



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**ANA CAROLINA ODORIZZI ZICA**

**MUDANÇAS NO LIMIAR AUDITIVO INDUZIDAS POR  
EXPOSIÇÃO PROLONGADA AO RUÍDO EM RATOS WISTAR**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas Universidade de Brasília.  
Orientador: Prof. Dr. André Luiz Lopes Sampaio

**Brasília – DF**

**Novembro/ 2023**

ANA CAROLINA ODORIZZI ZICA

**MUDANÇAS NO LIMIAR AUDITIVO INDUZIDAS POR  
EXPOSIÇÃO PROLONGADA AO RUÍDO EM RATOS WISTAR**

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas Universidade de Brasília.

Aprovada em: 27/11/2023.

**Banca Examinadora**

---

1º Membro (presidente): Professor Doutor André Luiz Lopes Sampaio  
Professor Adjunto de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina – Área de  
Cirurgia – da Universidade de Brasília

---

2º Membro: Professora Doutora Iruena Moraes Kessler  
Professora da Faculdade de Medicina – Área de Cirurgia – da Universidade de Brasília

---

3º Membro: Professora Doutora Juliana Gusmão de Araújo  
Médica Otorrinolaringologista do Hospital Universitário de Brasília

---

Suplente: Professora Doutora Lucieny Silva Martins Serra  
Fonoaudióloga da Universidade de Brasília

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade de crescimento e amadurecimento ao longo da minha trajetória;

Minha mãe e meu pai pelo amor incondicional dedicado a mim e a todos os meus projetos;

Carlos Zica, meu esposo, muito obrigada pela paciência com as crianças e resiliência diante das minhas ausências;

Alice, Hugo e Lucas, meus filhos queridos, obrigada por me escolherem como mãe e permitirem que meus dias sejam mais especiais depois da chegada de cada um de vocês;

Ao meu sogro Professor José Zica *in memoriam*: por me ensinar a importância de cada passo dentro da educação.

Meu irmão Alexandre, fonte de inspiração e energia desde a nossa infância. Você é um presente para mim, mano.

A todos os meus familiares e amigos que sempre torceram por mim e me incentivaram em todas as fases da minha vida.

Dr André Sampaio, obrigada pelo suporte científico de forma tão amiga e acolhedora;

Dra Lucieny, muito obrigada por ter acreditado que seria possível e me incentivado todos os dias. Peço desculpas pelas férias que foram canceladas por duas vezes em meu favor;

Gabriela Novanta, amiga, irmã, conselheira. Muito obrigada pelo companheirismo diante de tantas incertezas e dificuldades. Cada dia ao seu lado foi repleto de novos conhecimentos e cheio de alegrias;

Aos queridos veterinários Rafael Andrade e Bruno Dellago e ao tratador Wilson do Biotério da UnB que foram fundamentais para a viabilização desta pesquisa;

Andressa e Maria Luiza, nossas alunas de PIBIC, obrigada pela colaboração em todas as etapas deste estudo;

À Secretaria de Pós-graduação, em especial ao Coordenador Dr. Ciro Martins Gomes e ao funcionário Alessandro pela atenção e carinho recebidos em cada etapa deste processo.

Aos meus superiores e aos colegas de trabalho no Hospital de Força

Aérea de Brasília que me deram todo o suporte para que essa conquista fosse possível, em especial às Tenentes fonoaudiólogas Gabriela Galvão e Danielle Navarro.

Minha querida amiga Carla Daher, que me levou de “mãos dadas” até a UnB e tornou esse sonho realizável. Serei eternamente grata.

E por fim, um agradecimento especial aos animais que deram suas vidas em nome da evolução da ciência. Deixo aqui meu respeito e profundo agradecimento.

*“Surdez significa a perda do estímulo mais vital – o som da voz que traz a linguagem, define os pensamentos e nos mantém na companhia intelectual dos homens”.* (Helen Keller, 1993)

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O ruído é caracterizado como um agente nocivo importante à audição e o ruído ocupacional é a principal causa prevenível de perda auditiva neurossensorial em adultos. Quando o ruído é intenso e a exposição a ele é contínua, desenvolvem-se alterações na estrutura interna da cóclea, caracterizando a perda auditiva induzida por níveis de pressão sonora elevados (PAINPSE). **OBJETIVO:** Medir o grau de mudança de limiar composta pela exposição a ruído sequencial de longo prazo em um grupo de ratos expostos a ruído branco de banda larga. **MÉTODOS:** Pesquisa experimental com ratos machos da linhagem wistar que foram submetidos a exposições sequencias nas intensidades de 95dB por 60 minutos, 100dB por 60 minutos e 100dB por 120 minutos, ao longo de 50 dias. A avaliação da audição dos animais foi realizada por meio de exames de emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD) nas frequências de 2 a 12KHz. A análise estatística foi feita com base nos valores encontrados na amplitude das EOAPD e na relação S/R dos 9 exames realizados após cada protocolo de exposição/pausa. **RESULTADOS:** Não foram encontradas alterações nos resultados das EOAPD após a exposição na intensidade de 95dB. Foram encontradas alterações nas frequências de 8 a 12KHz após a exposição a 100dB por 60 minutos, porém ocorreu um retorno aos resultados basais após 7 dias de pausa no ruído. Nova alteração ocorreu após a exposição seguinte, na intensidade de 100dB por 120 minutos, durante 6 dias, que permaneceu estável nas frequências de 8, 9 e 12 KHz após 16 dias de pausa. **CONCLUSÃO:** Houve mudança de limiar composta induzida pela exposição de ruído sequencial de longo prazo na intensidade de 100dB por 60 minutos e por 120minutos, sugerindo a existência de um “platô” no resultado das EOAPD entre essas exposições, que coincide com o período da exposição por 6 dias na intensidade de 100dB por 120 minutos.

Palavras-chave: perda auditiva, emissões otoacústicas, ruído e ratos wistar.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Noise is characterized as a significant harmful agent to hearing, and occupational noise is the main cause of sensorineural preventable hearing loss in adults. When the noise is intense and exposure is continuous, changes in the inner structure of the cochlea are developed, defining noise-induced hearing loss due to high sound pressure levels (ANA CONFERIR A SIGLA TRADUZIDA PARA ESSA DOENÇA). **OBJECTIVE:** To measure the degree of threshold change resulting from sequential long-term noise exposure in a group of rats exposed to broadband white noise. **METHODS:** Experimental research with male Wistar rats exposed to sequential intensities of 95dB for 60 minutes, 100dB for 60 minutes, and 100dB for 120 minutes over 50 days. The evaluation of the animals' hearing was conducted through distortion product otoacoustic emission (DPOAE) tests at frequencies from 2 to 12kHz. Statistical analysis was based on DPOAE amplitude values and the S/R ratio from the 9 tests conducted after each exposure/pause protocol. **RESULTS:** No changes were observed in DPOAE results after exposure to 95dB intensity. Changes were found in the frequencies of 8 to 12kHz after exposure to 100dB for 60 minutes, but a return to baseline results occurred after a 7-day noise pause. Further changes occurred after the subsequent exposure at 100dB for 120 minutes over 6 days, remaining stable at frequencies of 8, 9, and 12kHz after a 16-day pause. **CONCLUSION:** There was a composite threshold change induced by sequential long-term noise exposure at intensities of 100dB for 60 minutes and 120 minutes, suggesting the presence of a "plateau" in DPOAE results between these exposures, coinciding with the 6-day exposure period at 100dB for 120 minutes."

**Keywords:** hearing loss, otoacoustic emissions, noise, and wistar rats.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Mediana da variação de amplitude e da relação sinal ruído das EOAPD nos exames 1 e 2	44
Tabela 2 -	Mediana da variação de amplitude e da relação sinal ruído das EOAPD nos exames 1 e 3	46
Tabela 3 -	Mediana da variação de amplitude e da relação sinal ruído das EOAPD nos exames 1 e 4	48
Tabela 4 -	Mediana da variação de amplitude e da relação sinal ruído das EOAPD nos exames 1 e 5	50
Tabela 5 -	Mediana da variação de amplitude e da relação sinal ruído das EOAPD nos exames 1 e 6	52
Tabela 6 -	Mediana da variação de amplitude e da relação sinal ruído das EOAPD nos exames 1 e 7	54
Tabela 7 -	Mediana da variação de amplitude e da relação sinal ruído das EOAPD nos exames 1 e 8	56
Tabela 8 -	Mediana da variação de amplitude e da relação sinal ruído das EOAPD nos exames 1 e 9	58
Tabela 9 -	Mediana da variação de amplitude e da relação sinal ruído das EOAPD nos exames 6 e 7	60
Tabela 10 -	Mediana da variação de amplitude e da relação sinal ruído das EOAPD nos exames 5 e 7	62



## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Relação da Intensidade da exposição x tempo máximo permissível pela legislação brasileira	22
Quadro 2 -	Trabalhos científicos de exposição de animais ao ruído	27
Quadro 3 -	Análises estatísticas realizadas	42

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Prospecção da progressão da perda auditiva induzida por ruído com exposição repetida	18
Figura 2 -	(Colorido online) A cóclea humana e o osso temporal de um cadáver identificado doado ao programa de corpo voluntário do UT Southwestern Medical Center são mostrados à esquerda. A cóclea e o osso temporal do rato Sprague Dawley são mostrados à direita. A escala da barra branca é de 10 mm	20
Figura 3 -	Posição da fonte de amplificação, utilizada para a exposição ao ruído	38
Figura 4 -	Fluxograma do protocolo de exposições ao ruído/pausas e exames realizados	39
Figura 5 -	Equipamento utilizado para a sedação dos animais com isoflurano	40
Figura 6 -	Realização do exame de EOAPD	41
Figura 7 -	Boxplot da variação da amplitude do sinal (DP) e da relação sinal/ruído (S/R) nas frequências de 3 a 12KHz obtidas entre o primeiro e segundo exame	45
Figura 8 -	Boxplot da variação da amplitude do sinal (A) e da relação sinal/ruído (B) nas frequências de 3 a 12KHz obtidas entre o primeiro e terceiro exame.	47
Figura 9 -	Boxplot da variação da amplitude do sinal (A) e da relação sinal/ruído (B) nas frequências de 3 a 12KHz obtidas entre o primeiro e quarto exame	49
Figura 10 -	Boxplot da variação da amplitude do sinal (A) e da relação sinal/ruído (B) nas frequências de 3 a 12KHz obtidas entre o primeiro e quinto exame.	51
Figura 11 -	Boxplot da variação da amplitude do sinal (A) e da relação sinal/ruído (B) nas frequências de 3 a 12KHz obtidas entre o primeiro e sexto exame.	53

Figura 12 -	Boxplot da variação da amplitude do sinal (A) e da relação sinal/ruído (B) nas frequências de 3 a 12KHz obtidas entre o primeiro e o sétimo exame	55
Figura 13 -	Boxplot da variação da amplitude do sinal (A) e da relação sinal/ruído (B) nas frequências de 3 a 12KHz obtidas entre o primeiro e oitavo exame. Em vermelho, as frequências em que os resultados apresentados foram significantes	57
Figura 14 -	Boxplot da variação da amplitude do sinal (A) e da relação sinal/ruído (B) nas frequências de 3 a 12KHz obtidas entre o primeiro e nono exame. Em vermelho, as frequências em que os resultados apresentados foram significantes	59
Figura 15 -	Boxplot da variação da amplitude do sinal (A) e da relação sinal/ruído (B) nas frequências de 3 a 12KHz obtidas entre o sexto e sétimo exame. Em vermelho, as frequências em que os resultados apresentados foram significantes	61
Figura 16 -	Boxplot da variação da amplitude do sinal (A) e da relação sinal/ruído (B) nas frequências de 3 a 12KHz obtidas entre o quinto e sétimo exame. Em vermelho, as frequências em que os resultados apresentados foram significantes	63

## LISTA DE ABREVIATURAS

PAINPSE	Perda auditiva induzida por níveis de pressão sonora elevados
ATS	Mudança de limiar assintótica
PTS	Mudança de limiar permanente
TTS	Mudança de limiar temporária
CTS	Mudança de limiar composta
EOA	Emissões Otoacústicas Evocadas
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
EUA	Estados Unidos da América
Hz	Hertz
NR	Norma Regulamentadora
dB	Decibel
CCI	Células ciliadas internas
CCE	Células ciliadas externas
mm	Milímetro
NPS	Nível de pressão sonora
$\mu$ Pa	Limiar auditivo
Pa	Limiar de dor
ISO	International Standard Organization
PEATE	Potencial auditivo de tronco encefálico
mg	Miligrama
KHz	quilohertz
EOAPD	Emissões Otoacústicas por produto de distorção
CS <sub>2</sub>	Dissulfeto de carbono
APC	Proteína C ativada
AKt	Fosforização da serina-treonina
NAC	N-acetilcisteína
HPN - 07	dissulfofenil-N-terc-butilnitrona dissódica
Qter	Análogo da coenzima Q10 dissolvido em água
CAP	eletrococleografia
EOAT	Emissões otoacústicas transientes

S/R	Relação Sinal-Ruído
NIH	National Institute of Health
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>17</b>
2.1 Perda auditiva induzida por níveis de pressão sonora elevados – PAINPSE.....	17
2.2 Rato Wistar.....	19
2.3 Ruído.....	21
2.4 Conceitos básicos para a compreensão das mudanças de limiar por exposição a níveis de pressão sonora elevados.....	22
2.4.1 Trauma acústico.....	22
2.4.2 Mudança de limiar temporária .....	23
2.4.3 Mudança de limiar permanente.....	25
2.4.4 Mudança de limiar assintótica.....	25
2.4.5 Fenômeno de “toughening”.....	26
2.4.6 Mudança de limiar composta.....	26
2.5 Resumos de trabalhos científicos sobre exposição de animais ao ruído.....	27
2.6 Emissões Otoacústicas Evocadas.....	34
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>36</b>
3.1 Objetivo Geral.....	36
3.2 Objetivos Específicos.....	36
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>37</b>
4.1 Animais.....	37
4.2 Exposição ao ruído.....	37
4.3 Eutanásia.....	41
4.4 Análise estatística.....	41
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>42</b>
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>64</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>68</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>69</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O ruído é caracterizado como um agente nocivo importante à audição e o ruído ocupacional é a principal causa prevenível de perda auditiva neurossensorial em adultos. Quando o ruído é intenso e a exposição a ele é contínua, desenvolvem-se alterações na estrutura interna da cóclea, caracterizando a perda auditiva induzida por níveis de pressão sonora elevados (PAINPSE). Uma vez instalada, essa condição não afeta somente a comunicação, mas, de modo integral a qualidade de vida do indivíduo, por isso, tem sido objeto de estudos frequentes no campo da saúde (1).

A Portaria 19 do Ministério do Trabalho do Brasil de 1998 descreve como perda auditiva por níveis de pressão sonora elevados, as alterações dos limiares auditivos, do tipo neurossensoriais, decorrentes da exposição ocupacional sistemática a níveis de pressão sonora elevados. A PAINPSE é irreversível, progressiva e gradual de acordo com o tempo de exposição ao risco. A história natural mostra, inicialmente, o acometimento dos limiares auditivos em uma ou mais frequências da faixa de 3.000 a 6.000 Hz. As frequências mais altas e mais baixas, em geral, levam mais tempo para serem afetadas. Uma vez cessada a exposição, não ocorre regressão do dano auditivo (2).

A PAINPSE provoca a degeneração das células ciliadas do órgão de Corti, localizado na orelha interna. Os atuais programas de prevenção concentram-se na redução de danos ao ouvido interno minimizando o nível de exposição e explorando formas de proteção (3). Diferentes mecanismos, como o estresse mecânico, o estresse oxidativo e a produção de radicais livres têm sido apontados como causadores da PAINPSE (4).

Dentre os sinais e sintomas do ruído, agente causador da PAINPSE estão a perda auditiva, o zumbido, a dificuldade em entender a fala, a algiacusia (sensação de dor frente a presença de determinados tipos de ruído de alta intensidade), a sensação de voz “abafada”, a dificuldade na localização da fonte sonora, a cefaleia, a hipertensão arterial, a irritabilidade, o nervosismo, as alterações do sono, as alterações gastrointestinais, e ainda os transtornos da comunicação, os transtornos vestibulares, hormonais e comportamentais (5).

A PAINPSE é um problema conhecido há centenas de anos, prevalente em todo o mundo e figura entre uma das maiores causas de afastamentos laborais. Essa patologia é bastante estudada com uso de modelos animais, sobretudo roedores na busca de tratamentos e formas de prevenção dos efeitos causados pela sua instalação. Isso ocorre em virtude das dificuldades em realizar estudos com seres humanos, pois seria necessário submetê-los a ruídos intensos, o que tornaria os estudos eticamente inadequados. Assim, o rato constitui um modelo animal análogo ao humano para estudar os efeitos prejudiciais da PAINPSE (6).

Estudos realizados para analisar PAINPSE em animais, em geral, são realizados em curto prazo com níveis sonoros muito elevados. Um estudo realizado acerca da mudança temporária e permanente de limiares auditivos em animais criticou essa forma de análise. Segundo os autores, esse formato dificulta a translação da informação para os seres humanos nos quais a PAINPSE é, em regra, o resultado de vários anos de exposição. A exposição curta é conveniente para a criação de danos na orelha interna em estudos básicos da morfologia e função, mas é de menor valor para a compreensão da perda auditiva pelo ruído nos humanos. (7)

Há ainda estudos que para analisar os efeitos da superexposição ao ruído envolvem exposições muito intensas, que danificam permanentemente a cóclea e podem levar a uma transmissão alterada da informação acústica ao longo da via auditiva central (6). A exposição traumática ao ruído normalmente resulta em alterações agudas e crônicas no sistema auditivo e obstaculiza a correlação da mudança de limiar com a PAINPSE.

