

# Ototoxicidade do tolueno: revisão de literatura

Artigo de Revisão

Recebido em 13/06/2009

Aprovado em 15/06/2009

## *Toluene's ototoxicity: Literature review*

Luiz Alberto Alves Mota<sup>1</sup>, Arthur Borges dos Santos<sup>2</sup>, Luiz Henrique Gomes de Lima<sup>3</sup>

1) Mestrado (Professor Assistente de Otorrinolaringologia da Universidade de Pernambuco)

2) Acadêmico de Medicina (Acadêmico de Medicina)

3) Acadêmico de Medicina (Acadêmico de Medicina)

Universidade de Pernambuco

Rua Venezuela 182 Bairro: Espinheiro Cidade: Recife Estado: Pernambuco CEP: 52020-170 Fone: (81) 32227060 Fax: (81) 34239601 e-mail: luizmota10@hotmail.com

### RESUMO

**Introdução:** Estudos sobre os danos auditivos à saúde de trabalhadores têm sido quase que exclusivamente voltados para os riscos de exposições ao ruído. Outros fatores de risco para a saúde auditiva têm sido notados, como a exposição química a produtos ototóxicos. As desordens sensoriais do sistema auditivo também têm sido associadas às drogas medicamentosas (aminoglicosídeos, quinino e outras) ou a solventes orgânicos usados pela indústria de manufatura. **Objetivo:** Verificar na literatura pesquisas que comprovassem os efeitos ototóxicos do tolueno. **Tipo de estudo:** Revisão de literatura. **Métodos:** Foi realizada pesquisa bibliográfica obtida através das bases de dados SCIELO e LILACS. Foram utilizados artigos, livros e teses, delimitando-se o período entre 1978 a 2009. Os descritores utilizados foram ototoxicidade, audição, zumbidos e tonturas. Foram selecionadas 40 referências. **Comentários finais:** Faz-se necessário estabelecer medidas preventivas para as perdas auditivas ocupacionais e outras queixas. Evitar acidentes de trabalho decorrentes dos efeitos destes agentes, mais precisamente dos efeitos do tolueno. Ressalta-se a importância da realização de novos estudos.

**Descritores:** Ototoxicidade, Audição, Zumbidos, Tonturas.

### ABSTRACT

**Introduction:** Trials about hearing health's damage of workers have been made almost exclusively privileged the risks of exposition to noise. Other risk factors' to the hearing health have been noticed, like chemicals exposition to ototoxic products. The sensorial disorders of auditive's system have been associated to medical drugs (amynoglicosides, quininum and others) or organic solvents used by manufacture's industry. **Objective:** Check trials on literature that confirm the toluene's toxic effects. **Type of study:** Literature review. **Methods:** A bibliographic survey was made using the SCIELO and LILACS databases. Articles, books and thesis were used restricting the period between 1978 to 2009. The descriptors used were ototoxicity, hearing, tinnitus and dizziness. 40 references were picked. **Conclusions:** It is necessary to establish preventive measurements for occupational hearing loss and others complaints. Avoid accidents at work due to the effects of these agents specifically the toluene's effects.

**Keywords:** Ototoxicity, Hearing, Tinnitus, Dizziness.

## INTRODUÇÃO

O uso de drogas ilícitas representa um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo<sup>1</sup>. No país, a cocaína, a maconha e principalmente os solventes orgânicos surgem como as mais utilizadas pelas crianças e adolescentes de rua e estudantes<sup>2</sup>. Por outro lado a diversidade das drogas nas formas lícitas de apresentação permitem o seu fácil acesso. É possível encontrar-se, por exemplo, o tolueno, potente droga ototóxica, em tintas acrílicas, colas, adesivos, “thinners”, graxa de sapatos; entre outros produtos<sup>3</sup>.

