



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

ANNA CAROLINA NASCIMENTO WAACK BRAGA VILLAR

EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL A METAIS E AUDIÇÃO DE RECÉM-NASCIDOS EM UMA
COORTE DE NASCIMENTOS NO RIO DE JANEIRO

Rio de Janeiro
2024

ANNA CAROLINA NASCIMENTO WAACK BRAGA VILLAR

EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL A METAIS E AUDIÇÃO DE RECÉM-NASCIDOS EM UMA
COORTE DE NASCIMENTOS NO RIO DE JANEIRO

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

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

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

Rio de Janeiro

2024

V719 Villar, Anna Carolina Nascimento Waack Braga.

Exposição pré-natal a metais e audição de recém-nascidos em uma coorte de nascimentos no Rio de Janeiro / Anna Carolina Nascimento Waack Braga Villar. – Rio de Janeiro, 2024.
88 f.: il.; 30 cm.

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

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

Referências: f. 62-68.

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

CDD 617.8

FOLHA DE APROVAÇÃO

ANNA CAROLINA NASCIMENTO WAACK BRAGA VILLAR

EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL A METAIS E AUDIÇÃO DE RECÉM-NASCIDOS
PARTICIPANTES DE UMA COORTE DE NASCIMENTO NO RIO DE JANEIRO

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

Aprovada em: 25 de março de 2024.

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

Prof. Dr. Volney de Magalhães Câmara
IESC/UFRJ

Prof^ª. Dra. Silvana Maria Monte Coelho Frota
HUCFF/UFRJ

A Deus, minha gratidão pela realização desse projeto.
À minha família pelo apoio, paciência e compreensão.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por ter me sustentando nesse período. Obrigada, Pai!

À minha orientadora, Profa Carmen, por ser um exemplo de mulher forte. Nunca esquecerei que “a vida é dura”, mas que existem pessoas com o coração enorme, como a senhora. Obrigada por todo apoio e incentivo para prosseguir, além de me acolher nas minhas inseguranças.

À minha coorientadora, Profa Maria Isabel, por me acolher na pesquisa da Audiologia, instigando a busca por conhecimento e me reaproximando dessa área. Obrigada, Bila, pela paciência para ouvir meus áudios gigantes no primeiro ano, e por toda disponibilidade para solucionar minhas dúvidas.

Ao meu marido, Edson Júnior, que esteve sempre ao meu lado me incentivando a crescer; compreendendo minhas ausências e ficando com as nossas pequenas pra eu estudar. Você faz parte dessa conquista, vida! Te amo!

Às minhas filhas, Anna Clara e Giovanna, que me acolhiam com seus sorrisos e abraços nos meus momentos de cansaço. Mamãe ama vocês!

À minha mãe, Edna, que sempre fez o possível pra eu estudar, desde que eu era criança. E hoje é minha rede de apoio com minhas filhas. Obrigada, Mam! Essa vitória também é sua!

Aos meus familiares, parentes e amigos, pelo apoio e compreensão das ausências.

Ao Carlos pela parceria nessa pesquisa; sua ajuda foi fundamental para eu iniciar as análises estatísticas. Também gostaria de agradecer à Nataly e à Giseli, ambas do Projeto PIPA UFRJ, pela paciência nas aulas e reuniões para tirar dúvidas de estatística. Consegui realizar as análises estatísticas com a ajuda de vocês, muito obrigada!

Aos amigos da Célula Novos Começos pelas e orações e palavras de ânimo. Obrigada, irmãos!

Às minhas queridas amigas e companheiras de trabalho no IPPMG, Alice, Vanessa, Karine, Luciana e Michele, que me incentivaram a fazer o mestrado e seguraram minhas mãos nos momentos de caos. Obrigada, meninas!

Às amigas de trabalho no SAREM, Juliana e Mariana, que sempre me acolheram com palavras de ânimo, e não deixaram que eu exonerasse nesse período. Obrigada, mumbuqueiras!

Às companheiras do Projeto PIPA UFRJ: Karina, Moara, Thamires, Evelyn, Laís, Patrícia, Monica, Maíra, Ana Natividade, Ana Volú e Aline. Obrigada por toda parceria nesse processo.

Às mães e crianças participantes do Projeto PIPA UFRJ, pelo sim de vocês que nos ajuda a responder nossos questionamentos de pesquisa e desenvolver mais conhecimento científico. Muito obrigada!

Àquele que é capaz de fazer infinitamente mais do que tudo o que pedimos ou pensamos, de acordo com o seu poder que atua em nós, a Ele seja a glória na igreja e em Cristo Jesus, por todas as gerações, para todo o sempre! Amém!

Efésios 3:20-21

RESUMO

VILLAR, Anna Carolina Nascimento Waack Braga. **Exposição pré-natal a metais e audição de recém-nascidos em uma coorte de nascimentos no Rio de Janeiro.** Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Em 2021, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que mais de 1,5 bilhões de pessoas, em todo o mundo, tinham algum grau de perda auditiva, e que se medidas preventivas não forem tomadas esse número poderá ser superior a 2,5 bilhões em 2050 (WHO, 2021). A OMS considera que a exposição pré-natal a poluentes ambientais seja um dos possíveis fatores associados à perda auditiva na infância. Este é um estudo seccional com o objetivo de investigar a relação entre a exposição pré-natal a chumbo (Pb), mercúrio (Hg), arsênio (As) e cádmio (Cd) e o resultado da Triagem Auditiva Neonatal (TAN), por meio das Emissões Otoacústicas por Estímulo Transiente (EOAT), em recém-nascidos (RN) participantes do Projeto Infância e Poluentes Ambientais (PIPA UFRJ). A população de estudo é constituída de 441 RN sendo 223 do sexo masculino (50,6%) e 218 do sexo feminino (49,4%). Fizeram reteste 10,7% (n=47) com índice de falha em pelo menos uma das orelhas de 1,6% (n=7). Uma correlação negativa e fraca entre os níveis de resposta e as concentrações de chumbo no sangue do cordão umbilical ($\rho = -0,103$; $p = 0,033$) e associação entre menor mediana das amplitudes de respostas na frequência de 4kHz em OD com maior grupo de exposição a este poluente ($p = 0,038$) foi observada. Assim, observou-se que maiores concentrações de Pb podem influenciar as respostas na frequência de 4kHz das EOAT em OD, reduzindo suas amplitudes, sem influenciar o resultado da TAN.

Palavras-chave: audição; recém-nascidos; metais; poluentes ambientais; saúde ambiental.

ABSTRACT

VILLAR, Anna Carolina Nascimento Waack Braga. **Exposição pré-natal a metais e audição de recém-nascidos em uma coorte de nascimentos no Rio de Janeiro.** Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

According to the World Health Organization (WHO), over 1.5 billion people worldwide suffered from hearing loss in 2021. If preventive measures are not taken, this number could surpass 2.5 billion by 2050 (WHO, 2021). Prenatal exposure to environmental pollutants is believed to be a possible factor associated with hearing loss in children. To investigate this relationship between prenatal exposure to lead (Pb), mercury (Hg), arsenic (As), and cadmium (Cd) and Neonatal Hearing Screening (NHS), through Transient-Evoked Otoacoustic Emission (TEOAE), a cross-sectional study was conducted on newborns participating in the Childhood and Environmental Pollutants Project (PIPA UFRJ). The study included 441 newborns - 223 males (50.6%) and 218 females (49.4%). Of the 47 newborns (10.7%) who underwent a retest, only 7 (1.6%) had at least one ear failure rate. The study found a negative and weak correlation between response levels and lead concentrations in umbilical cord blood. Additionally, a lower median response amplitude at a frequency of 4kHz in the right ear was associated with a higher exposure group to lead. Higher concentrations of lead can influence TEOAE responses at the 4kHz frequency in the right ear, reducing their amplitudes, without influencing the TAN result.

Keywords: hearing; newborn; metals; environmental pollutants; environmental health.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Desenvolvimento das habilidades auditivas até o 2º ano	19
Figura 1 - Caracterização da população de estudo. Rio de Janeiro, 2024.....	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sociodemográficas, clínicas e hábitos durante a gravidez. Amostra do Projeto PIPA UFRJ – Rio de Janeiro, 2024	46
Tabela 2 - Perfil de Nascimento de uma amostra do Projeto PIPA UFRJ - Rio de Janeiro, 2024	47
Tabela 3 - Perfil de Exposição a metais de uma amostra do Projeto PIPA UFRJ - Rio de Janeiro, 2024.....	47
Tabela 4 - Perfil das EOAT de uma amostra do Projeto PIPA UFRJ - Rio de Janeiro, 2024 .	48
Tabela 5 - Perfil da TAN de uma amostra do Projeto PIPA UFRJ - Rio de Janeiro, 2024	48
Tabela 6 - Associação entre IRDA e Amplitude de respostas nas EOAT. Amostra do Projeto PIPA UFRJ -Rio de Janeiro, 2024	49
Tabela 7 - Associação entre IRDA e Metais. Amostra do Projeto PIPA UFRJ - Rio de Janeiro, 2024.....	49
Tabela 8 - Associação entre as medianas dos Metais e Resultado da TAN. Amostra do Projeto PIPA UFRJ - Rio de Janeiro, 2024	50
Tabela 9 - Associação entre grupos de Metais e Resultado TAN. Amostra do Projeto PIPA UFRJ - Rio de Janeiro, 2024	50
Tabela 10 - Correlação entre metais e Amplitude de respostas nas EOAT. Amostra do Projeto PIPA UFRJ - Rio de Janeiro, 2024	51
Tabela 11 - Resposta nas bandas de frequências das EOAT de acordo com a concentração para cada metal. Amostra do Projeto PIPA UFRJ - Rio de Janeiro, 2024	52
Tabela 12 - Associação entre Mistura de Metais e o Resultado TAN. Amostra do Projeto PIPA UFRJ - Rio de Janeiro, 2024	53
Tabela 13 - Resposta nas bandas de frequências das EOAT de acordo com as misturas de metais. Amostra do Projeto PIPA UFRJ - Rio de Janeiro, 2024.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABA	Academia Brasileira de Audiologia
ABORL	Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico Facial
ATL	Audiometria Tonal Limiar
As	Arsênio
Cd	Cádmio
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CO	Centro Obstétrico
COMUSA	Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva
DAC	Dados Clínicos Ambientais e Comportamentais
dB NPS	decibéis Nível de Pressão Sonora
EOA	Emissões Otoacústicas Evocadas
EOAPD	Emissões Otoacústicas Produto de Distorção
EOAT	Emissões Otoacústicas por estímulo Transiente
EUA	Estados Unidos da América
Hg	Merúrio
ICG	Informações da Carteira Gestante
IESC/UFRJ	Instituto de Estudos em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Rio de Janeiro
IRF	Índice de Reconhecimento de Fala
IRDA	Indicador de Risco para Deficiência Auditiva
JCIH	<i>Joint Committee on Infant Hearing</i>
KNHANES	<i>Korean National Health and Nutrition Examination Survey</i>
LRF	Limiar de Recepção de Fala
ME/UFRJ	Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro
MT	Membrana Timpânica
NCHS	<i>National Center for Health Statistics</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NR	Número de Registro
OD	Orelha Direita
OE	Orelha Esquerda
OI	Orelha Interna
OMC	Otite Média Crônica

OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
PAC	Processamento Auditivo Central
Pb	Chumbo
PCC	Projeto Cegonha Carioca
PEATE	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
PIPA UFRJ	Projeto Infância e Poluentes Ambientais da Universidade Federal do Rio de Janeiro
PPS	<i>Pitch Pattern Sequence</i>
RN	Recém-nascido
RNA	Recém-nato
SBFa	Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia
SBO	Sociedade Brasileira de Otologia
SBP	Sociedade Brasileira de Pediatria
TAN	Triagem Auditiva Neonatal
TANU	Triagem Auditiva Neonatal Universal
US	Ultrassonografia
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
WHO	<i>World Health Organization</i>

APRESENTAÇÃO

Este estudo está inserido em um grupo de pesquisas que compõem a coorte de nascimentos intitulada “Estudo longitudinal dos efeitos da exposição a poluentes ambientais sobre a saúde infantil”, também conhecida como Projeto Infância e Poluentes Ambientais (PIPA UFRJ). O projeto PIPA UFRJ é um estudo de coorte prospectivo que tem o objetivo de investigar os efeitos da exposição a substâncias químicas, como metais, pesticidas e plastificantes, sobre a saúde infantil. A população desse estudo é constituída por todos os bebês nascidos na Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME/UFRJ) de mães residentes no município do Rio de Janeiro, no período de junho de 2021 a julho de 2022 (12 meses), que aceitaram participar do estudo. O projeto contou com a coleta de informações sociodemográficas e de saúde, além de amostras biológicas das genitoras durante o período de gestação. Também foram coletados dados da avaliação clínica e amostras biológicas das crianças no momento do nascimento, e o monitoramento clínico dessa população, durante os primeiros 48 meses de vida, tem sido realizado para parâmetros relativos ao crescimento pôndero-estatural, intercorrências respiratórias e desenvolvimento neurológico, motor, emocional e cognitivo. O Projeto PIPA UFRJ foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da ME/UFRJ sob o número do Parecer: 6.494.730.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1 AUDIÇÃO.....	19
2.2 EXPOSIÇÃO A POLUENTES AMBIENTAIS NA INFÂNCIA.....	20
2.3 METAIS (As, Cd, Hg e Pb) E AUDIÇÃO	21
2.3.1 Exposição a metais na infância	32
2.4 DELIMITAÇÃO DO TEMA E DEFINIÇÃO DO PROBLEMA	37
3 OBJETIVOS	38
3.1 OBJETIVO GERAL	38
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
4 METODOLOGIA	39
4.1 DESENHO E BASE POPULACIONAL DO ESTUDO	39
4.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO	39
4.3 FONTE DE DADOS/ VARIÁVEIS DO ESTUDO	40
4.3.1 Questionários PIPA UFRJ	40
4.3.2 Anamnese Audiológica e TAN	41
4.3.3 Variáveis intervenientes: Indicadores de Risco para Perda Auditiva (IRDA).....	42
4.3.4 Amostras Biológicas	42
4.4 ANÁLISES TOXICOLÓGICAS.....	42
4.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	43
4.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	44
5 RESULTADOS	46
6 DISCUSSÃO	55
7 CONCLUSÃO.....	61
REFERÊNCIAS.....	62
ANEXOS	69
ANEXO A – ANAMNESE AUDIOLÓGICA (SERVIÇO DE FONOAUDIOLOGIA DA ME/UFRJ)	70

ANEXO B – CIÊNCIA QUANTO AO USO DO BANCO DE DADOS DO PROJETO PIPA UFRJ	71
ANEXO C – CIÊNCIA QUANTO AO USO DO BANCO DE DADOS DO SERVIÇO DE FONOAUDIOLOGIA DA ME/UFRJ	72
ANEXO D – ARTIGO CIENTÍFICO PARA SUBMISSÃO	73

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em um levantamento no ano de 2013, 360 milhões de pessoas em todo o mundo tinham deficiência auditiva incapacitante, e deste percentual 32 milhões eram crianças. Em 2018, esse quantitativo já era de 466 milhões de pessoas (WHO, 2018). Em estimativa mais recente, 1,5 bilhões de pessoas apresentavam algum tipo de déficit auditivo, e cerca de 430 milhões necessitavam maior assistência. A estimativa é que, se medidas preventivas não forem tomadas, esse número poderá ser superior a 2,5 bilhões em 2050 (WHO, 2021).

O desenvolvimento auditivo tem início ainda na vida intrauterina, na 20ª semana gestacional (Lewis *et al.*, 2010), e a maturação da via auditiva ocorre até o final do segundo ano de vida de um lactente (Azevedo, 2013a). A audição é primordial para o desenvolvimento da comunicação oral, pois para o desenvolvimento da fala o indivíduo deve ser capaz de detectar, discriminar, localizar, reconhecer, compreender e memorizar os sons. Essas habilidades auditivas estimulam o desenvolvimento cognitivo, neurolinguístico, social e emocional (Martinez, 2009; Azevedo, 2013b). Assim, o diagnóstico precoce de alterações auditivas se faz primordial, pois possibilita a 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 (Lewis *et al.*, 2010; Carvalho Leal; Ramos; Caldas Neto, 2019). Por isso, as Academias Americanas de Audiologia, Otorrinaringologia e Pediatria, reunidas no Joint Committee on Infant Hearing (JCIH), recomendam a Triagem Auditiva Neonatal Universal (TANU) por meio das Emissões Otoacústicas Evocadas por estímulo Transiente (EOAT) de forma universal desde 1994 (azevedo, 2009). No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal foi implantado em 2001 e vem sendo aprimorado ao longo dos anos. Entretanto, apenas em 2010 a Triagem Auditiva Neonatal (TAN), de forma universal no Brasil, tornou-se obrigatória por meio da Lei nº 12.303. Assim, a realização do Teste da Orelhinha, forma como as Emissões Otoacústicas Evocadas ficaram conhecidas, deve ser gratuita em todos os hospitais e maternidades para todos os bebês nascidos em suas dependências (Brasil, 2010, 2012).

A exposição a poluentes ambientais no meio urbano é crescente (Svoboda, 2018) e a penetração no organismo humano pode ocorrer por meio da inalação, contato dérmico ou ingestão. Ainda na fase intrauterina, os bebês estão expostos a poluentes ambientais devido à barreira placentária ser facilmente permeável (Díaz-Barriga; Garcia; Corra, 2011; Mazoto *et al.*, 2011). Estudos mostram que as concentrações de metais podem ser maiores no bebê do

que nas próprias mães (Santos *et al.*, 2007; Asmus *et al.*, 2020). Os efeitos danosos dessa exposição podem aparecer em diferentes períodos da vida, desde a primeira infância até a fase adulta (Mazoto *et al.*, 2011; Díaz-Barriga; Garcia; Corra, 2011; Fróes-Asmus; Camara, 2022). Por isso, a contaminação dos meios ambientais por resíduos químicos perigosos, e o consequente aumento da exposição a substâncias químicas, também têm sido apontados como riscos iminentes para o crescimento e desenvolvimento infantil (WHO, 2011). Metais como Arsênio (As), Cádmio (Cd), Chumbo (Pb) e Mercúrio (Hg) estão na lista dos dez produtos químicos que trazem mais preocupação por seus impactos à saúde (WHO, 2020).

Durante o desenvolvimento infantil há várias janelas de vulnerabilidade, que podem ser por condições biológicas, como é o caso do cérebro em desenvolvimento que apresenta uma barreira hematoencefálica mais permeável desde o período intrauterino até os primeiros meses de vida, ou por características comportamentais dessa população (Cohen Hubal *et al.*, 2000; Díaz-Barriga; Garcia; Corra, 2011; Mazoto *et al.*, 2011). Apesar da exposição a esses poluentes não ser maior em gestantes do que nos fetos, eles podem apresentar uma maior suscetibilidade biológica a determinadas substâncias, como os metais. Assim, uma concentração desses poluentes que não impacta a saúde da mãe, pode causar danos à saúde da criança. O potencial de ação tóxica dos metais afeta principalmente a formação e desenvolvimento do sistema nervoso podendo se manifestar por meio de: distúrbios clínicos, déficit cognitivo, déficit de atenção e hiperatividade, transtorno do espectro do autismo (TEA), encefalopatia crônica não progressiva (ECNP) e distúrbios do desenvolvimento infantil (Perlroth; Castelo Branco, 2017; Tran; Miyake, 2017; Magalhães, 2021).

A relação da exposição a metais, como As, Cd, Pb e Hg e audição ainda é pouco estudada, principalmente em recém-nascidos. Entretanto, alguns estudos têm sugerido uma associação entre maiores concentrações desses metais e alterações audiológicas como o desenvolvimento de otite média crônica (Park *et al.*, 2015) e a perda auditiva (Choi *et al.*, 2012; Choi; Park, 2017; Kang *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020). A integridade anatômica e funcional do sistema auditivo como um todo é fundamental para a aquisição das habilidades auditivas, para um adequado processamento auditivo, e consequente desenvolvimento da linguagem e da fala que ocorrem nos primeiros anos de vida. Dessa forma, perdas auditivas, malformações corticais e transtornos no neurodesenvolvimento podem gerar déficits na maturação auditiva e no processamento das informações sonoras, que por sua vez, também podem ocasionar impactos no desenvolvimento auditivo e linguístico-cognitivo (Boscariol *et al.*, 2011; Sobreira *et al.*, 2015; Brasil, 2016; Gouveia *et al.*, 2020).

Nesse contexto, entende-se que a investigação de possíveis fatores causais de perdas auditivas devem ser mais estudados, para contribuir com a intervenção precoce e desenvolvimento adequado da população infantil.

Este estudo visa investigar a influência da exposição pré-natal a metais no sistema auditivo periférico de bebês participantes do Projeto Infância e Poluentes Ambientais, conhecido como Projeto PIPA UFRJ, nascidos na Maternidade Escola da UFRJ de julho de 2021 a julho de 2022, que foram expostos a poluentes ambientais desde a vida intrauterina. Os dados avaliados neste projeto foram oriundos dessa coorte de nascimentos e da TAN realizada como rotina pelo ambulatório de Fonoaudiologia da ME/UFRJ.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 AUDIÇÃO

O caminho que o som percorre ao entrar pela orelha externa até o seu destino no córtex auditivo, apesar de rápido, é longo, complexo, e envolve inúmeras estruturas. O Sistema auditivo é classificado em periférico e central. O primeiro compreende estruturas das orelhas externa, média e interna e o nervo vestibulococlear. O outro engloba as vias auditivas do tronco encefálico e áreas corticais (Bonaldi, 2013). Qualquer alteração que comprometa algum ponto desse percurso pode ocasionar alterações na funcionalidade auditiva, e poderá comprometer o processo de escuta e compreensão da mensagem recebida. A percepção auditiva vai além de, simplesmente detectar a presença do som no ambiente, ela envolve diversas habilidades auditivas para interpretação da mensagem. Seu desenvolvimento tem início na fase pré-natal e continua até a adolescência (Teixeira; Griz, 2013; Boechat, 2013).

A audição é primordial para o desenvolvimento da comunicação oral, pois para o desenvolvimento da fala, o indivíduo deve ser capaz de detectar, localizar, discriminar, memorizar, reconhecer e compreender sons (quadro 1). Essas habilidades auditivas estimulam o desenvolvimento cognitivo, neurolinguístico, social e emocional. A integridade anatômica e funcional do sistema auditivo periférico e central e a presença de experiências auditivas são consideradas pré-requisito para aquisição e desenvolvimento típico da linguagem (Azevedo, 2013a). A primeira infância é considerada como o período crítico para o desenvolvimento da linguagem, e alterações auditivas nesse momento, se não reabilitadas precocemente e de forma adequada, podem impactar de forma considerável o processo de comunicação ao longo de toda a vida (Azevedo, 2009; Martinez, 2009; Lewis *et al.*, 2010).

Quadro 1 - Desenvolvimento das habilidades auditivas até o 2º ano

Habilidades Auditivas	Idade
Detecção	A partir da 20ª semana gestacional
Discriminação	Recém-nascido termo
Localização	4 meses (eixo horizontal)
Reconhecimento auditivo	Final do 1º ano
Compreensão auditiva	18 a 24 meses

Fonte: Azevedo (2013a).

Os efeitos da perda auditiva sobre a vida do indivíduo são diversos, e podem afetar o desenvolvimento da fala e da linguagem, como mencionado, além da aprendizagem, integração social e qualidade de vida (Rosati; Jamesdaniel, 2020).