Em estudo de exposição prolongada ao ruído em ratos, autores referem que a PAINPSE aumenta inicialmente com a duração da exposição, mas eventualmente atinge uma mudança de limiar assintótica (ATS), conhecida como platô, quando a duração da exposição excede 18 ou 24 horas (8).

Acredita-se que a ATS representa o limite superior de uma mudança de limiar permanente (PTS) que pode resultar de uma exposição de duração infinita. No entanto, a perda auditiva causada por exposições prolongadas ao ruído pode ser recuperada, caracterizando uma mudança de limiar temporária (TTS), se a duração da exposição se estender por apenas alguns dias e o nível de exposição for baixo a



moderado; níveis mais altos e exposições prolongadas ao ruído podem resultar em PTS (7).

Cabe ressaltar que diversos autores têm confirmado a existência de um fenômeno chamado de “*toughening*” diante da exposição prévia ao som, podendo este, afetar a perda auditiva resultante de exposições subsequentes (8,9,10,11,12,13 e 14). Na medida em que se aumenta o número de exposições, essas alterações sofrem redução gradativa (15).

*“A magnitude das alterações transitórias e permanentes da audição provocadas por uma exposição traumática pode ser reduzida se as orelhas forem previamente “condicionadas” por um estímulo sonoro” (16).*

Com base no fenômeno de “*toughening*”, em 2014, Chen utilizou o termo mudança de limiar composta (CTS) para diferenciar esse tipo de alteração da PTS e ATS, sem exposição prévia ao ruído. A CTS é caracterizada por uma perda auditiva resultante de exposições sequenciais ao ruído em diferentes doses e/ou com períodos de repouso entre as exposições (8).

No que se refere ao formato da avaliação funcional desses animais, sujeitos de pesquisa da PAINPSE, os estudos destacados na literatura revelam a utilização das emissões otoacústicas evocadas (EOA) como forma de avaliação da funcionalidade das células ciliadas externas, pois este exame permite identificar o início da lesão coclear, antes de qualquer alteração visível na audiometria, podendo detectar precocemente os casos de perdas auditivas ocupacionais. Trata-se de um exame objetivo, não invasivo, indolor, de fácil execução e que dispensa ambiente com tratamento acústico (17, 18).

Estudos relativos à PAINPSE que possam contribuir com o entendimento da fisiopatologia, com possíveis formas de prevenção ou de redução dos danos causados por essa patologia são muito bem recebidos, já que se trata de uma doença que não fica restrita à audição do indivíduo acometido, mas, também, afeta de fortemente a sua qualidade de vida.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1. Perda auditiva induzida por níveis de pressão sonora elevados (PAINPSE)**

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, em seu relatório sobre a audição, emitido em 2021, quase 2,5 bilhões de pessoas no mundo viverão com algum grau de perda auditiva até 2050. Desse total, pelo menos 700 milhões vão precisar de cuidados auditivos e outros serviços de reabilitação. Em 2019, dados do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) apontaram que 2,3 milhões de brasileiros – 1,1% da população total – declararam possuir muita dificuldade ou não conseguir de modo algum ouvir (19).

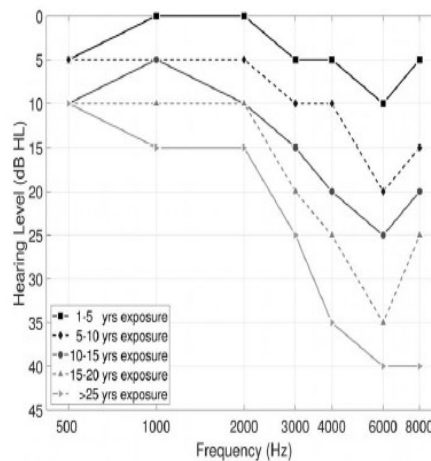
A exposição ao ruído tem sido reconhecida como um risco ocupacional há séculos. No passado, porém, o ruído e os seus efeitos limitavam-se a pequenos grupos de trabalhadores em profissões específicas, como moleiros, ferreiros, pedreiros e caldeireiros. Com a chegada da industrialização, aumento da mecanização dos processos e a prevalência do ruído no local de trabalho, a perda auditiva induzida por níveis de pressão sonora elevados cresceu rapidamente (20).

Após a Segunda Guerra Mundial, à medida que muitos militares regressaram do combate com deficiência auditiva, começaram esforços sistemáticos para a prevenção das perdas auditivas. O primeiro limite recomendado de exposição ao ruído nos Estados Unidos da América (EUA) foi promulgado pela Força Aérea Americana, em 1948. Oito anos depois, a Força Aérea dos EUA emitiu um regulamento que especificava sete componentes de um programa eficaz de prevenção da perda auditiva. Esses componentes são ainda hoje reconhecidos: a medição de ruído, o controle de ruído, a proteção auditiva, os testes audiométricos, o treinamento, a manutenção de registros e a avaliação de programas (21).

A exposição ao ruído pode causar a perda auditiva por meio de única exposição a um som de nível muito intenso (normalmente impulsivo) ou de exposições contínuas e prolongadas a sons de forte intensidade ao longo do tempo. (22,23 e 24).

A PAINPSE normalmente é de início gradual e ocorre em consequência de alterações metabólicas. A exposição ao ruído causa a constrição dos vasos sanguíneos da cóclea e alterações da estria vascular, diminuindo assim, o fluxo sanguíneo para a orelha interna. A redução do fluxo sanguíneo coclear pode alterar a função das células ciliadas, resultando em mudanças no limiar auditivo. Alterações na estria vascular também reduzem o potencial endococlear, diminuindo assim a amplificação dos sinais auditivos na cóclea (25).

A perda auditiva neurossensorial permanente é o efeito mais comum e mais grave da exposição ocupacional ao ruído elevado. Na PAINPSE em seres humanos é possível visualizar um “entalhe” na configuração dos limiares audiométricos, em que os piores limiares ocorrem na faixa de 3.000 a 6.000 Hz, com melhores limiares acima e abaixo dessas frequências. A frequência do entalhe primário está relacionada ao espectro da fonte de ruído e ao tamanho (e consequente frequência de ressonância) do canal auditivo. Com a exposição contínua, o entalhe de ruído se aprofunda e se espalha para frequências adjacentes (26). A figura 1 descreve a progressão da perda auditiva induzida por ruído com exposição repetida, em humanos.



**Figura 1:** Prospecção da progressão da perda auditiva induzida por ruído com exposição repetida.  
Fonte: Themann e Masterson (2019)

A maior parte da PAINPSE ocupacional é bilateral e simétrica, embora possam ocorrer entalhes unilaterais quando a exposição ao ruído é substancialmente mais intensa em uma orelha, por exemplo, ruído de armas de

fogo, ferramentas elétricas manuais, sirenes e ruído de veículo em uma janela aberta (23 e 26).

Em uma revisão da literatura de abrangência mundial, o autor descreveu que a atenção ao tema é comum em diversos países. A Alemanha apresenta preocupação constante com os gastos relacionados com a perda auditiva ocupacional. Na França, a PAINPSE gera indenizações maiores do que as indenizações de ex-combatentes de guerra. Na Itália, a PAINSE permanece desde 2001 como a doença ocupacional de maior registro. E descreve ainda que nos EUA 17% dos trabalhadores industriais apresentam algum tipo de perda auditiva (27).

No Brasil, o arcabouço legal sobre o tema é robusto, abrangendo as esferas Federal, Estadual e Municipal. A Constituição Federal defende o meio ambiente ecologicamente equilibrado, essencial à sadia qualidade de vida. A Lei de Crimes Ambientais tipifica como crime o ato de causar poluição de qualquer natureza em níveis tais que possam resultar em danos à saúde humana, à fauna e à flora. A norma pioneira sobre o assunto é o decreto 93413/86, publicado pelo Governo Federal em 15 de outubro de 1986 que trata da *proteção dos trabalhadores contra os riscos profissionais devidos à contaminação do ar, ao ruído e às vibrações no local de trabalho* (28). Ainda sobre ruído ocupacional, a Norma Regulamentadora nº 15 (NR 15), intitulada como “Atividades e Operações Insalubres” traz em seu conteúdo o Anexo I, que dispõe sobre “Limites de Tolerância para Ruídos”. De acordo com a legislação brasileira, o nível de ruído permitido no ambiente de trabalho não deve exceder 85 decibéis (dB), considerando a exposição do trabalhador por até 8 horas diárias a tal risco, sem o uso de equipamentos de proteção sonora (29).

## **2.2. Rato Wistar**

A faixa de frequência da audição do rato é de aproximadamente 250 Hz a 80 KHz, com a maior sensibilidade ocorrendo entre 8 e 38 KHz. A mucosa da orelha média e os ossículos são notavelmente semelhantes aos seres humanos. E a cóclea dos ratos, tal como a dos humanos, tem aproximadamente duas voltas e meia, com um arranjo semelhante de células ciliadas sensoriais internas e externas (6).

O rato Wistar é um rato albino desenvolvido no Instituto Wistar, em 1906, para pesquisas biológicas e médicas e é um modelo bem conhecido para PAINPSE e perda auditiva relacionada à idade. Notavelmente, o rato Wistar foi o primeiro modelo desenvolvido durante uma época em que muitos ambientes científicos trabalhavam com o rato doméstico comum, e continua sendo um dos ratos mais populares usados em pesquisas. O rato Wistar foi posteriormente usado para desenvolver o rato Long-Evans e o rato Sprague Dawley (6).

Finalmente, muitas semelhanças podem ser traçadas entre a anatomia auditiva do rato, outros roedores e humanos. Por exemplo, ratos possuem células ciliadas internas (CCI) em uma única fileira e células ciliadas externas (CCE) em três fileiras dispostas ao longo do órgão de Corti (30), e essas células sensoriais são mais comprimidas no giro basal do que no giro apical da cóclea (31). Mais especificamente para o rato, a cóclea possui a altura modiolar máxima de aproximadamente 2,4 mm. O comprimento da membrana basilar varia de acordo com a linhagem e de animal para animal, de 9,4 mm no rato Wistar até 12,1 mm no "*Rattus rattus*" selvagem. O número total de OHCs no rato varia entre aproximadamente 3.600 e 4.500 células, o número de IHCs varia de 980 a 1.300 células e o número total de neurônios cocleares varia entre 16.500 e 18.400/milímetros (31).

Para fins comparativos, uma cóclea humana e de rato foram mostradas lado a lado por Escabi (2019) e as semelhanças gerais podem ser vistas tanto na forma quanto na localização relativa dentro do osso temporal (6) na figura 2.



**Figura 2:** (Colorido online) A cóclea humana e o osso temporal de um cadáver identificado doado ao programa de corpo voluntário do UT Southwestern Medical Center são mostrados à esquerda. A cóclea e o osso temporal do rato Sprague Dawley são mostrados à direita. A escala da barra branca é de 10 mm.

Fonte: Escabi, 2019

### 2.3. Ruído

Derivada do latim *rugitu* (estrondo) a palavra ruído refere-se a maioria dos sons produzidos por fontes sonoras, caracterizados por ondas aperiódicas, ou seja, que não mantêm relações matemáticas entre as frequências, ou seja, são dissonantes (32, 33 e 34).

Um parâmetro da onda acústica (som) que é geralmente utilizado para avaliar exposição a ruídos é o nível de pressão sonora (NPS) expresso em  $\mu\text{Pa}$  ou Pa. Na orelha humana os níveis de pressão sonora audível variam de 20  $\mu\text{Pa}$  (limiar auditivo) até 20 Pa (limiar de dor), resultando na escala 1:10.000.000. Uma vez que essa escala não é prática, foi introduzida uma escala logarítmica em decibéis (dB), que também representa sensações auditivas fisiológicas e psicológicas (35).

De acordo com a classificação proposta pela *International Standard Organization* (ISO) 2204/1973, os tipos de ruídos são definidos conforme a variação de nível de intensidade ao longo do tempo, sendo eles contínuos, intermitentes e ruídos de impacto ou impulsivos. O ruído contínuo possui pequenas variações dos níveis, até 3dB, durante o período de observação. O ruído intermitente ou interrompido é o ruído cujo nível varia continuamente de um valor apreciável durante o período de observação superior a 3dB. E o ruído de impacto ou de impulso é aquele que se apresenta em picos de energia acústica de duração inferior a um segundo (36).

Segundo a legislação brasileira, na NR 15, os limites de tolerância para exposição ao ruído se baseiam na jornada diária de trabalho de 8 horas, onde a intensidade não deve ultrapassar 85 dB. É utilizado o “fator de dobra” de 5 dB, em que a cada aumento de 5 dB na intensidade do ruído ao qual o trabalhador é exposto, deve-se reduzir pela metade o tempo de exposição (29).

A dose de ruído a que um indivíduo é exposto correlaciona a intensidade sonora com o tempo de trabalho (jornada diária) considerado para as definições dos limites de tolerância. O cálculo da dose pode ser feito para ruído contínuo ou intermitente, considerando o tempo total diário, em minutos, no qual o trabalhador fica exposto a determinado nível de pressão sonora. A dose de ruído de 100%

corresponde a uma exposição ao ruído de 85 dB por 8 horas diárias ou de 90 dB por 4 horas diárias (37).

O quadro 1 descreve os limites de tolerância definidos pela legislação brasileira, conforme a NR15.

NÍVEL DE RUÍDO dB (A)	MÁXIMA EXPOSIÇÃO DIÁRIA PERMISSÍVEL
85	8 horas
86	7 horas
87	6 horas
88	5 horas
89	4 horas e 30 minutos
90	4 horas
91	3 horas e 30 minutos
92	3 horas
93	2 horas e 40 minutos
94	2 horas e 15 minutos
95	2 horas
96	1 hora e 45 minutos
98	1 hora e 15 minutos
100	1 hora
102	45 minutos
104	35 minutos
105	30 minutos
106	25 minutos
108	20 minutos
110	15 minutos
112	10 minutos
114	8 minutos
115	7 minutos

**Quadro 1:** Relação da intensidade de exposição x tempo máximo permissível de exposição ao ruído.  
Fonte: NR15 – Anexo I, MTE Brasil (1978)

Estudo anterior com animais também enfatiza a variável tempo de exposição como fator importante em achados de danos auditivos causados pela exposição a níveis elevados de ruído (38).

## **2.4. Conceitos básicos para a compreensão das mudanças de limiar por exposição a níveis de pressão sonora elevados**

### **2.4.1. Trauma Acústico**

Os sons de curta duração e alta intensidade como explosões, estampidos de arma de fogo, detonações, entre outros, podem resultar em uma perda auditiva imediata, severa e permanente, conceituada como “trauma acústico”. Esse trauma pode ser caracterizado por uma súbita perda auditiva neurosensorial, unilateral ou bilateral, com queda audiométrica acentuada, na faixa de frequências entre 3.000 a 6.000 Hz (33).

No trauma acústico todas as estruturas da orelha podem ser lesadas. Apesar do sistema auditivo possuir estruturas capazes de “atenuar” as vibrações que chegam à cóclea, sons de forte intensidade e curta duração parecem não permitir que essa sistemática tenha “tempo de entrar em ação” e com isso ocorre a lesão traumática (33).

Constantemente, o termo trauma acústico refere-se aos efeitos da exposição única a um barulho de grande intensidade, proveniente de uma explosão, isto é, ruídos de impacto, ou impulsivos, considerados os mais nocivos a orelha humana, por produzirem lesões mecânicas irreversíveis na cóclea (39).

Porém, estudo refere que os impactos sonoros persistentes também podem provocar traumas acústicos, como os produzidos na indústria de maquinaria pesada, ruídos fortes e constantes, traumatismos que produzem lesões específicas nas diferentes estruturas da orelha, de maneira que a fisiopatologia do trauma acústico se modifica, assim como o seu tratamento (10).

Na fisiopatologia do trauma, dependendo da magnitude da pressão acústica, pode haver ruptura da membrana timpânica, luxação das articulações da cadeia ossicular, destruição parcial ou total da membrana basilar ou da membrana de Reissner. Nas estruturas do órgão de Corti, após uma exposição ao ruído, as mudanças anatômicas vão desde uma leve inflamação ou deformação das células ciliadas externas e das células ciliadas internas, até o dano completo do órgão de Corti. A endolinfa pode conter detritos das células pilosas destruídas e formação de edema por dano na região vascular. Também pode ocorrer uma alteração ou lesão nos receptores vestibulares, devido aos líquidos contidos no labirinto posterior poderem comprimir-se violentamente, em proporção direta à pressão acústica gerada (40).

#### **2.4.2. Mudança de Limiar Temporária – *Temporary Threshold Shift (TTS)***

A TTS, ou fadiga auditiva, é o resultado da exposição a sons fortes por qualquer período de tempo capaz de provocar fadiga das células sensoriais auditivas (34). É observada quando o indivíduo é exposto a níveis de pressão sonora elevados, levando a um aumento de limiares auditivos, porém que se



normalizam após o repouso (41). Esse fenômeno acústico parece ocorrer por mecanismos diferentes daqueles relacionados à PAINPSE, onde não há recuperação dos limiares auditivos (42).