As alterações ocasionadas pela exposição ao tolueno são observadas, no pulmão<sup>4,5</sup>, no fígado<sup>6</sup>, nos rins<sup>1,7</sup>, na urina<sup>8</sup>, no sangue<sup>8</sup>, no sistema esquelético e na densidade óssea<sup>9</sup>, no intestino<sup>10</sup>, no cérebro<sup>11</sup>, no sistema nervoso central e periférico<sup>4,12,13</sup>, nos olhos<sup>14,15</sup> e na orelha interna<sup>16-19</sup>.

Os estudos sobre os danos auditivos à saúde de trabalhadores têm sido quase que exclusivamente voltados para os riscos de exposições ao ruído. Outros fatores de risco para a saúde auditiva têm sido notados, como a exposição química a produtos ototóxicos. O uso de drogas medicamentosas (aminoglicosídeos, quinino e outras) e solventes orgânicos usados pela indústria de manufatura podem provocar distúrbios sensoriais na orelha interna e SNC<sup>20</sup>.

A ototoxicidade é conhecida desde o século XIX, quando foi publicado que certas drogas como o quinino e o ácido salicílico poderiam produzir mudança temporária no limiar auditivo bem como tonturas e zumbidos. Porém, ela só foi reconhecida como um verdadeiro problema médico nos anos 40 (século XX), quando se verificou lesão permanente do órgão vestibular e coclear em vários pacientes tratados com estreptomina, medicamento utilizado na terapêutica da tuberculose<sup>21</sup>.

Atualmente a literatura vem apresentando inúmeros trabalhos que comprovam lesão auditiva em decorrência da exposição ocupacional a produtos químicos, mesmo na ausência do ruído. Em geral esta perda se caracteriza por ser coclear, bilateral, simétrica, progressiva e irreversível, com início nas frequências altas do audiograma. Talvez essa configuração que muito se assemelha à da Perda Auditiva Induzida pelo Ruído (PAIR) possa justificar o porquê deste assunto tão importante ter sido negligenciado por tantos anos, pois a partir do momento em que há perda auditiva com estas características, em um ambiente ruidoso, tem-se atribuído como causa exclusivamente o ruído, não se valorizando a possível exposição química. Isto também faz refletir sobre a possibilidade de um ambiente com elevado nível de ruído nem sempre ser aquele que apresenta o maior número de perdas auditivas, podendo ser superado por ambiente que expõe o trabalhador ao

produto químico ototóxico. Quase não se valoriza o fato da perda auditiva induzida por químicos poder progredir mesmo após o término da exposição ao agente químico, o que não é observado em relação ao ruído. Propriedades ototóxicas somente foram investigadas para um número muito reduzido de produtos químicos industriais<sup>21</sup>. Dentre eles os solventes orgânicos são os agentes ototóxicos ocupacionais mais estudados, sendo citados, em especial: tolueno, xileno, estireno, n-Hexano, dissulfeto de carbono e tricloroetileno. Cerca de 50% dos solventes são utilizados na fabricação de vernizes, tintas, colas, cosméticos; 20% na fabricação de sapatos; 10% nas indústrias de agrotóxicos e 10% são usados na limpeza de metais, lavagem a seco, indústria têxtil e farmacêutica. Também são utilizados como matéria prima na fabricação de plásticos e na indústria de combustíveis<sup>22</sup>.

Este trabalho tem como objetivo verificar na literatura pesquisas que comprovassem os efeitos ototóxicos do tolueno, uma vez que tem importância social, servindo para o maior conhecimento acerca do problema vivenciado pelos trabalhadores expostos ao solvente e a partir daí poder-se-á traçar estratégias que lhes assegurem a saúde.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo de revisão de literatura foi realizado mediante pesquisa bibliográfica obtida através das bases de dados SCIELO e LILACS. Foram utilizados artigos, livros e teses, delimitando-se o período entre 1978 a 2009. Os descritores utilizados foram ototoxicidade, audição, zumbidos e tonturas. Foram selecionadas 40 referências.

