Um estudo audiológico com 190 trabalhadores de uma fábrica de manufatura de tintas e pinturas utilizou questionários sobre a duração do emprego, histórico médico e exposições passadas relevantes e categorizou os trabalhadores em quatro grupos: I- *não-exposto* (n=50, ruído <85 dB(A) e sem expo-

---

<sup>1</sup> Presbiacusia refere-se ao declínio do sentido da audição associado a vários tipos de disfunções deste sistema, sejam estas periféricas ou centrais, que acompanham o envelhecimento e não podem ser justificadas por quaisquer condições extraordinárias, como as ototraumáticas, genéticas ou patológicas.

sição aos solventes), II- *exposto apenas ao ruído* ( $n=50$ , 88-97 dB(A) ), III- *exposto ao ruído e ao tolueno* ( $n=51$ , 88-98 dB(A) com tolueno no ar: 600 ppm em 1978 a 75 ppm em 1990, como pico de 1860 ppm em 1978), e IV- *exposto somente ao grupo de solventes* ( $n=39$ , <85 dB(A), 70 ppm de tolueno, 40 ppm de xileno, 2 ppm de benzeno, 20 ppm de acetona metil-etil e 16 ppm de etanol). Os resultados mostraram um aumento de risco para o grupo com ruído e tolueno e para o grupo de somente exposição aos solventes, sendo o primeiro o mais danoso (Morata e cols., 1993). Conseqüentemente, o excesso de perda auditiva observada no grupo exposto ao ruído e ao tolueno ao mesmo tempo pode representar um efeito dose-resposta relacionado à exposição do tolueno. Este grupo ainda apresentou uma porcentagem significativamente maior de casos com anormalidades na caída rápida do reflexo acústico, indicativo de dano retrococlear não característico na perda auditiva induzida pelo ruído (NIHL). É plausível que do dano retrococlear reduziria a efetividade do reflexo acústico e, em conseqüência, expõe a cóclea à energias maiores de ruído (Morata e cols., 1993). Em suma, a exposição ao tolueno tem sido associado à perda auditiva em pintores no Brasil, que eram expostos à vários níveis de ruído e de solventes orgânicos. Cerca de metade dos 124 trabalhadores estudados sofreram perdas auditivas de alta-freqüência em ambos os ouvidos, e houve uma associação significativa entre esta condição e o índice biológico de exposição ao tolueno (ácido hipúrico urinário). Os déficits auditivos ocorreram em níveis de exposições biológicas em índices abaixo do aceitável (Morata, 1997).

### ***Interações de solventes ototóxicos***

Rebert e cols. (1995) buscaram determinar a incidência de interações de ototóxicos não aditivos entre vários pares de solventes. Previa-se que entre o estireno e o tricloroetileno os efeitos aditivos da dose predominariam. Os solventes conhecidos por serem ototóxicos foram utilizados: tricloroetileno (TCE), tolueno (TOL), xilenos mistos (XYL) e clorobenzenos (CBZ). A combinação foi TOL + TCE, XYL + TCE, XYL + CBZ, e CBZ + TOL. Para esta pesquisa de Rebert e colaboradores, foram utilizados ratos machos da raça *Long Evans*, onde o odor dos solventes eram administrados por 5 dias de 08:30 às 16:30 horas de segunda à sexta-feira, e os efeitos comparados de 2 à 13 dias depois do fim da exposição. A função auditiva era obtida durante a semana seguinte ao término das exposições, usando a resposta de potencial evocado no cérebro (BAER) eliciado por um tom de 16 kHz. As concentrações de solventes aos quais os ratos foram expostos, durante os 5 dias, estavam dentro dos 10% das concentrações identificadas como alvo. As concentrações encontradas no sangue tiveram funções maiores,

verificando as exposições e sendo consistente às observações determinadas na dose-resposta de vários solventes sozinhos e combinados. Os resultados mostraram que os solventes ototóxicos utilizados combinaram de modo dose-aditivo nos efeitos da audição do rato. No estudo com CBZ + TOL, os efeitos não foram imediatamente evidentes, mas desenvolveu-se ao curso de algumas semanas. Um efeito típico foi observado em ratos jovens (o limiar do grupo exposto foi apenas 10 dB maior do que o grupo controle). Então a ausência de efeito do tolueno em ratos *Long Evans* mais velhos parece ser um aspecto dos ratos e não devido ao procedimento (o clorobenzeno, de fato, permaneceu efetivo no estudo CBZ + TOL) (Rebert e cols., 1995).