Em 2012, o Ministério da Saúde, baseado em literatura especializada, redigiu as Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal, que considera se neonatos ou lactentes apresentam Indicadores de Risco para Deficiência Auditiva (IRDA), como, por exemplo, história de perda auditiva permanente na família, com início desde a infância. Em 2020, os IRDA foram atualizados pelo Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva (COMUSA), que é formado por representantes da Academia Brasileira de Audiologia (ABA), Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico Facial (ABORL), Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia (SBFa), Sociedade Brasileira de Otologia (SBO) e Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Se a criança tiver um ou mais desses IRDA, necessita de exames complementares e acompanhamento do seu desenvolvimento auditivo (Lewis *et al.*, 2010; Brasil, 2012; Lewis, 2013, COMUSA, 2020). Entretanto, cerca de metade dos casos de alteração auditiva em recém-nascidos tem origem desconhecida (Lewis *et al.*, 2010). Em 2012, a prevalência da deficiência auditiva no Brasil era de 5%, ou seja, 9 milhões de indivíduos apresentavam algum grau de perda auditiva. Em recém-nascido (RN) essa prevalência é de 30 casos para 10.000; e, se esses RN ficam internados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) essa prevalência sobe para 100 – 400 casos por 10.000 RN (IBGE, 2012).

Um levantamento da OMS, publicado em 2021, mostrou que mais de 1,5 bilhões de pessoas apresentavam algum grau de perda auditiva e que, se medidas preventivas não forem tomadas, esse número poderá ser superior a 2,5 bilhões em 2050. Essa Organização complementou informando que 700 milhões de indivíduos precisarão de reabilitação auditiva, e que quando não tratada, a perda auditiva gera um custo global de mais de US\$ 980 bilhões anualmente (WHO, 2021). Assim, há a necessidade de identificar fatores de risco e descobrir estratégias eficazes de prevenção e tratamento de forma precoce.

2.2 EXPOSIÇÃO A POLUENTES AMBIENTAIS NA INFÂNCIA

A exposição a poluentes químicos ocorre diariamente por vários meios como ar, solo e alimentos. A forma como a substância tóxica irá atuar no organismo da criança se distingue do adulto devido às diferenças fisiológicas (Cohen Hubal *et al.*, 2000; Mazoto *et al.*, 2011).

O desenvolvimento do sistema nervoso ocorre predominantemente na vida fetal e, também, na primeira infância. Nesse primeiro período acontecem processos de diferenciação cortical, migração neuronal, sinaptogênese e a mielinização, levando a uma maior suscetibilidade fetal à ação tóxica (WHO, 2005; Mello-Da-Silva; Fruchtengarten, 2005; Díaz-Barriga; Garcia; Corra, 2011; perlroth; Castelo Branco, 2017). Poluentes no ar, componentes químicos presentes em alimentos e produtos de higiene pessoal que contém outras substâncias contaminantes podem atravessar a barreira placentária, entrar em contato com o feto e afetar o seu desenvolvimento (Wong; Wais; Crawford, 2015). Os sistemas digestivo e excretor dos recém-nascidos são imaturos, pois não apresentam todas as enzimas indispensáveis para metabolizar as substâncias tóxicas, e eliminá-las. Assim, o organismo infantil pode ficar exposto a estas substâncias ou seus metabólitos por maior período de tempo, podendo causar efeitos imediatos ou tardios, na fase adulta (WHO, 2005; Mello-da-Silva; Fruchtengarten, 2005; Golding *et al.*, 2009; perlroth; Castelo Branco, 2017).

Por isso, há uma suscetibilidade particular no período gestacional e, também, durante a primeira infância. Pesquisas têm evidenciado a associação entre a exposição a poluentes ambientais e problemas de saúde na infância ou no seu desenvolvimento tardio, já na fase adulta (Díaz-Barriga; Garcia; Corra, 2011; Rosati; Jamesdaniel, 2020). A perda auditiva induzida por poluentes ambientais pode ter impactos significativos na vida da criança, afetando seu desenvolvimento da fala e da linguagem, educação e integração social (Rosati; Jamesdaniel, 2020). Além disso, outros estudos têm sugerido associação positiva entre exposição a metais, como o cádmio e o chumbo, e alterações audiológicas, como perda auditiva (Lima; Colon; Souza, 2009; Choi *et al.*, 2012; Choi; Park, 2017; Kang *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020) e o desenvolvimento de otite média crônica (Park *et al.*, 2015).

2.3 METAIS (As, Cd, Hg e Pb) E AUDIÇÃO

Em um levantamento realizado pelo OMS em 2013, 360 milhões de pessoas em todo o mundo apresentavam deficiência auditiva incapacitante e deste percentual 32 milhões eram crianças. Em estimativa mais recente, 1,5 bilhões de pessoas apresentavam algum tipo de déficit auditivo (WHO, 2021). Se a perda auditiva não for tratada adequadamente, pode ter um grande impacto na vida das pessoas afetadas, principalmente em crianças, cujo sistema auditivo serve como base para o desenvolvimento da linguagem oral. A deficiência auditiva

na infância pode ocasionar atraso no desenvolvimento da fala, dificuldades escolares e distúrbios sociais e emocionais (Martinez, 2009; Azevedo, 2013b).

O indivíduo portador de deficiência auditiva precisa de maior assistência na saúde, na adaptação de próteses auditivas e implante coclear, por exemplo, e também na educação, principalmente para crianças, entre 5 e 14 anos, que necessitam de um maior suporte. Estima-se que a cada ano o custo da perda auditiva em todo o mundo exceda 750 bilhões dólares (WHO, 2017). A etiologia da deficiência auditiva é multifatorial, podendo ser congênita ou adquirida, e apresentar diferentes configurações, tipos e graus (Jacob *et al.*, 2006; WHO, 2019).

As, Cd, Hg e Pb são os metais mais facilmente encontrados no ambiente.

O As é amplamente distribuído na crosta terrestre. A penetração desse metal pode ocorrer por inalação de poeiras de As no ar, normalmente ligada a ambientes ocupacionais como fundições e fábricas de produtos químicos. A ingestão de água ou alimentos com As, ou contato dérmico com solo ou água contaminados são as outras formas de penetração desse poluente no corpo humano. Os efeitos dessa exposição podem ser variados. Estudos indicam que, após contato dérmico com o metal, pode haver irritação local e a dermatite, com pouco risco de mais efeitos adversos. À exposição por inalação, é observado aumento do risco de câncer de pulmão, irritação respiratória, náusea, efeitos cutâneos e neurológicos. Já a exposição oral pode causar efeitos dérmicos, digestivos, cardiovasculares e respiratórios, e afetar outros sistemas. Há relatos, também, de alterações neurocomportamentais em crianças expostas a esse metal (ATSDR, 2007).

O Cd contamina o meio ambiente por meio de lixos eletrônicos, emissões industriais e mineração. A literatura sinaliza que a principal via de exposição para a população em geral é a dieta, e que a absorção de Cd pela fumaça de cigarro parece ser maior do que por aerossóis desse poluente, sendo essa uma outra forma de penetração. Esse metal tende a ficar depositado no fígado, nos rins e ossos, sendo eliminado muito lentamente. Efeitos envolvendo os sistemas imunológico, neurológico e reprodutivo são relatados por consequência dessa contaminação, além de outros prejuízos também ligados à saúde, como genotóxicos e carcinogênicos (ATSDR, 2012).

O Hg, em suas diferentes formas, é tóxico para o ser humano e para o meio ambiente. Essas podem ser classificadas em três categorias: mercúrio elementar, metálico; compostos inorgânicos de mercúrio, o cloreto de mercúrio; e, compostos orgânicos de mercúrio, o metilmercúrio. A principal via de exposição ao mercúrio metálico ocorre pela inalação de seus vapores, que frequentemente ocorre em ambientes ocupacionais. A penetração por meio

de ingestão é normalmente associada ao mercúrio inorgânico, e essa exposição pode ocorrer por meio da dieta ou de meios contaminados, como o solo. A população em geral está exposta a todas as formas de Hg, mas a mais comum é o mercúrio orgânico devido à exposição alimentar ao metilmercúrio que pode estar presente em peixes e frutos do mar, por exemplo. Após a ingestão de metilmercúrio, esse poluente tende a se concentrar no fígado, rins e cérebro. O metilmercúrio também é encontrado no sangue do cordão humano, placenta e leite materno, achados que indicam transferência para o bebê em desenvolvimento. Como consequência dessas exposições, são observados efeitos neurológicos e renais em humanos e animais expostos ao vapor de mercúrio elementar, e também naqueles expostos oralmente ao mercúrio inorgânico. Há registros de efeitos neurológicos e de neurodesenvolvimento causados pela exposição a compostos orgânicos de mercúrio.

O Pb está disperso na atmosfera, mas tende a ficar depositado, em maior quantidade, nos solos e águas próximos às fontes de emissão. Entretanto, há uma ciclagem e as partículas podem ser ressuspensas e redepositadas, atingindo novos ambientes. Assim, as liberações passadas e atuais de Pb no ar, como uso de pesticidas contendo esse metal, combustão de carvão e petróleo, e incineração de resíduos resultam no acúmulo de Pb na terra e na água, inclusive dos lençóis freáticos. A exposição ao Pb ocorre de forma contínua durante da vida, e esse metal, por bioacumulação, pode ser retido no corpo durante décadas. Considera-se que, independentemente da via de penetração, os possíveis efeitos dessa contaminação são associados à exposição crônica, afetando todos os sistemas orgânicos (ATSDR, 2020).

Como mencionado, esses metais podem entrar no corpo humano por meio de alimentos, água, ar ou absorção pela pele. As, Cd, Hg e Pb não são metabolizados pelo organismo, podendo se acumular nos tecidos moles ou nos ossos causando efeitos tóxicos. Mesmo pequenas quantidades desses metais têm sido associadas a vários efeitos adversos à saúde (Prasher, 2009). A exposição prolongada a metais, como arsênio, cádmio, mercúrio, chumbo e cobalto pode causar disfunção auditiva, e como, muitas vezes, essa exposição ocorre de forma simultânea, as interações sinérgicas podem potencializar essa ototoxicidade em indivíduos suscetíveis (Castellanos; Fuente, 2016). A perda auditiva induzida por esses ototóxicos é permanente (Rosati; Jamesdaniel, 2020).

Em 2009, Lima, Colon e Souza desenvolveram um estudo transversal com trabalhadores de uma indústria do interior do estado de São Paulo que foram expostos ao mercúrio metálico durante a desmercurização de lâmpadas fluorescentes. O objetivo da pesquisa era investigar se essa exposição causava alterações auditivas periférica e/ou centrais. A população de estudo foi composta por 13 trabalhadores do gênero masculino e com média

de idade de 38,5 anos. O tempo médio de exposição foi seis anos, sendo o menor período de 6 meses e o maior de 17 anos. Inicialmente, foram realizadas a meatoscopia e a avaliação audiológica por meio da audiometria tonal liminar por via aérea (0,25 a 8kHz) e por via óssea (0,5 a 4kHz), caso a primeira estivesse alterada ($>25\text{dB}$), e audiometria vocal com os testes de limiar de recepção de fala (LRF) e índice de reconhecimento de fala (IRF). A pesquisa dos limiares dos reflexos acústicos estapedianos contralaterais foi realizada com o objetivo de identificar possíveis lesões cocleares, anteriores às percebidas na audiometria tonal. As autoras consideraram que havia recrutamento quando a diferença entre os limiares audiométricos e os limiares do reflexo estapediano era menor que 60 dB, dado sugestivo de lesão coclear. O reflexo estapediano com limiares superiores a 90 dBNS foi considerado elevado e ausente quando não observaram resposta em alguma frequência, com exceção de 4kHz. Nove trabalhadores também realizaram dois testes de processamento auditivo central: teste dicóticos de dígitos e o teste de padrão de frequência (PPS - *Pitch Pattern Sequence*). Ao final, constataram que seis indivíduos (46%) tinham perda auditiva neurossensorial e sete (54%) com alteração no reflexo estapediano. Dos nove trabalhadores que realizaram avaliação simplificada de PAC para o presente estudo, três (33,5%) apresentaram resultados alterados em ambos os testes aplicados. Assim, as pesquisadoras concluíram que a exposição ao mercúrio metálico pode causar tanto alterações audiológicas periféricas quanto centrais.

Shargorodsky e colaboradores (2011) avaliaram as associações entre chumbo e mercúrio no sangue, e cádmio e arsênio na urina, com perda auditiva. Os autores classificaram como perda auditiva em baixa frequência (0,5, 1 e 2 kHz) quando observado um limiar audiométrico maior que 15 dB em qualquer orelha, e como perda auditiva em alta frequência (3, 4, 6 e 8 kHz) o limiar superior a 15 dB em cada orelha. Assim, para análise, as perdas poderiam ser uni ou bilaterais. A amostra desse estudo foi composta por adolescentes, com idade entre 12 a 19 anos, entre os anos de 2005 e 2008, que participaram do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES). Esse programa de pesquisa conduzido pelo *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) e *National Center for Health Statistics* (NCHS) é uma série contínua de pesquisas transversais destinadas a obter informações de uma amostra representativa da população civil não institucionalizada dos Estados Unidos da América (EUA). Os dados foram coletados por meio de entrevistas domiciliares para obter informações sobre fatores de risco para a saúde, incluindo comportamentos, ambiente pessoal e estilo de vida. Além disso, anamneses e exames físicos eram realizados em um centro de exame móvel com os equipamentos necessários. Foram analisadas 2.535 amostras sanguíneas para chumbo e mercúrio, 878 amostras de urina para cádmio e 875 para arsênio. Os níveis de

chumbo no sangue foram significativamente maiores em homens (1,08 µg/dL), indivíduos de raça negra não hispânica (1,08 µg/dL) e etnia hispânica (1,02 µg/dL), e em indivíduos de famílias que vivem abaixo do nível nacional de pobreza (1,12 µg/dL). Os níveis de cádmio na urina foram mais altos em mulheres (0,10 µg/g) e indivíduos hispânicos (0,11 µg/g). Já os níveis de mercúrio no sangue aumentaram com a idade (0,85 µg/L para a faixa de 18-19 anos). Um nível de chumbo no sangue maior ou igual a 2 µg/dL comparado com menos de 1 µg/dL foi associado a maiores chances de perda auditiva de alta frequência (OR: 2,22; IC: 95%, 1,39-3,56). Indivíduos no quartil mais alto de níveis de cádmio na urina (0,15 µg/g) tiveram chances significativamente maiores de perda auditiva em baixa frequência do que aqueles no quartil mais baixo (OR: 3,08; IC: 95%, 1,02-9,25). Não houve associação global entre quartis de mercúrio no sangue ou níveis de arsênico urinário e perda auditiva. Os autores concluíram que níveis de chumbo no sangue bem abaixo do valor de referência recomendado nessa época (10 µg/dL) estavam associados a chances substancialmente aumentadas de perda auditiva em alta frequência.

Em 2012, Choi e colaboradores investigaram a associação entre a exposição ambiental ao cádmio e chumbo no sangue, e perda auditiva na população geral dos EUA. Para análise estatística houve o controle de algumas variáveis consideradas potenciais confundidoras, como a exposição ao ruído e outros fatores importantes que contribuem com o desencadeamento da perda auditiva. Foram analisadas as médias dos limiares auditivos nas frequências de 0,5, 1, 2 e 4 kHz de 3.698 adultos norte-americanos com idades entre 20 e 69 anos, e que foram selecionados aleatoriamente com base na NHANES (1999 - 2004). Para caracterizar a presença de perda auditiva a média dos limiares auditivos deveria ser maior que 25 dB para cada orelha analisada individualmente. Depois de ajustar os fatores sociodemográficos e clínicos de risco, e exposição a fatores ocupacionais e não ocupacionais, os quintis mais altos (Cd: 0,8 – 8,50 µg/L, e Pb: 2,80 – 54,00 µg/dL) comparados aos mais baixos (Cd: 0,1 – 0,20 µg/L, e Pb: 0,20 – 0,80 µg/dL) de cádmio e chumbo foram associados a 13,8% e 18,6% no aumento na média dos limiares auditivos tonais, respectivamente. Os autores concluíram que a exposição de baixo nível a cádmio e chumbo encontrada na população geral dos Estados Unidos pode ser um importante fator de risco para perda auditiva.

O *Korean National Health and Nutrition Examination Survey* (KNHANES) coletou informações, como estado de saúde e nutricional, de uma amostra significativa da população coreana em geral com o objetivo de monitorar a prevalência de fatores de risco de algumas doenças crônicas, como hipertensão arterial e diabetes mellitus. Esse estudo incluía

informações sobre a presença e ausência de Otite Média Crônica (OMC), diagnosticada por residentes em otorrinolaringologia, a fim de verificar a prevalência e seus fatores de risco na população adulta. Park e colaboradores (2015) desenvolveram uma pesquisa que utilizou os dados da quinta KNHANES, realizada entre de 2010 a 2012, que tinha como objetivo investigar os fatores de risco de OMC na Coreia por meio da análise de dados coletados por entrevistas e exames médicos, audiometria tonal liminar e exames de sangue que incluíam níveis de metais pesados, dentre eles chumbo, mercúrio, cádmio e zinco. Após análise de critérios de elegibilidade, excluídos os participantes com menos de 20 anos e/ou que tivessem câncer, foram selecionados os dados da avaliação de 16.063 pacientes, que tinham idade média de $50,2 \pm 16,3$ anos (de 20 a 97 anos). Entretanto, os exames de sangue que incluíam a análise de metais pesados não foram realizados em toda a população do estudo. Foram 5.420 amostras com concentrações detectáveis de chumbo, mercúrio e cádmio e 1.790 com zinco no sangue. O diagnóstico de otite média crônica foi dado por residentes treinados do Departamento de Otorrinolaringologia por meio de questionários sistematizados da área e achados da otoscopia, como: perfuração de membrana timpânica (MT) e/ou colesteatoma, incluindo colesteatoma congênito, e retração da MT e/ou otite média com efusão, incluindo pacientes com inserção de tubo de ventilação. A prevalência de OMC foi analisada em seis diferentes faixas etárias, cada uma abrangendo um período de 10 anos, e com diferenças entre os sexos, masculino e feminino, e orelhas, direita e esquerda. Os pesquisadores utilizaram análises de regressão logística multivariada para identificar os fatores de risco para a OMC. Por fim, concluíram que a prevalência ponderada de OMC foi de 3,8% em indivíduos maiores de 20 anos na Coreia, tende a aumentar com a idade além de ampliar os limiares auditivos. Ademais, seu desenvolvimento pode estar associado a vários fatores, inclusive ambientais, como maior exposição a metais como chumbo (MP = $2,659 \mu\text{g/dL}$; $p = 0,0163$) e cádmio (MP = $1,385 \mu\text{g/L}$; $p < 0,0001$).

Castellanos e Fuente realizaram uma revisão de literatura em 2016, com o objetivo de verificar as evidências científicas sobre os efeitos da exposição a metais pesados com e sem co-exposição ao ruído no sistema auditivo humano. O levantamento de bibliografia foi realizado nas bases de dados MEDLINE e PubMed em fevereiro de 2016, e buscou estudos que investigavam a exposição ocupacional e não ocupacional a metais pesados, e tinham associação com testes auditivos, como audiometria de tom puro, Emissões Otoacústicas Produto de Distorção (EOAPD), Emissões Otoacústicas por Estímulo Transiente (EOAT) e Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE). Após análises, 49 artigos foram incluídos nesta revisão por apresentarem os critérios de inclusão do estudo. Ao final da

análise, os autores relataram que o manganês não induz disfunção auditiva e que os resultados de outros metais como arsênico, chumbo e mercúrio, e suas possíveis interações com o ruído foram contraditórias, pois alguns estudos mostraram correlação significativa, outros não. Entretanto, todos os estudos participantes desta revisão apontaram que a exposição ao cádmio e misturas de metais pesados apresentam efeitos ototóxicos. Por fim, concluíram que são necessários mais estudos em humanos que investiguem os efeitos auditivos adversos da exposição a metais pesados de forma a levar evidências científicas a fonoaudiólogos e outros profissionais de saúde auditiva.

Em 2017, Choi e Park utilizaram os dados do mesmo período de 2010 a 2012 do KNHANE, porém, investigaram a associação entre as exposições ambientais ao chumbo, mercúrio e cádmio, e o risco de perda auditiva em adultos e adolescentes. Foram controlados os potenciais fatores de confundimento, incluindo exposições a ruído e fatores clínicos. Assim, analisaram os dados transversais de 5.187 adultos e 853 adolescentes. Calcularam a média de tons puros dos limiares de audição nas frequências de fala (0,5, 1, 2 e 4kHz) e em frequências altas (3, 4 e 6 kHz), e a perda auditiva foi considerada presente, em qualquer orelha, quando os limiares eram superiores a 25 dB em adultos e a 15 dB em adolescentes. Nos resultados, os pesquisadores observaram que aproximadamente 5,7% e 12,7% dos adolescentes ($15,6 \pm 0,1$ anos de idade) e 22,6% e 41,2% dos adultos ($45,5 \pm 0,3$ anos de idade) tinham perda auditiva nas frequências de fala e em altas frequências, respectivamente. Não foram encontradas associações significantes nos casos de perda auditiva nas frequências de fala, consideradas nesse estudo. Em adultos, os quartis mais altos de exposição (vs. mais baixos) a chumbo ($Q4 = 2,823 - 26,507 \mu\text{g/dL}$) e cádmio ($Q4 = 1,471 - 6,422 \mu\text{g/L}$) no sangue foram associados a quase 2 vezes (OR: 1,7; IC: 95%, 1,25-2,31) para chumbo e 1,5 vezes (OR: 1,47; IC: 95%, 1,05-2,05) para cádmio mais chance de perda auditiva de alta frequência. Enquanto nos adolescentes, o quartil mais alto (vs. mais baixo) de cádmio ($Q4 = 0,496 - 2,067 \mu\text{g/L}$) no sangue teve uma chance 3 vezes maior (OR: 3,03; IC: 95%, 1,44-6,40) para perda auditiva de alta frequência, não tendo sido observada associação para o chumbo. Nenhuma associação significativa também foi verificada entre o mercúrio no sangue e a perda auditiva em adultos ou adolescentes. Assim, concluíram que a exposição ao chumbo ($p < 0,001$) e cádmio ($p = 0,007$) em adultos e a exposição ao cádmio ($p = 0,003$) em adolescentes pode ser um fator importante no risco de desenvolver perda auditiva (Choi; Park, 2017).

Em Bangladesh, Li e colaboradores desenvolveram um estudo, publicado em 2017, com o objetivo de investigar a correlação entre a exposição por ingestão de As com perda auditiva em pessoas de 12 a 29 anos, e também em camundongos. Na primeira parte da

pesquisa, com humanos, foram comparados os níveis de audição de jovens com idades entre 12 e 29 anos, separados em dois grupos com médias similares de idade: grupo controle (n=29) que ingeria água da torneira e o grupo exposição (n=48) que consumia água de poços contaminados com As. A água ingerida pelo primeiro grupo tinha uma média de $0,6 \pm 0,7 \mu\text{g/L}$ de As. O segundo grupo consumia água de quatro poços, com as seguintes concentrações desse metal: 20,6, 53,8, 221,0 e 22,2 $\mu\text{g/L}$. A audição desses indivíduos foi avaliada por meio do PEATE e, posteriormente, calculados os limiares auditivos médios dos participantes nas frequências 1k, 4k, 8k e 12kHz. As concentrações de As nas unhas dos pés, cabelo e urina no grupo exposição foram significativamente maiores do que no grupo controle ($p < 0,0001$). Observou-se que, comparado ao grupo controle, o grupo de exposição apresentava quase oito vezes mais chance de apresentar perda auditiva na frequência de 4kHz (OR: 7,60; IC 95%; 1,56-57,88), cinco vezes em 8 kHz (OR: 5,00; IC 95%; 1,48- 18,90) e quase nove vezes mais chance de apresentar déficit na frequência de 12 kHz (OR:8,72; IC 95%; 2,09- 47,77). Após esses achados do estudo epidemiológico, os pesquisadores realizaram um estudo experimental para identificar a perda auditiva em camundongos expostos ao As, por dois meses, pelo consumo de água contaminada com o metal (22,5 mg/L). Inicialmente, a audição desses animais foi verificada, também por meio do PEATE; o grupo exposição e o grupo controle apresentaram resultados similares. Entretanto, após a exposição ao As, os níveis de audição no grupo exposto foram significativamente piores do que os do grupo controle nas frequências de 4 kHz ($p=0,0216$), 12 kHz ($p=0,0167$), 20 kHz ($p=0,0055$) e 32 kHz ($p= 0,0250$). Foi detectada uma concentração média de 0,3 $\mu\text{g/g}$ de As na orelha interna (OI) dos camundongos do grupo de exposição (n=7) e esse valor foi significativamente maior que no grupo controle (n=8) ($p < 0,0001$). No experimento ex vivo, realizado fora do organismo, a exposição da OI a 0,3 $\mu\text{g/mL}$ de As entre 48 e 72 horas, a fim de esclarecer a etiologia da perda auditiva por essa exposição, diminuiu significativamente o número de neurofilamentos de cadeia pesada dos axônios dos neurônios do glânglio espiral, mas não a quantidade de células ciliadas da cóclea. Assim, os autores concluíram que a exposição por meio da ingestão de As causa perda auditiva tanto em jovens quanto em camundongos.