## DISCUSSÃO

A exposição a altos níveis de solventes pode levar a acidentes ou uso incorreto dos solventes nos locais de trabalho. Perdas auditivas foram relatadas em 3 de 6 trabalhadores acidentalmente expostos a altos níveis de tolueno em uma fábrica eletromecânica<sup>23</sup>. Tipógrafos de retrogravura cronicamente expostos a tolueno que apresentaram audiometrias sem nenhuma perda auditiva, têm apresentado alterações nas latências medidas no ABR como efeitos da estimulação repetida pelo ruído<sup>24</sup>.

A exposição é representada pelo período em que o ser humano está sujeito aos diversos componentes ambientais através das diversas vias possíveis de absorção da substância tóxica pelo organismo: respiratória, cutânea, digestiva e placentária<sup>25</sup>. No caso dos solventes orgânicos ototóxicos a absorção ocorre pela via respiratória e/ou cutânea. Nos ambientes de trabalho a absorção ocorre predominantemente pela via respiratória. O fato de uma pessoa estar exposta a uma substância química não quer dizer que necessariamente desenvolverá uma intoxicação.

Devem ser considerados fatores inerentes ao indivíduo, como sexo, idade, raça, genéticos, nutricionais, psíquicos e doenças prévias, que podem interferir no aparecimento, duração e gravidade dos efeitos adversos ocasionados por agentes presentes no ambiente<sup>26</sup>.

Também conhecido como toluol e metil benzeno<sup>27</sup>, o tolueno (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>), é um hidrocarboneto aromático, líquido e incolor, com odor característico, derivado do alcatrão da hulha e do petróleo, utilizado como solvente para tintas, na produção de explosivos, corantes, medicamentos e detergentes e como solvente industrial para borrachas e óleos e ainda na produção de outros químicos<sup>28</sup>. É largamente utilizado nas indústrias de borracha, pintura, tintura, cola, impressão, química e farmacêutica<sup>29</sup>. Encontrado nas “colas de sapateiro” (misturado ao hexano) é reconhecido há muito como agente químico neurotóxico, causador de neuropatias periféricas<sup>30</sup>. Além de efeitos neurotóxicos, o tolueno provoca ressecamento, fissuras e dermatites quando em contato prolongado com a pele<sup>31</sup>.

Os efeitos da inalação voluntária variam muito em severidade e duração dependendo da intensidade da exposição; a duração pode variar de 15 min a algumas horas. Com doses relativamente baixas (200 ppm) é descrita irritação dos olhos e garganta, podendo ocorrer lacrimejamento com doses maiores (400 ppm). Nessas mesmas doses, pode-se observar aumento do tempo de reação (visuo-manual), sinais de incoordenação, cefaléia, confusão, tonturas e sensação de intoxicação, quando a exposição se prolonga por mais de oito horas<sup>32</sup>.

Em caso de exposição crônica são observados distúrbios neuropsíquicos, com depressão, confusão mental, encefalopatia progressiva e irreversível, ataxia cerebelar. É considerado hepato e nefrotóxico discreto, sendo menos agressivo que os solventes clorados<sup>33</sup>. O principal efeito se dá no sistema nervoso central, tanto em animais como no homem<sup>28</sup>, levando a uma ação predominantemente depressora. Informações sobre os efeitos do tolueno na audição surgiram principalmente através de estudos em animais e relatos de casos de inalação voluntária (“cheirar cola”). Nestes casos há relatos de dramáticas perdas auditivas de origem central<sup>34</sup>.

Autores sugerem duas rotas prováveis de intoxicação envolvida na perda auditiva induzidas por solventes aromáticos, como é o caso do tolueno. Primeira, o tolueno difundiria do oitavo nervo para as células ciliadas, porque a concentração de solventes são maiores no nervo do que no sangue. Já a segunda rota seria assim descrita: o tolueno seria transportado pelo sangue que vem da estria vascular ou da proeminência espiral, se difundiriam sobre o sulco externo pelo conteúdo rico em lipídios das membranas e alcançariam as células de Hensen, ricas em lipídios. As

últimas células estão em conexão próximas das células de Deiter, que estão localizadas sobre as células ciliadas externas. Em suma os danos induzidos pelos solventes não seriam causados pela contaminação do fluido, mas por uma intoxicação do tecido envolvendo o sulco externo, em vez do nervo auditivo<sup>35</sup>.