Diferentes hipóteses têm sido estudadas sobre o mecanismo que leva a essas variações e tanto mudanças estruturais quanto bioquímicas têm sido relacionadas ao seu aparecimento. Anatomicamente, a TTS estaria relacionada à redução da rigidez dos estereocílios das células ciliadas externas, que perdem sua organização e ficam amolecidos, provavelmente devido à exaustão metabólica (43). Não há morte das células ciliares na alteração temporária, porém, durante a exposição a ruídos, as células ciliadas internas estão muito ativas o que libera grandes quantidades de glutamato nas sinapses com as fibras dos nervos auditivos. Os níveis de glutamato nessas sinapses estimulariam de maneira acentuada os receptores das células pós-sinápticas e causariam um edema dos dendritos aferentes, caracterizando a chamada fadiga auditiva. Normalmente, a ultraestrutura sináptica é recuperada, sugerindo que os terminais nervosos edemaciados recuperaram a sua atividade normal (44).

Outra possibilidade aventada para explicar a mudança de limiar temporária seria que, durante a exposição a ruídos, a cadeia de transporte de elétrons na mitocôndria utiliza grandes quantidades de oxigênio para atingir a elevada demanda energética celular, o que pode criar grandes quantidades de um subproduto não desejado, os superóxidos. Essa elevação na produção de superóxidos pode, então, reagir com outras moléculas e elevar os níveis de radicais livres, em particular de oxigênio reativo na cóclea. Essas moléculas podem contribuir para o desenvolvimento da lesão das células ciliadas e na sua perda de função observada após a exposição ao ruído, contribuindo com a alteração auditiva temporária (44).

Quanto à frequência da alteração temporária detectada, sabe-se que ela varia de acordo com a frequência do ruído à que os indivíduos estiverem expostos (46). Alterações temporárias frequentes, ao longo de semanas, meses e anos geralmente não serão reparadas e se tornarão uma perda auditiva permanente (47).

### **2.4.3. Mudança de Limiar Permanente – *Permanent Threshold Shift (PTS)***

A PTS é definida pela PAINPSE propriamente dita e se apresenta como uma perda neurossensorial, irreversível, quase sempre bilateral e simétrica, que não ultrapassa 40 dB nas frequências graves e 75 dB nas agudas. Costuma se manifestar em 6.000, 4.000 e/ou 3.000 Hz, posteriormente, estendendo-se às frequências de 8.000, 2.000, 1.000, 500 e 250 Hz respectivamente (2).

A exposição crônica ao ruído produz no ser humano uma deterioração auditiva lentamente progressiva, com características neurossensoriais não muito profundas, quase sempre bilaterais e absolutamente irreversíveis, em decorrência de exposição a ruídos contínuos ou intermitentes. As alterações podem ser mecânicas e metabólicas (32, 34, 36 e 48).

### **2.4.4. Mudança de Limiar Assintótica ou “platô” - *Asymptotic Threshold Shift (ATS)***

Acredita-se que o ATS represente o limite superior de uma mudança de limiar permanente (PTS), conhecido como “platô”, que pode resultar de uma exposição de duração infinita (8).

As exposições ao ruído que levam à ATS beneficiam os estudos que investigam os mecanismos subjacentes à PAINPSE e distúrbios perceptivos auditivos induzidos por ruído, como zumbido e hiperacusia, uma vez que o grau de alteração do limiar é previsível e altamente consistente entre os animais (49).

Ao realizar a inspeção dos resultados da avaliação dos limiares auditivos de PEATE (Potencial evocado auditivo de tronco encefálico), em ratos machos Sprague Dawley, durante a exposição ao ruído, um estudo revelou que a mudança de limiar medida no quinto dia de exposição foi ligeiramente maior do que a medida após o primeiro dia de exposição. Porém não apresentou mudança significativa após dois dias de repouso e nova exposição. Os autores não puderam afirmar exatamente quando a mudança de limiar assintota foi atingida nos ratos, pois não realizaram a avaliação de limiar entre o primeiro e o quinto dia. No entanto, eles referiram que se

o platô da perda auditiva ocorre em outras espécies (chinchilas, macacos e porcos-da-Índia) com exposições que duram um ou dois dias, seria altamente provável que o platô da perda auditiva nos ratos estivesse bem estabelecido até o quinto dia de exposição.

#### **2.4.5. Fenômeno de “*toughening*”**

É definido como um ajuste nas curvas de sintonia das células remanescentes para maximizar a sensibilidade da cóclea (7). Essa redução gradual na susceptibilidade das orelhas em sofrer alterações nos limiares pós-exposição ao ruído, desde que tenham recebido condicionamento prévio a um estímulo de menor intensidade (moderado), tem sido reconhecida por diversos autores tanto em mudanças de limiar temporárias, quanto permanentes (9, 10, 13 e 15).

Um estudo expôs cobaias durante 24 dias a um estímulo acústico moderado (81dB em 1000Hz) antes de expô-las a um estímulo elevado (105dB em 1000Hz por 72 horas), capaz de provocar perdas permanentes da audição. Os animais expostos previamente ao estímulo moderado, tiveram em média uma redução de 20dB nas alterações de seus limiares comparativamente ao grupo de animais controle, expostos somente à exposição traumática. Os animais do grupo experimental tiveram uma completa recuperação de seus limiares dois meses após a exposição, enquanto nenhuma das orelhas dos animais do grupo controle retornou aos limiares auditivos pré-exposição durante o período do estudo. Os autores referiram que os mecanismos bioquímicos e as estruturas anatômicas responsáveis pelo fenômeno do aumento da resistência ao som mais intenso são ainda desconhecidos, mas aventaram a hipótese da atuação dos músculos da orelha média, do aumento da atividade metabólica da orelha interna durante a exposição de longo tempo a um estímulo de menor intensidade, da plasticidade de estruturas funcionais das células ciliadas externas como estereocílios e lâmina cuticular e/ou ainda, das mudanças nas regiões das sinapses aferentes ou eferentes após a indução do trauma (50).

#### **2.4.6. Mudança de Limiar Composta - *Compound Threshold Shift (CTS)***

Considerando que exposições prévias podem causar o fenômeno de “*toughening*” e conseqüentemente reduzir as alterações encontradas nos limiares

auditivos, faz-se necessário distinguir exposições sequenciais com diferentes doses de ruído das exposições sem exposição prévia.

A mudança de limiar composta é definida por uma mudança de limiar auditivo resultante de exposições sequenciais ao ruído em diferentes doses e/ou com períodos de repouso entre as exposições. (8)

Em seu estudo, o autor refere que essa distinção precisa ser feita porque a exposição prévia ao ruído pode tornar as estruturas da orelha mais ou menos vulneráveis às exposições subsequentes, sendo necessário atentar para comparações entre resultados de CTS e ATS.

## 2.5. Resumos de trabalhos científicos de exposição de roedores ao ruído

A intensidade e o tempo de exposição são variáveis determinantes na realização de pesquisas com a PAINPSE, pois estímulos de baixa intensidade podem não atingir o nível crítico suficiente para gerar mudança de limiar permanente, porém estímulos de elevada intensidade podem gerar um trauma acústico e comprometer a observação de estruturas importantes da orelha, bem como a análise dos achados audiológicos, na avaliação das alterações causadas pela exposição ao ruído.

O quadro 2 descreve os estudos analisados, em ordem cronológica, do mais moderno para o mais antigo e a variabilidade dos tipos de ruídos utilizados nas pesquisas envolvendo alterações audiológicas em decorrência da exposição ao ruído. Na sequência foram descritas as pesquisas e as conclusões apresentadas pelos autores estudados.

**Quadro 2:** Trabalhos científicos de exposição de animais ao ruído

Nº	ARTIGO	AUTOR (ANO)	ANIMAL	TIPO/INTENSIDADE E TEMPO DE EXPOSIÇÃO
01	Effect of myricetin on the gene expressions of NOX3, TGF- $\beta$ 1, prestin, and HSP-70 and anti-oxidant activity in the cochlea of noise-exposed rats.	Bahaloo (2020)	Wistar	100dB/60min/10dias
02	Curcumin protects against acoustic trauma in the rat Cochlea.	Soyakiç (2017)	Wistar	110dB/8horas
03	Effects of intratympanic dexamethasone on noise-induced hearing loss: an experimental study.	Gumrukcu (2017)	Wistar	110dB/25min

04	Carbon disulfide potentiates the effects of impulse noise on the organ of Corti Neurotoxicology.	Carreres Pons (2017)	Long evans	89dB/6 horas/5 dias
05	The Effect of Atorvastatin on Preventing Noise- Induced Hearing Loss: An Experimental Study.	Jahani (2016)	Wistar	110dB/2 horas
06	Early age noise Exposure increases loudness perception – A novel animal model of hyperacusis.	Alkharabsheh (2016)	Sprague-dawley	115 dB/4 horas.
07	Effect of Ascorbic Acid on Noise Induced Hearing Loss in Rats.	Loukzadeh (2015)	Wistar	105 dB/2 horas.
08	Repeated Moderate Noise Exposure in the Rat-an Early Adulthood Noise Exposure Model.	Mannström (2015)	Sprague-dawley	101, 104, 107 ou 110dB no máx. 6x (1x por semana)
09	The tonotopicity of styrene-induced hearing loss depends on the associated noise spectrum.	Venet (2015)	Brown-norway	85dB/8h
10	Thymoquinone treatment for inner-ear acoustic trauma in rats.	Aksoy (2015)	Wistar	105 dB/4horas.
11	Activated protein C rescues the cochlea from noise-induced hearing loss.	Kurioca (2014)	Sprague-dawley	126dB/5horas
12	Antioxidants reduce cellular and functional changes induced by intense noise in the inner ear and cochlear Nucleus.	Lu (2014)	Long-evans	115 dB/ 1 h/ 2 dias consecutivos
13	Prolonged noise exposure-induced auditory threshold shifts in rats.	Chen (2014)	Sprague-dawley	80, 86, 92, 98 e 104dB com aumento gradual a cada semana
14	Medical ozone therapy for the inner ear acoustic trauma.	Yenigun (2013)	Wistar	105 dB/4h.
15	Noise-Induced Hearing Loss (NIHL) as a Target of Oxidative Stress-Mediated Damage: Cochlear and Cortical Responses after an Increase in Antioxidant Defense.	Fetoni (2013)	Wistar	100dB/60min/10 dias
16	Effect of low-level laser treatment on cochlea hair-cell recovery after acute acoustic trauma.	Rhee (2012)	Sprague - dawley	116dB
17	Sub-chronic exposure to noise affects locomotor activity and produces anxiogenic and depressive-like behavior in rats.	Naqvi (2012)	Wistar	100dB/4horas/15 dias
18	Effects of K-tocopherol on noise- induced hearing loss in guinea pigs.	Hou (2003)	Porcos-da-Índia	100dB/8h por dia/3 dias
19	The role of free oxygen radicals in noise induced hearing loss: effects of melatonin and methylprednisolone.	Karlidag (2002)	Porcos-da-Índia	100dB/60h
20	Noise-induced hearing loss in rats.	Cappaert (2000)	Wag/Rij	90/100/110dB/8h por dia/5dias
21	Loss of hair cells and threshold sensitivity during prolonged noise exposure in normotensive albino rats.	Borg (1987)	Sprague – dawley and Wistar	100dB/12h com 2 horas de intervalo (1/3/7/15 meses)
22	Growth of hearing loss and co&ear lesion with increasing duration of noise exposure.	Bohne e Clark (1982)	Chinchilas	95dB por 108 dias

Fonte: Elaborado pela autora, 2023

Em seu estudo sobre os efeitos da miricetina, Bahaloo expôs ratos wistar a um ruído de banda oitava de 10 KHz com intensidade de 100 dB por 1 hora ao dia, durante 10 dias consecutivos em uma caixa de plexividro. Os achados deste estudo mostraram que a miricetina na dose de 5 mg/Kg foi capaz de reverter anormalidades induzidas por ruído na expressão gênica e no equilíbrio oxidante/antioxidante (51).

Ao avaliar a utilidade terapêutica da curcumina, Soyakiç referiu um trauma acústico induzido por ruído branco na intensidade de 110 dB durante 8 horas. O autor apoia a conclusão de que a curcumina pode proteger os tecidos cocleares do trauma acústico em ratos. A injeção de curcumina antes ou depois de um trauma acústico reduziu os danos às células ciliadas da cóclea e demonstrou efeito otoprotetor (52).

Gumrukcu descreveu o efeito do tratamento com esteróides intra timpânicos na audição. Os animais foram expostos a ruído a 110dB por 25 minutos para induzir o trauma acústico. O estudo revelou diferença significativa nas medidas das EOAPD nos dias 7 e 10 entre os grupos experimental e controle, detectando um efeito positivo da dexametasona na perda auditiva induzida por ruído (53).

Com o objetivo de avaliar os efeitos de um ruído contínuo e um ruído de impulso, associado a uma baixa concentração de dissulfeto de carbono ( $CS_2$ ) sobre o receptor auditivo periférico, Carreres Pons, utilizou um ruído de banda oitava centrado em 8KHz, tanto na exposição impulsiva quanto na exposição contínua, sendo que a última durou 6h por dia, durante 5 dias consecutivos. A exposição ao  $CS_2$  isoladamente não teve nenhum efeito no órgão de Corti, mas a co-exposição do ruído contínuo com o  $CS_2$  foi menos prejudicial do que a exposição apenas ao ruído contínuo. Em contraste, os efeitos cócleo-traumáticos do ruído impulsivo foram significativamente aumentados pela co-exposição ao  $CS_2$ . Por fim, o autor concluiu que o  $CS_2$  pode modular claramente a função reflexa da orelha média (54).

O estudo de Jahani, ao avaliar o efeito da atorvastatina na prevenção da perda auditiva por ruído em ratos, expôs os animais a ruído de banda larga (125-20.000 Hz) com intensidade de 110 dB por 2 horas. O estudo revelou que uma baixa dose de atorvastatina (5 mg/kg) usada antes da exposição ao ruído provavelmente

pode prevenir a PAINPSE nos ratos. Este efeito não foi observado com doses mais elevadas do medicamento (55).

Alkharabsheh realizou um estudo com o objetivo de explorar se a exposição precoce ao ruído induziria a perda auditiva com mudança da sensibilidade de intensidade do som na idade adulta. O autor hipotetizou que a exposição ao ruído logo após o início da audição levaria a hiperacusia na vida adulta. Os animais foram expostos ao ruído de banda estreita de 12 KHz, na intensidade de 115dB, durante 4 horas, nos 16 dias pós-natais. Ratos sem exposição ao ruído foram utilizados como controle. Os resultados indicaram que a perda auditiva precoce induzida por ruído leva a um comportamento indicativo de hiperacusia. Segundo o autor, os resultados são consistentes com relatos clínicos que sugerem que a perda auditiva em idade precoce é um fator de risco significativo para hiperacusia (56).

Em seu estudo sobre o potencial efeito protetor auditivo de diferentes doses de ácido ascórbico, administradas antes da exposição ao ruído, Loukzadeh, expôs ratos ao ruído de 105dB por 2 h. Os resultados do estudo apoiaram o conceito de proteção da cóclea por agentes antioxidantes (57).

Mannström investigou os efeitos de vários níveis de intensidade de exposições repetidas a ruído moderado na audição. O objetivo era definir um nível de intensidade adequado que pudesse ser repetido várias vezes sem causar perda auditiva permanente e, assim, estabelecer um modelo para a exposição moderada ao ruído no início da idade adulta em ratos. Ratas Sprague-Dawley foram expostas a um ruído de banda larga por 90 minutos a níveis de 101, 104, 107 ou 110dB, e comparadas a um grupo controle de animais não expostos. O estudo revelou que somente a intensidade não é capaz de definir a melhor exposição, pois outras características do ruído como faixa de frequência e tempo de exposição são fatores decisivos nos achados audiológicos (58).

Em pesquisa projetada com o intuito de delinear a faixa de frequência auditiva sensível ao ruído, ao estireno e ao ruído e estireno combinados, Venet expôs ratos machos Brown-Noruega ao estireno, a um ruído de banda de oitava centrado em 8KHz, ou a ruído e estireno. A exposição ao ruído foi de dois tipos diferentes: ruído impulsivo de 80dB e ruído contínuo 85dB, por 8 horas. A perda auditiva induzida por

ruído localizou-se meia oitava acima da frequência central do espectro, em torno de 10-12KHz. Os danos devido ao ruído de impulso foram significativamente exacerbados pelo estireno, e o espectro do ruído definiu a localização do trauma coclear (59).

Ao investigar se a timoquinona tem algum efeito eliminativo contra danos na orelha interna, causados por trauma acústico em ratos machos, Aksoy utilizou um ruído branco de 105dB por 4 horas. A timoquinona demonstrou ser um tratamento reparador e não preventivo que poderia ser usado para aliviar o trauma acústico (60).

Kurioka examinou o potencial da proteína C ativada (APC) para proteger contra a PAINPSE e investigou a fosforilação da serina-treonina quinase (Akt) e a inibição da apoptose como possíveis mecanismos citoprotetores. O autor realizou a exposição com um ruído de banda de oitava de 4 KHz, na intensidade de 126 dB, por 5 horas. Os resultados sugeriram que a APC tem um efeito protetor na cóclea contra a PAINPSE que é mediado pela fosforilação da serina-treonina quinase e pela via de sinalização anti-apoptótica (61).