Kang e colaboradores (2018) analisaram os dados de 2010 a 2013 para os metais, chumbo e cádmio em associação com perda auditiva em 6.409 coreanos, sendo 3.185 homens e 3.224 mulheres, com idade entre 20 e 87 anos, incluídos na quinta e na sexta KNHANES. Para classificação da deficiência auditiva houve a categorização em dois tipos, deficiência auditiva de baixa e alta frequência, por meio das médias dos limiares tonais da audiometria. Deficiência auditiva de baixa frequência foi estabelecida a partir da média dos limiares

auditivos de ambas as orelhas nas frequências de 0,5, 1 e 2 kHz superior a 25 dB. Do mesmo modo, a deficiência auditiva de alta frequência também foi definida pela média binaural das frequências de 3, 4 e 6 kHz excedendo 25 dB. Os níveis sanguíneos de metais (chumbo e cádmio) foram classificados em quartis. Como resultado, os autores observaram que entre os homens, a prevalência de deficiência auditiva de baixa e alta frequência foi de 13,9% e 46,7%, respectivamente, superior à prevalência entre as mulheres (11,8% e 27,0%, respectivamente). Em relação ao chumbo, o OR na verificação das médias de altas frequências entre os quartis, grupo de maior concentração sanguínea (homens: $4,22 \pm 0,08$ $\mu\text{g/dL}$, mulheres: $3,03 \pm 0,03$ $\mu\text{g/dL}$) versus o grupo de menor (homens: $1,56 \pm 0,01$ $\mu\text{g/dL}$, mulheres: $1,12 \pm 0,01$ $\mu\text{g/dL}$) foi significativo em ambos os sexos: homens (OR = 1,629, IC 95% = 1,161–2,287) e mulheres (OR = 1,502, IC 95% = 1,027–2,196), após ajuste para exposição a ruído (ruído ocupacional elevado ou de arma de fogo) e também nos demais realizados. Nenhuma correlação foi encontrada entre os níveis de chumbo no sangue ($1,56 - 4,22$ $\mu\text{g/dL}$ nos homens e $1,12 - 3,03$ $\mu\text{g/dL}$ nas mulheres) e deficiência auditiva de baixa frequência, ou entre os níveis de cádmio no sangue ($0,47 - 1,88$ $\mu\text{g/L}$ nos homens e $0,57 - 2,17$ $\mu\text{g/L}$ nas mulheres) e deficiência auditiva de baixa ou alta frequência, em ambos os sexos. Assim, concluíram que a exposição ao chumbo, mesmo em baixo nível, pode ser considerada um fator de risco para perda auditiva nas frequências altas (Kang *et al.*, 2018).

Em 2018, Al-Batanony e colaboradores pesquisaram, por meio de um estudo transversal, as consequências da exposição ocupacional ao Hg para a saúde. Participaram dessa pesquisa 138 trabalhadores de uma fábrica de lâmpadas fluorescentes, localizada na Zona Industrial de Quisna (Egito), e 151 pessoas que não tiveram exposição ocupacional ao Hg (grupo de comparação). A avaliação foi composta por uma bateria de testes neurocomportamentais, espirometria e audiometria tonal (via aérea); a matriz biológica utilizada para verificar a exposição desse metal foi a urina. Os autores relataram que a prevalência de perda auditiva e as concentrações de Hg urinário foram significativamente maiores no grupo exposto do que no grupo de comparação. Dentre os expostos, aqueles com perda auditiva (19,6%; n=27) tinham maiores concentrações de Hg ($51,4 \pm 19,5$ vs $42,3 \pm 16,6$ $\mu\text{g/g}$; $p = 0,03$), além de sintomas que incluíram tremores, labilidade emocional, alterações de memória, alterações neuromusculares e déficits de desempenho em testes de função cognitiva. Também evidenciaram que o desempenho dos participantes nos testes neurocomportamentais e nos parâmetros espirométricos piorava com o aumento do tempo de serviço na empresa e, conseqüentemente, das concentrações de Hg. Concluíram que Sistema Nervoso Central é o alvo mais sensível para partículas de mercúrio elementar, trazendo manifestações respiratórias

e auditivas na exposição ocupacional. Por fim, sugerem que programas preventivos eficazes devem ser criados nas da indústria de lâmpadas fluorescentes.

Um estudo caso-controle (Wang *et al.*, 2020), desenvolvido com uma população de 1.008 pares de participantes adultos chineses, pesquisou a relação entre exposição ambiental aos metais chumbo e cádmio e perda auditiva. No grupo de casos, os participantes apresentavam perda auditiva enquanto no grupo controle os integrantes apresentavam audição dentro dos critérios de normalidade. Os pesquisadores aplicaram um questionário, validado em um estudo piloto, para coletar informações sobre dados demográficos, doenças crônicas, estilo de vida e ruído ambiental (trabalho e lazer). Foram pesquisados os limiares auditivos nas frequências de 0,5, 1, 2 e 4 kHz em cada orelha. O grupo com perda auditiva (caso) tinha média dessas frequências superior a 25 dB em qualquer orelha. A análise das concentrações de chumbo e cádmio foi realizada por meio de amostras de sangue dos participantes. Devido ao desenho pareado caso e controle, a distribuição por sexo, faixa etária e cidades de residência não apresentaram diferença entre o grupo caso e o grupo controle. Encontraram uma associação estatisticamente significativa entre os quartis da exposição atual ao cádmio ambiental e a presença de perda auditiva; razão de chances ajustada foi elevada no segundo quartil da concentração de cádmio (OR: 1,932, IC 95%: 1,356–2,751), terceiro quartil (OR: 2,036, IC 95%: 1,423–2,914) e último quartil (OR: 1,495, IC 95%: 1,048–2,133), com $p < 0,001$, independente de fatores de risco conhecidos, e ajustando a exposição ocupacional a ruído. No entanto, não foi encontrada associação significativa entre a exposição ambiental ao chumbo (1,50 – 16,50 $\mu\text{g/dL}$) e a perda auditiva em adultos. Os autores sugerem, assim como outros pesquisadores, que o componente coclear da audição é mais vulnerável à toxicidade do cádmio do que outras partes do sistema auditivo (Ozcaglar *et al.*, 2001).

Em 2020, Rosati e Jamesdaniel trouxeram uma visão geral dos poluentes mais comuns que podem causar perda auditiva, sendo essa a terceira condição física crônica mais comum entre adultos norte-americanos, atrás somente da hipertensão e da artrite. Os autores observaram que metais, como chumbo, cádmio, cobalto, arsênico e mercúrio são considerados potenciais causadores de disfunção auditiva. A exposição ao cádmio e ao chumbo, em especial, danifica as células ciliadas internas da cóclea e induz estresse oxidativo em vários outros órgãos. Os autores ainda ressaltam que a perda auditiva causada por substâncias químicas, atinge as células sensoriais receptoras na orelha interna e estas, uma vez lesionadas, não podem ser regeneradas, ocasionando a perda auditiva permanente. E que, por haver um número muito reduzido, mais estudos sobre os potenciais efeitos sinérgicos da exposição

combinada a agentes ototraumáticos, que é o tipo mais comum de exposição, deveriam ser realizados.

Shokoohi e colaboradores (2021) realizaram um estudo, entre 2018 e 2019, com o objetivo de investigar a correlação entre os limiares auditivos e os níveis de arsênio em amostras de água potável. Foram considerados como critério de exclusão: apresentar alguma doença no momento da pesquisa; uso frequente de fones de ouvido; histórico de doenças do ouvido ou de infecção em algum deles; exposição ocupacional a ruído e arsênio; histórico de traumatismo craniano ou envenenamento por alguma substância; e, residir há menos de cinco anos na área estudada. A seleção dos dois grupos ocorreu de acordo com a concentração de arsênio em amostras de água potável. Assim, seis povoados da província de Hamadan, no Irã, foram selecionados: três povoados, com concentrações de arsênio acima do limite permitido (10 µg/L), como grupo exposto (A, B e C), e três com concentrações de arsênio abaixo desse limite como grupo de referência (D, E e F). 240 pessoas saudáveis, com idade entre 10 e 49 anos, foram divididas por área, tendo 40 participantes: 20 pessoas de 10 a 29 anos (10 mulheres e 10 homens) e 20 pessoas de 30 a 49 anos (10 mulheres e 10 homens). Dados como idade, sexo, altura, peso, hábito de consumir álcool e tabagismo de cada participante foram obtidos por meio de questionários autoaplicáveis. Para a avaliação auditiva, realizou-se inicialmente a otoscopia e timpanometria para garantir que ambas as orelhas estivessem sem infecções ou possíveis obstruções. Os participantes sem alterações nesses exames realizaram Audiometria Tonal Limiar com tom puro, que verificou as frequências 0,25, 0,5, 1, 2, 4 e 8 kHz por orelha. Considerou-se perda auditiva quando a média de todas as frequências pesquisadas foi maior do que 25 dB em pelo menos uma orelha. As regiões em que o grupo de referência (região D, E, F) residia apresentaram 0,179 µg/L de arsênio na água potável; para o grupo de exposição, a água potável estava contaminada com níveis de arsênio de 200 (região A), 76,6 (região B) e 74,5 µg/L (região C). A média de idade dos participantes foi de 29,5 ($\pm$ 11,52) anos, não havendo diferença entre os dois grupos ($p = 0,947$). Também não houve diferença estatística entre os grupos quanto ao índice de massa corporal ($p = 0,701$). A proporção de fumantes nos grupos foi semelhante, sendo 13,3% no exposto e 14,2% no grupo referência. Por meio da regressão binária univariada, os pesquisadores evidenciaram que o risco de perda auditiva nos participantes mais velhos era maior em comparação com os participantes mais jovens (4 kHz (OR = 1,09; IC 95%: 1,04, 1,13) e 8 kHz (OR = 1,12; IC 95%: 1,06, 1,18)), e que o hábito de fumar teve associação significativa com o risco de perda auditiva em 4 kHz (OR = 3,48; IC 95%: 1,47, 8,22, $p = 0,004$) e 8 kHz (OR = 3,01; IC 95%: 1,14, 7,95, $p = 0,026$); dados que corroboram com a literatura. Os resultados da análise de

regressão univariada (OR de 1,84, IC 95% (0,91, 3,71) e multivariada (OR de 2,03, IC 95% (0,96, 4,31) também mostraram que os participantes com maiores níveis de exposição ao arsênio na água potável tiveram quase o dobro de chances de desenvolver perda auditiva em comparação com o grupo de referência. Entretanto, nenhuma correlação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) foi observada entre exposição ao arsênio e perda auditiva no modelo de regressão logística em comparação com o grupo de referência. Os autores finalizaram o artigo sugerindo que mais investigações devem ser realizadas, incluindo estudos de coorte por ter um maior número de participantes, com o objetivo de encontrar uma associação entre exposição ao arsênio e perda auditiva na população em geral.

2.3.1 Exposição a metais na infância

Em levantamento do tema na literatura científica, é possível observar a escassez de estudos que correlacionem a exposição a metais e os efeitos no desenvolvimento auditivo de crianças.

Alvarenga e colaboradores (2014) realizaram uma pesquisa na cidade de Bauru (SP) após um acidente ecológico causado por uma fábrica de baterias, que contaminou com chumbo o solo e rios da região em 2002. As autoras tinham o objetivo de verificar a ocorrência de perda auditiva neurossensorial em crianças com baixo nível de exposição cumulativa ao chumbo. A população do estudo foi composta por 156 crianças que apresentavam chumbo detectável no sangue, sendo 94 do sexo masculino e 62 do sexo feminino, e com faixa etária entre 18 meses a 14 anos e 5 meses ($MA = 6a8m \pm 3 a2m$), que passavam por monitoramento da plumbemia de forma contínua devido ao acidente ocorrido na região onde moravam. Todas realizaram de duas a quatro coletas. As crianças foram submetidas à triagem auditiva por meio da pesquisa de presença de resposta nas intensidades de 40 e 20 dBNA, nas frequências de 0,5, 1, 2 e 4 kHz na audiometria tonal. Caso não apresentassem resposta em 20 dB, seria realizada a pesquisa do limiar auditivo. As menores de 2 anos e meio foram submetidas à pesquisa das EOAT, na faixa de frequência de 1 a 5 kHz, pois é um exame objetivo que avalia a funcionalidade coclear. Foi realizada audiometria tonal em 125 crianças (80%), e todas tiveram resposta em 20 dBNA nas frequências pesquisadas, em ambas as orelhas. O mesmo aconteceu com as EOAT que estavam presentes em 31 crianças (20%), restante da população do estudo. Devido ao fato de efeito cumulativo do Pb no sistema auditivo não ser conhecido, os pesquisadores decidiram calcular o valor de plumbemia estimada na data da avaliação audiológica, pois houve uma diferença de $15,1 \pm 9,6$

meses entre a coleta de sangue e essa avaliação. Para isso, foi considerada como referência a data em que foi realizada a primeira coleta de sangue na população. O nível de chumbo acumulado, obtido por meio do cálculo do índice de exposição por longo tempo ao metal, nas quatro coletas realizadas teve os seguintes valores médios: $16,9 \pm 8,6$ $\mu\text{g/dL}$ (faixa entre 10-90 $\mu\text{g/dL}$); $14,6 \pm 8,2$ $\mu\text{g/dL}$ (faixa entre 4,9-81,6 $\mu\text{g/dL}$); $9,1 \pm 6,8$ $\mu\text{g/dL}$ (faixa entre 0-68,2 $\mu\text{g/dL}$); $8,0 \pm 4,5$ $\mu\text{g/dL}$ (faixa entre 0- 27,1 $\mu\text{g/dL}$). Observou-se uma diminuição no nível de chumbo no sangue. Nas últimas duas coletas, o valor médio se encontrava abaixo de 10 $\mu\text{g/dL}$, valor tido na época como limite para definição da intervenção. Assim, não foi encontrada perda auditiva neurossensorial, tampouco lesão de células ciliadas externas na cóclea, mesmo que subclínicas, em crianças com histórico de exposição cumulativa ao chumbo acima de 5 $\mu\text{g/dL}$.

Em 2015, Pawlas e colaboradores desenvolveram um estudo que buscava trazer a compreensão da influência das interações gene-ambiente para a toxicidade do chumbo e o comprometimento da audição em crianças polonesas com baixa exposição desse metal. Em seu referencial teórico, os autores informaram que as diferenças genéticas dos indivíduos podem explicar suas variações quanto à suscetibilidade. Nessa pesquisa, 483 crianças (4 a 13 anos) participantes de duas coortes (1996-2001: 208, e 2008-2010: 275), mas residentes da mesma região, tiveram seus dados sobre audição, concentração de chumbo no sangue e variação genética analisados. Para esse último aspecto, dois genes receptores foram observados: o do ácido aminolevulínico desidratase (ALAD), que é considerada a principal proteína de ligação ao Pb no sangue e nos tecidos; e o da vitamina D (VDR), que modifica a toxicocinética desse mesmo metal. Foi escolhida uma bateria com diferentes testes para avaliar o sistema auditivo de forma integral. Realizou-se timpanometria, pesquisa de reflexos acústicos nas frequências 0,5, 1, 2 e 4 kHz, Audiometria Tonal Liminar (ATL), Emissões Otoacústicas por estímulo Transiente (EOAT) e Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico (PEATE); todos bilateralmente. Os resultados encontrados para as duas orelhas foram semelhantes; por isso os autores optaram por usar os resultados de apenas uma orelha, a direita. Para análise foram considerados apenas os últimos três testes auditivos; a saber: a média das frequências 0,5, 1, 2, 4, 6 e 8 kHz na ATL, a latência da onda V no PEATE e, a amplitude de resposta da banda de frequência 3 kHz nas EOAT, além do resultado do exame, que era considerado “normal” quando a relação sinal-ruído fosse ≥ 3 dB em 50% ou mais das bandas avaliadas (1, 2, 3, 4 e 5 kHz). Os pesquisadores encontraram a mediana da concentração de Pb igual a 55 (intervalo 21-470) e 36 (intervalo 9-221) g/L, respectivamente, nos duas coortes, e 45g/L quando mescladas. Não foi encontrada correlação significativa entre

resultados dos testes auditivos e as concentrações de Pb nas crianças que apresentaram essas inferiores a 100g/L (n=396). 60% das crianças neste estudo tinham concentração de Pb igual ou menor que 50g/L, concentração máxima considerada segura naquele momento (CDC, 2012), e 15 % foi maior que 100g/L. Concentrações mais altas de Pb foram significativamente associadas a resultados alterados na ATL ($\rho = 0,12$; $p < 0,01$), PEATE ($\rho = 0,18$; $p < 0,001$) e EOAT ($\rho = -0,24$; $p < 0,001$). VDR modificou significativamente os efeitos induzidos pelo Pb na ATL. Nenhuma interação significativa foi encontrada para ALAD. Assim, os autores concluíram que a exposição ao Pb prejudica as funções auditivas no trajeto desde a cóclea até o tronco encefálico em baixo nível, e polimorfismos em VDR modificam significativamente esses efeitos.

Em 2018, Liu e colaboradores avaliaram a associação da exposição a cádmio (Cd) e chumbo (Pb) e a capacidade auditiva pediátrica. Os autores enfatizaram que essa exposição química ambiental pode causar neurotoxicidade e tem sido associada à perda auditiva na população geral, mas que esses dados são limitados quanto à exposição precoce ao Cd e Pb, especialmente em crianças. Amostras de sangue, para verificar as concentrações de Pb e de urina, para Cd, foram coletadas de 234 crianças, com idade entre 3 a 7 anos de idade. Destas, 146 crianças eram da cidade de Guiyu, área de reciclagem de lixo eletrônico, e foram consideradas como grupo exposto; as 88 crianças restantes eram da cidade de Shantou, a cerca de 31,6 km a leste de Guiyu, no sul da China, classificado como grupo referência. Foram pesquisados os limiares auditivos de via aérea com tom puro nas frequências de 0,25, 0,5, 1, 2, 4 e 8kHz em ambas as orelhas, e caracterizada a perda auditiva quando a média dos limiares auditivos era maior ou igual a 25dB em qualquer orelha ou em ambas. Um questionário sobre estilo de vida e o ambiente residencial foi aplicado aos pais ou responsáveis das crianças participantes do estudo. Aquelas com otite média ou outras questões relacionadas à audição, como história familiar de perda auditiva, e doenças crônicas como asma, ou tosse aguda ou resfriado foram excluídas. O questionário abordou fatores que poderiam influenciar a audição, incluindo questões relacionadas à residência, atividade física, hábitos alimentares, nutrição, hábitos comportamentais, se a ocupação dos pais estava relacionada ao processamento de lixo eletrônico, presença de tabagismo entre os membros da família, escolaridade e renda. Após as análises, perceberam que a concentração de Pb sanguíneo superior a 5 $\mu\text{g/dL}$ foi maior no grupo exposto (43,8%) do que no grupo de referência (14,8%) ($p < 0,001$). A concentração mediana de Pb também foi maior no grupo exposto ($4,94 \pm 0,20$ vs $3,85 \pm 1,81 \mu\text{g/dL}$, $p < 0,001$). Quando comparado ao grupo de referência, o exposto apresentou maior prevalência de perda auditiva (28,8% vs 13,6%, $p < 0,001$). Os

limiares auditivos em orelha esquerda, direita e ambas as orelhas estavam maiores no grupo exposto. As análises de regressão logística mostraram uma chance de 1,24 vezes para perda auditiva e exposição ao Pb (IC: 95%, 1,029 - 1,486). Assim, os autores concluíram que a exposição precoce ao Pb pode ser um importante fator de risco para perda auditiva, e que o desenvolvimento do sistema auditivo pode ser afetado em áreas poluídas com lixo eletrônico.

Santra e colaboradores (2019) realizaram uma pesquisa do tipo caso-controle na região leste da Índia que tinha como objetivo investigar a relação entre exposição a Pb, Cd, As e Hg e perda auditiva em crianças que tinham o diagnóstico de perda auditiva não síndrômica. Inicialmente, foi realizado o teste de Emissões Otoacústicas Evocadas (EOA), considerando apenas a resposta geral do teste: “passou”/“falhou”. A ausência de emissões em 50% ou mais das bandas avaliadas (2 kHz, 3 kHz, 4 kHz e 5 kHz) era considerada como falha. Os pacientes que falharam nessa triagem inicial realizaram Emissões Otoacústicas Produto de Distorção (EOAPD) e, os casos de nova falha foram encaminhados para PEATE. Esse teste foi utilizado para confirmar a perda auditiva em crianças menores de 5 anos. Assim, 100 crianças foram divididas em 2 grupos (70 casos de perda auditiva não síndrômica e 30 controles). Em ambos os grupos, o gênero predominante era o masculino (60% dos casos e 62% dos controles). Entre as crianças com diagnóstico de perda auditiva, todas falharam nas EOA; a maioria estava na faixa etária entre dois e quatro anos. Já entre o grupo controle, todas “passaram” nas EOA e a maioria estava na faixa etária entre oito e dez anos. As concentrações de Pb nas amostras de sangue do grupo caso foram significativamente maiores do que no controle (MA: $53,23 \pm 4,42 \mu\text{g/L}$ vs $38,43 \pm 4,65 \mu\text{g/L}$; $p=0,030$). Ao comparar o grupo de crianças com concentração de Pb maior ou igual a $50 \mu\text{g/L}$ e um com menos de $10 \mu\text{g/L}$, os pesquisadores observaram um aumento das chances de perda auditiva em alta frequência (OR = 48,79; IC 95%, 41,95-55,63). Entretanto, as diferenças nos níveis sanguíneos de Cd, Hg e As entre as crianças com perda auditiva e os controles não tiveram diferenças estatisticamente significantes.