Ao entrar em contato com as células ciliadas, sugeriu-se que o tolueno danificaria seletivamente as membranas celulares por interromper a via ATPase que são diferentemente distribuídas nas células ciliadas externas e internas e ao longo da membrana basilar<sup>36</sup>.

O tolueno altera a função auditiva através da lesão das células ciliadas externas da terceira para a primeira fileira. As células ciliadas internas costumam estar preservadas<sup>22</sup>. Estudos comprovam a ototoxicidade do tolueno que expuseram ratos a tolueno e verificaram que após 3 dias de exposição não era observada perda de células ciliadas. Porém, após 5 dias de exposição ao tolueno, observou-se comprometimento de células ciliadas externas da terceira fileira na espira média da cóclea, que corresponderia às frequências médias<sup>37</sup>. Em estudos anteriores, verificou-se lesão auditiva em altas frequências, porém a maior frequência testada foi 20 KHz e o maior dano se deu em 12,5 KHz ou 6,3 KHz<sup>38,39</sup>. Um outro estudo mostrou desordens de equilíbrio, zumbido e perda auditiva como alguns dos sintomas apresentados por 193 trabalhadores, não-fumantes e não-consumidores de bebidas alcoólicas, expostas ao tolueno. Na avaliação da relação entre dose e efeito, a prevalência do total de queixas por pessoa estava significativamente associada ao nível de intensidade da exposição ao tolueno para cada indivíduo<sup>40</sup>.

## COMENTÁRIOS FINAIS

A cada ano um grande número de agentes químicos é lançado no mercado com pouco ou quase nenhum conhecimento sobre seus efeitos tóxicos. Mesmo aqueles que já são de uso rotineiro, também têm sua toxicidade pouco estudada como o tolueno. Esta substância é encontrada nos vernizes, thinners e tintas, produtos que fazem parte do ambiente de trabalho de marceneiros, sapateiros e pintores, podendo causar nestes, quando na exposição contínua e prolongada, queixas auditivas sérias.

Além da falta de informação sofrida pela sociedade, quando se pensa em queixas auditivas, existe uma tendência de se acusar o ruído como único fator, ignorando os produtos químicos ototóxicos como possíveis causadores dessa queixas. Devido a isso, trabalhos nessa área são relevantes, pois, a partir destes, medidas poderão ser tomadas a fim de prevenir perdas auditivas ocupacionais e outros danos à saúde auditiva decorrentes dos efeitos destes agentes, mais precisamente dos efeitos do tolueno.