Os efeitos aditivos destes solventes na audição do rato implica que estes operam sobre os mesmos mecanismos ou em mecanismos similares. Embora o tolueno e o estireno têm mostrado danificar as células ciliadas na cóclea, outros solventes ototóxicos podem agir da mesma maneira. O porque os efeitos parecem ser seletivos para as células ciliadas externas, e o porque alguns dos solventes como o tolueno para células na amplitude de frequência média da audição do rato ainda são desconhecidos. Tem sido sugerido que o tolueno pode danificar seletivamente membranas celulares por interromper a via ATPase que são diferentemente distribuídas nas células ciliadas externas e internas e ao longo da membrana basilar (Rebert e cols, 1995).

No entanto, alguns solventes como o etilbenzeno também causam perdas severas para baixas frequências. Embora todos os pares de solventes examinados combinaram de modo dose-aditiva, não foi o caso do tolueno quando combinado com um solvente não ototóxico, o *n*-hexano. Neste caso, o dano coclear pelo tolueno parece ter combinado sinergisticamente com o cérebro com um dano aparente causado pelo *n*-hexano. Não se pode concluir, no entanto, que os solventes sempre se combinarão aditivamente em seus efeitos na audição. Há, ainda, uma variabilidade no efeito do solvente de um experimento para outro. Atenta-se aqui ao fato de que obtêm-se como *aditividade* quando o efeito tóxico de exposições combinadas podem ser preditas por uma soma aritmética dos efeitos observados por cada exposição individual e obtêm-se *sinergismo* quando o efeito tóxico das exposições combinadas deve ser maior do que a soma dos efeitos observados para cada exposição individual.

Numa revisão da literatura, realizada por Cary e colegas, mostrou que além do tolueno e do estireno, ainda há o monóxido de carbono (CO), que para ser considerado como ototóxico deve ser apresentado em altas concentrações (1200 ppm). Isto ocorre devido ao fato de que o ruído pode induzir um dano coclear por reduzir a disponibilidade de oxigênio (O<sub>2</sub>) no tecido o que aumenta a demanda metabólica e que um agente que induz hipoxia, como o CO, pode aumen-

tar qualquer dano induzido pelo ruído (Cary, Clarke & Delic, 1997).

Em pesquisa mais recente comparando o estireno, não com outro solvente, mas com o etanol, Loquet e colaboradores verificaram que o etanol não produz efeito ototóxico, mas potencializa a ototoxicidade do estireno. Os resultados eletrofisiológicos obtidos de estudos com ratos *Long-Evans* mostrou que a exposição diária ao etanol não produz perdas auditivas, e que a inalação do estireno causou uma modificação no limiar permanente (PTS) na região de frequência média. A exposição combinada do estireno e do metanol aumentou o valor do PTS, quando comparado ao estireno sozinho e localizados em ambas as frequências média (37 dB a 16 kHz) e média-baixa (12 dB a 4 kHz). Consequentemente, o etanol potencializou o efeito do estireno (nas frequências de 2 a 24 kHz) na condição experimental utilizada (Loquet e cols., 2000). Com a análise morfológica, apenas o estireno produziu dano ao órgão de Corti, onde a magnitude cresceu de OHC1 para OHC3.

Os dados histológicos confirmam que o etanol potencializa os efeitos tóxicos do estireno no órgão de Corti. Ambos os agentes agem na membrana da cóclea e ambos agem no plasmalema, aumentando respectivamente a espessura e a fluidez das membranas. Dado que o estireno é hepatotóxico e nefrotóxico, a potencialização dos efeitos do estireno pelo etanol poderia ser resultado de um acréscimo da hepatotoxicidade e nefrotoxicidade do solvente, havendo modificações nos metabólitos urinários através desta combinação (Loquet e cols., 2000).