Em 2020, Xu e colaboradores analisaram a mesma amostra do seu estudo anterior (LIU *et al.*, 2018) mas agora com o objetivo de verificar a associação entre a exposição a chumbo e cádmio e a perda auditiva causada por modificações epigenéticas. Os autores destacaram que a exposição a poluentes ambientais pode interferir na manutenção dos padrões e níveis de metilação do DNA, o que pode causar doença e afetar o processo de desenvolvimento. Assim, houve a tentativa de uma avaliação com o objetivo de verificar a associação entre a exposição a metais com perda auditiva em populações suscetíveis, e identificar marcas epigenéticas. Isso justificaria possíveis alterações no desenvolvimento

auditivo causados por agentes tóxicos ambientais. Com esse objetivo, foram analisadas as concentrações de Pb e Cd, metilações de Rb1, CASP8 e MeCP2 no DNA sanguíneo e audição de 116 pré-escolares de 3 a 7 anos separados em dois grupos, de acordo com a proximidade de suas residências com local de reciclagem de lixo eletrônico; expostos morando na cidade onde há o descarte, e grupo referência em uma cidade a 30 km de distância. Foram realizadas pesquisas dos limiares auditivos em ambas as orelhas nas frequências de 0,25, 0,5, 1, 2, 4 e 8 kHz. Para análise, foi considerada a média dos limiares auditivos de via aérea em 0,5, 1, 2 e 4 kHz, e caracterizada como perda auditiva quando maior ou igual a 25 dB em cada orelha. Após a verificação dos dados, observou-se uma mediana maior da concentração de Pb no sangue das crianças expostas do que naquelas de referência ($5,29 \pm 0,29$ vs. $3,63 \pm 0,24$ µg/dL). Além disso, os limiares auditivos à esquerda ($p= 0,030$), à direita ($p<0,001$) e em ambas as orelhas ($p= 0,001$) foram significativamente aumentados nas crianças do grupo exposto, e a incidência de perda auditiva também foi maior do que no grupo de referência (50% vs 20,8%). Esses resultados indicam que crianças que vivem nessa área são mais vulneráveis a maior exposição a Pb e, também, ao risco de perda auditiva. As análises logísticas mostraram uma chance de 1,46 vezes para perda auditiva em orelha esquerda associada ao Pb (IC: 95%: 1,12- 1,91) e de 1,40 vezes para perda auditiva em ambas as orelhas e Pb (IC: 95%: 1,06-1,84). Além disso, no maior quartil do grupo de expostos observou-se quase 3 vezes mais chance de perda auditiva associada ao Pb, independente da orelha (OR: 2,765; 95% CI: 1,795-15,237). Assim, os autores concluíram que há um provável mecanismo tóxico da exposição a metais pesados causando perda auditiva na primeira infância. E que o Pb pode ser um potencial neurotóxico que induz alterações epigenéticas em promotores de genes específicos resultando em perda auditiva em crianças.

Magalhães (2021) realizou um estudo que avaliou a exposição a Pb, Hg, As e Cd, e o as amplitudes em 4kHz e resposta geral das EOAT, por orelha, em RN do projeto piloto do PIPA UFRJ. A população desse estudo foi composta por 110 bebês, nascidos na cidade do Rio de Janeiro-RJ, que realizaram essa triagem e tiveram as concentrações de metais verificadas no sangue do cordão umbilical. 17,3 % dos RNA apresentaram ao menos um IRDA, e 78,2% “passou” na triagem, ou seja, apresentaram amplitude de resposta ≥ 3 dB em 1 e 1,5 kHz e ≥ 6 dB em 2, 3, 4 kHz e na resposta geral, em pelo menos 3 dessas 5 frequências testadas. A autora considerou 2 grupos, sendo o “exposto” composto por RN que apresentaram concentrações iguais ou acima da mediana para cada metal estudado, e o “não-exposto” com aqueles que não apresentaram detecção do metal investigado. Os resultados do exame foram categorizados em “passa”, se maior ou igual a 6dB, e “falha”, se inferior a 6dB

na frequência de 4kHz e na amplitude de resposta geral, em ambas as orelhas. Observou-se que os RN com exposição ao Pb acima da mediana ($>3,66\mu\text{g/dL}$) apresentaram mais falhas nos resultados da EOAT tanto em 4kHz quanto na resposta geral, sendo de forma mais significativa na orelha esquerda ($p = 0,03$). A correlação de Spearman evidenciou uma tendência de relação negativa e fraca entre a amplitude de respostas na frequência de 4kHz da OD e as concentrações de Pb ($\rho = -0,163$; $p = 0,089$). Não foram observadas associações significativas entre os níveis de concentrações de As, Cd e Hg sangue no cordão umbilical e os resultados da EOAT. A autora finaliza a dissertação sugerindo que a exposição pré-natal ao Pb pode estar associada a alterações na função coclear dos RN.

2.4 DELIMITAÇÃO DO TEMA E DEFINIÇÃO DO PROBLEMA

Muitos casos de alterações auditivas não têm uma origem definida (WHO, 2019). Estudos confirmam a exposição a metais já no nascimento (Santos *et al.*, 2007; Figueiredo *et al.*, 2020; Magalhães, 2021). A literatura referente a exposição a metais na infância e desfechos audiológicos nessa população é escassa. A hipótese elencada ao presente estudo foi a de que a exposição intrauterina a metais (As, Cd, Hg e Pb) pode ter impacto no sistema auditivo periférico de recém-nascidos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a ocorrência de alterações na avaliação auditiva neonatal em relação à exposição pré-natal a metais de interesse à saúde pública.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as condições de nascimento e de saúde auditiva da população;
- Descrever o perfil da Triagem Auditiva Neonatal, realizada por meio das EOAT, na população de estudo;
- Descrever o perfil de exposição a metais (As, Cd, Hg e Pb);
- Investigar a associação entre os resultados do teste auditivo eletroacústico com as concentrações de metais de interesse.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO E BASE POPULACIONAL DO ESTUDO

Este foi um estudo seccional que teve sua base populacional formada por lactentes nascidos na ME/UFRJ durante o período de doze meses, de julho de 2021 a julho de 2022, cujas mães aceitaram participar do Projeto PIPA UFRJ no terceiro trimestre gestacional.

As gestantes foram encaminhadas por unidades básicas de saúde que tinham a ME/UFRJ como referência para o parto e, também, as que realizaram o pré-natal na ME/UFRJ. A captação, momento em que aceitaram participar da pesquisa, ocorreu na sala de espera, emergência e centro obstétrico (CO) da ME/UFRJ e em seminários realizados pelo Projeto Cegonha Carioca (PCC), por meio da leitura e da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram consideradas elegíveis as gestantes com idade igual ou superior a 16 anos e que fossem residentes no município do Rio de Janeiro - RJ.

No processo de captação inicial do Projeto PIPA houve 858 nascimentos. Destes, 13 apresentaram óbito fetal ou neonatal, e outros 14 residiam fora do Rio. Desta forma, essa coorte passou a computar 831 bebês para o seguimento inicial.

4.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Todos os RN que fizeram parte dessa coorte de nascimentos, tendo como critérios de inclusão:

1. ter amostras de sangue do cordão umbilical coletadas e analisadas para exposição de ao menos um dos metais de interesse; e,
2. resultados da TAN disponíveis no ambulatório de Fonoaudiologia da ME/UFRJ.

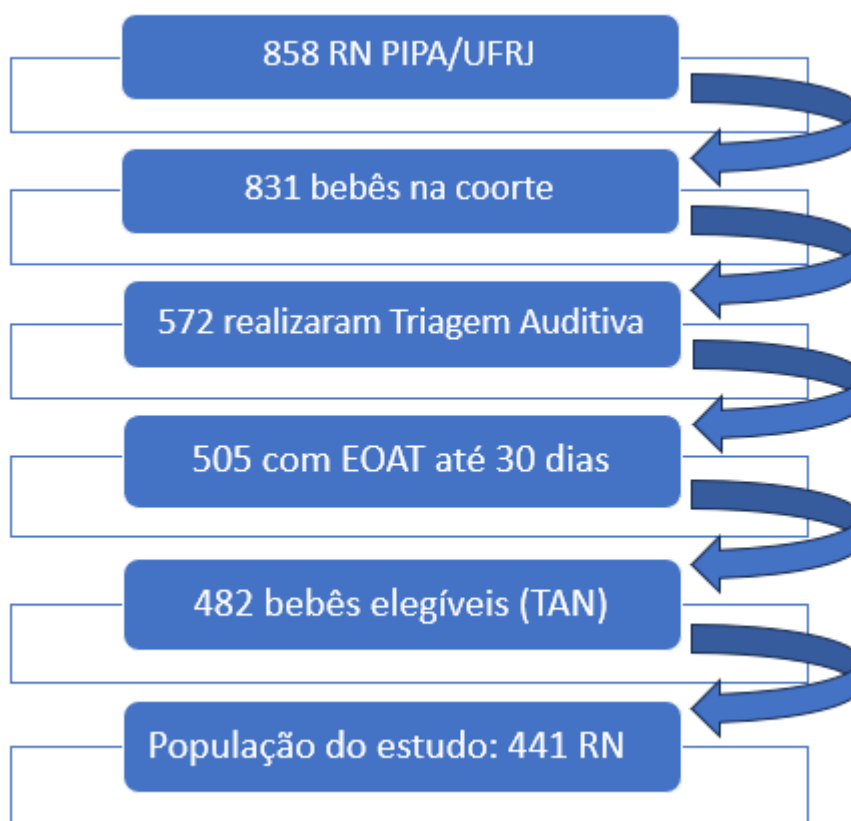
572 bebês realizaram a triagem auditiva, com os resultados registrados no banco de dados do Serviço de Fonoaudiologia, pois entre novembro/21 e fevereiro/22 o equipamento utilizado esteve em manutenção.

Durante a coleta de dados para o presente estudo houve uma perda devido ao registro errado da data do exame (anterior ao nascimento). Também foram excluídos os bebês que realizaram o exame auditivo após 30 dias do nascimento; permanecendo 505 bebês na amostra. Entretanto, 23 deles faltaram ao reteste, não sendo possível confirmar, ou não, a “falha” na TAN, sendo excluídos. Dos 482 RN elegíveis, 41 não tiveram o sangue do cordão

umbilical analisado para a presença de pelo menos um dos metais de interesse; sendo excluídos da amostra.

Assim, a população do presente estudo foi constituída por 441 bebês.

Figura 1 - Caracterização da população de estudo. Rio de Janeiro, 2024



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

4.3 FONTE DE DADOS/ VARIÁVEIS DO ESTUDO

4.3.1 Questionários PIPA UFRJ

1. Questionários de dados clínicos ambientais e comportamentais (DAC)

Variáveis: tempo de estudo materno, etnia, fumo ativo e passivo, uso de álcool, drogas, se realizava atividade remunerada durante a gestação, renda e número de pessoas que residem na mesma casa, para o cálculo da renda percapita, e se a família residia em comunidade.

2. Carteira Gestante (ICG)

Variáveis: data de nascimento para calcular a idade materna.

3. Questionário do Recém-nato (RNA)

Variáveis: peso ao nascer, idade gestacional a partir da data da última menstruação (DUM), apgar, prematuridade, classificação do RN quanto ao peso e a idade gestacional (IG).

4.3.2 Anamnese Audiológica e TAN

O primeiro atendimento realizado ao RN, como rotina do serviço de Fonoaudiologia da ME/UFRJ, ocorreu cerca de 24h após o nascimento, na maioria dos casos. Nesta etapa foram coletados os dados da anamnese audiológica (Anexo A) e a TAN, por meio das Emissões Otoacústicas por estímulo Transiente (EOAT), foi realizada. Para o presente estudo foram consideradas as triagens auditivas realizadas nos primeiros trinta dias após o nascimento.

A anamnese audiológica realizada junto à TAN contém questões relacionadas ao momento do parto, dados da gestação e possíveis IRDA. Para o presente estudo apenas esse último dado foi utilizado.

Em 2013, Durante descreveu como as EOAT são obtidas; inicialmente, a partir de uma estimulação rápida da cóclea por meio de “cliques”, que é um ruído formado por uma ampla faixa de frequências, ou “*toneburst*”, baseado em tom puro. A cóclea recebe esses estímulos, entre 300 a 5kHz, que resultam nas EOAT (Durante, 2013). No protocolo de TAN da ME/UFRJ as EOAT, com estímulo “clique”, são realizadas como rastreio auditivo (“passou”/“falhou”).

O aparelho utilizado para essa triagem foi o Otoport DP + TE da marca Otodynamics que, para as EOAT, avalia as frequências 1k, 1,5k, 2k, 3k e 4kHz, além de apresentar o nível de resposta geral em decibéis Nível de Pressão Sonora (dB NPS). Foi considerada como “passou”, quando a TAN apresentou nível de resposta maior que o ruído (relação sinal/ruído igual ou superior a 6 dB NPS) em pelo menos três frequências, resultado sugestivo de integridade da função coclear geral, e, mais especificamente, das células ciliadas externas (Azevedo, 2009); e “falhou” quando esses resultados não foram alcançados. Analisaram-se os dados “passou”/“falhou”, as amplitudes de resposta nas frequências 2k, 3k e 4kHz, além da resposta geral por orelha. Essas bandas de frequências foram consideradas por sofrerem menos interferência de ruído (Norton *et al.*, 2000). As amplitudes de respostas com valores negativos foram transformadas em zero para possibilitar a análise desses dados.

4.3.3 Variáveis intervenientes: Indicadores de Risco para Perda Auditiva (IRDA)

Em 2020, o Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva (COMUSA) atualizou os IRDA, descritos anteriormente pelas Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal redigidas pelo Ministério da saúde (Brasil, 2012). Assim, são considerados neonatos com IRDA se apresentarem os seguintes fatores em suas histórias clínicas (COMUSA, 2020):

- História familiar de surdez permanente na infância de instalação precoce, progressiva ou tardia;
- UTI neonatal por mais de 5 dias;
- Hiperbilirrubinemia com exsanguinotransfusão independente de tempo de permanência em UTI;
- 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 Zika;
- Malformações craniofaciais;
- Microcefalia congênita;
- Hidrocefalia congênita ou adquirida;
- Anormalidades do osso temporal;
- Síndromes que cursam com surdez.

4.3.4 Amostras Biológicas

A matriz biológica estudada foi o sangue do cordão umbilical, que foi coletado no CO da ME/UFRJ após o nascimento por técnicos de enfermagem, enfermeiros e médicos previamente treinados. A partir dessas amostras foram analisadas as concentrações de metais (As, Cd, Hg e Pb).

4.4 ANÁLISES TOXICOLÓGICAS

O sangue do cordão umbilical foi coletado no CO no momento do parto. 1 mL dessa amostra foi adicionada em tubo trace, sem aditivo, para analisar a presença de As. Outros 3

mL de sangue do cordão umbilical foram divididos igualmente em 3 tubos K2EDTA, que contém anticoagulante, para análise dos metais restantes, a saber Cd, Hg e Pb. Após a coleta, as amostras foram enviadas refrigeradas (2° a 8°C) para o laboratório do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IESC/UFRJ). Para análise das concentrações dos metais de interesse do Projeto PIPA, essas amostras foram encaminhadas, posteriormente, para o laboratório Diagnósticos do Brasil (DB).

As análises toxicológicas das concentrações dos metais foram realizadas por Espectrometria de Massa por Plasma Indutivamente Acoplado (ICP-MS). Os limites de detecção (LOD) e de quantificação (LOQ) e para os quatro metais estudados, As, Cd, Pb e Hg são iguais sendo, respectivamente, 0,1 µg/L, 0,1 µg/L, 0,1 µg/dL e 0,1 µg/L.

4.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados foram analisados por meio do software IBM SPSS Statistics 21.

O ambulatório de Fonoaudiologia da ME/UFRJ armazena os resultados da anamnese audiológica e da TAN, como gênero, presença ou não de IRDA e amplitude de respostas por banda de frequência e resultado (“passou”/“falhou”), em cadernos de brochura com páginas enumeradas. Pesquisadores associados coletaram esses dados e os armazenaram em planilhas do Excel. Buscou-se o NR da mãe de cada bebê, e este dado foi acrescentado à planilha, com objetivo de correlacionar as informações audiológicas às do Projeto PIPA UFRJ. Esses dados foram importados para o software IBM SPSS Statistics 21 e, posteriormente, realizada a associação das informações de cada participante para análise.

Realizou-se o teste Shapiro-Wilk nas variáveis contínuas, as amplitudes de respostas das EOAT por meio das frequências 2k, 3k e 4kHz e resposta geral das orelhas, e observada distribuição não normal desses dados.

Foram realizadas medidas de frequência para as variáveis categóricas e medidas de tendência central e de variabilidade para as variáveis contínuas.

A análise da correlação entre as concentrações dos metais investigados e as amplitudes de resposta por frequência foi investigada por meio do Teste de Spearman.

Para as comparações da exposição dos metais Pb, Hg e As, estes foram divididos em três grupos: “NÃO DETECTÁVEIS”, “DETECTÁVEIS ABAIXO DA MEDIANA” E “DETECTÁVEIS IGUAIS OU ACIMA DA MEDIANA”; considerando a mediana entre os detectáveis. Devido a baixa taxa de detecção, o Cd foi dividido em apenas dois grupos: “NÃO

DETECTÁVEIS” e “DETECTÁVEIS”, pois a mediana entre os detectáveis foi o valor mínimo de detecção.

Na análise de correlação entre as variáveis categóricas, como o resultado da TAN (“passou”/“falhou”) e a classificação das concentrações dos metais (não detectáveis/ abaixo da mediana/ igual ou acima da mediana), foi utilizado o teste Exato de Fisher.

Para verificar associação entre os grupos de concentrações dos metais de interesse, separados em variáveis categóricas, e as amplitudes de respostas das EOAT, consideradas variáveis contínuas, foram realizados dois testes não paramétricos: teste de Kruskal-Wallis para Pb, Hg e As, e o teste U de Mann-Whitney para o Cd.

Foram criados quatro grupos, “As+Pb”, “As+Hg”, “Pb+Hg” e “As+Pb+Hg”, para analisar o efeito dessas misturas de metais que apresentaram maiores concentrações. Os metais de cada grupo foram separados em duas categorias, a saber: “ACIMA DA MEDIANA” quando todos cumpriam esse requisito, ou “ABAIXO DA MEDIANA” se ao menos um deles obedecesse a essa condição. Para avaliar a correlação entre essas variáveis categóricas e o resultado dicotômico da TAN utilizou-se o teste Exato de Fisher. O teste U de Mann-Whitney foi aplicado para verificar associação entre as medianas das amplitudes de respostas das EOAT nos grupos de misturas dos metais de interesse.

Em relação a variável IRDA considerou-se a existência de pelo menos um Indicador como IRDA positivo e a não existência de nenhum Indicador como IRDA negativo. Análises da presença ou ausência de IRDA e os grupos categóricos dos metais de interesse foram realizadas com teste Exato de Fisher, com o objetivo de avaliar necessidade de ajustes em outras análises.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

Parte das variáveis do presente estudo foram obtidas por meio de dados do Projeto PIPA UFRJ, com ciência da coordenadora geral da pesquisa, Profª. Dra. Carmen Ildes Rodrigues Fróes Asmus (Anexo B). O Projeto PIPA foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética da ME/UFRJ (Parecer número 6.494.730). O Termo de Livre Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) dessa coorte de nascimento foi assinado pelas mães dos lactentes, enquanto gestantes, após elucidados os benefícios e possíveis riscos que poderiam ocorrer durante o processo da pesquisa.

A TAN é realizada como rotina na ME/UFRJ por se tratar de uma triagem obrigatória (Brasil, 2010, 2012). Os dados desses exames foram consultados no banco de dados do Serviço de Fonoaudiologia da maternidade com ciência da chefia (Anexo C).

5 RESULTADOS

Foram avaliados 441 recém-nascidos. A média da idade das mães dos bebês deste estudo foi de 29 anos (DP: 6,99), e 73,8% (325) declararam-se “não brancas”. Cerca de 47,4% (208) dessas mulheres finalizaram o ensino médio e 14,8% (65) o ensino superior. Realizavam atividade remunerada durante a gestação, 54,1% (238), e a renda per capita média era de R\$909,99 (DP: 851,18). Informaram fumo ativo 31 mulheres (7%) e 25,5% (112) exposição ao fumo passivo. O uso de álcool foi relatado por 40,6% delas (179), e 4,3% (19) faziam uso de drogas (Tabela 1).

Tabela 1 - Características sociodemográficas, clínicas e hábitos durante a gravidez. Amostra do Projeto PIPA UFRJ – Rio de Janeiro, 2024

Idade Materna (438)	MA: 29,68	DP: 6,996	Mediana: 29,00	Mín: 16	Máx: 46
Escolaridade (439)	Até 9 anos: 14,1% (62)		10-12 anos: 60,4% (265)		≥13 anos: 25,5% (112)
Renda per capita (362)	MA: 909,99	DP: 851,18	Mediana: 666,67	Mín: 0	Máx: 6.666,67
Atividade Remunerada (440)	Sim: 54,1% (238)	Não: 45,9% (202)			
Cor informada (440)	Branca: 26,1% (115)		Não Branca: 73,9% (325)		
Fumo Ativo (440)	Sim: 7,05% (31)	Não: 92,95% (409)			
Fumo Passivo (440)	Sim: 25,5% (112)	Não: 74,5% (328)			
Drogas (439)	Sim: 4,3% (19)	Não: 95,7% (420)			
Álcool (440)	Sim: 40,6% (179)	Não: 59,2% (261)			
Mora em Comunidade (438)	Sim: 53,1% (234)	Não: 46,6% (204)			

Legenda: MA: média aritmética; DP: desvio padrão; Mín: mínimo; Máx: máximo.

Dos 441 RN, 223 eram do sexo masculino (50,6%) e 218 do sexo feminino (49,4%). A idade gestacional média observada foi de 38 semanas (DP=2) e o peso médio de nascimento, 3.198 gramas (Tabela 2).

Tabela 2 - Perfil de Nascimento de uma amostra do Projeto PIPA UFRJ - Rio de Janeiro, 2024

Sexo (441)	Masculino:50,6% (223)		Feminino:49,4% (218)		
Peso ao nascer (434)	MA: 3198,56	DP: 522,23	Mediana: 3225	Mín: 1660	Máx: 4600
Idade Gestacional - DUM (254)	MA: 38,26	DP: 1,852	Mediana: 38	Mín: 32	Máx: 41
Apgar (1º minuto) (437)	MA: 8,13	DP: 1,161	Mediana: 8	Mín: 3	Máx: 9
Apgar (5º minuto) (438)	MA: 8,84	DP: 0,569	Mediana: 9	Mín: 4	Máx: 10
Prematuridade (440)	Sim: 11,6% (51)		Não: 88,4% (389)		
Classificação quanto ao peso e IG (417)	PIG: 5% (22)	AIG: 82,1% (362)	GIG: 7,5% (33)		
Tipo de parto (440)	Vaginal: 42,5% (187)	Cesáreo:57,5% (253)			
IRDA (441)	Sim: 12% (53)	Não: 88% (388)			

Legenda: DUM: data da última menstruação; MA: média aritmética; DP: desvio padrão; Mín: mínimo; Máx: máximo; IRDA: indicador de risco para deficiência auditiva.

A análise dos metais no sangue do cordão umbilical foi realizada em 434 amostras para Pb e Cd, 433 para Hg e 427 para As. As taxas de detecção (percentual de amostras em que o metal é detectado na análise laboratorial em relação ao total de amostras analisadas) foram de 98,85% para Pb (n=429); 94% para Hg (n=407); 58,55% para As (n=250); e, 15,9% para Cd (n=69).

Tabela 3 - Perfil de Exposição a metais de uma amostra do Projeto PIPA UFRJ - Rio de Janeiro, 2024

Metal	Mín - Máx	*Mediana	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	Percentil 95
Pb (434)	0,00 - 13,70	0,80	0,60	0,80	1,20	2,55
Hg (433)	0,00 - 10,20	0,80	0,40	0,80	1,50	3,79
As (427)	0,00 - 11,32	0,23	0,00	0,12	0,27	0,87
Cd (434)	0,00 - 0,90	0,10	0,00	0,00	0,00	0,20

Legenda: Pb: chumbo (µg/dL); Hg: mercúrio(µg/L); As: arsênio (µg/L); Cd: cádmio (µg/L); Mín: mínimo; Máx: máximo; *Mediana calculada na população que teve metais detectados no sangue do cordão umbilical; limites de detecção e quantificação para As, Cd, Pb e Hg foram, respectivamente, 0,1 µg/L, 0,1 µg/L, 0,1 µg/dL e 0,1 µg/L.