## FONTES CONSULTADAS

1. Drogas - Uma questão de saúde pública [homepage na internet]. Brasília: Ministério da Saúde do Brasil; [atualizado em 2002 Sep 28; acesso em 2009 Feb 09]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/saude>.
2. Galduróz JCF, Noto AR, Nappo AS, Carlini EA. I Levantamento Domiciliar Nacional sobre o uso de Drogas Psicotrópicas [base de dados na internet]. São Paulo; Escola Paulista de medicina. 1999 [acesso em 2009 Jan 20]. Disponível em: <http://www.cebrid.epm.br/levdomiciliar/index.htm>.
3. Erramouspe J, Galvez R, Fischel DR. Newborn renal tubular acidosis associated with prenatal maternal toluene sniffing. *J Psychoactive Drugs* 1996 Apr-Jun; 28(2): 201-4.
4. Devathasan G, Low D, Teoh PC, Wan SH, Wong PK. Complications of chronic glue (toluene) abuse in adolescents. *Aust N Z J Med*. 1984 Feb; 14(1): 39-43.
5. Taverner D, Harrison DJ, Bell GM. Acute renal failure due to interstitial nephritis induces by "Glue - Sniffing" with subsequent recovery. *Scott Med J*. 1988; 33: 246-7.
6. Szilard S, Szentgyorgyi D, Bencsath M. Current data on toluene toxicity based on liver biopsy studies. *Morphol Igazsagugyi Orv Sz*. 1978 Apr; 18(2): 117-24.
7. Gupta RK, Van der Meulen J, Johnny KV. Oliguric acute renal failure due to glue-sniffing. *Case Report. Scand J Urol Nephrol*. 1991; 25(3): 247-50.
8. Park SW, Kim N, Yang Y, Seo B, Paeng KJ. Toluene distribution of glue sniffers biological fluid samples in Korea. *J Forensic Sci*. 1998; 43: 888-90.
9. Dundaroz MR, Sarici SU, Turkbay T, Baykal B, Kocaoglu M, Aydin HI, et al. Evaluation of bone mineral density in chronic glue sniffers. *Turk J Pediatr*. 2002; 44: 326-9.
10. Sills RC, Hong HL, Flake G, Moonmaw C, Clayton N, Boorman GA, et al. O-nitrotoluene induced large intestinal tumores in B6C 3 F1. Mice model human colon cancer in their molecular pathogenesis. *Carcinogenesis*. 2004; 25: 605-612.
11. Cooper R, Newton P, Reed M. Neurophysiological signs of brain damage due to glue sniffing. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1985; 60: 23-6.
12. Dittmer DK, Jhamandas JH, Johnson ES. Glue - sniffing neuropathies. *Canadian Family Physician Medecin de Famille Canadien*. 1993;39:1965-71.
13. Jauma S, Olive N, Ferrer X, Montero J, Libran A, Martinez-Matos JA. Neuropatia por n-hexanos: un transtorno generalizado de los filamentos intermedios. *Neurologia*. 1998; 13: 417-21.
14. Gos R, Jarmak A, Korzycka D, Nowicz B, Zdzieszynska M, Góralczyk M. Lacrimation disorders in workers chronically exposed to petroleum derivatives. *Med PR*. 1999; 50: 25-9.
15. Zavalic M, Mandic Z, Turk R, Bogadi-Sare A, Plauec D, Skender LJ. Qualitative color vision impairment in toluene-exposed workers. *In Arch Occup Environ Health*. 1998; 71:194-200.
16. Niklasson M, Tham R, Larsby EB. Effects of toluene, styrene, trichloroethylene., trichloroethane on the vestibulo and opto - oculomotor system in rats. *Neurotoxicol Teratol*. 1993; 15:327-34.
17. Liv Y, Fechter LD. Toluene disrupts outer hair cell morphometry and a intracellular calcium homeostasis in cochlear cells of Guinea pigs. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1997; 142: 270-277.
18. Liv Y, Rao D, Fechter LD. Correspondence between middle frequency auditory loss in vivo and outer hair cell shortening in vitro. *Hear Res*. 1997; 112:134-40.
19. Lataye R; Campo P; Pouyatos B; Cossec B; Blachere V; Morel G. Solvent ototoxicity in the rat and Guinea pig. *Neurotoxicol Teratol*. 2003; 25(1): 39-50.
20. Teixeira CF, Augusto LGS, Morata TC. Saúde auditiva de trabalhadores expostos a ruído e inseticidas. *Rev. Saúde Pública*. 2003; 37(4): 417-423.