### ***Ototoxicidade do tolueno e estireno***

Numa pesquisa realizada por Liu, Rao e Fechter (1997) utilizando quinze porquinhos da Guinéa demonstraram que a exposição do tolueno *in vitro* produz mudanças morfológicas nas células ciliadas externas que são consistentes com a disrupção preferencial da frequência média da função coclear *in vivo*. Estas mudanças ocorreram com uma concentração do tolueno que estava no nível, ou pouco acima do nível, permitido ao previsível nos cérebros de trabalhadores expostos ao tolueno. Observou-se uma diminuição das células ciliadas externas resultando da exposição ao tolueno e o efeito foi mais pronunciado entre as células da metade do ápice da cóclea. Este encurtamento das células deu início aos 15 minutos depois do início da exposição atingindo um platô aos 55 minutos seguintes. O comprimento atingiu 65% do tamanho inicial das células. Por contraste, as células basais, ou de alta-frequência, na porção da cóclea, perdeu cerca de 15% de seu comprimento inicial depois de 60 min. do período de exposição. A amostra com o benzeno não foi significativamente diferente do controle.

Os efeitos do estanho trimetil (TMT) nas células externas foram diferentes

dos efeitos obtidos do tolueno. A diminuição do comprimento das células foi mais significativa entre as células isoladas da base da cóclea (70-75% do comprimento inicial após 1 hora de exposição, enquanto que as do ápice mostraram um comprimento de 85% do comprimento inicial). As células expostas ao tolueno isoladas do ápice e da porção basal diferiram uma das outras. Esta disrupção preferencial de células do ápice que volta da cóclea pelo tolueno representa um efeito seletivo evidenciado pela inabilidade do benzeno, um solvente não-ototóxico, em produzir uma diminuição das células ciliadas externas e pelo fato de que o estanho trimetil, que produz perdas de alta-freqüência *in vivo*, tem um efeito mais reduzido nas células ciliadas externas na base do que no ápice da cóclea. As células ciliadas externas são alvos mais freqüentes de ototóxicos. Elas facilitam a codificação da informação auditiva pelo processo motor ativo da cóclea (Liu, Rao & Fechter, 1997).

Vários estudos relataram uma recaptação do tolueno inalado ou estireno no sangue e no cérebro. No entanto, nenhuma evidência existe na literatura acerca da contaminação da cóclea e do fluído cerebroespinal (FCE). Na contaminação do FCE por solventes, o órgão de Corti poderia ser danificado como resultado de seu contato com os fluídos do ouvido interno (FOI), perilinfa ou endolinfa. Ainda, tem sido demonstrado que drogas podem afetar as células ciliadas por perturbar a homeostase ou por agir diretamente nas células sensoriais. A cinética das moléculas antibióticas no perilinfa, tais como a gentamicina, análoga àquela no sangue, então as células do ouvido externo podem ser penetradas por contato como o perilinfa. Na cóclea, o dano morfológico desenvolve-se depois da exposição ao tratamento com gentamicina. Indica-se ainda um prejuízo da primeira à terceira coluna de células ciliadas externas, começando da base e estendendo-se ao ápice da cóclea. Em relação aos solventes inalados, uma seqüência diferente de eventos no trauma coclear foi descrita para o tolueno e para o estireno, respectivamente. É, então, provável que a contaminação do órgão de Corti por solvente seja diferente daquela causada por antibióticos (Campo, Loquet, Blachère & Roure, 1999).

No estudo de Campo, Loquet, Blachère e Roure (1999) investigou-se a rota da intoxicação pela qual o solvente alcança a cóclea (contaminação do fluído *versus* intoxicação do tecido). Utilizaram tolueno (1750 ppm) e estireno (1750 ppm) em ratos adultos *Long-Evans* por 10 horas (sendo 6 consecutivas e 4 no dia seguinte). O FCE, sangue, tecido cerebral, nervos auditivos, FOI e cóclea foram analisados para ambos tolueno e estireno utilizando cromatografia para gás (CG), dando mais enfoque ao cerebelo e regiões da ponte. A concentração de solventes encontrada no cérebro era maior do que a encontrada no sangue. A concentração de tolueno foi de 47,6 mg/g no cérebro e 26,1 mg/g no sangue, e 45 e 30 mg/g 1

hora depois das 4 horas de exposição de 2000 ppm ao tolueno. A concentração de estireno encontrado no cérebro foi de 68 mg/g, enquanto que no sangue foi de 37,5 mg/g. Esta diferença nas taxas encontradas no sangue e no cérebro não foram surpresas, uma vez que o tolueno, assim como o estireno, são altamente lipofílicos e o tecido cerebral é constituído principalmente por numerosas regiões ricas em lipídios, comparado ao sangue. A matéria branca no cérebro (cor devida à alta concentração de bainha de mielina) é conhecida por ser a principal fonte de lipídios no cérebro.