A menor intensidade de resposta em todas as bandas de frequência analisadas foi zero, devido à padronização desse valor para as respostas com valores negativos. A análise descritiva das Emissões Otoacústicas por Estímulo Transiente (EOAT) está descrita na tabela 4.

Tabela 4 - Perfil das EOAT de uma amostra do Projeto PIPA UFRJ - Rio de Janeiro, 2024

EOAT	Mín – Máx	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
2kHz OD	0,0 – 29,6	7,7	11,0	14,8
OE	0,0 – 30,0	8,05	11,3	15,4
3kHz OD	0,0 – 30,2	9,4	13,5	16,9
OE	0,0 – 31,0	10,1	13,6	17,8
4kHz OD	0,0 – 29,3	8,9	12,6	17,6
OE	0,0 – 31,5	9,0	13,3	17,6
RG OD	0,0 – 37,4	17,5	20,9	24,7
OE	0,0 – 36,2	17,1	20,5	23,7

Legenda: EOAT: Emissões Otoacústicas por Estímulo Transiente (dB NPS); Mín: mínimo; Máx: máximo; OD: orelha direita; OE: orelha esquerda; RG: resposta geral.

Apresentou ao menos um IRDA, 12% da amostra (n=53) e 10,7% dela (n=47) precisou realizar reteste. O índice de falha em pelo menos uma das orelhas no reteste foi de 1,6% (n=7) na amostra (Tabela 5).

Tabela 5 - Perfil da TAN de uma amostra do Projeto PIPA UFRJ - Rio de Janeiro, 2024

TAN	Passou	Falhou
OD	98,4% (434)	1,6% (7)
OE	98,6% (435)	1,4% (6)
Falha Bilateral	98,9% (436)	1,1% (5)

Legenda: TAN: Triagem Auditiva Neonatal; OD: orelha direita; OE: orelha esquerda.

A presença de um ou mais IRDA, foi analisada em relação aos resultados contínuos da TAN tanto por orelha quanto bilateralmente. Não foi encontrada associação significativa entre esses dados ($p>0,05$) (Tabela 6).

Também não foi encontrada associação significativa entre IRDA e os grupos de concentrações dos três metais com maior detecção (“Não detectáveis”, “Abaixo da Mediana”

e “Igual ou acima da Mediana”), e com o Cd dividido em “Não detectáveis” e “Detectáveis” (Tabela 7).

Não foram observadas associações significativas entre o resultado dicotômico da TAN (“passou”/“falhou”) e as concentrações de metais de interesse e nos seus grupos categóricos (Tabelas 8 e 9).

Tabela 6 - Associação entre IRDA e Amplitude de respostas nas EOAT. Amostra do Projeto PIPA UFRJ -Rio de Janeiro, 2024

Mediana das respostas	IRDA		p
	Não	Sim	
2kHz OD	11,2	10,7	0,641
OE	11,4	11,3	0,720
3kHz OD	13,4	13,7	0,990
OE	13,6	13,7	0,935
4kHz OD	12,4	13,3	0,785
OE	13,0	15,0	0,128
RG OD	20,8	21,7	0,427
OE	20,5	20,7	0,543

Legenda: IRDA: indicador de risco para deficiência auditiva; OD: orelha direita; OE: orelha esquerda; RG: resposta geral; p= p-valor obtido por meio do Teste U de Mann-Whitney.

Tabela 7 - Associação entre IRDA e Metais. Amostra do Projeto PIPA UFRJ - Rio de Janeiro, 2024

IRDA	Metais										
	Pb			Hg			As			Cd	
	ND	< 0,80	≥ 0,80	ND	< 0,80	≥ 0,80	ND	< 0,23	≥ 0,23	ND	≥ 0,10
Não	1,3% (5)	40,7% (155)	58,0% (221)	6,6% (25)	42,9% (163)	50,5% (192)	41,7% (158)	29,3% (111)	29,0% (110)	84,0% (320)	16,0% (61)
Sim	0,0% (0)	54,7% (29)	45,3% (24)	1,9% (1)	47,2% (25)	50,9% (27)	39,6% (19)	27,1% (13)	33,3% (16)	84,9% (45)	15,1% (8)
P	0,156 ^a			0,426 ^a			0,839 ^a			>0,99 ^b	

Legenda: IRDA: indicador de risco para deficiência auditiva; ND: Não detectáveis; Pb: chumbo; Hg: mercúrio; As: arsênio; Cd: cádmio; p: p-valor; a: Teste Exato de Fisher; b: Teste qui-quadrado.

Tabela 8 - Associação entre as medianas dos Metais e Resultado da TAN. Amostra do Projeto PIPA UFRJ - Rio de Janeiro, 2024

		Medianas das concentrações			
TAN		Pb	Hg	As	Cd
OD	Passou	0,80	0,80	0,12	0,00
	Falhou	0,75	1,60	0,00	0,00
	p	0,978	0,478	0,331	0,825
OE	Passou	0,80	0,80	0,12	0,00
	Falhou	0,90	1,50	0,00	0,00
	p	0,559	0,295	0,324	0,331
Bilateral	Passou	0,80	0,80	0,12	0,00
	Falhou	0,75	1,75	0,00	0,00
	p	0,934	0,462	0,545	0,385

Legenda: TAN: Triagem Auditiva Neonatal; OD: orelha direita; OE: orelha esquerda; Pb: chumbo ($\mu\text{g/dL}$); Hg: mercúrio ($\mu\text{g/L}$); As: arsênio ($\mu\text{g/L}$); Cd: cádmio ($\mu\text{g/L}$); p: p-valor obtido por meio do Teste U de Mann-Whitney.

Tabela 9 - Associação entre grupos de Metais e Resultado TAN. Amostra do Projeto PIPA UFRJ - Rio de Janeiro, 2024

TAN		Metais										
		Pb			Hg			As			Cd	
		ND	< 0,80	$\geq 0,80$	ND	< 0,80	$\geq 0,80$	ND	< 0,23	$\geq 0,23$	ND	$\geq 0,10$
OD	Passou	1,2% (5)	42,3% (181)	56,5% (242)	6,1% (26)	43,3% (185)	50,6% (216)	41,2% (173)	29,0% (122)	29,8% (125)	84,1% (360)	15,9% (68)
	Falhou	0,0% (0)	50,0% (3)	50,0% (3)	0,0% (0)	50,0% (3)	50,0% (3)	57,1% (4)	28,6% (2)	14,3% (1)	83,3% (5)	16,7% (1)
	p	>0,99			>0,99			0,652			>0,99	
OE	Passou	1,2% (5)	42,4% (182)	56,4% (242)	6,1% (26)	43,5% (186)	50,5% (216)	41,1% (173)	29,2% (123)	29,7% (125)	83,9% (360)	16,1% (69)
	Falhou	0,0% (0)	40,0% (2)	60,0% (3)	0,0% (0)	40,0% (2)	60,0% (3)	66,7% (4)	16,7% (1)	16,7% (1)	83,3% (5)	0,0% (0)
	p	>0,99			>0,99			0,591			>0,99	
Bilateral	Passou	1,2% (5)	42,3% (182)	56,5% (243)	6,1% (26)	43,4% (186)	50,6% (217)	41,2% (174)	29,1% (123)	29,6% (125)	84,0% (361)	16,0% (69)
	Falhou	0,0% (0)	50,0% (2)	50,0% (2)	0,0% (0)	50,0% (2)	50,0% (2)	60,0% (3)	20,0% (1)	20,0% (1)	100% (4)	0,0% (0)
	p	>0,99			>0,99			0,652			0,499	

Legenda: TAN: Triagem Auditiva Neonatal; OD: orelha direita; OE: orelha esquerda; ND: Não detectáveis; Pb: chumbo; Hg: mercúrio; As: arsênio; Cd: cádmio; p: p-valor obtido por meio do Teste Exato de Fisher.

Ao analisar os dados contínuos, evidenciaram-se correlações entre três dos metais estudados e amplitude de respostas nas EOAT (Tabela 10). Uma correlação negativa e fraca entre a amplitude de respostas na frequência de 4kHz da OD e as concentrações de Pb ($\rho=-$

0,103; $p=0,033$) e uma tendência de correlação, também negativa e fraca, entre as respostas na frequência de 3kHz da OD e esse metal ($\rho=-0,086$; $p=0,073$) foram encontradas (tabela 10).

Foi também observado uma relação negativa e fraca entre as respostas na frequência de 2kHz da OE e as concentrações de Hg ($\rho=-0,129$; $p=0,007$), e uma correlação positiva e fraca entre as amplitudes na banda de 3kHz em OE e as concentrações de As ($\rho=0,097$; $p=0,045$) (Tabela 10).

Não foram observadas correlações entre Cd e as amplitudes de respostas avaliadas nas EOAT.

Tabela 10 - Correlação entre metais e Amplitude de respostas nas EOAT. Amostra do Projeto PIPA UFRJ - Rio de Janeiro, 2024

EOAT (M)	Pb (M: 0,80)		Hg (M: 0,80)		As (M: 0,23)		Cd (M: 0,10)	
	ρ	p-valor	P	p-valor	ρ	p-valor	ρ	p-valor
2kHz – OD (11,0)	-0,051	0,294	-0,015	0,759	-0,004	0,940	-0,029	0,542
2kHz – OE (11,3)	-0,015	0,753	-0,129	0,007*	0,052	0,285	0,002	0,959
3kHz – OD (13,5)	-0,086	0,073	-0,032	0,501	-0,027	0,576	-0,011	0,812
3kHz – OE (13,6)	0,034	0,481	-0,034	0,476	0,097	0,045*	-0,017	0,717
4kHz – OD (12,6)	-0,103	0,033*	0,022	0,645	-0,033	0,492	0,004	0,932
4kHz – OE (13,3)	-0,001	0,987	0,075	0,122	0,052	0,287	0,005	0,922
RG – OD (20,9)	0,000	0,997	-0,075	0,118	0,058	0,228	0,004	0,933
RG – OE (20,5)	0,015	0,761	-0,057	0,235	0,052	0,286	0,047	0,334

Legenda: EOAT: Emissões Otoacústicas por Estímulo Transiente; OD: orelha direita; OE: orelha esquerda; RG: resposta geral; Pb: chumbo; Hg: mercúrio; As: arsênio; Cd: cádmio; M: mediana; ρ : coeficiente de correlação de postos de Spearman. *Valor estatisticamente significativo ($p < 0,05$).

A tabela 11 mostra as medianas das amplitudes de respostas observadas nas EOAT nas bandas de frequência tanto na orelha direita (OD) quanto na orelha esquerda (OE), por grupo categórico dos metais investigados, ou seja, de acordo com as concentrações (“Não detectáveis”, “Abaixo da Mediana” e “Igual ou acima da Mediana”).

Na pesquisa de comparação de medianas das amplitudes de respostas nas EOAT dos três grupos de concentrações dos metais com maior detecção nesse estudo, foi encontrada uma associação na frequência de 4kHz na OD ($p=0,038$) para a exposição pré-natal ao Pb (Tabela 11).

Houve associação entre as medianas dos níveis de resposta na frequência 4kHz em OE dos grupos categóricos do Hg ($p=0,042$) (Tabela 11). Observou-se, também, uma tendência de associação entre essas variáveis na Resposta Geral da OD.

Não foram observadas associações estatisticamente significantes entre os grupos categóricos de As e as amplitudes por frequência (Tabela 11), nem associações significantes envolvendo o as concentrações de Cd ($p > 0,05$) (Tabelas 10 e 11).

Tabela 11 - Resposta nas bandas de frequências das EOAT de acordo com a concentração para cada metal. Amostra do Projeto PIPA UFRJ - Rio de Janeiro, 2024

Mediana das Respostas	Metais															
	Pb				Hg				As				Cd			
	ND	< 0,80	≥ 0,80	p ^a	ND	< 0,80	≥ 0,80	p ^a	ND	< 0,23	≥ 0,23	p ^a	ND	≥ 0,10	p ^b	
2kHz	OD	14,5	11,3	10,7	0,77	11,2	11,6	10,8	0,68	11,1	11,2	11,4	0,98	11,1	10,4	0,60
	OE	13,4	11,6	11,2	0,99	11,4	11,4	11,3	0,71	10,6	11,5	11,9	0,37	11,5	11,2	0,81
3kHz	OD	15,5	13,9	13,0	0,37	12,6	13,8	12,9	0,28	13,7	13,8	13,5	0,81	13,6	13,3	0,84
	OE	16,8	13,6	13,6	0,68	13,3	13,4	13,9	0,73	12,9	14,3	14,3	0,10	13,8	13,1	0,70
4kHz	OD	15,5	13,6	12,0	0,038*	11,3	12,4	12,8	0,53	13,3	12,1	12,0	0,51	12,4	12,8	0,85
	OE	11,4	13,2	13,6	0,92	11,0	13,4	13,7	0,042*	12,5	13,5	14,2	0,21	13,4	13,0	0,98
RG	OD	21,5	20,8	20,8	0,56	19,9	21,3	20,4	0,068	21,3	20,0	20,9	0,38	20,7	22,2	0,11
	OE	20,7	20,8	20,3	0,53	20,3	20,6	20,4	0,61	20,8	20,2	20,3	0,73	20,2	20,9	0,10

Legenda: Pb: chumbo; Hg: mercúrio; As: arsênio; Cd: cádmio; ND: Não Detectáveis; OD: orelha direita; OE: orelha esquerda; RG: resposta geral; p^a: p-valor obtido por meio do Teste de Kruskal-Wallis; p^b: p-valor obtido por meio do Teste de Mann-Whitney. *Valor estatisticamente significativo.

Ao pesquisar o efeito das misturas de metais com concentrações acima da mediana para aqueles que apresentaram maior detecção, a saber: As+Pb, As+Hg, Pb+Hg e As+Pb+Hg, não foram observadas associações estatisticamente significantes com o resultado dicotômico da TAN, tampouco com as medianas das amplitudes de respostas nas EOAT (Tabelas 12 e 13). Na presença de Pb e Hg com concentrações iguais ou acima de suas medianas observou-se redução da mediana dessa resposta na banda de frequência de 3kHz em OD. Observou-se

também, uma tendência de associação entre maior mediana da intensidade de resposta na frequência de 3kHz em OE e a presença de As e Hg com concentrações iguais ou acima de suas medianas ($p=0,063$), e maior mediana de amplitude de resposta na mesma frequência com concentrações dos três metais (As+Pb+Hg) iguais ou acima da mediana ($p= 0,076$)

Tabela 12 - Associação entre Mistura de Metais e o Resultado TAN. Amostra do Projeto PIPA UFRJ - Rio de Janeiro, 2024

TAN		Mistura de Metais							
		As+Pb		As+Hg		Pb+Hg		As+Pb+Hg	
		<Mediana	≥Mediana	<Mediana	≥Mediana	<Mediana	≥Mediana	<Mediana	≥Mediana
OD	Passou	83,6% (363)	16,4% (71)	83,2% (361)	16,8% (73)	67,8% (290)	32,2% (138)	90,1% (391)	9,9% (43)
	Falhou	85,7% (6)	14,3% (1)	100% (7)	0,0% (0)	83,3% (5)	16,7% (1)	100% (7)	0,0% (0)
	p	>0,99		0,606		0,669		>0,99	
OE	Passou	83,7% (364)	16,3% (71)	83,2% (362)	16,8% (73)	68,1% (292)	31,9% (137)	90,1% (392)	9,9% (43)
	Falhou	83,3% (5)	16,7% (1)	100% (6)	0,0% (0)	60,0% (3)	40,0% (2)	100% (6)	0,0% (0)
	p	>0,99		0,595		0,657		>0,99	
Bilateral	Passou	83,7% (365)	16,3% (71)	83,3% (363)	16,7% (73)	67,9% (292)	32,1% (138)	90,1% (393)	9,9% (43)
	Falhou	80,0% (4)	20,0% (1)	100% (5)	0,0% (0)	75,0% (3)	25,0% (1)	100% (5)	0,0% (0)
	p	0,592		0,596		>0,99		>0,99	

Legenda: TAN: Triagem Auditiva Neonatal; OD: orelha direita; OE: orelha esquerda; ND: Não detectáveis; Pb: chumbo; Hg: mercúrio; As: arsênio; Cd: cádmio; p: p-valor obtido por meio do Teste Exato de Fisher.

Tabela 13 - Resposta nas bandas de frequências das EOAT de acordo com as misturas de metais. Amostra do Projeto PIPA UFRJ - Rio de Janeiro, 2024

Mediana das Respostas	Mistura de Metais												
	As+Pb			As+Hg			Pb+Hg			As+Pb+Hg			
	<Mediana	≥Mediana	p ^a	<Mediana	≥Mediana	p ^a	<Mediana	≥Mediana	p ^a	<Mediana	≥Mediana	p ^a	
2kHz	OD	10,9	11,9	0,182	11,0	11,3	0,625	11,3	10,6	0,644	11,0	11,7	0,298
	OE	11,2	13,3	0,117	11,3	11,6	0,898	11,3	11,5	0,740	11,3	12,0	0,543
3kHz	OD	13,6	12,3	0,581	13,5	13,5	0,908	13,8	12,3	0,096	13,5	12,2	0,741
	OE	13,5	14,3	0,103	13,5	15,6	0,063	13,4	13,9	0,361	13,5	15,6	0,076
4kHz	OD	12,8	11,6	0,451	12,4	13,2	0,398	12,8	11,9	0,103	12,6	11,5	0,851
	OE	13,0	14,4	0,293	13,1	14,6	0,154	13,1	13,6	0,692	13,1	14,2	0,423
RG	OD	20,7	21,4	0,317	20,9	20,7	0,912	20,8	20,7	0,250	20,8	21,3	0,640
	OE	20,4	21,0	0,341	20,6	19,8	0,774	20,4	20,5	0,687	20,4	20,9	0,423

Legenda: Pb: chumbo; Hg: mercúrio; As: arsênio; Cd: cádmio; ND: Não Detectáveis; OD: orelha direita; OE: orelha esquerda; RG: resposta geral; p^a: p-valor obtido por meio do Teste de Kruskal-Wallis; p^b: p-valor obtido por meio do Teste de MannWhitney.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo encontrou uma correlação negativa e fraca entre os níveis de resposta e as concentrações de chumbo no sangue do cordão umbilical ($\rho = -0,103$; $p = 0,033$), além de uma associação entre as medianas das amplitudes de respostas na frequência de 4kHz em OD por grupos categóricos de exposição ($p = 0,038$). Assim, conforme aumenta a concentração de Pb, diminuem as amplitudes de resposta nessa frequência.

Observou-se uma correlação negativa e fraca entre a amplitude de resposta na banda de frequência de 4kHz em OD e as concentrações de Pb ($\rho = -0,103$; $p = 0,033$). Na banda de 3kHz, também da OD, foi observada uma tendência de correlação, fraca e negativa, entre a amplitude de resposta e as concentrações de Pb. Ao pesquisar os grupos de concentração de Pb no sangue do cordão umbilical, foi encontrada associação entre as medianas desses em 4kHz da OD ($p = 0,038$), com maior diferença entre o grupo “Não detectáveis” e o grupo com resultados “Detectáveis iguais ou acima da mediana” (15,5 vs 12,0 dB, respectivamente); demonstrando redução da amplitude de resposta nessa frequência conforme aumenta a concentração de Pb. Esse resultado também foi observado entre os bebês com concentrações de Pb menor que a mediana (13,6 vs 12,0), indicando uma tendência: quanto maior a exposição ao Pb na gestação, menor a amplitude de resposta nessa frequência.

Uma relação negativa e fraca entre a amplitude de respostas na frequência de 2kHz em OE e as concentrações de Hg ($\rho = -0,129$; $p = 0,007$), demonstrando redução das respostas de acordo com o aumento da exposição. Ao pesquisar os grupos de exposição, observou-se associação entre as medianas da amplitude de resposta na banda de 4kHz da mesma orelha dos grupos de concentrações de Hg ($p = 0,042$), mostrando que nessa frequência há uma relação inversa à anterior, ou seja, há aumento das medianas dos grupos de concentração conforme aumenta a exposição (11,0 vs. 13,7; tabela 9). Quanto ao As, observou-se uma correlação positiva e fraca na banda de 3kHz em OE ($\rho = 0,097$; $p = 0,045$); assim, quanto maior a concentração desse poluente, maior a amplitude de resposta nessa banda de frequência.

Muitos casos de alterações auditivas não têm uma origem definida. A literatura confirma que há exposição a metais já no nascimento (Santos *et al.*, 2007; Figueiredo *et al.*, 2020; Magalhães, 2021). A hipótese do presente estudo foi de que a exposição intrauterina a metais (As, Cd, Hg e Pb) poderia ter impacto nos resultados da TAN.

Durante a revisão de literatura, poucos estudos relacionando concentrações de ao menos um metal de interesse e resultados das EOAT foram encontrados. E apenas um cumpriu o critério anterior e tinha a mesma população do presente estudo, RN.

Inicialmente, a presença de IRDA foi considerada como possível fator de confundimento. Entretanto, não foi encontrada associação significativa entre esse dado e os objetos de estudo: amplitude de respostas por banda de frequência nas EOAT e grupos categóricos das concentrações dos metais de interesse. Não sendo necessários ajustes posteriores nas análises estatísticas.

Esta pesquisa encontrou um índice de falha na TAN de 1,6% (n=7), valor aparentemente baixo, mas de acordo com a literatura especializada recente (Oliveira, 2021; Besen, 2022).

Pawlas e colaboradores (2015) avaliaram 483 crianças maiores, entre 4 e 13 anos, com vários testes auditivos, entre eles as EOAT. Entretanto, considerou-se apenas a amplitude de resposta da banda de frequência de 3kHz e o resultado desse exame: normal ou alterado. Esses autores consideraram apenas os resultados da OD, alegando que ambas as orelhas apresentaram resultados similares. Uma correlação negativa e fraca entre a amplitude de respostas em 3kHz e as concentrações de Pb foi obtida pelo teste de Correlação de Spearman ($\rho = -0,24$; $p = 0,001$), e a mediana das concentrações das coortes mescladas foi de 45 $\mu\text{g/L}$. O presente estudo encontrou uma tendência de associação, fraca e negativa, envolvendo as concentrações de Pb, e a amplitude de respostas nessa frequência ($\rho = -0,086$; $p = 0,073$), confirmada em 4kHz, também na OD ($\rho = -0,103$; $p = 0,033$). Vale ressaltar que a mediana do atual estudo foi quase seis vezes menor (0,8 $\mu\text{g/dL}$) que o estudo polonês (4,5 $\mu\text{g/dL}$), o que pode justificar essa diferença no resultado.

Em 2016, Alvarenga *et al.* realizaram uma pesquisa com uma população composta por 156 crianças, com idades entre 18 meses a 14 anos e 5 meses, que passavam por monitoramento da plumbemia de forma contínua devido a um acidente ocorrido na região onde moravam (Bauru – SP). Foram realizadas avaliações audiológicas por meio das EOAT nos menores de 2 anos e meio (20% da amostra) e o cálculo estimado da concentração de Pb no sangue na data da avaliação auditiva. Todavia, não foram observadas alterações audiológicas na população de estudo, independente da idade e/ou concentração do metal estudado no sangue (mediana de plumbemia estimada: 10,2 $\mu\text{g/dL}$). O estudo atual, foi composto por 441 RN, e teve um índice de falha de 1,6% (n=7). O resultado do estudo desenvolvido em Bauru, pode ter sido influenciado pelo tamanho reduzido da população, não chegando a identificar alteração nas EOAT e, consequentemente, sem encontrar associações entre exposição ao Pb e audição, mesmo com a nível estimado de Pb quase treze vezes maior.