Lu, em 2014, ao descrever que seu estudo marcou a primeira avaliação da aplicação combinada do antioxidante N-acetilcisteína (NAC) e do reagente spin trap de radical livre, 2,4-dissulfofenil-N-terc-butilnitrona dissódica (HPN-07), em abordagem terapêutica a perda auditiva por ruído, expôs ratos ao ruído de banda oitava de 115dB (10-20 KHz) por 1 hora. Os animais foram tratados com NAC/HPN-07 combinados, começando 1 hora após a exposição ao ruído, por dois dias consecutivos. Os resultados relatados demonstraram que a combinação NAC/HPN-07 é um tratamento farmacológico promissor da PAINPSE que reduz as alterações temporárias e permanentes do limiar após intensa exposição ao ruído e atua para proteger as células sensoriais da cóclea, e neurites potencialmente aferentes, dos efeitos prejudiciais do trauma acústico. Além disso, foi demonstrado que os medicamentos reduzem a ativação aberrante de neurônios nas regiões auditivas centrais do cérebro, após a exposição ao ruído. O autor sugeriu que os mecanismos de proteção estão relacionados à preservação dos componentes estruturais da cóclea e ao bloqueio da ativação de genes precoces imediatos nos centros auditivos do cérebro (62).



Chen, ao descrever que a PAINPSE aumenta inicialmente com a duração da exposição, mas eventualmente atinge uma mudança de limiar assintótica (ATS) quando a duração da exposição excede 18-24 horas, realizou sua pesquisa expondo ratos ao ruído de banda estreita (16-20 KHz) durante 5 semanas, começando com 80dB na primeira semana e depois aumentando o nível em 6 dB por semana até um nível final de 104 dB. O autor concluiu que no rato, a mudança de limiar composta (CTS) aumenta com o nível de ruído com uma inclinação semelhante à dos humanos e das chinchilas, sendo o nível crítico no rato, semelhante ao dos humanos, mas superior ao das chinchilas (8).

Em estudo que analisou o potencial efeito protetor da terapia com ozônio, estudando seus efeitos antioxidantes e vasodilatadores contra a perda auditiva causada por trauma acústico, Yenigun expôs os animais ao trauma acústico ao ruído branco de 105 dB por 4 horas. Os testes EOAPD e PEATE foram realizados em todos os grupos no 1º, 5º e 10º dias após o trauma. O ozônio demonstrou ser uma substância reparadora de traumas acústicos (63).

Fetoni abordou a relação entre dano oxidativo coclear e lesão cortical auditiva em ratos com exposição repetida ao ruído. Para testar o efeito do aumento das defesas antioxidantes, foi utilizado um análogo da coenzima Q10 solúvel em água (Qter). Para tal, a autora expôs os animais a um ruído de 100dB, por 60 minutos por 10 dias consecutivos e seus achados indicaram que o tratamento antioxidante restaura a morfologia neuronal cortical auditiva e a função auditiva, reduzindo o desequilíbrio oxidativo induzido pelo ruído na cóclea. (64).

Ao investigar o efeito da radiação laser de baixa intensidade no resgate de células ciliadas da cóclea após trauma acústico agudo e perda auditiva, Rhee expôs os animais a um ruído de 116 dB. Os achados sugeriram que a irradiação laser de baixa intensidade promove a recuperação dos limiares auditivos após trauma acústico agudo (65).

Naqvi realizou um estudo que teve como objetivo investigar os efeitos prejudiciais da exposição ao ruído no comportamento de ratos e sua associação com alterações neuroquímicas. Os resultados mostraram que 15 dias de exposição subcrônica ao estresse sonoro, a um ruído de 100dB por 4 horas diárias, induziram

ansiedade e comportamento semelhante à depressão em ratos machos. Esses déficits comportamentais observados sugerem que uma atividade serotoninérgica e dopaminérgica cerebral alterada pode estar envolvida nos vários distúrbios psicológicos após a exposição ao estresse sonoro (66).

Hou tentou proteger porquinhos-da-índia do desenvolvimento de perda auditiva por ruído através da administração de  $\alpha$ -tocoferol. Animais machos pigmentados foram expostos a ruído de banda oitava de 4 KHz, 100dB, 8 horas/dia, durante 3 dias consecutivos. Os resultados indicaram que o alfa-tocoferol pode atenuar o dano coclear induzido pelo ruído (67).

Karlidag ao investigar o papel do dano coclear causado pelos radicais livres de oxigênio, que ocorrem como resultado da exposição ao ruído e determinar os efeitos profiláticos da melatonina e da metilprednisolona, expôs os animais a 60 horas de ruído contínuo de banda larga a 100dB. Em sua conclusão, o autor sugere que o uso da metilprednisolona para prevenir o dano coclear causado pelo ruído não proporciona profilaxia suficiente, já o uso da melatonina proporciona uma profilaxia mais eficaz, sendo assim uma alternativa promissora (68).

Cappaert, com o propósito de encontrar a curva dose-efeito para a perda auditiva em ratos após 5 dias de exposição ao ruído, expôs os animais a um ruído de banda larga em níveis de 90,100 e 110 dB por 8 horas/dia em 5 dias consecutivos. Três grupos de oito ratos Wag/Rij foram expostos ao ruído e um grupo adicional de oito ratos serviu como grupo de controle. Entre três e sete semanas após a exposição, a audição foi testada por meio de eletrococleografia (CAP) e emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD). Posteriormente, a cóclea foi examinada morfológicamente. Apenas os dois níveis de exposição mais elevados afetaram a audição. As curvas de crescimento das EOAPD em 4, 8 e 16 kHz e as curvas de crescimento do CAP em 4, 8, 12, 16 e 24 KHz foram afetadas após o ruído de banda larga de 110 dB. Após o ruído de 100dB, apenas a curva de crescimento do CAP de 12 kHz foi afetada. No nível microscópico de luz, danos às CCE não foram detectados neste estudo (69).

Em 1987, Borg estudou a relação entre perda auditiva e perda de células ciliadas após exposição prolongada a um ambiente simulado de ruído industrial em

ratos albinos normotensos. A perda auditiva foi avaliada comportamentalmente por uma técnica de supressão condicionada e eletrofisiologicamente pela resposta auditiva do tronco encefálico. O ruído de exposição, que pode ser considerado como simulando um ambiente de ruído industrial, foi uma banda larga de 2 KHz de varredura de ruído de 3 a 30 KHz. A energia máxima localizou-se na faixa de 5-15 KHz e atingiu 100 dB. O som era ativado às 20 horas e paralisado às 8 horas. Nesse período de 12 horas, intercalavam-se 2 horas de descanso. O tempo de exposição coincidiu com o tempo natural de alta atividade dos ratos. Os animais viveram na caixa de exposição desde o início do experimento até o final 1, 3, 7 ou 15 meses. Os resultados do estudo indicaram a existência de uma relação sistemática, embora não diretamente proporcional, entre a perda de células ciliadas e a perda de sensibilidade durante a exposição prolongada ao ruído. O autor sugeriu que a correlação entre perda auditiva e perda de células ciliadas pode ter sido influenciada, por exemplo, pela duração e nível de exposição, grau de perda auditiva e localização ao longo da membrana basilar (70).

Bohne e Clark, em 1982, acompanharam a perda auditiva e a morfologia da orelha interna por até 108 dias de exposição contínua (2, 9, 18, 27, 36, 45, 54 ou 108 dias) a ruído 95dB centrado em 0,5 KHz. A sensibilidade auditiva foi medida comportamentalmente. A exposição ao ruído por 24 horas resultou em perda auditiva temporária. Os animais expostos por curtos períodos não sofreram PTS. A exposição por períodos mais longos resultou em PTS leve a moderado para um ou mais tons de alta frequência. Finalmente, os autores descrevem que os animais expostos durante 108 dias desenvolveram perdas auditivas permanentes tanto para tons de alta como de baixa frequência. O padrão de PTS foi previsto com bastante precisão pela função ATS (71).

## **2.6 Emissões Otoacústicas Evocadas (EOA)**

As emissões otoacústicas são a principal forma de avaliação da funcionalidade da cóclea, demonstrada pelas respostas das células externas, e possibilita a identificação da integridade ou da alteração dessas estruturas, antes que seja detectada qualquer irregularidade no exame de audiometria tonal. Por este motivo se torna fundamental na avaliação de sujeitos expostos ao ruído, já que possibilita a detecção precoce nos casos de perdas auditivas ocupacionais (17, 18).

A classificação que toma como base o tipo de estímulo utilizado é a mais tradicional e utilizada na prática clínica. Essa classificação divide as EOA em transientes (EOAT), produzidas por sinais sonoros de curta duração (“clicks” ou “tone burst”) e por produto de distorção (EOAPD) geradas através de um estímulo bitonal (18).

As EOAPD são constituídas por dois tons puros ( $f_1$  e  $f_2$ ) apresentados concomitantemente e com frequências sonoras muito próximas ( $f_2/f_1=1,22$ ). Por convenção, o tom puro de frequência mais baixa é referido como  $f_1$  primário e o seu nível de intensidade é L1. O tom puro de frequência mais alta é  $f_2$  e seu nível de intensidade é L2. Os parâmetros analisados no exame de EOAPD são as medidas de amplitude do sinal e a relação sinal-ruído (S/R) (72, 73 e 74).

Considerando suas características fisiológicas e propriedades para aplicação clínica, a pesquisa das EOAPD demonstra importante utilidade no diagnóstico de lesões cocleares pela PAINPSE (75).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral:**

Medir o grau de mudança de limiar composta em um grupo de ratos exposto a ruído branco de banda larga.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Correlacionar o tempo de exposição ao tipo de alterações verificadas nos exames funcionais de Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção em pesquisa de amplitude e relação sinal ruído, nas frequências de 2 a 12 KHz, assim como ao padrão de alteração auditiva induzida pela exposição aos níveis elevados de pressão sonora;
- Comparar as variáveis entre os exames realizados conforme protocolo de exposições.

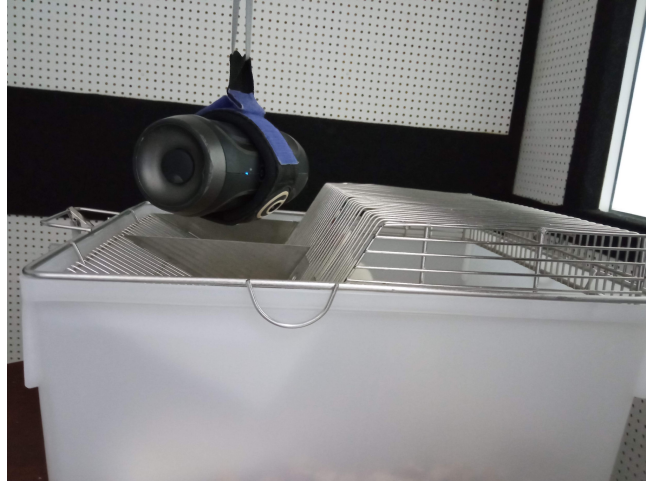
## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Animais**

Seis ratos Wistar machos foram adquiridos do Biotério da Faculdade Uniceub. Os animais foram alojados no Biotério da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília e tiveram livre acesso a comida e água. Foram mantidos em temperatura de 22°C com um ciclo claro-escuro de 12 horas. Todos os procedimentos usados neste projeto foram aprovados pelo Comitê de Ética de Uso Animal - SEI n°. 23106.001211/2020-39 e executados de acordo com as diretrizes do National Institute of Health (NIH) e do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). Todos os animais passaram por processo de inspeção de saúde feito por médico veterinário e tiveram o peso registrado para cálculo de medicação anestésica antes da realização dos exames auditivos. Os ratos foram aclimatados durante 2 semanas antes do início da pesquisa. Os níveis de ruído de fundo no local em que os animais estavam alojados estavam abaixo de 60dB.

### **4.2 Exposição ao ruído**

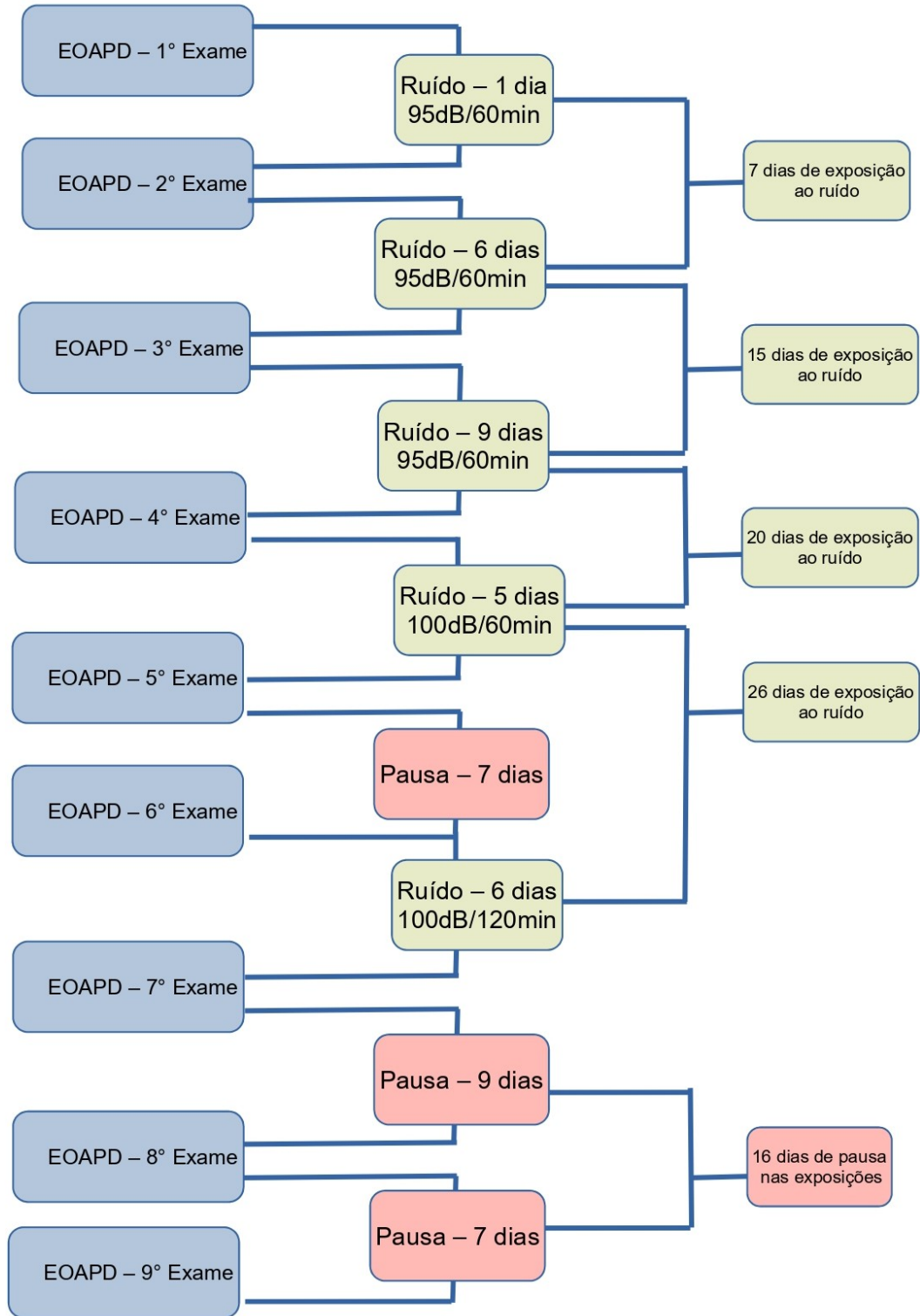
No momento da exposição ao ruído os animais foram organizados nas suas caixas dentro de uma cabine acústica. A fonte sonora foi colocada 10 cm acima do centro da caixa onde estavam os ratos, conforme figura 3. Os níveis de som na altura da orelha do animal (3cm a partir do fundo da gaiola) foram medidos com um decibelímetro (Instrutherm DEC - 415) diretamente abaixo do alto-falante; aqueles medidos perto da borda da gaiola nesta altura poderiam ser até 3dB mais baixos. Foi utilizado para a exposição um ruído branco de banda larga.



**Figura 3:** Posição da fonte de amplificação, utilizada para a exposição ao ruído.  
Fonte: Elaborado pela autora, 2023

O protocolo de exposições sequenciais compostas seguiu a ordem descrita abaixo:

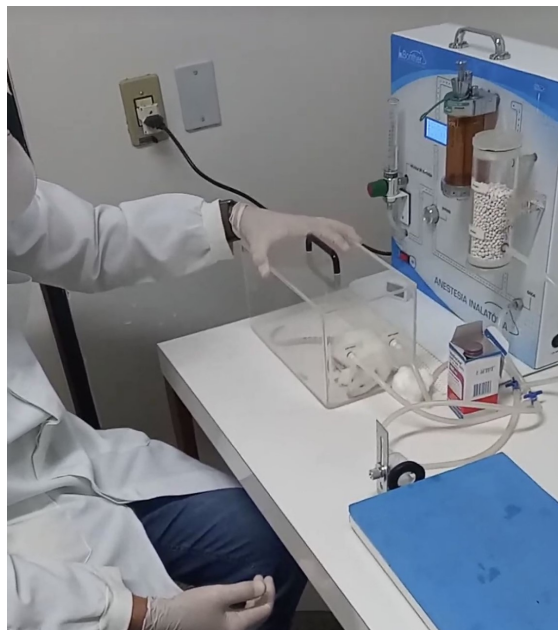
- a) 1 dia de exposição ao ruído de 95dB, por 60 minutos;
- b) 6 dias de exposição ao ruído de 95dB, por 60 minutos;
- c) 9 dias de exposição ao ruído de 95dB, por 60 minutos;
- d) 5 dias de exposição ao ruído de 100dB, por 60 minutos;
- e) Pausa de 7 dias nas exposições
- f) 6 dias de exposição ao ruído de 100dB, por 120 minutos; e
- g) Pausa de 16 dias nas exposições.