A concentração de estireno observada no sangue arterial foi maior do que a do tolueno (Campo e cols., 1999). Tal diferença pode ser explicada pelo coeficiente de partição do ar no sangue de ambos os solventes, que é 40 para o estireno e 18 para o tolueno. Ainda, uma diferença significativa na concentração entre o tolueno (12.76 mg/g [6.59, 19.92]) e o estireno (13.75 mg/g [7.59, 19.92]) foi observado entre o cérebro e o nervo. O estireno está mais presente na ponte e no cerebelo, que são ricos em lipídios. O tolueno e o estireno não são quimicamente atraídos por ambientes aquosos. Embora os solventes não tenham sido detectados no FOI, a detecção por micro-extração da fase sólida (SPME) confirma que os solventes podem, no entanto, alcançar o órgão de Corti (Campo e cols., 1999).

A rota de intoxicação mostrada neste estudo relata que a contaminação do órgão de Corti não foi devido ao FOI, pois os solventes são dificilmente encontrados neste. Os autores sugerem duas rotas prováveis de intoxicação envolvida na perda auditiva induzida por solventes aromáticos. Primeira, os solventes difundiriam do oitavo nervo para as células ciliadas, porque a concentração de solventes são maiores no nervo do que no sangue. No entanto, é difícil explicar o padrão patológico do dano do órgão de Corti pelos solventes. As células ciliadas externas da terceira coluna são mais danificadas por solventes do que da segunda coluna, e que é mais danificada do que a primeira por tolueno e por estireno. As células ciliadas internas seriam tanto ou mais danificadas do que as células ciliadas externas de acordo com este modelo, o que se sabe agora não ser verdadeiro. Segunda rota e último modelo do órgão de Corti, seria a de intoxicação assim descrita: os solventes seriam transportados pelo sangue que vem da estria vascular ou da prominência espiral, se difundiriam sobre o sulco externo pelo conteúdo rico em lipídio das membranas e alcançariam as células de Hensen, ricas em lipídios. As últimas células estão em conexão próximas com as células de Deiter, que estão localizadas sobre as células ciliadas externas. Neste experimento, o alvo é alcançado. O sulco externo pode, no entanto, ser a rota preferencial pelo qual os solventes atingem o órgão de Corti. Em suma, os traumas induzidos por solventes não seriam causados pela contaminação do fluido, mas por uma intoxicação do tecido envolvendo o sulco externo, em vez do nervo auditivo

(Campo, Loquet, Blachère e Roure, 1999).

No Instituto Nacional de Pesquisa de Segurança da França pesquisou-se a perda auditiva induzida por tolueno utilizando potenciais evocados auditivos do colículo inferior e uma análise histológica detalhada (com microscópio ótico e eletrônico) da cóclea em ratos adultos (Campo, Lataye, Cossec & Placidi, 1997). O tolueno foi exposto durante 6 horas/dia, 5 dias/semana e 4 semanas, seguindo cinco condições: 1000, 1250, 1500, 1750 ou 2000 ppm. Os dados eletrofisiológicos mostram que uma concentração de pelo menos 1500 ppm é necessária para obter uma mudança significativa no limiar auditivo. O tolueno produziu um déficit auditivo significativo na amplitude de média-freqüência (8-24 kHz) dos ratos pigmentados adultos. A ausência de efeito observado em 32 kHz indica a falta de dano às regiões de alta-freqüência. Ainda, nenhuma deterioração na audição com o tempo tem sido estabelecida nestas condições experimentais. Os dados histológicos demonstram que o tolueno tem efeitos tóxicos na cóclea, como a perda de células ciliadas e a ausência de fibras intragangliônicas. As células ciliadas externas (OHC) são mais sensíveis ao tolueno do que as células ciliadas internas (OHI). O dano da OHC aumenta da primeira para a terceira coluna. O pico da perda que ocorreram nas regiões de 4 kHz (freqüência média-baixa) parece ser maior do que o pico de 16-20 kHz (freqüência média).