Em seu estudo caso-controle realizado na Índia, Santra e colaboradores (2019) acompanharam 100 crianças com idades entre 1 a 10 anos, 70 casos de perda auditiva não

sindrômica e 30 controles, com audição dentro dos critérios de normalidade. Todas as crianças do grupo controle “passaram” no exame de EOAT, e aquelas com perda auditiva “falharam” (ausência de emissões em 50% ou mais das bandas avaliadas, sendo elas 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz e 5 kHz). Os autores relataram que as concentrações de Pb nas amostras de sangue das crianças com perda auditiva foram significativamente maiores, quando comparadas às do grupo controle, médias de $5,323 \pm 0,442 \mu\text{g/dL}$ e $3,843 \pm 0,465 \mu\text{g/dL}$, respectivamente ($p=0,03$). Associaram essa correlação ao fato da exposição crônica ao Pb interferir na homeostase do cálcio intracelular, causando a morte das células ciliadas da cóclea. Considerando as respostas dicotômicas do teste e as faixas de concentração do Pb, o baixo índice de falha na TAN após o reteste no presente estudo, 1,6% ($n=7$) em pelo menos uma orelha, associado aos níveis médios inferiores desse poluente no presente estudo (média: $1,10 \pm 1,09 \mu\text{g/dL}$) podem ter comprometido o poder estatístico dessa análise.

Magalhães (2021), que também realizou um estudo no Rio de Janeiro, tinha uma população similar ao presente estudo, RN. Com 110 RN a autora observou um índice de falha de 21,8% na TAN, ao considerar “passa” quando o nível de resposta era ≥ 3 dB em 1 e 1,5 kHz, e ≥ 6 dB em 2, 3, 4 kHz e na resposta geral, em pelo menos três dessas cinco frequências testadas. Entretanto, os resultados de retestes não foram considerados nesse estudo; esse fato justifica a diferença nessa taxa quando comparado a atual pesquisa que teve 1,6% de falha na amostra. A pesquisadora analisou, também, a banda de 4kHz e a resposta geral do teste de forma qualitativa, considerando “falha” quando essa resposta era < 6 dB. Os grupos com maiores concentrações de Pb, acima da mediana ($> 3,66 \mu\text{g/dL}$), apresentaram mais falhas nessas frequências, com diferença estatisticamente significativa em 4kHz bilateralmente ($p=0,03$). Como esse estudo julgou resultados inferiores a 6dB como “falha”, é possível considerar que maiores concentrações de Pb, refletem na queda da amplitude de respostas em 4kHz, assim como foi observado no presente estudo, em OD ($p=0,038$). Ratificando esse dado, Magalhães encontrou uma tendência de correlação, fraca e negativa, entre a amplitude de resposta em 4kHz na OD e as concentrações de Pb ($\rho = -0,163$; $p=0,089$). Mesmo com a mediana desse poluente quase cinco vezes inferior ($0,8 \mu\text{g/dL}$), sendo realizado na mesma região urbana, a presente pesquisa encontrou correlação significativa entre esses dados ($\rho = -0,103$; $p=0,033$), provavelmente por se tratar de uma população maior.

Muitos autores relatam que o potencial ototóxico do Hg é conhecido, causando perda auditiva e transtorno do neurodesenvolvimento em crianças (Goldman; Shannon, 2001; Cohen; Bellinger; Shaywitz, 2005; Lima; Colon; Souza, 2009; Sheehan *et al.*, 2014; Santra *et al.*, 2019). Por isso, em sua pesquisa, Santra e colaboradores (2019) pesquisaram, também, a

associação desse metal com o resultado das EOAT (“passou”/“falhou”), mas não encontraram associação significativa (médias: Caso $0,92 \pm 0,08$ $\mu\text{g/L}$ vs. Controle $0,85 \pm 0,10$ $\mu\text{g/L}$), assim como o presente estudo que encontrou média de $1,26 \pm 1,36$ $\mu\text{g/L}$. Entretanto, esses pesquisadores não avaliaram as amplitudes de resposta das EOAT. A atual pesquisa evidenciou associação entre a amplitude de resposta da frequência 4kHz da OE com o os grupos categóricos desse metal ($p=0,042$), com maior diferença entre o grupo “Não detectáveis” e o grupo com resultados “Detectáveis iguais ou acima da mediana” (11,0 vs 13,7dB); demonstrando crescimento da amplitude de resposta nessa frequência conforme aumenta a concentração de Hg. Todavia, a correlação de Spearman para análise desse metal identificou relação negativa e fraca entre a amplitude de respostas apenas na frequência de 2kHz da OE e as concentrações de Hg ($\rho = -0,129$; $p=0,007$).

Em 2021, Shokoohi e colaboradores relataram que a poluição por As na água potável é uma ameaça significativa à saúde pública em todo o mundo, e que poucos estudos epidemiológicos e experimentais foram realizados para confirmar o efeito ototóxico do arsênio, especialmente no sistema auditivo humano. O estudo realizado por esse grupo de pesquisadores iranianos verificou a concentração desse metal na água da região onde essa população adulta residia e a avaliação auditiva realizada por meio da audiometria tonal limiar. Eles mostraram que os participantes com maiores níveis de exposição ao arsênio na água potável (nas regiões A, B e C: 200, 76,6, e 74,5 $\mu\text{g/L}$, respectivamente) tinham quase o dobro de chances de desenvolver perda auditiva em comparação com o grupo de referência (0,179 $\mu\text{g/L}$); demonstrando, assim, a ototoxicidade desse metal. Entretanto, não foi observada correlação estatisticamente significativa, assim como o presente estudo que avaliou a concentração de As no sangue do cordão umbilical. Santra e colaboradores, que estudaram a população pediátrica, não acharam qualquer tipo de associação entre a concentração desse metal no sangue (médias: Caso $1,90 \pm 0,20$ $\mu\text{g/L}$ e Controle $2,06 \pm 0,28$ $\mu\text{g/L}$) e audição. O nosso estudo, entretanto, evidenciou uma correlação positiva e fraca entre a amplitude de respostas na banda de 3kHz da OE e as concentrações de As (média $0,51 \pm 1,17$ $\mu\text{g/L}$; $\rho=0,097$; $p=0,045$), parecendo que a concentrações maiores de As funcionariam como um fator de proteção, ao menos para essa frequência. Li e colaboradores (2017) em um estudo experimental com camundongos, observou redução significativamente do número de neurofilamentos de cadeia pesada dos axônios dos neurônios do glânglio espiral, mas não a quantidade de células ciliadas da cóclea. Assim, segundo estes autores, a exposição ao As afeta a via auditiva e não a função coclear de mecanotransdução das ondas sonoras realizada

pelas células ciliadas. Esse fato que justifica a ausência de correlação negativa entre As e intensidade de resposta das EOAT, que avalia as células ciliadas da cóclea.

Autores citam a ototoxicidade do Cd muitas vezes averiguada na população adulta por meio da audiometria tonal limiar (Choi *et al.*, 2012; Park *et al.*, 2015; Choi; Park, 2017; Wang *et al.*, 2020). Em 2019, usando as EOAT em um estudo com 100 crianças, Santra e colaboradores não encontraram associações entre esse exame e concentrações de Cd; Caso com média de $0,50 \pm 0,04$ µg/L e Controle com $0,45 \pm 0,07$ µg/L. O presente estudo apresentou uma baixa detecção desse metal (n=69), com mediana de 0,1 e média de $0,19 \pm 0,15$ µg/L, e apenas um resultado alterado das EOAT nessa população; fato que pode ter comprometido o poder estatístico das análises realizadas. Mas, considerou-se relevante manter os resultados do Cd no estudo para mostrar que há exposição desse poluente no ambiente de uma grande metrópole, sendo detectado em uma faixa da população desde o nascimento.

Não foram encontrados na literatura especializada estudos envolvendo misturas de metais, como a presença de dois ou mais desses poluentes, e possíveis efeitos adversos na audição.

Embora algumas das análises do presente estudo tenham apresentado níveis de significância, a redução de amplitude das respostas por frequência e consequente falha na TAN, em alguns casos, pode ter ocorrido devido às alterações de orelha média, ou presença de vértex nos condutos auditivos. Dessa forma, é possível que esses achados tenham sido influenciados por casos falso-positivos, ou mesmo pela redução das amplitudes de resposta por obstrução parcial do meato acústico externo, uma vez que a meatoscopia não foi realizada antes das EOAT, sendo essa uma limitação do estudo.

Essa pesquisa demonstrou evidências de associações, mesmo fracas, entre as amplitudes de respostas nas EOAT e as concentrações dos poluentes de interesse. Muitas delas, agindo como fator de risco, ou seja, reduzindo as respostas do teste. Maiores concentrações de Pb, Hg e As influenciaram os resultados de algumas frequências das EOAT, sem influenciar o resultado da TAN.

Estudos relatam que o processo fisiológico de envelhecimento gera alterações em áreas anatômicas e estruturais, incluindo o sistema auditivo, e por isso há uma redução natural nos níveis das amplitudes de respostas das Emissões Otoacústicas com a idade (Castor *et al.*, 1994; oliveira; Fernandes; Costa Filho, 2009). A literatura também sinaliza que mesmo se a exposição ocorrer no período pré-natal, os efeitos tóxicos podem aparecer muitos anos depois, já na fase adulta (Golding *et al.*, 2009; Mazoto *et al.*, 2011; perlroth; Castelo Branco, 2017).

Tanto a exposição à ruído quanto ao Pb causam prejuízos à audição. E o estudo desenvolvido por Jamesdaniel e colaboradores (2018) também sugeriu que a exposição crônica ao chumbo induz estresse oxidativo coclear potencializando a perda auditiva induzida por ruído. Caso medidas de proteção não sejam tomadas e a exposição a esses poluentes se mantenha, pode haver bioacumulação exponenciando os resultados danosos, tornando o risco à audição iminente. Assim, é possível que a redução nas amplitudes de respostas em determinadas frequências das EOAT, agora aparentemente pequenas, se torne maior resultando numa perda auditiva permanente na fase adulta ou na velhice.

O monitoramento contínuo das concentrações de substâncias ototóxicas seria essencial para estabelecer medidas preventivas que eliminem ou minimizem o risco de exposição, principalmente em gestantes.

7 CONCLUSÃO

A partir das análises realizadas nesse estudo, podemos sugerir que maiores concentrações de Pb podem influenciar as amplitudes de respostas na frequência de 4kHz das EOAT em OD, reduzindo-as, sem influenciar o resultado da TAN (“passou”/ “falhou”). Entretanto, mais estudos que acompanhem o desenvolvimento auditivo dessas crianças devem ser realizados, pois podem revelar mais associações entre a exposição de poluentes ambientais e a audição.

REFERÊNCIAS

AL-BATANONY, M. A. *et al.* Occupational exposure to mercury among workers in a fluorescent lamp factory, Quisna Industrial Zone, Egypt. **International Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 4, p. 149-56, July 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23860545/>. Acesso em: 19 fev. 2024.

ALVARENGA, K. F. *et al.* Avaliação audiológica em crianças com baixo nível de exposição cumulativa ao chumbo. **Revista CEFAC**, v. 16, p. 367-373, abr. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-18462012005000096>.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **Toxicological profile for arsenic**. Atlanta: ATSDR, 2007. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxguides/toxguide-2.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2024.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **Toxiguide for profile for cadmium**. Atlanta: ATSDR, 2012. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp5.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2024.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **Toxicological profile for lead**. Atlanta: ATSDR, 2020. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2024.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **Toxicological profile for mercury**. Atlanta: ATSDR, 2022. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2024.

ASMUS, C. I. R. F. *et al.* Rio birth cohort study on environmental exposure and childhood development – PIPA Project. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 86, n. 1, p. 59, June 2020. DOI: 10.3390/ijerph19074295.

AZEVEDO, M. F. Triagem auditiva neonatal. In: FERNANDES, F. D. M.; MENDES, B. C. A.; NAVAS, A. L. P. G. P. (org.). **Tratado de fonoaudiologia**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2009. p. 65-77.

AZEVEDO, M. F. Desenvolvimento das habilidades auditivas. In: BEVILACQUA, M. C. *et al.* (org.). **Tratado de audiologia**. 2. reimp. São Paulo: Santos; 2013a. p. 475-93.

AZEVEDO, M. F. Avaliação audiológica no primeiro ano de vida. In: LOPES FILHO, O. (org.). **Novo tratado de fonoaudiologia**. 3. ed. Barueri, SP: Manole, 2013b. p. 321-347.

BESSEN, E. **Saúde auditiva de neonatos**: panorama da frequência de doenças transmissíveis e análise de indicador de qualidade em um serviço de triagem auditiva neonatal. 2022. 92 f. Dissertação (Mestrado em Fonoaudiologia) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/238196>. Acesso em: 31 dez. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes de estimulação precoce**: crianças de zero a 3 anos com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor decorrente de microcefalia. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_estimulacao_crianças_0a3anos_neuropsicomotor.pdf. Acesso em: 31 dez. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes de atenção da triagem auditiva neonatal**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_triagem_auditiva_neonatal.pdf. Acesso em: 31 dez. 2023.

BRASIL. Lei nº 12.303, de 2 de Agosto de 2010. Dispõe sobre a obrigatoriedade de realização do exame denominado Emissões Otoacústicas Evocadas. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 03 ago. 2010. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2010/lei/l12303.htm. Acesso em: 31 dez. 2023.

BOECHAT, E. M. Plasticidade do sistema auditivo central. In: BEVILACQUA, M. C *et al.* (org.). **Tratado de audiologia**. 2. reimp. São Paulo: Santos, 2013a. p. 51-59.

BONALDI, L. V. Sistema Auditivo Periférico. In: BEVILACQUA, M. C. *et al.* **Tratado de audiologia**. 2. reimp. São Paulo: Santos, 2013. p. 3-15.

BOSCARIOL, M. *et al.* Auditory processing disorder in patients with language-learning impairment and correlation with malformation of cortical development. **Brain & Development**, v. 33, n. 10, p. 824-831, Nov. 2011. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.12.006.

CARVALHO LEAL, M.; RAMOS, D. S.; CALDAS NETO, S. S. Hearing loss from congenital zika virus infection. **Topics in Magnetic Resonance Imaging: TMRI**, v. 28, n. 1, p. 19-22, Feb. 2019. DOI: 10.1097/RMR.0000000000000191.

CASTELLANOS, M. J.; FUENTE, A. The adverse effects of heavy metals with and without noise exposure on the human peripheral and central auditory system: a literature review. **Int J International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 13, n. 12, 1223, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph13121223>.

CASTOR, X. *et al.* Influence of aging on active cochlear micromechanical properties and on the medial olivocochlear system in humans. **Hearing Research**, v. 77, n. 1, p. 1-8, June 1994. DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(94\)90248-8](https://doi.org/10.1016/0378-5955(94)90248-8).

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (United States). **Blood lead levels in children**. Atlanta: CDC, 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/nceh/lead/docs/lead-levels-in-children-fact-sheet-508.pdf>. Acesso em: 31 dez. 2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (United States). **Low level lead exposure harms children: a renewed call of primary prevention**. [S. l.]: CDC, 2012. Disponível em: https://www.cdc.gov/nceh/lead/ACCLPP/Final_Document_010412.pdf. Acesso em: 1 jan. 2024.

CHOI, Y.-H. *et al.* Environmental cadmium and lead exposures and hearing loss in U.S. Adults: The National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. **Environmental Health Perspectives**, v. 120, n. 11, p. 1544-1550, Nov. 2012. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/full/10.1289/EHP565>. Acesso em: 31 dez. 2023.

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, June 2017. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/EHP565>. Acesso em: 7 jan. 2024.

COHEN HUBAL, E. A. *et al.* Children's exposure assessment: a review of factors influencing Children's exposure, and the data available to characterize and assess that exposure. **Environmental Health Perspectives**, v. 108, n. 6, p. 475-486, June 2000. DOI: 10.1289/ehp.108-1638158.

COHEN, J. T.; BELLINGER, D. C.; SHAYWITZ, B. A. A quantitative analysis of prenatal methyl mercury exposure and cognitive development. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 29, n. 4, p. 353-365, nov. 2005. DOI: 10.1016/j.amepre.2005.06.007.

COMITÊ MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE AUDITIVA. **Triagem auditiva neonatal universal em tempos de pandemia**. COMUSA, 2020. (Nota Técnica). Disponível em: <https://www.sbfa.org.br/portal2017/pdf/cvd19-nota-tecnica-comusa.pdf>. Acesso em: 7 jan. 2024.

DÍAZ-BARRIGA, F.; GARCÍA, S.; CORRA, L. Prevenção de riscos em populações vulneráveis. In: GALVÃO, L. A. C.; FINKELMAN, J.; HENAO, S. (org.). **Determinantes ambientais e sociais da saúde**. Washington, DC: OPAS, 2011. p. 139-156.

DURANTE, A. S. Emissões otoacústicas. In: BEVILACQUA, M. C. *et al.* (org.). **Tratado de audiologia**. 2. reimp. São Paulo: Santos, 2013. p.145-149.

DURANTE, A. S.; TIEPPO, C. A.; NETO, O. M. S. Fundamentos teóricos-sistema auditivo periférico. In: MARCHESAN, I. Q.; SILVA, H. J.; TOMÉ, M. C. (org.). **Tratado das especialidades em fonoaudiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. p. 842-847.

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 International**, v. 27, n. 32, p. 40210-40218, Nov. 2020. DOI: 10.1007/s11356-020-10021-w.

FRÓES-ASMUS, C. I. R.; CÂMARA, V. M. Gravidez e poluição. In: REZENDE FILHO, J. **Rezende obstetrícia**. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022. v. 1, p. 900-928.

GOLDING, J. *et al.* Choice of environmental components for a longitudinal birth cohort study. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 23, n. s1, p. 134-153, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2009.01014.x>.

GOLDMAN, L. R.; SHANNON, M. W. Technical report: mercury in the environment: implications for pediatricians. **Pediatrics**, v. 108, n. 1, p. 197-205, July 2001. DOI: 10.1542/peds.108.1.197.

GOUVEIA, A. S. *et al.* Desenvolvimento de linguagem e das habilidades auditivas em prematuros adequados e pequenos para a idade gestacional: idade cronológica entre 18 e 36 meses. **CoDAS**, v. 32, n. 4, p. e20180275, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20192018275>.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo brasileiro de 2010**. Rio de Janeiro: IBGE, 2012.

JACOB, L. C. B. *et al.* Monitoramento auditivo na ototoxicidade. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 72, n. 6, p. 836-844, dez. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-72992006000600017>.

JAMESDANIEL, S. *et al.* Chronic lead exposure induces cochlear oxidative stress and potentiates noise-induced hearing loss. **Toxicology Letters**, v. 292, p. 175-180, Aug. 2018. DOI: 10.1016/j.toxlet.2018.05.004.

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. 22, 17 abr. 2018. Disponível em: <https://aoemj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40557-018-0237-9>. Acesso em: 1 jan. 2024.

LEWIS, D. R. *et al.* Multiprofessional committee on auditory health: COMUSA. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 76, n. 1, p. 121-128, 2010. DOI <https://doi.org/10.1590/S1808-86942010000100020>.

LEWIS, D. R. Evidências para a realização da triagem auditiva neonatal universal. In: BEVILACQUA, M. C. *et al.* (org.). **Tratado de audiologia**. 2. reimp. São Paulo: Santos, 2013. p. 496-515.

LI, X. *et al.* Arsenic level in toenails is associated with hearing loss in humans. **PLoS One**, v. 13, n. 7, e0198743, July 2018. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198743>.

LIMA, E. R. Z.; COLON, J. C.; SOUZA, M. T. Alterações auditivas em trabalhadores expostos a mercúrio. **Revista CEFAC**, v. 11, supl. 1, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-18462009005000003>.

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, 6844, 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-06096-0.

LIU, Y. *et al.* Hearing loss in children with e-waste lead and cadmium exposure. **The Science of the Total Environment**, v. 624, p. 621-627, 2018. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.12.091.

MAGALHÃES, T. M. S. **A influência dos metais no sistema auditivo periférico de recém-nascidos**. 2021. 84 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: <https://pipaufrrj.me.ufrj.br/wp-content/uploads/2023/03/Dissert-THAMIRESMARINATTI-DASILVA-MAGALHA%CC%83-ES-2021.pdf>. Acesso em: 1 jan. 2024.

MARTINEZ, M. A. N. S. Avaliação audiológica infantil. In: LOPES FILHO, O. (org.). **Novo tratado de fonoaudiologia**. 3. ed. São Paulo: Manole, 2013. p.118-124.

MAZOTO, M. L. *et al.* Saúde ambiental infantil: uma revisão de propostas e perspectivas. **Cadernos Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 1, p. 41-50, 2011.

MELLO-DA-SILVA, C. A.; FRUCHTENGARTEN, L. Riscos químicos ambientais à saúde da criança. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 81, supl., p. s205-s211, nov. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572005000700011>.

NEW YORK STATE DEPARTMENT OF HEALTH. **Understanding mercury exposure levels**. New York: NYSDOH, 2018. Disponível em: https://www.health.ny.gov/environmental/chemicals/mercury/docs/exposure_levels.htm. Acesso em: 1 jan. 2024.

NORTON, S. J. *et al.* Identification of neonatal hearing impairment: evaluation of transient evoked otoacoustic emission, distortion product otoacoustic emission, and auditory brain stem response test performance. **Ear and Hearing**, v. 21, n. 5, p. 508-528, Oct. 2000. DOI: 10.1097/00003446-200010000-00013.

OLIVEIRA, J. R. M.; FERNANDES, J. C.; COSTA FILHO, O. A. Age impact on the eferent system actitivies in cochlear mechanical properties in normal hearing individuals. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 75, n. 3, p. 340-344, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1808-86942009000300005>.

OLIVEIRA, L. F. M. **Saúde auditiva**: caracterização do serviço de referência em triagem auditiva neonatal de Uberlândia-MG. 2021. 55 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/33981>. Acesso em: 1 jan. 2024.

OZCAGLAR, H. U. *et al.* Effects of cadmium on the hearing system. **Acta Oto-Laryngologica**, v. 121, n. 3, p. 393-397, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1080/000164801300102897>.

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. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125905>.

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. DOI: 10.1016/j.etap.2015.03.008.

PERLROTH, N. H.; CASTELO BRANCO, C. W. Current knowledge of environmental exposure in children during the sensitive developmental periods. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 93, n. 1, p. 17-27, 2017. DOI: 10.1016/j.jpmed.2016.07.002.

PRASHER, D. Heavy metals and noise exposure: health effects. **Noise & Health**, v. 11, n. 44, p. 141-144, 2009. DOI: 10.4103/1463-1741.53358.

ROSATI, R.; JAMESDANIEL, S. Environmental exposures and hearing loss. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 13, p. 4879, 2020. DOI: 10.3390/ijerph17134879.

SANTOS, E. O. *et al.* Correlation between blood mercury levels in mothers and newborns in Itaituba, Pará State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, supl. 4, p. S622-S629, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007001600022>.

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

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

SHEEHAN, M. C. *et al.* Global methylmercury exposure from seafood consumption and risk of developmental neurotoxicity: a systematic review. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 92, n. 4, p. 254- 269F, 2014. DOI: 10.2471/BLT.12.116152.

SHOKOOHI, R. *et al.* The relationship between chronic exposure to arsenic through drinking water and hearing function in exposed population aged 10-49 years: a cross-sectional study. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 211, p. 111939, Mar. 2021. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2021.111939.

SOBREIRA, A. C. O. *et al.* Desenvolvimento de fala e linguagem na deficiência auditiva: relato de dois casos. **Revista CEFAC**, v. 17, n. 1, p. 308-317, fev. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/1982-021620152314>.

SVOBODA, E. When skin's defence against pollution fails. **Nature**, v. 563, n. 7732, p. S89-S90, Nov. 2018. DOI: 10.1038/d41586-018-07431-9.

TEIXEIRA, C. F.; GRIZ, S. M. S. Sistema auditivo central. *In*: BEVILACQUA, M. C. *et al.* **Tratado de audiologia**. 2. reimp. São Paulo: Santos, 2013. p. 17-28.