**Figura 4:** Fluxograma do protocolo de exposições ao ruído/pausas e exames realizados.  
 Fonte: Elaborado pela autora, 2023



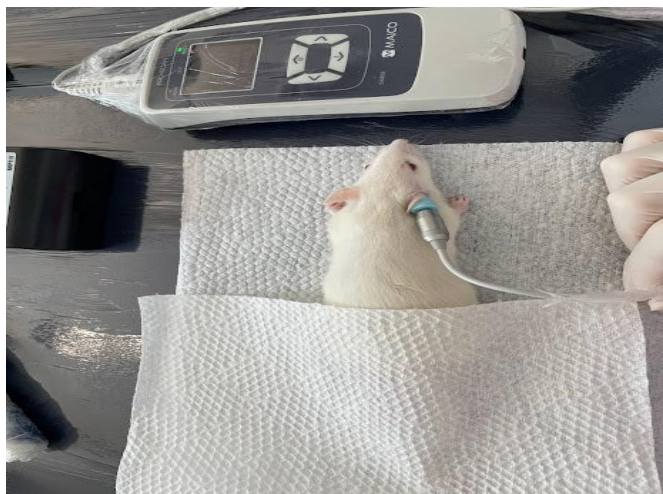
Foi realizado o primeiro exame de EOAPD em todos os animais logo após a inspeção geral de saúde. Para tanto, os animais foram anestesiados com isoflurano a 5% na indução e 3% na manutenção (5). Os animais foram cobertos para que a temperatura corporal fosse mantida em torno de 37°C. Após anestesiados foi utilizado um colírio oftalmológico nos olhos dos animais para evitar o ressecamento da córnea.



**Figura 5:** Equipamento utilizado para a sedação dos animais com isoflurano  
Fonte: Elaborado pela autora, 2023

Os exames foram realizados com um aparelho de Emissões Otoacústicas Evocadas (EROSCAN® - MAICO Diagnostics) e para a obtenção do produto de distorção (2F1-F2), foram usados dois tons puros na razão de  $F2/F1=1,22$  apresentados na intensidade média de 65dB NPS para F1 e 55dB NPS para F2. Foram avaliadas as frequências de 1,5 a 12KHz e cada exame foi realizado duas vezes. Para o resultado dos exames foi considerada a média dos valores de aquisição em cada uma das duas tomadas realizadas.

O fluxograma das coletas dos resultados das EOAPD está descrito na figura 04 e a foto a seguir ilustra o processo de captação das emissões em um dos animais.



**Figura 6:** Realização do exame de EOAPD  
Fonte: Elaborado pela autora, 2023

### **4.3. Eutanásia**

Após a última avaliação audiológica, os animais anestesiados foram colocados em câmara com concentração de 40% de CO<sub>2</sub>, resultando em morte pela depressão excessiva do Sistema Nervoso Central (SNC) e hipóxia, devido ao deslocamento do oxigênio durante a troca gasosa alveolar. O emprego desse método foi utilizado por ser rápido, indolor, de baixo custo e por manter os tecidos sem resíduos químicos.

### **4.4. Análise estatística**

Referiu-se a uma amostra por conveniência, por de tratar-se de um projeto-piloto aprovado pelo CEUA/UnB. A normalidade das variáveis foi analisada empregando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov e a homogeneidade das variâncias empregando-se o teste de Bartlett. Para comparações entre exames ao longo das exposições foi usado o Teste t para os dados paramétricos ou Mann-Whitney para os dados não paramétricos. Foram consideradas significativas diferenças com  $p < 0,05$ . As análises foram realizadas empregando-se o programa Prisma 5 Software Package (GrafPad, USA, 2005).

## 5. RESULTADOS

Conforme descrito na seção Materiais e Métodos, todos os animais foram submetidos à avaliação de hígidez por médico veterinário, otoscopia e avaliação de EOAPD.

Foram consideradas para o estudo as 8 orelhas de 4 animais, pois dois animais foram a óbito no primeiro dia da pesquisa, após o processo de anestesia. Não foi identificada diferença entre as orelhas, sendo assim elas foram agrupadas.

A análise estatística foi realizada com base nos valores encontrados na pesquisa das EOAPD nos 9 exames realizados ao longo de 50 dias de pesquisa. O quadro 3 descreve a relação das análises realizadas, intensidade de ruído aplicada, tempo da exposição referente à análise, tempo total de exposição sequencial, além da quantidade de dias de pausa nas exposições ao ruído.

**Quadro 3:** Análises estatísticas realizadas

Análise	Descrição	Intensidade do Ruído	Tempo da Exposição Atual	Total de dias de Exposição
1	Comparação do Exame 1 com Exame 2	95dB	1 dia por 60min	1 dia
2	Comparação do Exame 1 com Exame 3	95dB	7 dias consecutivos 60min/dia	7 dias
3	Comparação do Exame 1 com Exame 4	95dB	16 dias consecutivos 60min/dia	16 dias
4	Comparação do Exame 1 com Exame 5	100dB	5 dias consecutivos 60min/dia	21 dias
5	Comparação do Exame 1 com Exame 6	---	Pausa de 7 dias na exposição	---
6	Comparação do Exame 1 com Exame 7	100dB	6 dias consecutivos 120min/dia	27 dias
7	Comparação do Exame 1 com Exame 8	---	Pausa de 9 dias na exposição	---
8	Comparação do Exame 1 com Exame 9	---	Pausa de 16 dias na exposição	---
9	Comparação do Exame 6 com Exame 7	---	---	---
10	Comparação do Exame 5 com Exame 7	---	---	---

Fonte: Elaborada pela autora, 2023

## 5.1: Análise 1

Não foram observadas diferenças entre as medianas de amplitude dos exames 1 e 2 nas frequências pesquisadas, sendo os valores encontrados: 3KHz (E1=9.25 e E2=9.50 e  $p= 0.323$ ); 4KHz (E1=21.25 e E2=20.00 e  $p= 0.376$ ); 5KHz (E1=20.50 e E2=20.00 e  $p= 0.915$ ); 6KHz (E1=27.50 e E2=27.00 e  $p= 0.265$ ); 7KHz (E1=29.00 e E2=30.25 e  $p= 0.895$ ); 8KHz (E1=29.25 e E2=29.00 e  $p= 0.338$ ); 9KHz (E1=30.00 e E2=29.00 e  $p= 0.295$ ); 10KHz (E1=29.75 e E2= 28.75 e  $p= 0.700$ ); 11KHz (E1=26.75 e E2=31.25 e  $p= 0.292$ ) e 12KHz (E1=36.00 e E2=35.00 e  $p= 0.975$ ), conforme tabela 1.

Não foram observadas diferenças entre as medianas da relação sinal/ruído dos exames 1 e 2 nas frequências pesquisadas, sendo os valores encontrados: 3KHz (E1=23.25 e E2=23.75 e  $p= 0.637$ ); 4KHz (E1=35.75 e E2=33.75 e  $p= 0.306$ ); 5KHz (E1=38.50 e E2=35.00 e  $p= 0.479$ ); 6KHz (E1=45.75 e E2=45.00 e  $p= 0.635$ ); 7KHz (E1=47.50 e E2=48.75 e  $p= 0.744$ ); 8KHz (E1=49.25 e E2=49.00 e  $p= 0.473$ ); 9KHz (E1=48.25 e E2=49.00 e  $p= 0.533$ ); 10KHz (E1=48.50 e E2= 48.75 e  $p= 0.957$ ); 11KHz (E1=46.75 e E2=51.25 e  $p= 0.348$ ) e 12KHz (E1=56.00 e E2=54.50 e  $p= 0.934$ ), conforme tabela 1.

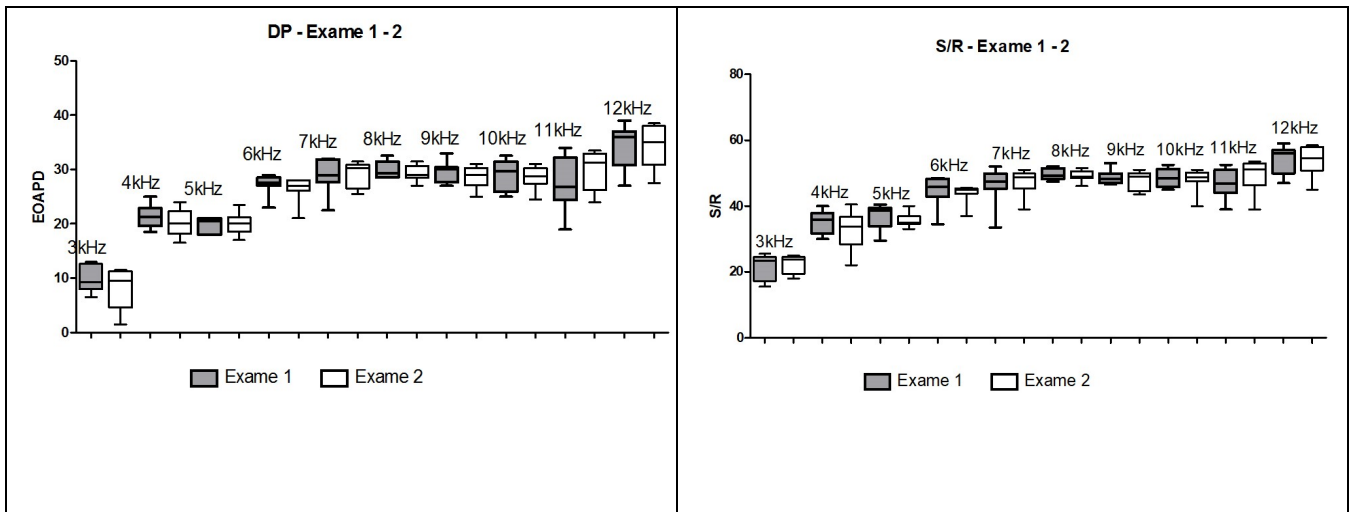
**Tabela 1:** Mediana da variação de amplitude e da relação sinal ruído das EOAPD nos exames 1 e 2.

AMPLITUDE DE FREQUÊNCIA	EXAME 1	EXAME 2		RELAÇÃO SINAL RUÍDO	EXAME 1	EXAME 2	
FREQUÊNCIA	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	p	FREQUÊNCIA	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	p
3	9.813 ± 2.434 9.250 (6.50 – 13.00)	8.188 ± 3.770 9.500 (1.500 – 11.50)	0.323	3	21.56 ± 3.877 23.25 (15.50 – 25.50)	22.38 ± 2.774 23.75 (18.00 – 25.00)	0.637
4	21.38 ± 2.134 21.25 (18.50 – 25.00)	20.31 ± 2.506 20.00 (16.50 – 24.00)	0.376	4	35.25 ± 3.505 35.75 (30.00 – 40.00)	32.69 ± 5.855 33.75 (22.00 – 40.50)	0.306
5	19.75 ± 1.464 20.50 (18.00 – 21.00)	20.06 ± 1.990 20.00 (17.00 – 23.50)	0.915	5	36.81 ± 3.817 38.50 (29.50 – 40.50)	35.69 ± 2.154 35.00 (33.00 – 40.00)	0.479
6	27.25 ± 1.871 27.50 (23.00 – 29.00)	26.44 ± 2.321 27.00 (21.00 – 28.00)	0.265	6	44.56 ± 4.663 45.75 (34.50 – 48.50)	43.88 ± 2.850 45.00 (37.00 – 45.50)	0.635
7	28.94 ± 3.201 29.00 (22.50 – 32.0)	29.13 ± 2.326 29.13 (25.50 – 31.50)	0.895	7	46.44 ± 5.716 47.50 (33.50 – 52.00)	47.25 ± 3.910 48.75 (39.00 – 51.00)	0.744
8	30.00 ± 1.581 29.25 (28.50 – 32.50)	29.25 ± 1.439 29.00 (27.00 – 31.50)	0.338	8	40.75 ± 1.711 49.25 (47.50 – 52.00)	49.13 ± 1.685 49.00 (46.00 – 51.50)	0.473
9	29.63 ± 1.941 30.00 (27.00 – 33.0)	28.56 ± 1.972 29.00 (25.00 – 31.00)	0.295	9	48.69 ± 2.170 48.25 (46.50 – 53.00)	47.88 ± 2.875 49.00 (43.50 – 51.00)	0.533
10	29.06 ± 2.957 29.75 (25.00 – 32.50)	28.56 ± 2.060 28.75 (24.50 – 31.00)	0.700	10	48.69 ± 2.789 48.50 (45.00 – 52.50)	48.00 ± 3.464 48.75 (40.00 – 51.00)	0.957
11	27.44 ± 4.960 26.75 (19.00 – 34.00)	29.81 ± 3.615 31.25 (24.00 – 33.50)	0.292	11	46.88 ± 4.588 46.75 (39.00 – 52.50)	49.19 ± 4.949 51.25 (39.00 – 53.50)	0.348
12	34.38 ± 4.077 36.00 (27.00 – 39.00)	34.44 ± 3.995 35.00 (27.50 – 38.50)	0.975	12	54.19 ± 4.267 56.00 (47.00 – 59.00)	54.00 ± 4.629 54.50 (45.00 – 58.50)	0.934

\* - Significância estatística determinada pelo teste de Mann-Whitney, para  $p < 0,05$

Fonte: Elaborada pela autora, 2023

A Figura 07 ilustra os resultados obtidos na amplitude do sinal das emissões por produto de distorção e nos valores de relação S/R encontrados com 1 dia de exposição a 95dB por 60 minutos. Observa-se que não há redução dos valores das medianas tanto na amplitude do sinal quanto na relação S/R.



**Figura 7:** Boxplot da variação da amplitude do sinal (DP) e da relação sinal/ruído (S/R) nas frequências de 3 a 12kHz obtidas entre o primeiro e segundo exame.

Fonte: Elaborada pela autora, 2023

## 5.2 Análise 2

Foi observada diferença entre as medianas de amplitude de frequência dos exames 1 e 3 somente na frequência de 6kHz: (E1=27.50 e E2=26.25 e  $p=0.039$ ). Não houve diferença nas demais frequências pesquisadas, sendo os valores encontrados: 3kHz (E1=9.25 e E3=9.75 e  $p=0.750$ ); 4kHz (E1=21.25 e E3=20.75 e  $p=0.957$ ); 5kHz (E1=20.50 e E3=22.00 e  $p=0.055$ ); 7kHz (E1=29.00 e E3=29.50 e  $p=0.871$ ); 8kHz (E1=29.25 e E3=29.25 e  $p=0.547$ ); 9kHz (E1=30.00 e E3=29.750 e  $p=0.972$ ); 10kHz (E1=29.75 e E3=30.50 e  $p=0.561$ ); 11kHz (E1=26.75 e E3=28.25 e  $p=0.874$ ) e 12kHz (E1=36.00 e E3=34.75 e  $p=0.663$ ), conforme tabela 2.

Não foram observadas diferenças entre as medianas da relação sinal/ruído dos exames 1 e 3, sendo os valores encontrados: 3kHz (E1=23.25 e E3=24.50 e  $p=0.463$ ); 4kHz (E1=35.75 e E3=32.75 e  $p=0.248$ ); 5kHz (E1=38.50 e E3=37.50 e  $p=0.712$ ); 6kHz: (E1=45.75 e E2=45.50 e  $p=0.919$ ); 7kHz (E1=47.50 e E3=47.75 e  $p=0.554$ ); 8kHz (E1=49.25 e E3=49.25 e  $p=0.805$ ); 9kHz (E1=48.25 e E3=49.75 e  $p=0.293$ ); 10kHz (E1=48.50 e E3=49.50 e  $p=0.631$ ); 11kHz (E1=46.75 e E3=48.25 e  $p=0.835$ ) e 12kHz (E1=56.00 e E3=52.50 e  $p=0.372$ ), conforme tabela 2.