21. Mello AP, Waismann W. Occupational Exposure to Noise and Industrial Chemicals and Their Effects on the Auditory System: Revision of Literature. *Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia*. 2004 Jul/Sep; 08(3): 285-94.
22. Azevedo APM. Efeito de produtos químicos e ruído na gênese de perda auditiva ocupacional [Dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2004.
23. Biscaldi GP, Mingardi M, Pollini G, Moglia A, Bossi MC. Acute toluene poisoning. *Electroneurophysiological vestibular investigations*. *Toxicol Eur Res*. 1981 Nov; 6(3): 271-3.
24. Abbate C, Giorgianni C, Munao F, Brecciaroli R. Neurotoxicity induced by exposure to toluene. *Electrophysiologic study*. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993 Jan; 64(6): 389-92.
25. Câmara VM, Galvão LAC. A patologia do trabalho numa perspectiva ambiental. In: Mendes, R. *Patologia do trabalho*. Rio de Janeiro: Atheneu; 1995. p.609-30.
26. Bertonecello L. Efeitos da Exposição Ocupacional a Solventes Orgânicos no Sistema Auditivo [monografia na internet]. Porto Alegre: Centro de especialização em Fonoaudiologia clínica; 1999 [acesso em 2009 Jan 18]. Disponível em: <http://www.cefac.br/library/teses/0a5977636e419be3ba93e8e8400ee72.pdf>
27. Proctor NH, Hughes JP. *Chemical Hazards of the Workplace*. 2ª ed. Philadelphia: J. B. Lippincot; 1988.
28. Santos Júnior EA; Buschinelli JTP; Della Rosa HV; Salgado PET; Colacioppo S; Mendes R. Condições de Risco de Natureza Química. In: Mendes R, editor. *Patologia do Trabalho*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2003. p 325-514.
29. Cooper AR. *Cooper's Toxic Exposure Desk Reference*. 1ª ed. Boca Raton: CRC Press; 1997.
30. Guimarães JRPF. Mepan Assessoria e Consultoria em Medicina do Trabalho [homepage na internet]. São Paulo: Mepan; 2000 [acesso em 2009 Feb 21]. Disponível: [http://www.mepan.com.br/materia\\_1.htm](http://www.mepan.com.br/materia_1.htm).
31. Michel OR. *Toxicologia Ocupacional*. 1ªed. Rio de Janeiro: Revinter; 2000
32. Carlini EA, Carlini-Cotrim B, Monteiro M.G. Abuso de solventes voláteis: aspectos epidemiológicos médico-psicológicos e experimentais. *AMB Rev. Assoc. Med. Bras* 1988 Mar-Abr; 34(2): 61-8.
33. Buschinelli JTP. Agentes químicos e intoxicações ocupacionais. In: Ferreira Jr M, editor. *Saúde no trabalho: temas básicos para o profissional que cuida da saúde dos trabalhadores*. 1ª Ed. São Paulo: Roca; 2000, p.137-175.
34. Morata TC, Dunn DE, Sieber WK. Perda auditiva e a exposição ocupacional a agentes ototóxicos. In: Nudelmann AA, Costa EA, Seligman J, Ibañez RN, editores. *PAIR Perda Auditiva Induzida pelo Ruído*. 1ªed. Rio de Janeiro: Bagagem Comunicação; 1997. p.189-201.
35. Campo P, Loquet G, Blachère V, Roure M. Toluene and styrene intoxication route in the rat cochlea. *Neurotoxicol Teratol*. 1999; 21(4): 427-434.
36. Rebert CS, Schwartz RW, Svendsgaard DJ, Pryor GT, Boyes WK. Combined effects of paired solvents on the rat's auditory system. *Toxicology*. 1995;105(2-3): 345-354.
37. Johnson AC, Canlon B. Progressive hair cell loss induced by toluene exposure. *Hear Res*. 1994; 75(1-2): 201-8.
38. Johnson AC, Juntunen L, Nylén P, Borg E, Höglund G. Effect of interaction between noise and toluene on auditory function in the rat. *Acta Otolaryngol, Stockholm*. 1988; 105 (1-2): 56- 63.
39. Johnson AC, Nylén P, Borg E, Höglund G. Sequence of Exposure to Noise and Toluene can determine loss of auditory sensitivity in the rat. *Acta Otolaryngol, Stockholm*. 1990; 109(1-2): 34-40.
40. Lee BK, Lee Se-H, Lee K-M, Cho K.-S, Ahn K-D, Kim S-BO, et al. Dose-dependant increase in subjective symptom prevalence among toluene-exposed workers. *Indust. Health*. 1988; 26(1): 11-23.