TRAN, N. Q. V.; MIYAKE, K. Neurodevelopmental disorders and environmental toxicants: epigenetics as an underlying mechanism. **International Journal of Genomics**, v. 2017, 7526592, 2017. DOI: 10.1155/2017/7526592.

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. DOI: 10.1371/journal.pone.0233165.

WONG, C. T.; WAIS, J.; CRAWFORD, D. A. Prenatal exposure to common environmental factors affects brain lipids and increases risk of developing autism spectrum disorders. **The European Journal of Neuroscience**, v. 42, n. 10, p. 2742-2760, Nov. 2015. DOI: 10.1111/ejn.13028.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **To hear for life, listn with care!** Geneva: WHO, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/campaigns/world-hearing-day/2022>. Acesso em: 3 jan. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World report on hearing**. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240020481>. Acesso em: 1 jan. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Action needed on chemicals of major public health concern. WHO, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/photo-story/photo-story-detail/10-chemicals-of-public-health-concern>. Acesso em: 1 jan. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Childhood hearing loss: strategies for prevention and care.** Geneva: WHO, 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/childhood-hearing-loss-strategies-for-prevention-and-care>. Acesso em: 1 jan. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Addressing the rising prevalence of hearing loss.** Geneva: WHO, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/addressing-the-rising-prevalence-of-hearing-loss>. Acesso em: 1 jan. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global costs of unaddressed hearing loss and cost-effectiveness of interventions: a WHO report.** Geneva: WHO, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/global-costs-of-unaddressed-hearing-loss-and-cost-effectiveness-of-interventions>. Acesso em: 1 jan. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Multi-country assessment of national capacity to provide hearing care.** Geneva: WHO, 2013. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506571>. Acesso em: 7 jan. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Summary of principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemical.** Geneva: WHO, 2011. Disponível em: <https://apo.who.int/publications/i/item/summary-of-principles-for-evaluating-health-risks-in-children-associated-with-exposure-to-chemicals>. Acesso em: 1 jan. 2024.

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/children-s-health-and-the-environment-a-global-perspective>. Acesso em: 1 jan. 2024.

XU, L. *et al.* Hearing loss risk and DNA methylation signatures in preschool children following lead and cadmium exposure from an electronic waste recycling area. **Chemosphere**, v. 246, p. 125829, May 2020. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.125829.

ANEXOS

ANEXO A – ANAMNESE AUDIOLÓGICA (SERVIÇO DE FONOAUDIOLOGIA DA ME/UFRJ)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO MATERNIDADE-ESCOLA DA UFRJ SETOR DE NEONATOLOGIA Anamnese para Triagem Auditiva Neonatal

I - Identificação

Nome da Mãe: _____ Prontuário: _____

Idade da Mãe: _____ anos Filhos (idade e gênero ♀ ♂) _____

Nome do RN: _____ Data e hora de nascimento: ____/____/____ h ____ min

Data do exame: ____/____/____ h ____ min Contatos: _____

II - Informações do Lactente:

Idade Gestacional: _____ sem _____ dias Peso ao nascer: _____ gramas Parto: Normal () Cesárea ()

Apgar: 1º (0-4) _____ 5º (0-6) _____ Incubadora: Sim () Não () Período (>7d) _____ horas

Uso de álcool na gestação? Sim () Não () Uso de drogas na gestação? Sim () Não ()

UTI: Sim () Não () Período ____ horas Ventilação mecânica: Sim () Não () Período ____ horas

Presença de sinais associados a síndromes: Sim () Não () Quais? _____

Infecções congênicas: Sim () Não () Qual? _____

História familiar de Perda auditiva na infância: Sim () Não () Grau de parentesco: _____

Icterícia com transfusão sanguínea: Sim () Não ()

Anomalias craniofaciais: Sim () Não () Se positivo, quais? _____

Infecções relacionadas à perda auditiva: Sim () Não () Quais? _____

Medicamentos ototóxicos? Sim () Não () Qual? _____ Período: _____

III - Reflexo Cócleo Palpebral (RCP) Agogô (campânula grande) Sim () Não ()

IV - Emissão Otoacústica

EOAT - OD: S/R 1k _____ 1.5k _____ 2k _____ 3k _____ 4k _____ dB Geral: _____ dBNPS

passou () falhou ()

OE: S/R 1k _____ 1.5k _____ 2k _____ 3k _____ 4k _____ dB Geral: _____ dBNPS

passou () falhou ()

EOAPD - OD: S/R 2k _____ 3k _____ 4k _____ 6k _____ dBNPS

passou () falhou ()

OE: S/R 2k _____ 3k _____ 4k _____ 6K _____ dBNPS

passou () falhou ()

ANEXO B – CIÊNCIA QUANTO AO USO DO BANCO DE DADOS DO PROJETO PIPA
UFRJ



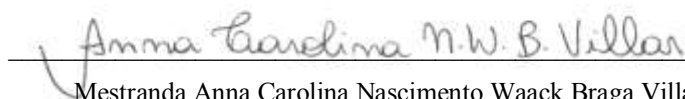
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
MATERNIDADE ESCOLA

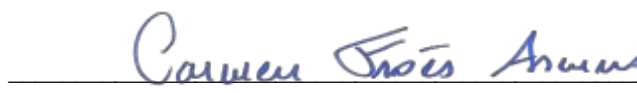
CARTA DE APRESENTAÇÃO

Declaro ter conhecimento do conteúdo do projeto de pesquisa “*Metais e Audição de recém-nascidos participantes de uma coorte de nascimento no Rio de Janeiro*”, desenvolvido pela Fonoaudióloga Anna Carolina Nascimento Waack Braga Villar sob minha orientação. Este projeto de pesquisa tem por finalidade embasar a sua dissertação de Mestrado no Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do IESC/UFRJ com base nos bancos de dados do Projeto Infância e Poluentes Ambientais (PIPA UFRJ) desenvolvido nessa instituição, e do Ambulatório de Fonoaudiologia da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME/UFRJ).

Comprometo-me a seguir os termos da Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, durante a formulação, execução, avaliação, divulgação e publicação dos resultados do projeto de pesquisa.

Rio de Janeiro, 8 de agosto de 2022.


Mestranda Anna Carolina Nascimento Waack Braga Villar
Pesquisadora responsável


Profª Dra Carmen Ildes Rodrigues Fróes Asmus
Coordenadora Geral do Projeto PIPA UFRJ

ANEXO C – CIÊNCIA QUANTO AO USO DO BANCO DE DADOS DO SERVIÇO DE FONOAUDIOLOGIA DA ME/UFRJ



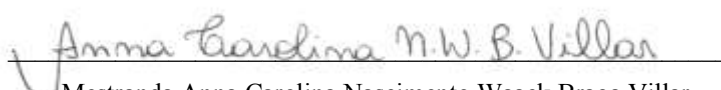
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
MATERNIDADE ESCOLA

CARTA DE APRESENTAÇÃO

Declaro ter conhecimento do conteúdo do projeto de pesquisa “*Metais e Audição de recém-nascidos participantes de uma coorte de nascimento no Rio de Janeiro*”, desenvolvido pela Fonoaudióloga Anna Carolina Nascimento Waack Braga Villar com base nos bancos de dados do Ambulatório de Fonoaudiologia da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME/UFRJ) e do Projeto Infância e Poluentes Ambientais (PIPA UFRJ) desenvolvido nessa instituição. Este projeto de pesquisa tem por finalidade embasar a dissertação de Mestrado da pesquisadora no Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do IESC/UFRJ.

Comprometo-me a seguir os termos da Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, durante a formulação, execução, avaliação, divulgação e publicação dos resultados do projeto de pesquisa.

Rio de Janeiro, 4 de agosto de 2022.


Mestranda Anna Carolina Nascimento Waack Braga Villar
Pesquisadora responsável


Profa Rosane Pecorari

ANEXO D – ARTIGO CIENTÍFICO PARA SUBMISSÃO

EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO CHUMBO E AUDIÇÃO DE RECÉM-NASCIDOS EM UMA COORTE DE NASCIMENTOS NO RIO DE JANEIRO

Resumo: Em 2021, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que mais de 1,5 bilhões de pessoas, em todo o mundo, tinham algum grau de perda auditiva, e que se medidas preventivas não forem tomadas esse número pode ser superior a 2,5 bilhões em 2050. A OMS considera que a exposição pré-natal a poluentes ambientais seja um dos possíveis fatores associados à perda auditiva na infância. Este é um estudo seccional com o objetivo de investigar a relação entre a exposição pré-natal a chumbo (Pb) e o resultado da Triagem Auditiva Neonatal (TAN), por meio das Emissões Otoacústicas por Estímulo Transiente (EOAT), realizada em recém-nascidos (RN) participantes do Projeto Infância e Poluentes Ambientais (PIPA UFRJ). As concentrações de Pb foram estratificadas em três grupos: “Pb Não Detectável (n=5)”, “Detectável abaixo da mediana (Pb<0,80µg/dL; n=184)” e “Detectável igual ou acima da mediana (Pb≥0,80µg/dL; n=245)”. A população de estudo foi constituída de 434 RN sendo 217 do sexo masculino (50,1%) e 216 do sexo feminino (49,9%). Fizeram reteste 10,6% (n=46) da amostra, com índice de falha em pelo menos uma das orelhas de 1,4% (n=6). Foi evidenciada correlação negativa e fraca entre as concentrações de Pb e a amplitude das respostas em 4kHz na orelha direita ($\rho = -0,103$; $p = 0,033$). O grupo “Pb não detectável” apresentou intensidades de resposta maiores (15,5dB) do que aqueles com “Pb abaixo da mediana” (13,6dB) e os grupos “Pb igual ou superior à mediana” (12dB) ($p = 0,038$), também em 4kHz na orelha direita. Assim, observou-se que maiores concentrações de Pb reduzem as amplitudes de resposta na frequência de 4kHz na orelha direita, embora não influenciem no resultado final do teste (“passou”/“falhou”). Este estudo demonstrou potencial efeito tóxico do Pb nas células ciliadas externas da cóclea, assim como observado em alguns outros fatores de risco para perda auditiva.

Palavras-chave: Audição. Chumbo. Recém-nascidos. Poluentes Ambientais. Saúde Ambiental.

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em um levantamento no ano de 2013, 360 milhões de pessoas em todo o mundo tinham deficiência auditiva incapacitante e deste percentual 32 milhões eram crianças. Em 2018, esse quantitativo já era de 466 milhões de pessoas (WHO, 2018). Em estimativa mais recente, 1,5 bilhões de pessoas apresentavam algum tipo de déficit auditivo, e cerca de 430 milhões necessitavam maior assistência. A estimativa é que, se medidas preventivas não forem tomadas, esse número pode ser superior a 2,5 bilhões em 2050 (WHO, 2021).

A exposição a poluentes ambientais no meio urbano é crescente (SVOBODA, 2018), e a penetração no organismo humano pode ocorrer por meio da inalação, contato dérmico ou

ingestão. Ainda na fase intraútero, os bebês estão expostos a poluentes ambientais devido à barreira placentária ser facilmente permeável (DÍAZ-BARRIGA; GARCIA; CORRA, 2011; MAZOTO *et al.*, 2011). Estudos mostram que as concentrações de metais podem ser maiores no bebê do que nas próprias mães (SANTOS *et al.*, 2007; ASMUS *et al.*, 2020). Os efeitos danosos dessa exposição podem aparecer em diferentes períodos da vida, desde a primeira infância até a fase adulta (MAZOTO *et al.*, 2011; DÍAZ-BARRIGA; GARCIA; CORRA, 2011; FRÓES-ASMUS; CAMARA, 2022). Por isso, a contaminação dos meios ambientais por resíduos químicos perigosos e o consequente aumento da exposição a substâncias químicas, também têm sido apontados como riscos iminentes para o crescimento e desenvolvimento infantil (WHO, 2011). O Chumbo (Pb) é um dos metais que está na lista dos dez produtos químicos que trazem mais preocupação por seus impactos à saúde (WHO, 2020).

A relação da exposição ao Pb e audição ainda é pouco estudada, principalmente em recém-nascidos. Entretanto, alguns estudos têm sugerido uma associação entre maiores concentrações desses metais e alterações audiológicas como o desenvolvimento de otite média crônica (PARK *et al.*, 2015) e a perda auditiva (CHOI *et al.*, 2012; CHOI; PARK, 2017; KANG *et al.*, 2018; LIU *et al.*, 2018; WANG *et al.*, 2020; XU *et al.*, 2020). A integridade anatômica e funcional do sistema auditivo como um todo é fundamental para a aquisição das habilidades auditivas, para um adequado processamento auditivo, e consequente desenvolvimento da linguagem e da fala que ocorrem nos primeiros anos de vida.

Nesse contexto, entende-se que a investigação de possíveis fatores causais de perdas auditivas devem ser mais estudados, para contribuir com a intervenção precoce e desenvolvimento adequado da população infantil.

Este estudo visou investigar a influência da exposição pré-natal ao Pb no sistema auditivo periférico de bebês participantes do Estudo longitudinal dos efeitos da exposição a poluentes ambientais sobre a saúde infantil (Projeto PIPA UFRJ), nascidos na Maternidade Escola da UFRJ (ME/UFRJ) de julho de 2021 a julho de 2022, que foram expostos a poluentes ambientais desde a vida intrauterina. Os dados avaliados nesta pesquisa foram oriundos dessa coorte de nascimentos e da TAN realizada como rotina pelo ambulatório de Fonoaudiologia da ME/UFRJ.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Área de Estudo

Este estudo está inserido em um grupo de pesquisas que compõem a coorte de nascimentos intitulada “Estudo longitudinal dos efeitos da exposição a poluentes ambientais sobre a saúde infantil”, conhecida como Projeto PIPA UFRJ. A Maternidade da UFRJ está localizada na zona sul da cidade do Rio de Janeiro-RJ, e é um dos hospitais públicos responsável pela assistência pré-natal e parto das gestantes residentes naquela região programática, inclusive aquelas com gravidez de alto risco.

2.2 População de Estudo

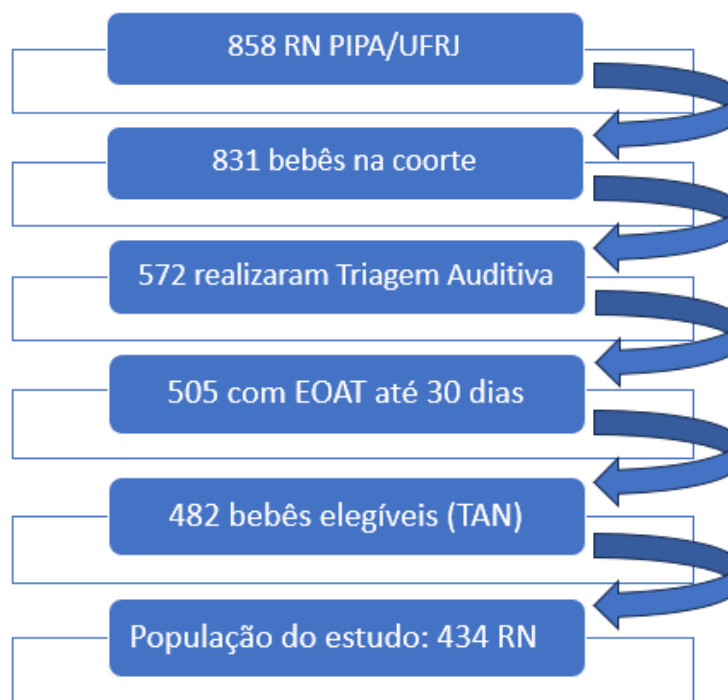
O projeto PIPA UFRJ inicialmente contou com 858 bebês. Destes, 13 apresentaram óbito fetal ou neonatal, e outros 14 residiam fora da cidade do Rio de Janeiro. Desta forma, essa coorte passou a contar com 831 bebês para o seguimento inicial.

Realizaram a triagem auditiva, com os resultados registrados no banco de dados do Serviço de Fonoaudiologia, 572 bebês.

Durante a coleta de dados para o presente estudo foi apurada uma perda devido ao registro errado da data do exame (anterior ao nascimento). Também foram excluídos os bebês que realizaram o exame auditivo após 30 dias do nascimento; permanecendo 505 bebês na amostra. Entretanto, 23 deles faltaram ao reteste, não sendo possível confirmar, ou não, a “falha” na TAN sendo, portanto, excluídos. Dos 482 RN elegíveis, 48 não tiveram o sangue do cordão umbilical analisado para a presença do metal de interesse; sendo excluídos da amostra.

Assim, a população do presente estudo foi constituída por 434 bebês.

Figura 1 – Caracterização da população de estudo. Rio de Janeiro, 2024.



Fonte: elaborado pela autora (2024).

2.3 Chumbo

A matriz biológica estudada foi o sangue do cordão umbilical, que foi coletado no Centro Obstétrico da ME/UFRJ após o nascimento por técnicos de enfermagem, enfermeiros e médicos previamente treinados. A partir dessas amostras foram analisadas as concentrações de Pb.

As análises toxicológicas das concentrações desse metal foram realizadas por Espectrometria de Massa por Plasma Indutivamente Acoplado. Os limites de detecção (LOD) e de quantificação (LOQ) foram iguais: 0,1 µg/dL.

Para as comparações da exposição de Pb, a população foi dividida em três grupos: “NÃO DETECTÁVEIS”, “DETECTÁVEIS ABAIXO DA MEDIANA” E “DETECTÁVEIS IGUAIS OU ACIMA DA MEDIANA”; considerando a mediana entre os detectáveis.

2.4 Triagem Auditiva Neonatal

A TAN foi realizada por meio das Emissões Otoacústicas por estímulo Transiente (EOAT). Segundo Durante (2013), as EOAT são obtidas a partir de uma estimulação rápida da cóclea por meio de cliques ou *toneburst* e ocorrem com uma ampla faixa de estimulação da

cóclea, de 300 a 5kHz. No protocolo de TAN da ME/UFRJ as EOAT, com estímulo clique, são realizadas como rastreio auditivo (“passou”/ “falhou”).

O aparelho utilizado para essa triagem foi o Otoport DP + TE da marca Otodynamics que, para as EOAT, avalia as frequências 1k, 1,5k, 2k, 3k e 4kHz, além de apresentar o nível de resposta geral em decibéis Nível de Pressão Sonora (dB NPS). Foi considerada como “passou”, quando a TAN apresentou nível de resposta maior que o ruído (relação sinal/ruído igual ou superior a 6 dB NPS) em pelo menos três frequências, resultado sugestivo de integridade da função coclear geral, e, mais especificamente, das células ciliadas externas (AZEVEDO, 2009); e “falhou” quando esses resultados não foram alcançados. Analisaram-se os dados “passou”/“falhou”, as amplitudes de resposta nas frequências 2k, 3k e 4kHz, além da resposta geral por orelha. Essas bandas de frequências foram consideradas por sofrerem menos interferência de ruído (NORTON *et al.*, 2000). As amplitudes de respostas com valores negativos foram transformadas em zero para possibilitar a análise desses dados.

2.5 Análises Estatísticas

Foi realizada uma análise descritiva das características maternas e dos RN. As distribuições de frequência para variáveis categóricas foram analisadas, além de média aritmética e mediana para variáveis contínuas. Identificaram-se, também, os percentis 25, 50, 75, e 95 e os valores mínimo e máximo dos níveis de concentração de Pb para as amostras de sangue do cordão umbilical.

Utilizou-se o teste Shapiro-Wilk para a verificação da normalidade da distribuição das variáveis numéricas, e observada distribuição não normal desses dados.

A correlação de Spearman ou comparação não paramétricas (teste de Kruskal-Wallis) foram utilizadas para avaliar variáveis contínuas, e teste Exato de Fisher para variáveis categóricas.

Para identificar um possível fator de confusão e fazer ajustes, avaliamos a associação entre metais e a presença de IRDA. Não foi encontrada associação, portanto não utilizamos um modelo de regressão para ajustar os fatores de confusão.

Os dados foram analisados por meio do software IBM SPSS Statistics 21.

3. RESULTADOS

A média da idade das mães dos bebês deste estudo foi de 29 anos (DP: 6,97), e 73,9% (320) declararam-se “não brancas”. Cerca de 47,2% (204) dessas mulheres finalizaram o ensino médio e 15% (65) o ensino superior. Realizavam atividade remunerada durante a gestação, 54,3% (235), e a renda per capita média era de R\$915,21 (DP:854,47). Informaram fumo ativo 30 mulheres (6,93%) e 25,2% (109) exposição ao fumo passivo. O uso de álcool foi relatado por 40,9% delas (177), e 4,4% (19) faziam uso de drogas (tabela 1).

Dos 434 RN, 217 eram do sexo masculino (50,1%) e 216 do sexo feminino (49,9%). A idade gestacional média observada foi de 38 semanas (DP= 2) e o peso médio de nascimento, 3202 gramas (tabela 2).

Apresentou ao menos um IRDA, 12,2% da amostra (n=53) e 10,6% dela (n=46) precisou realizar reteste. O índice de falha em pelo menos uma das orelhas no reteste foi de 1,4% (n=6) e o de falha bilateral, cerca de 1% na amostra (n=4).

A análise desse metal no sangue do cordão umbilical foi realizada em 434 amostras e a taxa de detecção foi 98,85% (n=429).

A presença de um ou mais IRDA, foi analisada em relação aos resultados contínuos da TAN em ambas as orelhas, e quanto aos grupos de concentrações dos três desse metal (“Não detectáveis”, “Abaixo da Mediana” e “Igual ou acima da Mediana”). Não foram encontradas associações significativas entre esses dados.

Evidenciou-se uma correlação negativa e fraca entre a amplitude de respostas na frequência de 4kHz da OD e as concentrações de Pb ($\rho = -0,103$; $p = 0,033$) (tabela 4). Foi observada, uma tendência de correlação, também negativa e fraca, entre as respostas na frequência de 3kHz da OD e esse metal ($\rho = -0,086$; $p = 0,073$) (tabela 4). Na pesquisa de comparação das medianas de respostas na banda de frequência de 4kHz em OD dos três grupos de exposição desse poluente foi encontrada uma associação ($p = 0,038$), com maior diferença entre os “Não detectáveis” e aqueles com concentração “Igual ou acima da Mediana” (tabela 5). Outras associações significativas não foram encontradas para Pb nas demais frequências pesquisadas e resposta geral, bilateralmente (tabelas 4 e 5).

Não foi observada associação significativa entre o resultado dicotômico da TAN (“passou”/ “falhou”) e as concentrações de Pb, tampouco com os grupos categóricos de exposição desse poluente.

Tabela 1 - Características sociodemográficas, clínicas e hábitos durante a gravidez das gestantes

Idade Materna (431)	MA: 29,63	DP: 6,974	Mediana: 29,00	Mín: 16	Máx: 46
Tempo de estudo (432)	Até 9 anos: 13,7% (59)		10-12 anos: 60,4% (261)		≥13 anos: 25,9% (112)
Renda per capita (356)	MA: 915,21	DP: 854,47	Mediana: 666,67	Mín: 0	Máx: 6.666,67
Atividade Remunerada (433)	Sim:54,3% (235)	Não:45,7% (198)			
Cor informada (433)	Branca: 26,1% (113)		Não Branca: 73,9% (320)		
Fumo Ativo (433)	Sim: 6,93% (30)	Não:93,07% (403)			
Fumo Passivo (433)	Sim:25,2% (109)	Não:74,8% (324)			
Drogas (432)	Sim: 4,4% (19)	Não:95,6% (413)			
Álcool (433)	Sim: 40,9% (177)	Não:59,1% (256)			
Mora em Comunidade (431)	Sim: 53,1% (229)	Não:46,9% (202)			

Legenda: MA: média aritmética; DP: desvio padrão; Mín: mínimo; Máx: máximo.