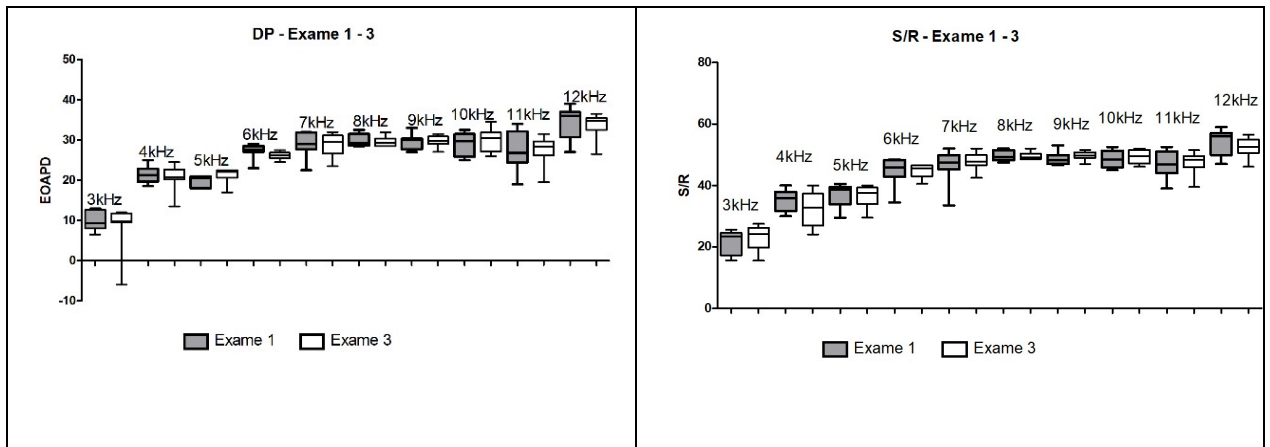
**Tabela 2:** Mediana da variação de amplitude e da relação sinal ruído das EOAPD nos exames 1 e 3.

AMPLITUDE DE FREQUÊNCIA	EXAME 1	EXAME 3		RELAÇÃO SINAL RUÍDO	EXAME 1	EXAME 3	
FREQUÊNCIA	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	p	FREQUÊNCIA	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	p
3	9.813 ± 2.434 9.250 (6.50 – 13.00)	8.438 ± 5.931 9.750 (-6.00 – 12.00)	0.750	3	21.56 ± 3.877 23.25 (15.50 – 25.50)	23.06 ± 4.075 24.50 (15.50 – 27.50)	0.463
4	21.38 ± 2.134 21.25 (18.50 – 25.00)	20.56 ± 3.223 20.75 (13.50 – 24.50)	0.957	4	35.25 ± 3.505 35.75 (30.00 – 40.00)	32.44 ± 5.596 32.75 (24.00 – 40.00)	0.248
5	19.75 ± 1.464 20.50 (18.00 – 21.00)	21.25 ± 1.871 22.00 (17.00 – 22.50)	0.055	5	36.81 ± 3.817 38.50 (29.50 – 40.50)	36.56 ± 3.570 37.50 (29.50 – 40.00)	0.712
6	27.25 ± 1.871 27.50 (23.00 – 29.00)	26.13 ± 0.9543 26.25 (24.50 – 27.50)	0.039*	6	44.56 ± 4.663 45.75 (34.50 – 48.50)	44.75 ± 2.188 45.50 (40.50 – 46.50)	0.919
7	28.94 ± 3.201 29.00 (22.50 – 32.0)	28.69 ± 2.853 29.50 (23.50 – 32.00)	0.871	7	46.44 ± 5.716 47.50 (33.50 – 52.00)	47.81 ± 2.927 47.75 (42.50 – 52.00)	0.554
8	30.00 ± 1.581 29.25 (28.50 – 32.50)	29.56 ± 1.237 29.25 (28.50 – 32.00)	0.547	8	40.75 ± 1.711 49.25 (47.50 – 52.00)	49.56 ± 1.237 49.25 (48.50 – 52.00)	0.805
9	29.63 ± 1.941 30.00 (27.00– 33.0)	29.69 ± 1.413 29.75 (27.00 – 31.50)	0.942	9	48.69 ± 2.170 48.25 (46.50– 53.00)	49.69 ± 1.413 49.75 (47.00 – 51.50)	0.293
10	29.06 ± 2.957 29.75 (25.00 – 32.50)	29.94 ± 2.933 30.50 (26.00 – 34.50)	0.561	10	48.69 ± 2.789 48.50 (45.00 – 52.50)	49.31 ± 2.283 49.50 (46.00 – 52.00)	0.631
11	27.44 ± 4.960 26.75 (19.00 – 34.00)	27.44 ± 3.639 28.25 (19.50 – 31.50)	0.874	11	46.88 ± 4.588 46.75 (39.00 – 52.50)	47.31 ± 3.635 48.25 (39.50 – 51.50)	0.835
12	34.38 ± 4.077 36.00 (27.00 – 39.00)	33.56 ± 3.190 34.75 (26.50 – 36.50)	0.663	12	54.19 ± 4.267 56.00 (47.00 – 59.00)	52.44 ± 3.267 52.50 (46.00 – 56.50)	0.372

\* - Significância estatística determinada pelo teste de Mann-Whitney, para  $p < 0,05$

Fonte: Elaborada pela autora, 2023

A Figura 08 ilustra os resultados obtidos na amplitude do sinal das emissões por produto de distorção e nos valores de relação S/R encontrados com 7 dias de exposição a 95dB por 60 minutos. Observa-se que não há redução dos valores das medianas tanto na amplitude do sinal quanto na relação S/R.



**Figura 8:** Boxplot da variação da amplitude do sinal (A) e da relação sinal/ruído (B) nas frequências de 3 a 12KHz obtidas entre o primeiro e terceiro exame.

Fonte: Elaborada pela autora, 2023

### 5.3 Análise 3

Não foram observadas diferenças entre as medianas de amplitude de frequência dos exames 1 e 4 nas frequências pesquisadas, sendo os valores encontrados: 3KHz (E1=9.25 e E4=10.00 e  $p=0.780$ ); 4KHz (E1=21.25 e E4=21.50 e  $p=0.868$ ); 5KHz (E1=20.50 e E4=20.00 e  $p=0.791$ ); 6KHz (E1=27.50 e E4=27.50 e  $p=0.933$ ); 7KHz (E1=29.00 e E4=29.75 e  $p=0.333$ ); 8KHz (E1=29.25 e E4=30.75 e  $p=0.468$ ); 9KHz (E1=30.00 e E4=32.50 e  $p=0.096$ ); 10KHz (E1=29.75 e E4=30.25 e  $p=0.669$ ); 11KHz (E1=26.75 e E4=27.00 e  $p=0.759$ ) e 12KHz (E1=36.00 e E4=35.25 e  $p=0.949$ ), conforme tabela 3.

Foi observada diferença entre as medianas da relação sinal/ruído dos exames 1 e 4 somente na frequência de 9KHz (E1=58.25 e E4=52.75 e  $p=0.023$ ). Não houve diferença nas demais frequências pesquisadas, sendo os valores encontrados: 3KHz (E1=23.25 e E4=24.50 e  $p=0.206$ ); 4KHz (E1=35.75 e E4=35.75 e  $p=0.415$ ); 5KHz (E1=38.50 e E4=37.50 e  $p=0.420$ ); 6KHz (E1=45.75 e E4=46.50 e  $p=0.237$ ); 7KHz (E1=47.50 e E4=49.75 e  $p=0.210$ ); 8KHz (E1=49.25 e E4=51.00 e  $p=0.299$ ); 10KHz (E1=48.50 e E4=50.25 e  $p=0.504$ ); 11KHz (E1=46.75 e E4=47.00 e  $p=0.915$ ) e 12KHz (E1=56.00 e E4=54.75 e  $p=0.877$ ), conforme tabela 3.



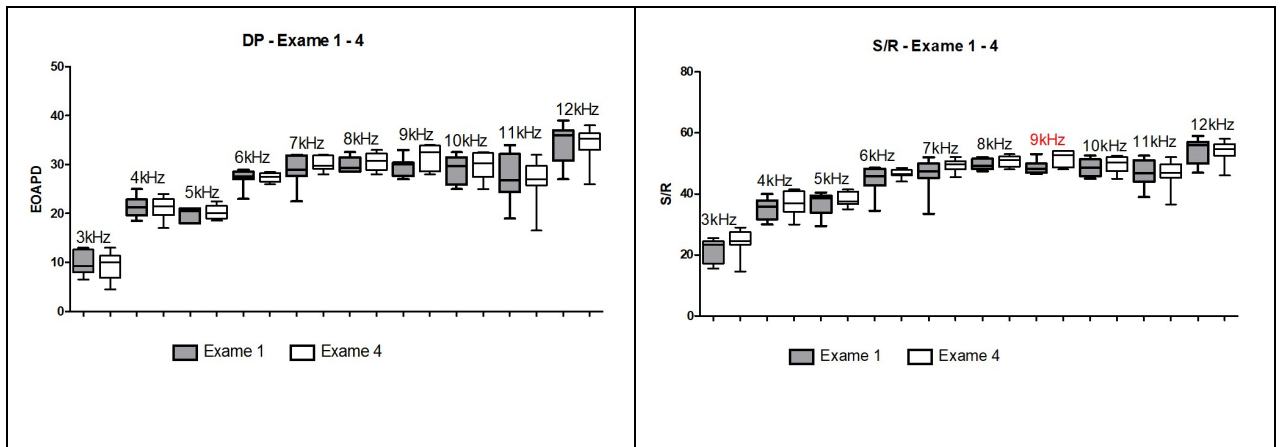
**Tabela 3:** Mediana da variação de amplitude e da relação sinal ruído das EOAPD nos exames 1 e 4.

AMPLITUDE DE FREQUÊNCIA	EXAME 1	EXAME 4		RELAÇÃO SINAL RUÍDO	EXAME 1	EXAME 4	
FREQUÊNCIA	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	p	FREQUÊNCIA	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	p
3	9.813 ± 2.434 9.250 (6.50 – 13.00)	9.438 ± 2.834 10.00 (4.500 – 13.00)	0.780	3	21.56 ± 3.877 23.25 (15.50 – 25.50)	24.31 ± 4.488 24.50 (14.50 – 29.00)	0.206
4	21.38 ± 2.134 21.25 (18.50 – 25.00)	20.19 ± 1.438 21.50 (17.00 – 24.00)	0.868	4	35.25 ± 3.505 35.75 (30.00 – 40.00)	36.56 ± 2.321 35.75 (34.50 – 41.50)	0.415
5	19.75 ± 1.464 20.50 (18.00 – 21.00)	21.25 ± 1.871 20.00 (18.50 – 22.50)	0.791	5	36.81 ± 3.817 38.50 (29.50 – 40.50)	38.13 ± 2.326 37.50 (35.00 – 41.50)	0.420
6	27.25 ± 1.871 27.50 (23.00 – 29.00)	27.31 ± 0.9234 27.50 (26.00 – 28.50)	0.933	6	44.56 ± 4.663 45.75 (34.50 – 48.50)	46.69 ± 1.387 46.50 (44.00 – 48.50)	0.237
7	28.94 ± 3.201 29.00 (22.50 – 32.0)	30.19 ± 1.487 29.75 (28.00 – 32.00)	0.333	7	46.44 ± 5.716 47.50 (33.50 – 52.00)	49.25 ± 2.035 49.75 (45.50 – 52.00)	0.210
8	30.00 ± 1.581 29.25 (28.50 – 32.50)	30.63 ± 1.768 30.75 (28.00 – 33.00)	0.468	8	40.75 ± 1.711 49.25 (47.50 – 52.00)	50.69 ± 1.772 51.00 (48.00 – 53.00)	0.299
9	29.63 ± 1.941 30.00 (27.00 – 33.0)	31.63 ± 2.518 32.50 (28.00 – 34.00)	0.096	9	48.69 ± 2.170 48.25 (46.50 – 53.00)	51.75 ± 2.619 52.75 (48.00 – 54.00)	0.023*
10	29.06 ± 2.957 29.75 (25.00 – 32.50)	29.69 ± 2.764 30.25 (25.00 – 32.50)	0.669	10	48.69 ± 2.789 48.50 (45.00 – 52.50)	49.63 ± 2.696 50.25 (45.00 – 52.50)	0.504
11	27.44 ± 4.960 26.75 (19.00 – 34.00)	26.69 ± 4.629 27.00 (16.50 – 32.00)	0.759	11	46.88 ± 4.588 46.75 (39.00 – 52.50)	46.63 ± 4.650 47.00 (36.50 – 52.00)	0.915
12	34.38 ± 4.077 36.00 (27.00 – 39.00)	34.25 ± 3.694 35.25 (26.00 – 38.00)	0.949	12	54.19 ± 4.267 56.00 (47.00 – 59.00)	53.88 ± 3.701 54.75 (46.00 – 58.00)	0.877

\* - Significância estatística determinada pelo teste de Mann-Whitney, para  $p < 0,05$

Fonte: Elaborada pela autora, 2023

A Figura 09 ilustra os resultados obtidos na amplitude do sinal das emissões por produto de distorção e nos valores de relação S/R encontrados com 15 dias de exposição a 95dB por 60 minutos.



**Figura 09:** Boxplot da variação da amplitude do sinal (A) e da relação sinal/ruído (B) nas frequências de 3 a 12kHz obtidas entre o primeiro e quarto exame. Em vermelho, as frequências em que os resultados apresentados foram significantes.

Fonte: Elaborada pela autora, 2023

#### 5.4 Análise 4

Foi observada diferença entre as medianas de amplitude de frequência dos exames 1 e 5 nas frequências de 8kHz ( $E_1=29.25$  e  $E_5=26.25$  e  $p= 0.014$ ); 9kHz ( $E_1=30.00$  e  $E_5=27.00$  e  $p= 0.039$ ); 10kHz ( $E_1=29.75$  e  $E_5= 25.25$  e  $p= 0.024$ ); 11kHz ( $E_1=26.75$  e  $E_5=20.00$  e  $p= 0.004$ ) e 12kHz ( $E_1=36.00$  e  $E_5=24.00$  e  $p<0.000$ ). Não houve diferença nas demais frequências pesquisadas, sendo os valores encontrados: 3kHz ( $E_1=9.25$  e  $E_5=8.50$  e  $p= 0.382$ ); 4kHz ( $E_1=21.25$  e  $E_5=19.75$  e  $p= 0.627$ ); 5kHz ( $E_1=20.50$  e  $E_5=19.00$  e  $p= 0.873$ ); 6kHz: ( $E_1=27.50$  e  $E_5=28.50$  e  $p= 0.427$  e 7kHz ( $E_1=29.00$  e  $E_5=30.75$  e  $p= 0.574$ ), conforme tabela 4.

Foi observada diferença entre as medianas da relação sinal/ruído dos exames 1 e 5 nas frequências de 8kHz ( $E_1=49.25$  e  $E_5=46.00$  e  $p= 0.020$ ); 10kHz ( $E_1=48.50$  e  $E_5= 45.25$  e  $p= 0.048$ ); 11kHz ( $E_1=46.75$  e  $E_5=40.00$  e  $p= 0.006$ ) e 12kHz ( $E_1=56.00$  e  $E_5=44.00$  e  $p<0.001$ ). Não houve diferença nas demais frequências pesquisadas, sendo os valores encontrados: 3kHz ( $E_1=23.25$  e  $E_5=24.25$  e  $p= 0.270$ ); 4kHz ( $E_1=35.75$  e  $E_5=35.75$  e  $p= 0.528$ ); 5kHz ( $E_1=38.50$  e  $E_5=38.25$  e  $p= 0.236$ ); 6kHz: ( $E_1=45.75$  e  $E_5=48.00$  e  $p= 0.128$ ; 7kHz ( $E_1=47.50$  e  $E_5=50.75$  e  $p= 0.159$ ) e 9kHz ( $E_1=48.25$  e  $E_5=47.00$  e  $p= 0.100$ ), conforme tabela 4.