Noutra pesquisa deste grupo, verificou-se os efeitos do tolueno em conjunto aos efeitos do ruído, fazendo uma exposição simultânea de ambos. A exposição ao tolueno nos ratos (2000 ppm, 6 h/dia, 5 dias/semana, 4 semanas) induziu perda auditiva, e os dados histológicos indicaram que as células ciliadas externas são mais sensíveis do que as células ciliadas internas nestes animais. A exposição ao ruído (8 kHz, OBN<sup>2</sup> a 92 dB) induziu perda auditiva e os dados histológicos mostram a estereocília danificada. O dano coclear induzido pelo tolueno (na OHC) ou por ruído (estereocília) é causada por dois mecanismos diferentes, envenenamento e mecânico. Os ratos simultaneamente expostos ao tolueno e ao ruído sofreram uma perda auditiva mais severa do que aqueles que receberam apenas o ruído ou apenas o tolueno. Mesmo se a coexistência de ambos os mecanismos potencializarem os efeitos da cóclea, parece pouco provável que haja outros mecanismos induzidos por uma exposição simultânea ao ruído e ao tolueno (Lataye & Campo, 1997).

Noutra pesquisa mais recente comparou-se o efeito da exposição ao estireno (750 ppm) simultaneamente ao ruído (97 dB) demonstrando um acréscimo na diferença no limiar auditivo quando comparada com a exposição apenas do estireno ou do ruído (Lataye, Campo & Loquet, 2000). A cóclea do grupo combinado

---

<sup>2</sup> OBN=octave band noise



mostrou um acréscimo no número de células faltantes. O padrão do dano (ordem e localização do trauma) nas exposições combinadas se assemelha mais com aquele observado com o estireno do que com o ruído. Ambos os resultados eletrofisiológicos e os morfológicos sustentam a interação entre a perda auditiva do ruído e estireno e o dano coclear na cóclea do rato. Depois de 6 semanas do período pós-exposição, uma recuperação pequena, mas significativa, foi observada (4,3 dB a 20 kHz). Considera-se que o rato é capaz de metabolizar rapidamente o estireno que causou déficit auditivo na frequência média (16-20 kHz). Para os dados histológicos, duas modificações foram observadas na cóclea exposta apenas ao ruído: perda de células ciliadas e mudanças na estereocília. O OHC1 foi mais suscetível ao dano acústico do que as demais células ciliadas externas, isto deu-se devido ao processo mecânico do som. No grupo exposto somente ao estireno observou-se perdas severas e progressivas do OHC (OHC3 > OHC2 > OHC1), enquanto que não houve nenhum dano óbvio na estereocília. Em contraste, as perdas da OHC foram localizadas na área de média-frequência e de média-baixa (4 kHz). De modo geral, a perda auditiva foi maior para a exposição combinada do ruído e do estireno, obtendo efeito sinérgico, causando danos cocleares em lugares distintos, por agirem através de dois mecanismos diferentes, o químico e o mecânico (Lataye, Campo & Loquet, 2000).

Campo e cols. (2001) investigaram o evento que leva a morte as células ciliadas externas (OHC) e buscaram entender o mecanismo ototóxico por identificar as mudanças estruturais da exposição do estireno *versus* o órgão de Corti não exposto. Sessenta e oito ratos *Long-Evans* foram divididos em quatro grupos experimentais: os grupos recebiam vapores de estireno com aproximadamente 1000 ppm por 6 h/dia, 5 dias/semana, durante uma semana (grupo 1), duas semanas (grupo 2), três semanas (grupo 3) e quatro semanas (grupo 4). Havia ainda o quinto grupo, que foi o controle do experimento. Limiares audiométricos foram determinados antes da exposição (T1), o dia após o fim da exposição (T2) e depois de um período de recuperação de 6 semanas (T3). A alteração de limiar composto<sup>3</sup> (CTS = T2 – T1) e a alteração de limiar permanente<sup>4</sup> (PTS = T3 – T1) foram calculadas para cada animal. Em seguida, os animais eram sacrificados para análises em microscópio eletrônico.