Tabela 2 - Perfil de Nascimento

Sexo (433)	Masculino:50,1% (217)		Feminino:49,9% (216)		
Peso ao nascer (427)	MA: 3201,96	DP: 523,37	Mediana: 3225	Mín: 1660	Máx: 4600
Idade Gestacional - DUM (251)	MA: 38,27	DP: 1,86	Mediana: 38	Mín: 32	Máx: 43
Apgar (1º minuto) (430)	MA: 8,13	DP: 1,167	Mediana: 8	Mín: 3	Máx: 9
Apgar (5º minuto) (431)	MA: 8,84	DP: 0,573	Mediana: 9	Mín: 4	Máx: 10
Prematuridade (433)	Sim: 11,8% (51)		Não: 88,2% (382)		
Classificação quanto ao peso e IG (410)	PIG: 5,4% (22)	AIG: 86,6% (355)	GIG: 8% (33)		
Tipo de parto (433)	Vaginal: 42,7% (185)	Cesáreo:57,3% (248)			
IRDA (434)	Sim: 12,2% (53)	Não: 87,8% (381)			

Legenda: DUM: data da última menstruação; MA: média aritmética; DP: desvio padrão; Mín: mínimo; Máx: máximo; IRDA: indicador de risco para deficiência auditiva.

Tabela 3 – Perfil de Exposição ao Pb

Metal	Mín - Máx	TD	*Mediana	P 25	P 50	P 75	P 95
Pb (434)	0,00 - 13,70	98,85% (429)	0,80	0,60	0,80	1,20	2,55

Legenda: Pb: chumbo (µg/dL); TD: taxa de detecção; Mín: mínimo; Máx: máximo; *Mediana na população que teve metais detectados no sangue do cordão umbilical; P: percentil; limites de detecção e quantificação: 0,1 µg/dL.

Tabela 4 – Correlação entre metais e Amplitude de respostas nas EOAT.

EOAT (M)	Pb (M: 0,80)	
	ρ	p-valor
2kHz – OD (11,0)	-0,051	0,294
2kHz – OE (11,4)	-0,015	0,753
3kHz – OD (13,5)	-0,086	0,073
3kHz – OE (13,7)	0,034	0,481
4kHz – OD (12,4)	-0,103	0,033*
4kHz – OE (13,4)	-0,001	0,987
RG – OD (20,8)	0,000	0,997
RG – OE (20,4)	0,015	0,761

Legenda: EOAT: Emissões Otoacústicas por Estímulo Transiente; Pb: chumbo; M: mediana; ρ : coeficiente de correlação de postos de Spearman. *Valor estatisticamente significante ($p < 0,05$).

Tabela 5. Resposta nas bandas de frequências das EOAT de acordo com a concentração para cada metal.

Medianas das respostas		Pb (grupos)			
		ND	< 0,80	≥ 0,80	p ^a
2kHz	OD	14,5	11,3	10,7	0,77
	OE	13,4	11,6	11,2	0,99
3kHz	OD	15,5	13,9	13,0	0,37
	OE	16,8	13,6	13,6	0,68
4kHz	OD	15,5	13,6	12,0	0,038*
	OE	11,4	13,2	13,6	0,92
RG	OD	21,5	20,8	20,8	0,56
	OE	20,7	20,8	20,3	0,53

Legenda: Pb: chumbo; ND: Não Detectáveis; OD: orelha direita; OE: orelha esquerda; RG: resposta geral; p: p-valor obtido por meio do Teste de Kruskal-Wallis. *Valor estatisticamente significante.

4. DISCUSSÃO

O presente estudo encontrou uma correlação negativa e fraca entre os níveis de resposta e as concentrações desse poluente ($\rho = -0,103$; $p = 0,033$), além de uma associação entre as medianas das amplitudes de respostas na frequência de 4kHz em OD dos grupos categóricos de exposição ($p = 0,038$). Assim, conforme aumenta a concentração de Pb, diminuem as amplitudes de resposta nessa frequência.

Muitos casos de alterações auditivas não têm uma origem definida. A literatura confirma que há exposição a metais já no nascimento (SANTOS *et al.*, 2007; FIGUEIREDO *et al.*, 2020; MAGALHÃES, 2021). A hipótese do presente estudo foi de que a exposição intrauterina a ao Pb poderia ter impacto nos resultados da TAN.

Durante a revisão de literatura, poucos estudos relacionando concentrações de Pb e resultados das EOAT foram encontrados. E apenas um cumpriu o critério anterior e tinha a mesma população do presente estudo, RN.

Inicialmente, a presença de IRDA foi considerada como possível fator de confundimento. Entretanto, não foi encontrada associação significativa entre esse dado e os objetos de estudo: amplitude de respostas por banda de frequência nas EOAT e grupos categóricos das concentrações desse metal de interesse. Não sendo necessários ajustes posteriores nas análises estatísticas.

Esta pesquisa encontrou um índice de falha na TAN de 1,6% ($n=7$), valor aparentemente baixo, mas de acordo com a literatura especializada recente (OLIVEIRA, 2021; BESEN, 2022).

Observou-se uma correlação negativa e fraca entre a amplitude de resposta na banda de frequência de 4kHz em OD e as concentrações de Pb ($\rho = -0,103$; $p = 0,033$). Na banda de 3kHz, também da OD, foi observada uma tendência de correlação, fraca e negativa, entre a amplitude de resposta e as concentrações de Pb. Ao pesquisar os grupos de concentração de Pb no sangue do cordão umbilical, foi encontrada associação entre as medianas desses em 4kHz da OD ($p=0,038$), com maior diferença entre o grupo “Não detectáveis” e o grupo com resultados “Detectáveis iguais ou acima da mediana” (15,5 vs 12,0 dB, respectivamente); demonstrando redução da amplitude de resposta nessa frequência conforme aumenta a concentração de Pb. Esse resultado também foi observado entre os bebês com concentrações de Pb menor que a mediana (13,6 vs 12,0), indicando uma tendência: quanto maior a exposição ao Pb na gestação, menor a amplitude de resposta nessa frequência.

Pawlas e colaboradores (2015) avaliaram 483 crianças maiores, entre 4 e 13 anos, com vários testes auditivos, entre eles as EOAT. Entretanto, considerou-se apenas a amplitude de resposta da banda de frequência de 3kHz e o resultado desse exame: normal ou alterado. Esses autores consideraram apenas os resultados da OD, alegando que ambas as orelhas apresentaram resultados similares. Uma correlação negativa e fraca entre a amplitude de respostas em 3kHz e as concentrações de Pb foi obtida pelo teste de Correlação de Spearman ($\rho = -0,24$; $p = 0,001$), e a mediana das concentrações das coortes mescladas foi de 45 $\mu\text{g/L}$. O presente estudo encontrou uma tendência de associação, fraca e negativa, envolvendo as concentrações de Pb, e a amplitude de respostas nessa frequência ($\rho = -0,086$; $p = 0,073$), confirmada em 4kHz, também na OD ($\rho = -0,103$; $p = 0,033$). Vale ressaltar que a mediana do atual estudo foi quase seis vezes menor (0,8 $\mu\text{g/dL}$) que o estudo polonês (4,5 $\mu\text{g/dL}$), o que pode justificar essa diferença no resultado.

Em 2016, Alvarenga *et al.* realizaram uma pesquisa com uma população composta por 156 crianças, com idades entre 18 meses a 14 anos e 5 meses, que passavam por monitoramento da plumbemia de forma contínua devido a um acidente ocorrido na região onde moravam (Bauru – SP). Foram realizadas avaliações audiológicas por meio das EOAT nos menores de 2 anos e meio (20% da amostra) e o cálculo estimado da concentração de Pb no sangue na data da avaliação auditiva. Todavia, não foram observadas alterações audiológicas na população de estudo, independente da idade e/ou concentração do metal estudado no sangue (mediana de plumbemia estimada: 10,2 $\mu\text{g/dL}$). O estudo atual, foi composto por 434 RN, e teve um índice de falha de 1,4% ($n=6$). O resultado do estudo desenvolvido em Bauru, pode ter sido influenciado pelo tamanho reduzido da população, não chegando a identificar alteração nas EOAT e, consequentemente, sem encontrar associações entre exposição ao Pb e audição, mesmo com a nível estimado de Pb quase treze vezes maior.

Em seu estudo caso-controle realizado na Índia, Santra e colaboradores (2019) acompanharam 100 crianças com idades entre 1 a 10 anos, 70 casos de perda auditiva não síndrômica e 30 controles, com audição dentro dos critérios de normalidade. Todas as crianças do grupo controle “passaram” no exame de EOAT, e aquelas com perda auditiva “falharam” (ausência de emissões em 50% ou mais das bandas avaliadas, sendo elas 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz e 5 kHz). Os autores relataram que as concentrações de Pb nas amostras de sangue das crianças com perda auditiva foram significativamente maiores, quando comparadas às do grupo controle, médias de $5,323 \pm 0,442 \mu\text{g/dL}$ e $3,843 \pm 0,465 \mu\text{g/dL}$, respectivamente ($p=0,03$). Associaram essa correlação ao fato da exposição crônica ao Pb interferir na homeostase do cálcio intracelular, causando a morte das células ciliadas da

cóclea. Considerando as respostas dicotômicas do teste e as faixas de concentração do Pb, o baixo índice de falha na TAN após o reteste no presente estudo, 1,4% (n=6) em pelo menos uma orelha, associado aos níveis médios inferiores desse poluente no presente estudo (média: $1,10 \pm 1,09 \mu\text{g/dL}$) podem ter comprometido o poder estatístico dessas análises.

Magalhães (2021), que também realizou um estudo no Rio de Janeiro, tinha uma população similar ao presente estudo, RN. Com 110 RN a autora observou um índice de falha de 21,8% na TAN, ao considerar “passa” quando o nível de resposta era $\geq 3 \text{ dB}$ em 1 e 1,5 kHz, e $\geq 6 \text{ dB}$ em 2, 3, 4 kHz e na resposta geral, em pelo menos três dessas cinco frequências testadas. Entretanto, os resultados de retestes não foram considerados nesse estudo; esse fato justifica a diferença nessa taxa quando comparado a atual pesquisa que teve 1,4% de falha na amostra. A pesquisadora analisou, também, a banda de 4kHz e a resposta geral do teste de forma qualitativa, considerando “falha” quando essa resposta era $< 6 \text{ dB}$. Os grupos com maiores concentrações de Pb, acima da mediana ($> 3,66 \mu\text{g/dL}$), apresentaram mais falhas nessas frequências, com diferença estatisticamente significativa em 4kHz bilateralmente ($p=0,03$). Como esse estudo julgou resultados inferiores a 6dB como “falha”, é possível considerar que maiores concentrações de Pb, refletem na queda da amplitude de respostas em 4kHz, assim como foi observado no presente estudo, em OD ($p=0,038$). Ratificando esse dado, Magalhães encontrou uma tendência de correlação, fraca e negativa, entre a amplitude de resposta em 4 kHz na OD e as concentrações de Pb ($\rho = -0,163$; $p = 0,089$). Mesmo com a mediana desse poluente quase cinco vezes inferior ($0,8 \mu\text{g/dL}$), sendo realizado na mesma região urbana, a presente pesquisa encontrou correlação significativa entre esses dados ($\rho = -0,103$; $p = 0,033$), provavelmente por se tratar de uma população maior.

Embora algumas das análises do presente estudo tenham apresentado níveis de significância, a redução de amplitude das respostas por frequência e consequente falha na TAN, em alguns casos, pode ter ocorrido devido às alterações de orelha média, ou presença de vértex nos condutos auditivos. Dessa forma, é possível que esses achados tenham sido influenciados por casos falso-positivos, uma vez que a meatoscopia não foi realizada antes das EOAT, sendo essa uma limitação do estudo.

Essa pesquisa demonstrou evidências de associações, mesmo fracas, entre as amplitudes de respostas nas EOAT e as concentrações do poluente de interesse. Todas agindo como fator de risco, ou seja, reduzindo as respostas do teste. Maiores concentrações de Pb influenciaram os resultados de algumas frequências das EOAT, sem influenciar o resultado da TAN.

Estudos relatam que o processo fisiológico de envelhecimento gera alterações em áreas anatômicas e estruturais, incluindo o sistema auditivo, e por isso há uma redução natural nos níveis das amplitudes de respostas das Emissões Otoacústicas com a idade (CASTOR *et al.*, 1994; OLIVEIRA; FERNANDES; COSTA FILHO, 2009). A literatura também sinaliza que mesmo se a exposição ocorrer no período pré-natal, os efeitos tóxicos podem aparecer muitos anos depois, já na fase adulta (GOLDING *et al.*, 2009; MAZOTO *et al.*, 2011; PERLROTH; CASTELO BRANCO, 2017).

Associado a esses fatos, a OMS sinalizou em 2022, que mais de 1 bilhão de jovens, entre 12 e 35 anos, corriam o risco de perder a audição devido à exposição prolongada e excessiva a música alta e a outros sons recreativos. Por isso, emitiu seis recomendações como sugestões para um novo padrão internacional de audição segura em locais e eventos, onde a música amplificada é tocada (WHO, 2022).

Tanto a exposição a ruído quanto ao Pb causa prejuízos à audição. E o estudo desenvolvido por Jamesdaniel e colaboradores (2018) também sugeriu que a exposição crônica ao chumbo induz estresse oxidativo coclear potencializando a perda auditiva induzida por ruído. Caso medidas de proteção a audição não sejam tomadas e a exposição a esses poluentes se mantenha, pode haver bioacumulação exponenciando os resultados danosos, tornando o risco a audição iminente. Assim, é possível que a redução nas amplitudes de respostas em determinadas frequências das EOAT, agora aparentemente pequenas, se torne maior resultando numa perda auditiva permanente na fase adulta ou na velhice.

O monitoramento contínuo das concentrações de substâncias ototóxicas seria essencial para estabelecer medidas preventivas que eliminem ou minimizem o risco de exposição, principalmente em gestantes.

5. PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES DESTE ESTUDO

O ponto forte deste estudo é fornecer informações sobre a exposição ambiental pré-natal ao chumbo e efeitos potencialmente adversos à audição de recém-nascidos, abrangendo dados sociodemográficos e de estilo de vida.

Embora algumas das análises do presente estudo tenham apresentado níveis de significância, a redução de amplitude das respostas por frequência e consequente falha na TAN, em alguns casos, pode ter ocorrido devido às alterações de orelha média, ou presença de vértex nos condutos auditivos. Dessa forma, é possível que esses achados tenham sido influenciados por casos falso-positivos ou mesmo pela redução das amplitudes de resposta por

obstrução parcial do meato acústico externo, uma vez que a meatoscopia não foi realizada antes das EOAT, sendo essa uma limitação do estudo.

6. CONCLUSÕES

Maiores concentrações de Pb podem influenciar as amplitudes de respostas na frequência de 4kHz das EOAT em OD, reduzindo-as, sem influenciar o resultado da TAN (“passou”/ “falhou”). Entretanto, mais estudos que acompanhem o desenvolvimento auditivo dessas crianças devem ser realizados, uma vez que podem revelar mais associações entre a exposição de poluentes ambientais e a audição.

7. REFERÊNCIAS

- ALVARENGA, K. DE F. *et al.* Avaliação audiológica em crianças com baixo nível de exposição cumulativa ao chumbo. **Revista CEFAC**, v. 16, p. 367–373, abr. 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rcefac/a/7VRnfRr3KrpNwMjsfbgYDrn/?lang=pt>. Acesso em: 31 dez. 2023.
- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **Toxicological Profile for Arsenic**. Atlanta: ATSDR, 2007. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxguides/toxguide-2.pdf>. Acesso em: 31 dez. 2023.
- _____. **Toxiguide for Cadmium**. Atlanta: ATSDR, 2012. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxguides/toxguide-5.pdf>. Acesso em: 31 dez. 2023.
- ASMUS, C. I. R. F. *et al.* Rio Birth Cohort Study on Environmental Exposure and Childhood Development – PIPA Project. v. 86, n. 1, p. 59, 11 jun. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35409976/>. Acesso em: 4 jan. 2024.
- AZEVEDO, M. F. Triagem Auditiva Neonatal. In: FERNANDES, F. D. M.; MENDES, B. C. A.; NAVAS, A. L. P. G. P. (org.). **Tratado de Fonoaudiologia**. 2ª ed. São Paulo: Roca; 2009. p.65-77.
- BESSEN, E. **Saúde Auditiva de Neonatos: Panorama da frequência de doenças transmissíveis e análise de indicador de qualidade em um serviço de triagem auditiva neonatal**. Florianópolis, 2022. 92 f. Dissertação (Mestrado em Fonoaudiologia) - Programa de Pós Graduação em Fonoaudiologia- PPGFON, Universidade Federal de Santa Catarina, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/238196>. Acesso em: 31 dez. 2023.
- CASTOR, X. *et al.* Influence of aging on active cochlear micromechanical properties and on the medial olivocochlear system in humans. **Hearing Research**, v. 77, n. 1, p. 1–8, 15 jun. 1994. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(94\)90248-8](https://doi.org/10.1016/0378-5955(94)90248-8). Acesso em: 31 dez. 2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Blood Lead Levels in Children**. Atlanta: CDC, 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/nceh/lead/docs/lead-levels-in-children-fact-sheet-508.pdf>. Acesso em: 31 dez. 2023.

COHEN, J. T.; BELLINGER, D. C.; SHAYWITZ, B. A. A quantitative analysis of prenatal methyl mercury exposure and cognitive development. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 29, n. 4, p. 353–365, nov. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16242602/>. Acesso em: 31 dez. 2023.

CHOI, Y.-H. *et al.* Environmental Cadmium and Lead Exposures and Hearing Loss in U.S. Adults: The National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. **Environmental Health Perspectives**, v. 120, n. 11, p. 1544–1550, nov. 2012. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/full/10.1289/EHP565>. Acesso em: 31 dez. 2023.

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, 23 jun. 2017. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/EHP565>. Acesso em: 7 jan. 2024.

DÍAZ-BARRIGA, F.; GARCÍA, S.; CORRA, L. Prevenção de riscos em populações vulneráveis. In: GALVÃO, L. A. C.; FINKELMAN, J.; HENAO, S. (org.). **Determinantes ambientais e sociais da saúde. Organização Pan-Americana da Saúde**. Washington, DC: OPAS, 2011. p 139-156.

DURANTE, A. S. Emissões Otoacústicas. In: BEVILACQUA, M. C. *et al.* (org.). **Tratado de Audiologia**. 1ª ed. [2ªreimp]. São Paulo: Santos; 2013. p.145-49.

FRÓES-ASMUS, C.I.R.; CÂMARA, V. M. Gravidez e poluição. In: REZENDE FILHO, J. **Rezende Obstetrícia**. 14ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022, v. 1, p. 900-928. GOLDING, J. *et al.* Choice of environmental components for a longitudinal birth cohort study. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 23, n. s1, p. 134–153, 2009. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3016.2009.01014.x>. Acesso em: 31 dez. 2023.

GOLDMAN, L. R.; SHANNON, M. W. Technical report: mercury in the environment: implications for pediatricians. **Pediatrics**, v. 108, n. 1, p. 197–205, jul. 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11433078/>. Acesso em: 1 jan. 2024.

JAMESDANIEL, S., *et al.* Chronic lead exposure induces cochlear oxidative stress and potentiates noise-induced hearing loss. **Toxicology Letters**, v. 292, p. 175-180, ago. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378427418301802?via%3Dihub>. Acesso em: 22 fev. 2024.

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. 22, 17 abr. 2018. Disponível em: <https://aoemj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40557-018-0237-9>. Acesso em: 1 jan. 2024.

LIU, Y. *et al.* Hearing loss in children with e-waste lead and cadmium exposure. **The Science of the Total Environment**, v. 624, p. 621–627, 15 maio 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29272831/>. Acesso em: 1 jan. 2024.

MAGALHÃES, T. M. S. **A influência dos metais no sistema auditivo periférico de recém-nascidos**. Rio de Janeiro 2021. 84f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós Graduação do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Disponível em: <https://pipaufrij.me.ufrj.br/wp-content/uploads/2023/03/Dissert-THAMIRESMARINATTI-DASILVAMAGALHA%CC%83-ES-2021.pdf>. Acesso em: 1 jan. 2024.

MAZOTO, M.L. *et al.* Saúde ambiental infantil: uma revisão de propostas e perspectivas. **Cad. Saúde Colet.**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 1, p. 41-50, 2011.

NEW YORK STATE DEPARTMENT OF HEALTH. **Understanding Mercury Exposure Levels**. New York: NYSDOH, 2018. Disponível em: https://www.health.ny.gov/environmental/chemicals/mercury/docs/exposure_levels.htm . Acesso em: 1 jan. 2024.

NORTON, S. J. *et al.* Identification of neonatal hearing impairment: evaluation of transient evoked otoacoustic emission, distortion product otoacoustic emission, and auditory brain stem response test performance. **Ear and Hearing**, v. 21, n. 5, p. 508–528, out. 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11059707/>. Acesso em: 1 jan. 2024.

OLIVEIRA, J. R. M. DE; FERNANDES, J. C.; COSTA FILHO, O. A. Age impact on the eferent system activities in cochlear mechanical properties in normal hearing individuals. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 75, p. 340–344, jun. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjorl/a/LN6xMCwP6fMg67kw67hWVcq/#>. Acesso em: 1 jan. 2024.

OLIVEIRA, L. DE F. M. **Saúde auditiva: caracterização do serviço de referência em triagem auditiva neonatal de Uberlândia-MG**. Uberlândia, 2021. 55f. Relatório (Mestrado Profissional em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador) - Programa de Pós Graduação do Instituto de Geografia da Universidade Federal de Uberlândia. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/33981>. Acesso em: 1 jan. 2024.

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, 15 maio 2015. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0125905>. Acesso em: 1 jan. 2024.

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, maio 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25899472/>. Acesso em: 1 jan. 2024.

PERLROTH, N. H.; CASTELO 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. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27821252/>. Acesso em: 1 jan. 2024.

SANTOS, E. O. *et al.* Correlation between blood mercury levels in mothers and newborns in Itaituba, Pará State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, p. S622–S629, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/zMXsnRKM9SXpztMkz48sqhP/?lang=en>. Acesso em: 1 jan. 2024.

SANTRA, B. *et al.* Heavy Metal Blood Levels and Hearing Loss in Children of West Bengal, India. **Noise & Health**, v. 21, n. 102, p. 189–193, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7650849/>. Acesso em: 1 jan. 2024.

SVOBODA, E. When skin's defence against pollution fails. **Nature**, v. 563, n. 7732, p. S89–S90, nov. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30464281/>. Acesso em: 1 jan. 2024.

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. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32433709/>. Acesso em: 1 jan. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Summary of principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemical**. Geneva: WHO, 2011. Disponível em: <https://apo.who.int/publications/i/item/summary-of-principles-for-evaluating-health-risks-in-children-associated-with-exposure-to-chemicals>. Acesso em: 1 jan. 2024.

_____. **Multi-Country Assessment of National Capacity to Provide Hearing Care**. Geneva: WHO, 2013. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506571>. Acesso em: 7 jan. 2024.

_____. **Addressing the rising prevalence of hearing loss**. WHO, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/addressing-the-rising-prevalence-of-hearing-loss>. Acesso em: 7 jan. 2024.

_____. **Action needed on chemicals of major public health concern**. WHO, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/photo-story/photo-story-detail/10-chemicals-of-public-health-concern>. Acesso em: 1 jan. 2024.

_____. **World Report on Hearing**. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240020481>. Acesso em: 7 jan. 2024.

_____. **To hear for life, listn with care!** Geneva: WHO, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/campaigns/world-hearing-day/2022>. Acesso em: 3 jan. 2024.

XU, L. *et al.* Hearing loss risk and DNA methylation signatures in preschool children following lead and cadmium exposure from an electronic waste recycling area. **Chemosphere**, v. 246, p. 125829, maio 2020. XU, L. *et al.* Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31927382/>. Acesso em: 1 jan. 2024.