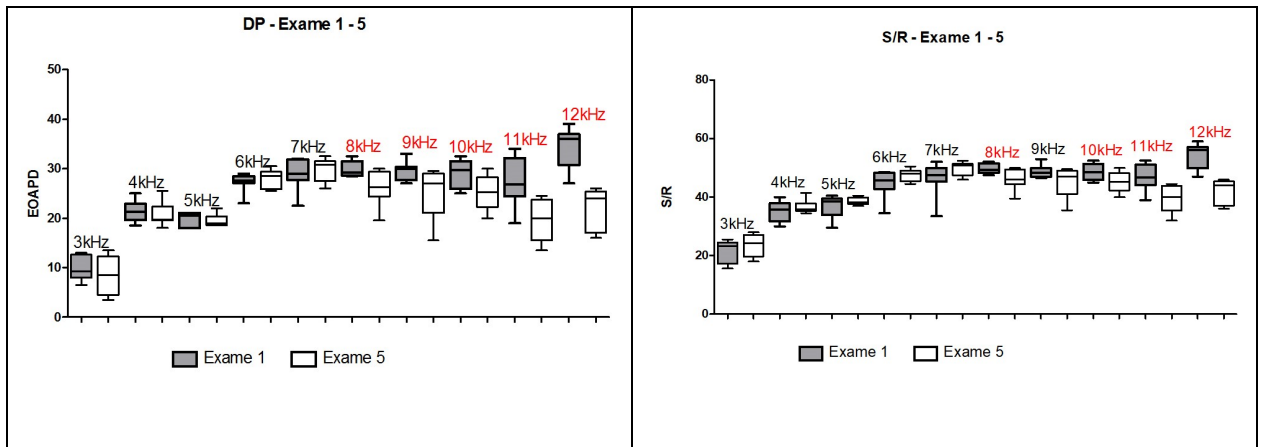
**Tabela 4:** Mediana da variação de amplitude e da relação sinal ruído das EOAPD nos exames 1 e 5

AMPLITUDE DE FREQUÊNCIA	EXAME 1	EXAME 5		RELAÇÃO SINAL RUÍDO	EXAME 1	EXAME 5	
FREQUÊNCIA	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	p	FREQUÊNCIA	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	p
3	9.813 ± 2.434 9.250 (6.50 – 13.00)	8.375 ± 3.793 8.500 (3.50 – 8.50)	0.382	3	21.56 ± 3.877 23.25 (15.50 – 25.50)	23.75 ± 3.751 24.25 (18.00 – 28.00)	0.270
4	21.38 ± 2.134 21.25 (18.50 – 25.00)	20.81 ± 2.390 19.75 (18.00 – 25.50)	0.627	4	35.25 ± 3.505 35.75 (30.00 – 40.00)	36.56 ± 2.321 35.75 (34.50 – 41.50)	0.528
5	19.75 ± 1.464 20.50 (18.00 – 21.00)	19.56 ± 1.208 19.00 (18.50 – 22.00)	0.873	5	36.81 ± 3.817 38.50 (29.50 – 40.50)	38.56 ± 1.208 38.25 (37.50 – 40.50)	0.236
6	27.25 ± 1.871 27.50 (23.00 – 29.00)	28.00 ± 1.852 28.50 (25.50 – 30.50)	0.427	6	44.56 ± 4.663 45.75 (34.50 – 48.50)	47.50 ± 2.171 48.00 (44.50 – 50.50)	0.128
7	28.94 ± 3.201 29.00 (22.50 – 32.0)	29.75 ± 2.390 30.75 (26.00 – 32.50)	0.574	7	46.44 ± 5.716 47.50 (33.50 – 52.00)	49.69 ± 2.344 50.75 (46.00 – 52.50)	0.159
8	30.00 ± 1.581 29.25 (28.50 – 32.50)	26.25 ± 3.474 26.25 (19.50 – 30.00)	0.014*	8	40.75 ± 1.711 49.25 (47.50 – 52.00)	46.19 ± 3.463 46.00 (39.50 – 50.00)	0.020*
9	29.63 ± 1.941 30.00 (27.00 – 33.0)	25.25 ± 5.085 27.00 (15.50 – 29.50)	0.039*	9	48.69 ± 2.170 48.25 (46.50 – 53.00)	45.25 ± 5.085 47.00 (35.50 – 49.50)	0.100
10	29.06 ± 2.957 29.75 (25.00 – 32.50)	25.31 ± 3.412 25.25 (20.00 – 30.00)	0.034*	10	48.69 ± 2.789 48.50 (45.00 – 52.50)	45.31 ± 3.412 45.25 (40.00 – 50.00)	0.048*
11	27.44 ± 4.960 26.75 (19.00 – 34.00)	19.50 ± 4.536 20.00 (13.50 – 24.50)	0.004*	11	46.88 ± 4.588 46.75 (39.00 – 52.50)	39.31 ± 4.840 40.00 (32.00 – 44.50)	0.006*
12	34.38 ± 4.077 36.00 (27.00 – 39.00)	21.94 ± 4.213 24.00 (16.00 – 26.00)	< 0.000	12	54.19 ± 4.267 56.00 (47.00 – 59.00)	41.94 ± 4.213 44.00 (36.00 – 46.00)	< 0.001*

\* - Significância estatística determinada pelo teste de Mann-Whitney, para  $p < 0,05$

Fonte: Elaborada pela autora, 2023

A Figura 10 ilustra os resultados obtidos na amplitude do sinal das emissões por produto de distorção e nos valores de relação S/R encontrados após a exposição a 100dB por 60 minutos. Observa-se que há redução dos valores das medianas tanto na amplitude do sinal quanto na relação S/R.



**Figura 10:** Boxplot da variação da amplitude do sinal (A) e da relação sinal/ruído (B) nas frequências de 3 a 12kHz obtidas entre o primeiro e quinto exame. Em vermelho, as frequências em que os resultados apresentados foram significantes

Fonte: Elaborada pela autora, 2023

### 5.5 Análise 5

Não foram observadas diferenças entre as medianas de amplitude de frequência dos exames 1 e 6 nas frequências pesquisadas, sendo os valores encontrados: 3KHz (E1=9.25 e E6=8.75 e  $p= 0.246$ ); 4KHz (E1=21.25 e E6=20.75 e  $p= 0.370$ ); 5KHz (E1=20.50 e E6=20.75 e  $p= 0.335$ ); 6KHz (E1=27.50 e E6=27.25 e  $p= 0.671$ ); 7KHz (E1=29.00 e E6=30.50 e  $p= 0.345$ ); 8KHz (E1=29.25 e E6=29.75 e  $p= 0.346$ ); 9KHz (E1=30.00 e E6=28.25 e  $p= 0.273$ ); 10KHz (E1=29.75 e E6=27.75 e  $p= 0.271$ ); 11KHz (E1=26.75 e E6=26.25 e  $p= 0.437$ ) e 12KHz (E1=36.00 e E6=33.00 e  $p= 0.183$ ), conforme tabela 5.

Não foram observadas diferenças entre as medianas da relação sinal/ruído dos exames 1 e 6 nas frequências pesquisadas, sendo os valores encontrados: 3KHz (E1=23.25 e E6=22.25 e  $p= 0.309$ ); 4KHz (E1=35.75 e E6=34.50 e  $p= 0.874$ ); 5KHz (E1=38.50 e E6=39.25 e  $p= 0.154$ ); 6KHz (E1=45.75 e E6=45.00 e  $p= 0.512$ ); 7KHz (E1=47.50 e E6=49.75 e  $p= 0.175$ ); 8KHz (E1=49.25 e E6=49.75 e  $p= 0.526$ ); 9KHz (E1=48.25 e E6=48.00 e  $p= 0.650$ ); 10KHz (E1=48.50 e E6=47.75 e  $p= 0.356$ ); 11KHz (E1=46.75 e E6=45.75 e  $p= 0.507$ ) e 12KHz (E1=56.00 e E6=53.00 e  $p= 0.222$ ), conforme tabela 5.

**Tabela 5:** Mediana da variação de amplitude e da relação sinal ruído das EOAPD nos exames 1 e 6

AMPLITUDE DE FREQUENCIA	EXAME 1	EXAME 6		RELAÇÃO SINAL RÚIDO	EXAME 1	EXAME 6	
FREQUÊNCIA	<i>Média ± DP</i> Mediana (Min-Máx)	<i>Média ± DP</i> Mediana (Min-Máx)	p	FREQUÊNCIA	<i>Média ± DP</i> Mediana (Min-Máx)	<i>Média ± DP</i> Mediana (Min-Máx)	p
3	9.813 ± 2.434 9.250 (6.50 – 13.00)	7.938 ± 3.649 8.750 (3.00 – 12.50)	0.246	3	21.56 ± 3.877 23.25 (15.50 – 25.50)	23.50 ± 3.454 22.25 (20.00 – 28.00)	0.309
4	21.38 ± 2.134 21.25 (18.50 – 25.00)	20.31 ± 2.449 20.75 (17.00 – 24.50)	0.370	4	35.25 ± 3.505 35.75 (30.00 – 40.00)	35.50 ± 2.646 34.50 (33.00 – 39.50)	0.874
5	19.75 ± 1.464 20.50 (18.00 – 21.00)	20.44 ± 2.243 20.75 (15.50 – 22.50)	0.335	5	36.81 ± 3.817 38.50 (29.50 – 40.50)	39.13 ± 2.083 39.25 (35.50 – 41.50)	0.154
6	27.25 ± 1.871 27.50 (23.00 – 29.00)	27.13 ± 1.408 27.25 (25.00 – 29.00)	0.671	6	44.56 ± 4.663 45.75 (34.50 – 48.50)	45.75 ± 1.813 45.50 (44.00 – 48.50)	0.512
7	28.94 ± 3.201 29.00 (22.50 – 32.0)	30.19 ± 1.689 30.50 (27.50 – 32.50)	0.345	7	46.44 ± 5.716 47.50 (33.50 – 52.00)	49.50 ± 2.053 49.75 (46.50 – 52.50)	0.175
8	30.00 ± 1.581 29.25 (28.50 – 32.50)	29.19 ± 1.751 29.75 (25.50 – 31.00)	0.346	8	40.75 ± 1.711 49.25 (47.50 – 52.00)	49.19 ± 1.751 49.75 (45.50 – 51.00)	0.526
9	29.63 ± 1.941 30.00 (27.00 – 33.0)	28.31 ± 2.618 28.25 (23.50 – 32.00)	0.273	9	48.69 ± 2.170 48.25 (46.50 – 53.00)	48.13 ± 2.669 48.00 (43.50 – 52.00)	0.650
10	29.06 ± 2.957 29.75 (25.00 – 32.50)	27.56 ± 2.227 27.75 (24.00 – 30.50)	0.271	10	48.69 ± 2.789 48.50 (45.00 – 52.50)	47.50 ± 2.155 47.75 (44.00 – 50.50)	0.356
11	27.44 ± 4.960 26.75 (19.00 – 34.00)	25.38 ± 5.364 26.25 (15.00 – 31.00)	0.437	11	46.88 ± 4.588 46.75 (39.00 – 52.50)	45.19 ± 5.298 45.75 (35.00 – 51.00)	0.507
12	34.38 ± 4.077 36.00 (27.00 – 39.00)	31.50 ± 4.149 33.00 (22.00 – 35.00)	0.183	12	54.19 ± 4.267 56.00 (47.00 – 59.00)	51.50 ± 4.149 53.00 (42.00 – 55.00)	0.222

\* - Significância estatística determinada pelo teste de Mann-Whitney, para  $p < 0,05$

Fonte: Elaborada pela autora, 2023

A Figura 11 ilustra os resultados obtidos na amplitude do sinal das emissões por produto de distorção e nos valores de relação S/R encontrados com 7 dias de pausa na exposição. Observa-se que ocorreu recuperação dos valores das medianas tanto na amplitude do sinal quanto na relação S/R aos limites basais anteriores à exposição, indicando que os animais recuperaram a audição.

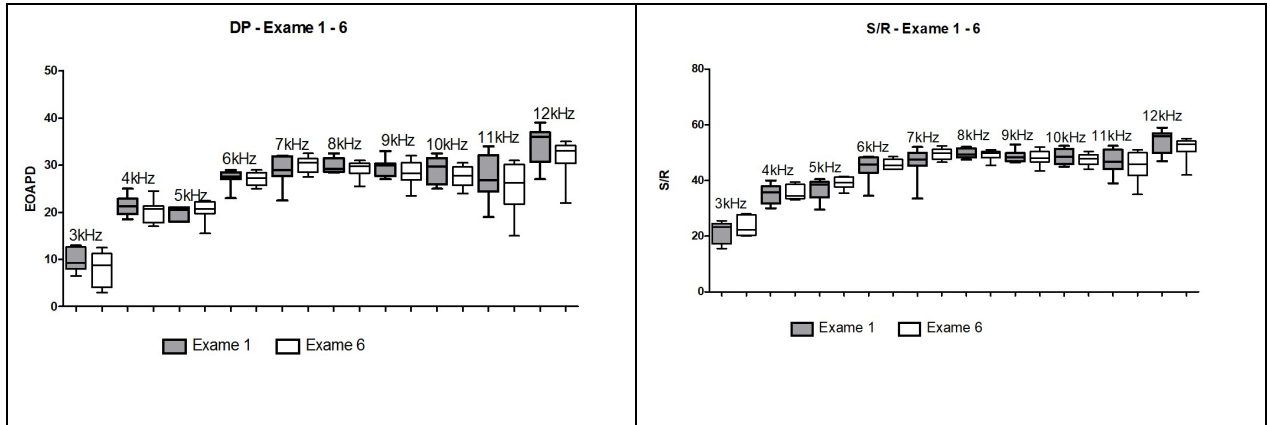


Figura 11: Boxplot da variação da amplitude do sinal (A) e da relação sinal/ruído (B) nas frequências de 3 a 12KHz obtidas entre o primeiro e sexto exame.

Fonte: Elaborada pela autora, 2023

## 5.6 Análise 6

Foi observada diferença entre as medianas de amplitude de frequência dos exames 1 e 7 nas frequências de 3KHz ( $E_1=9.25$  e  $E_7=6.75$  e  $p= 0.034$ ); 8KHz ( $E_1=29.25$  e  $E_7=23.75$  e  $p= 0.000$ ); 9KHz ( $E_1=30.00$  e  $E_7=22.50$  e  $p= 0.000$ ); 10KHz ( $E_1=29.75$  e  $E_7= 22.00$  e  $p= 0.000$ ); 11KHz ( $E_1=26.75$  e  $E_7=19.00$  e  $p= 0.003$ ) e 12KHz ( $E_1=36.00$  e  $E_7=19.75$  e  $p<0.000$ ). Não houve diferença nas demais frequências pesquisadas, sendo os valores encontrados: 4KHz ( $E_1=21.25$  e  $E_7=20.00$  e  $p= 0.355$ ); 5KHz ( $E_1=20.50$  e  $E_7=19.75$  e  $p= 0.670$ ); 6KHz: ( $E_1=27.50$  e  $E_7=28.00$  e  $p= 0.424$  e 7KHz ( $E_1=29.00$  e  $E_7=28.75$  e  $p= 0.366$ ), conforme tabela 6.

Foi observada diferença entre as medianas da relação sinal/ruído dos exames 1 e 7 nas frequências de 8KHz ( $E_1=49.25$  e  $E_7=42.50$  e  $p= 0.001$ ); 9KHz ( $E_1=48.25$  e  $E_7=42.50$  e  $p= 0.001$ ); 10KHz ( $E_1=48.50$  e  $E_7= 41.75$  e  $p< 0.000$ ); 11KHz ( $E_1=46.75$  e  $E_7=39.00$  e  $p= 0.003$ ) e 12KHz ( $E_1=56.00$  e  $E_7=39.50$  e  $p<0.001$ ). Não houve diferença nas demais frequências pesquisadas, sendo os valores encontrados: 3KHz ( $E_1=23.25$  e  $E_7=23.75$  e  $p= 0.526$ ); 4KHz ( $E_1=35.75$  e  $E_7=37.75$  e  $p= 0.562$ ); 5KHz ( $E_1=38.50$  e  $E_7=39.00$  e  $p= 0.254$ ); 6KHz: ( $E_1=45.75$  e  $E_7=47.50$  e  $p= 0.154$  e 7KHz ( $E_1=47.50$  e  $E_7=28.25$  e  $p= 0.806$ ), conforme tabela 6.

**Tabela 6:** Mediana da variação de amplitude e da relação sinal ruído das EOAPD nos exames 1 e 7.

AMPLITUDE DE FREQUÊNCIA	EXAME 1	EXAME 7		RELAÇÃO SINAL RUÍDO	EXAME 1	EXAME 7	
FREQUÊNCIA	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	p	FREQUÊNCIA	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	p
3	9.813 ± 2.434 9.250 (6.50 – 13.00)	6.063 ± 3.812 6.750 (2.75 – 11.00)	0.034*	3	21.56 ± 3.877 23.25 (15.50 – 25.50)	22.06 ± 5.144 23.75 (11.50 – 26.50)	0.526
4	21.38 ± 2.134 21.25 (18.50 – 25.00)	20.06 ± 3.245 20.00 (16.00 – 24.00)	0.355	4	35.25 ± 3.505 35.75 (30.00 – 40.00)	36.50 ± 4.826 37.75 (28.50 – 41.50)	0.562
5	19.75 ± 1.464 20.50 (18.00 – 21.00)	19.38 ± 1.747 19.75 (16.50 – 21.50)	0.670	5	36.81 ± 3.817 38.50 (29.50 – 40.50)	38.63 ± 2.013 39.00 (34.50 – 40.50)	0.254
6	27.25 ± 1.871 27.50 (23.00 – 29.00)	28.19 ± 1.100 28.00 (27.00 – 30.00)	0.424	6	44.56 ± 4.663 45.75 (34.50 – 48.50)	47.19 ± 1.624 47.50 (45.00 – 49.50)	0.154
7	28.94 ± 3.201 29.00 (22.50 – 32.0)	27.19 ± 4.234 28.75 (18.50 – 31.00)	0.366	7	46.44 ± 5.716 47.50 (33.50 – 52.00)	47.06 ± 4.170 48.25 (41.00 – 51.00)	0.806
8	30.00 ± 1.581 29.25 (28.50 – 32.50)	23.56 ± 3.479 23.75 (18.50 – 27.50)	0.000*	8	40.75 ± 1.711 49.25 (47.50 – 52.00)	43.56 ± 3.479 43.75 (38.50 – 47.50)	0.000*
9	29.63 ± 1.941 30.00 (27.00 – 33.0)	22.88 ± 3.523 22.50 (17.00 – 27.50)	0.000*	9	48.69 ± 2.170 48.25 (46.50 – 53.00)	42.69 ± 3.900 42.50 (35.50 – 47.50)	0.001*
10	29.06 ± 2.957 29.75 (25.00 – 32.50)	21.75 ± 1.414 22.00 (20.00 – 24.50)	0.000*	10	48.69 ± 2.789 48.50 (45.00 – 52.50)	41.44 ± 1.613 41.75 (39.50 – 44.50)	< 0.000*
11	27.44 ± 4.960 26.75 (19.00 – 34.00)	17.06 ± 3.849 19.00 (11.00 – 21.50)	0.003*	11	46.88 ± 4.588 46.75 (39.00 – 52.50)	37.44 ± 3.707 39.00 (31.00 – 41.50)	0.003*
12	34.38 ± 4.077 36.00 (27.00 – 39.00)	18.81 ± 4.682 18.81 (9.50 – 24.00)	<0.000*	12	54.19 ± 4.267 56.00 (47.00 – 59.00)	38.75 ± 4.660 39.50 (29.50 – 44.00)	< 0.001*

\* - Significância estatística determinada pelo teste de Mann-Whitney, para  $p < 0,05$

Fonte: Elaborada pela autora, 2023

A Figura 12 ilustra os resultados obtidos na amplitude do sinal das emissões por produto de distorção e nos valores de relação S/R encontrados. Observa-se que há redução dos valores das medianas tanto na amplitude do sinal quanto na relação S/R após nova exposição na intensidade de 100 dB, por 120 minutos.