Os resultados eletrofisiológicos mostraram que o estireno pode causar severos PTS nos ratos. A tonotopicidade da perda auditiva induzida pelo estireno (SIHL) parece estar localizada na amplitude de frequência média (16-20 kHz), o que se mostrou semelhante ao tolueno nas mesmas condições. Inesperadamente, em uma semana de exposição a 1000 ppm de estireno causou tanto PTS (aproximadamente 35 dB) como em duas, três ou quatro semanas consecutivas (respectivamente, 38,8; 33,1 e 34,4 dB). Mais inesperado ainda, a perda auditiva não

atingiu seu máximo ao final da primeira semana (CTS = 20 dB) e o limiar de 16 kHz aumentou para 15 kHz por 6 semanas após o período de exposição. Ou seja, o processo tóxico continuou mesmo após o fim da exposição do solvente (Campo e cols., 2001). Já no ponto de vista morfológico, o estireno destruiu gradualmente do OHC3 ao OHC1 nas voltas da cóclea média (16-20 kHz) e altas (4 kHz), assim como o tolueno o faz. Os cocleogramas obtidos imediatamente a pós-exposição e 6 semanas após confirmaram uma progressão de perda celular, tendo em mente que o SIHL pode piorar depois da exposição. As células de Hensen parecem ser os primeiros alvos do estireno, que é um solvente lipofílico. Esta lipofilicidade é um fator físico-químico do estireno que pode desempenhar um papel de mecanismo ototóxico do estireno e de hidrocarbonos cíclicos como um grupo (Campo e cols., 2001).

Numa comparação entre a perda auditiva causada pela exposição ao estireno (500 a 1500 ppm) e a perda auditiva causada pela exposição ao tolueno (1000 a 2000

similares para as concentrações de estireno e tolueno que foram respectivamente 650 ppm, 1500 ppm para o primeiro emparelhamento e 850 ppm, 1750 ppm para o segundo. A concentração do estireno começando em 1000 ppm causa alteração no limiar auditivo nas frequências média-baixa (3 e 4 kHz), média (16 kHz) e altas (> 32 kHz). As perdas auditivas provocadas pelo estireno são independente da frequência em altas concentrações (1500 ppm), o que nunca havia sido verificado anteriormente por nenhum pesquisador. Em suma, mesmo que o padrão de curvas de perdas auditivas podem ser muito similares entre ambos os solventes (1750 ppm para o tolueno e 850 ppm para o estireno), as perdas auditivas induzidas pelo estireno estendem a uma amplitude de frequência mais ampla do que aquela induzida pelo tolueno. No entanto, é provável que altas concentrações de tolueno (3500 ppm, por exemplo) possa abranger o efeito da frequência média e incluir as de alta e baixa frequências. Por fim, ambos os achados eletrofisiológicos e histológicos pontuam a potência ototóxica pelo menos duas vezes mais alta do estireno quando comparado ao tolueno (Loquet, Campo & Lataye, 1999).

Os alvos reais do estireno são as células de suporte que acabam por causar a morte das células ciliadas externas (OHCs). A morte destas células OHC podem ser o resultado de uma modificação estrutural da membrana. Obviamente, o plasmalema e/ou a membrana sub-plasmática podem ser danificadas pelo estireno, e verificou-se que este realmente causa sérios distúrbios à organização da membrana, como a sub-plasma. Ainda, a intoxicação causa uma ruptura ou uma deformidade da membrana associada com a falta de citoplasma. Num estágio mais avançado, a membrana modificada pode se tornar destacada e mesmo combina-

da. Todos estes eventos patológicos poderiam dar-se com uma fácil penetração de solventes lipofílicos nas camadas fosfolipídicas, modificando então a fluidez e a estrutura da membrana. Os prejuízos da membrana induzidos por solventes podem ter consequências mecânicas no órgão de Corti. A motilidade das OHCs se tornam prejudicadas uma vez que o plasmalema e a membrana sub-plasma estão danificadas (Campo e cols., 2001). Os distúrbios mecânicos podem então explicar porque a exposição ao solvente potencializa os efeitos traumáticos dos ruídos.

## ***Discussão***

Tanto a exposição ao tolueno como a exposição ao estireno tem demonstrado o efeito ototóxico, isto é, um dano ou perda da função auditiva em pesquisas com roedores e relatos com sujeitos humanos. Observou-se que tanto o tolueno como o estireno têm sua ototoxicidade aumentada na presença de ruído, demonstrando uma adição ou sinergismo dos fatores químicos simultaneamente aos fatores mecânicos que acabam por lesar células cocleares. Foi demonstrado que também há uma interação do etanol com o estireno, potencializando a ototoxicidade deste último.

A comparação realizada com o tolueno e o estireno demonstrou que este é duas vezes mais potente como ototóxico do que aquele. Ainda, demonstrou-se que o estireno continua a agir mesmo após sua retirada. Podemos concluir que trabalhadores expostos ao estireno (simultaneamente ao álcool ou não) num ambiente ruidoso ou ao tolueno no mesmo tipo de ambiente terão maiores probabilidades de vir a ter suas cócleas lesionadas, instalando-se um decréscimo na sensibilidade auditiva (aumento do limiar perceptual) ou causando até mesmo a surdez, dependendo do grau de exposição. Torna-se, no entanto, extremamente relevante medidas preventivas por parte das indústrias e fábricas para com seus funcionários expostos à estes solventes, uma vez que os mesmos podem trazer severos riscos à saúde destes. Torna-se ainda necessária mais pesquisas no Brasil e em outros países envolvendo trabalhadores expostos, como as publicadas por Morata (1993,1997), onde pintores foram estudados, verificando uma correlação entre o prejuízo auditivo e a exposição à solventes.

Sugere-se, ainda, que em pesquisas sobre percepção auditiva e/ou de sonoridade sejam incluídas questões nos questionários verificando se os sujeitos experimentais se envolveram em atividades cotidianas que os expunham aos solventes por longo tempo, uma vez que houve acréscimos significativos nos limiares auditivos dos animais expostos em laboratório.

## Referências bibliográficas

- CAMPO, P., LATAYE, R., LOQUET, G., & BONNET, P. *Styrene-induced hearing loss: a membrane insult*. Hearing Research, 154, 170-180, 2001.
- CAMPO, P., LOQUET, G., BLACHÈRE, V., & ROURE, M. *Toluene and styrene intoxication route in the rat cochlea*. Neurotoxicology and Teratology, 21, 4, 427-434, 1999.
- CAMPO, P., LATAYE, R., COSSEC, B., & PLACIDI, V. *Toluene-induced hearing loss: a mid-frequency location of the cochlear lesions*. Neurotoxicology and Teratology, 19, 129-140, 1997.
- CARY, R., CLARKE, S., & DELIC, J. *Effects of combined exposure to noise and toxic substances – critical review of the literature*. Annual of Occupational Hygiene Society, 41, 455-465, 1997.
- LATAYE, R., CAMPO, P., & LOQUET, G. *Combined effects of noise and styrene exposure on hearing function in the rat*. Hearing Research, 139, 86-96, 2000.
- LATAYE, R., & CAMPO, P. *Combined effects of a simultaneous exposure to noise and toluene on hearing function*. Neurotoxicology and Teratology, 19, 373-382, 1997.
- LIU, Y., RAO, D., & FECHTER, L.D. *Correspondence between middle frequency auditory loss in vivo and outer hair cell shortening in vitro*. Hearing Research, 112, 134-140, 1997.
- LOQUET, G., CAMPO, P., LATAYE, R., COSSEC, P., & BONNET, P. *Combined effects of exposure to styrene and ethanol on the auditory function in the rat*. Hearing Research, 148, 173-180, 2000.
- LOQUET, G., CAMPO, P. & LATAYE, R. *Comparison of toluene-induced and styrene-induced hearing losses*. Neurotoxicology and Teratology, 21, 689-697, 1999.
- MORATA, T.C. *Toluene induced hearing loss?* Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, 27, 289, 1997.
- MORATA, T.C., DUNN, D.E., KRETSCHMER, L.W., LEMASTERS, G.K., & KEITH, R.W. *Effects of occupational exposure to organic solvents and noise on hearing*. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, 19, 245-254, 1993.
- REBERT, C.S., SCHWARTZ, R.W., SVENDSGAARD, D.J., PRYOR, G.T., & BOYES, W.K. *Combined effects of paired solvents on the rat's auditory system*. Toxicology, 105, 345-354, 1995.