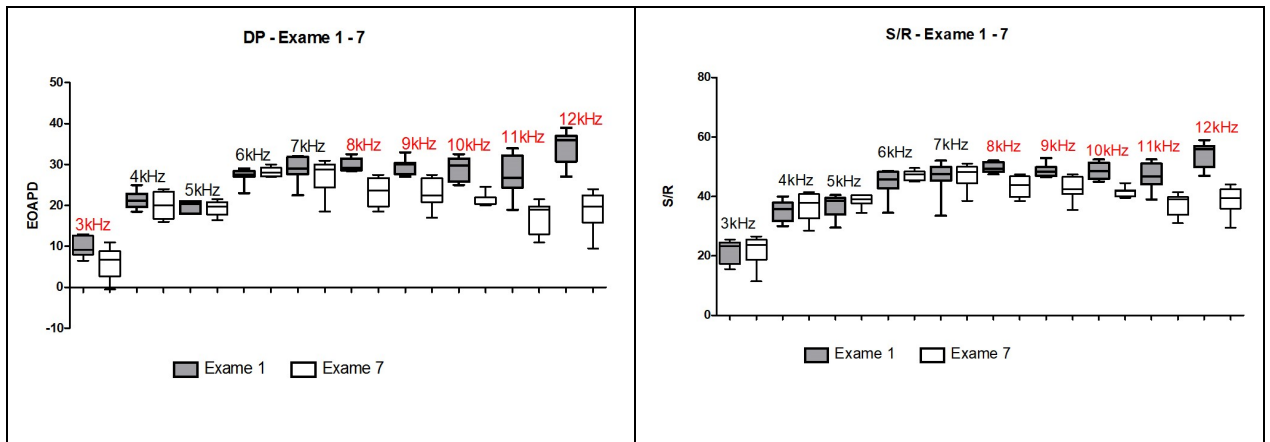


Figura 123. Boxplot da variação da amplitude do sinal (A) e da relação sinal/ruído (B) nas frequências de 3 a 12kHz obtidas entre o primeiro e o sétimo exame. Em vermelho, as frequências em que os resultados apresentados foram significantes

Fonte: Elaborada pela autora, 2023

## 5.7 Análise 7

Foi observada diferença entre as medianas de amplitude de frequência dos exames 1 e 8 nas frequências de 4KHz (E1=21.25 e E8=18.50 e  $p= 0.011$ ); 5KHz (E1=20.50 e E8=18.50 e  $p= 0.002$ ); 8KHz (E1=29.25 e E8=26.00 e  $p= 0.006$ ); 9KHz (E1=30.00 e E8=24.50 e  $p= 0.004$ ); 10KHz (E1=29.75 e E8= 22.00 e  $p= 0.000$ ); 11KHz (E1=26.75 e E8=22.50 e  $p= 0.013$ ) e 12KHz (E1=36.00 e E8=24.50 e  $p=0.000$ ). Não houve diferença nas demais frequências pesquisadas, sendo os valores encontrados: 3KHz (E1=9.25 e E8=8.50 e  $p= 0.390$ ); 6KHz: (E1=27.50 e E8=26.50 e  $p= 0.203$  e 7KHz (E1=29.00 e E8=28.50 e  $p= 0.634$ ), conforme tabela 7.

Foi observada diferença entre as medianas da relação sinal/ruído dos exames 1 e 8 nas frequências de 5KHz (E1=38.50 e E8=34.50 e  $p= 0.430$ ); 8KHz (E1=49.25 e E8=46.00 e  $p= 0.010$ ); 9KHz (E1=48.250 e E8=42.50 e  $p= 0.011$ ); 10KHz (E1=48.50 e E8= 42.00 e  $p< 0.001$ ); 11KHz (E1=46.75 e E8=40.50 e  $p= 0.007$ ) e 12KHz (E1=56.00 e E8=42.50 e  $p=0.000$ ). Não houve diferença nas demais frequências pesquisadas, sendo os valores encontrados: 3KHz (E1=23.25 e E8=23.50 e  $p= 0.430$ ); 4KHz (E1=35.75 e E8=34.50 e  $p= 0.527$ ); 6KHz: (E1=45.75 e E8=46.00 e  $p= 0.562$  e 7KHz (E1=47.50 e E8=47.50 e  $p= 0.732$ ), conforme tabela 7.



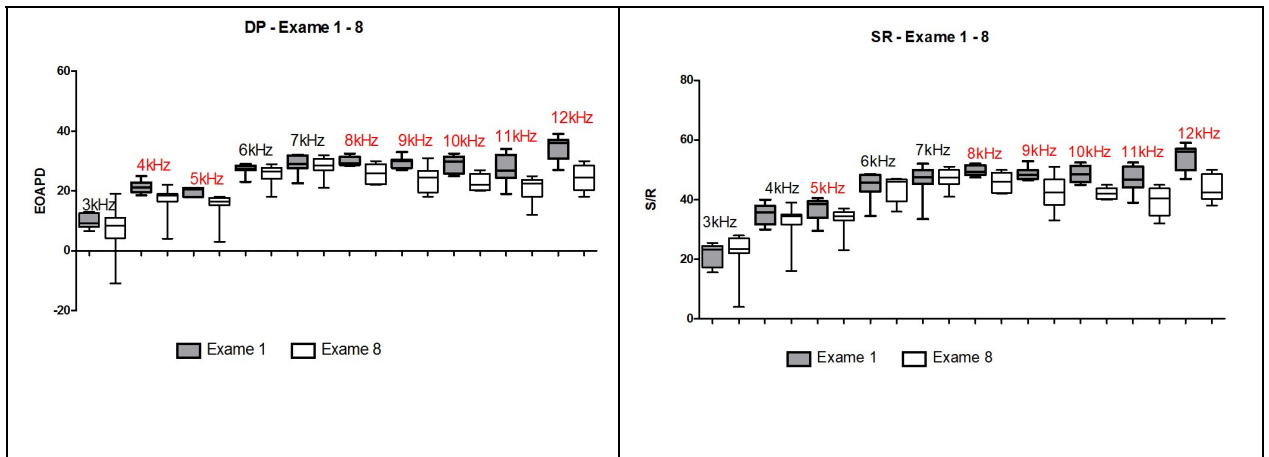
**Tabela 7:** Mediana da variação de amplitude e da relação sinal ruído das EOAPD nos exames 1 e 8.

AMPLITUDE DE FREQUENCIA	EXAME 1	EXAME 8		RELAÇÃO SINAL RUÍDO	EXAME 1	EXAME 8	
FREQUÊNCIA	<i>Média ± DP</i> Mediana (Min-Máx)	<i>Média ± DP</i> Mediana (Min-Máx)	p	FREQUÊNCIA	<i>Média ± DP</i> Mediana (Min-Máx)	<i>Média ± DP</i> Mediana (Min-Máx)	P
3	9.813 ± 2.434 9.250 (6.50 – 13.00)	7.000 ± 8.635 8.500 (-11.00 – 19.00)	0.390	3	21.56 ± 3.877 23.25 (15.50 – 25.50)	22.13 ± 7.736 23.50 (04.00 – 28.00)	0.430
4	21.38 ± 2.134 21.25 (18.50 – 25.00)	16.88 ± 5.463 18.50 (4.00 – 22.00)	0.011*	4	35.25 ± 3.505 35.75 (30.00 – 40.00)	32.38 ± 6.968 34.50 (16.00 – 39.00)	0.527
5	19.75 ± 1.464 20.50 (18.00 – 21.00)	15.00 ± 4.957 16.50 (3.00 – 18.00)	0.002*	5	36.81 ± 3.817 38.50 (29.50 – 40.50)	33.25 ± 4.367 34.50 (23.00 – 37.00)	0.082*
6	27.25 ± 1.871 27.50 (23.00 – 29.00)	25.38 ± 3.462 26.50 (18.00 – 29.00)	0.203	6	44.56 ± 4.663 45.75 (34.50 – 48.50)	43.75 ± 4.301 46.00 (36.00 – 47.00)	0.562
7	28.94 ± 3.201 29.00 (22.50 – 32.0)	28.13 ± 3.482 28.50 (21.00 – 32.00)	0.634	7	46.44 ± 5.716 47.50 (33.50 – 52.00)	47.25 ± 3.284 47.50 (41.00 – 51.00)	0.732
8	30.00 ± 1.581 29.25 (28.50 – 32.50)	25.88 ± 3.314 26.00 (22.00 – 30.00)	0.006*	8	40.75 ± 1.711 49.25 (47.50 – 52.00)	45.88 ± 3.314 46.00 (42.00 – 50.00)	0.010*
9	29.63 ± 1.941 30.00 (27.00 – 33.0)	23.88 ± 4.357 24.50 (18.00 – 31.00)	0.004*	9	48.69 ± 2.170 48.25 (46.50 – 53.00)	42.38 ± 5.755 42.50 (33.00 – 51.00)	0.011*
10	29.06 ± 2.957 29.75 (25.00 – 32.50)	22.88 ± 2.800 22.00 (20.00 – 27.00)	0.000*	10	48.69 ± 2.789 48.50 (45.00 – 52.50)	42.13 ± 1.885 42.00 (40.00 – 45.00)	< 0.001*
11	27.44 ± 4.960 26.75 (19.00 – 34.00)	20.88 ± 4.324 22.50 (12.00 – 25.00)	0.013*	11	46.88 ± 4.588 46.75 (39.00 – 52.50)	39.50 ± 4.811 40.50 (32.00 – 45.00)	0.007*
12	34.38 ± 4.077 36.00 (27.00 – 39.00)	24.25 ± 4.528 24.50 (18.00 – 30.00)	0.000*	12	54.19 ± 4.267 56.00 (47.00 – 59.00)	43.75 ± 4.400 42.50 (38.00 – 50.00)	0.000*

\* - Significância estatística determinada pelo teste de Mann-Whitney, para  $p < 0,05$

Fonte: Elaborada pela autora, 2023

A Figura 13 ilustra os resultados obtidos na amplitude do sinal das emissões por produto de distorção e nos valores de relação S/R encontrados com 9 dias de pausa na exposição. Observa-se que não há redução dos valores das medianas tanto na amplitude do sinal quanto na relação S/R.



**Figura 13:** Boxplot da variação da amplitude do sinal (A) e da relação sinal/ruído (B) nas frequências de 3 a 12KHz obtidas entre o primeiro e oitavo exame. Em vermelho, as frequências em que os resultados apresentados foram significantes

Fonte: Elaborada pela autora, 2023

## 5.8 Análise 8

Foi observada diferença entre as medianas de amplitude de frequência dos exames 1 e 9 nas frequências de 8KHz ( $E_1=29.25$  e  $E_9=26.25$  e  $p= 0.002$ ); 9KHz ( $E_1=30.00$  e  $E_9=22.25$  e  $p= 0.016$ ) e 12KHz ( $E_1=36.00$  e  $E_9=27.50$  e  $p=0.004$ ). Não houve diferença nas demais frequências pesquisadas, sendo os valores encontrados: 3KHz ( $E_1=9.25$  e  $E_9=9.50$  e  $p= 0.399$ ); 4KHz ( $E_1=21.25$  e  $E_9=21.50$  e  $p= 0.884$ ); 5KHz ( $E_1=20.50$  e  $E_9=22.00$  e  $p= 0.202$ ); 6KHz ( $E_1=27.50$  e  $E_9=29.00$  e  $p= 0.267$ ); 7KHz ( $E_1=29.00$  e  $E_9=29.25$  e  $p= 0.777$ ); 10KHz ( $E_1=29.75$  e  $E_9=26.50$  e  $p= 0.078$ ) e 11KHz ( $E_1=26.75$  e  $E_9=24.25$  e  $p= 0.088$ ), conforme a tabela 8.

Foi observada diferença entre as medianas da relação sinal/ruído dos exames 1 e 9 nas frequências de 8KHz ( $E_1=49.25$  e  $E_9=46.25$  e  $p= 0.005$ ); 9KHz ( $E_1=48.25$  e  $E_9=43.25$  e  $p= 0.019$ ); 11KHz ( $E_1=46.75$  e  $E_9=43.25$  e  $p= 0.047$ ) e 12KHz ( $E_1=56.00$  e  $E_9=46.75$  e  $p=0.004$ ). Não houve diferença nas demais frequências pesquisadas, sendo os valores encontrados: 3KHz ( $E_1=23.25$  e  $E_9=22.25$  e  $p= 0.916$ ); 4KHz ( $E_1=35.75$  e  $E_9=37.00$  e  $p= 0.818$ ); 5KHz ( $E_1=38.50$  e  $E_9=40.50$  e  $p= 0.106$ ); 6KHz ( $E_1=45.75$  e  $E_9=46.50$  e  $p= 0.305$ ); 7KHz ( $E_1=47.50$  e  $E_9=49.25$  e  $p= 0.273$ ) e 10KHz ( $E_1=48.50$  e  $E_9=46.25$  e  $p= 0.063$ ), conforme tabela 8.

**Tabela 8:** Mediana da variação de amplitude e da relação sinal ruído das EOAPD nos exames 1 e 9.

AMPLITUDE DE FREQUÊNCIA	EXAME 1	EXAME 9		RELAÇÃO SINAL RUÍDO	EXAME 1	EXAME 9	
FREQUÊNCIA	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	p	FREQUÊNCIA	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	p
3	9.813 ± 2.434 9.250 (6.50 – 13.00)	8.188 ± 4.698 9.500 (-2.00 – 13.00)	0.399	3	21.56 ± 3.877 23.25 (15.50 – 25.50)	21.31 ± 5.405 22.25 (13.00 – 28.50)	0.916
4	21.38 ± 2.134 21.25 (18.50 – 25.00)	21.13 ± 4.257 21.50 (13.00 – 27.00)	0.884	4	35.25 ± 3.505 35.75 (30.00 – 40.00)	34.63 ± 6.702 37.00 (25.00 – 44.50)	0.818
5	19.75 ± 1.464 20.50 (18.00 – 21.00)	21.56 ± 3.017 22.00 (17.0 – 25.50)	0.202	5	36.81 ± 3.817 38.50 (29.50 – 40.50)	39.88 ± 4.260 40.50 (35.00 – 44.00)	0.106
6	27.25 ± 1.871 27.50 (23.00 – 29.00)	27.63 ± 2.761 29.00 (22.00 – 29.50)	0.267	6	44.56 ± 4.663 45.75 (34.50 – 48.50)	46.56 ± 2.556 46.50 (42.00 – 49.50)	0.305
7	28.94 ± 3.201 29.00 (22.50 – 32.0)	29.31 ± 1.811 29.25 (26.00 – 32.00)	0.777	7	46.44 ± 5.716 47.50 (33.50 – 52.00)	48.88 ± 1.996 49.25 (46.00 – 52.00)	0.273
8	30.00 ± 1.581 29.25 (28.50 – 32.50)	26.38 ± 2.341 26.25 (23.00 – 33.0)	0.002*	8	40.75 ± 1.711 49.25 (47.50 – 52.00)	46.38 ± 2.341 46.25 (43.00 – 49.00)	0.005*
9	29.63 ± 1.941 30.00 (27.00 – 33.0)	24.00 ± 5.497 25.25 (14.00 – 32.50)	0.016*	9	48.69 ± 2.170 48.25 (46.50 – 53.00)	43.31 ± 5.331 43.25 (34.00 – 52.00)	0.019*
10	29.06 ± 2.957 29.75 (25.00 – 32.50)	26.63 ± 2.117 26.50 (23.50 – 29.50)	0.078	10	48.69 ± 2.789 48.50 (45.00 – 52.50)	45.31 ± 3.817 46.25 (37.00 – 49.50)	0.063
11	27.44 ± 4.960 26.75 (19.00 – 34.00)	20.88 ± 4.324 22.50 (12.00 – 25.00)	0.088	11	46.88 ± 4.588 46.75 (39.00 – 52.50)	41.81 ± 4.728 43.25 (32.00 – 46.50)	0.047*
12	34.38 ± 4.077 36.00 (27.00 – 39.00)	24.25 ± 4.528 24.50 (18.00 – 30.00)	0.004*	12	54.19 ± 4.267 56.00 (47.00 – 59.00)	44.25 ± 7.106 46.75 (28.00 – 50.50)	0.004*

\* - Significância estatística determinada pelo teste de Mann-Whitney, para  $p < 0,05$

Fonte: Elaborada pela autora, 2023

A Figura 14 ilustra os resultados obtidos na amplitude do sinal das emissões por produto de distorção e nos valores de relação S/R encontrados com 16 dias de pausa na exposição. Observa-se que há redução parcial dos valores das medianas tanto na amplitude do sinal quanto na relação S/R.

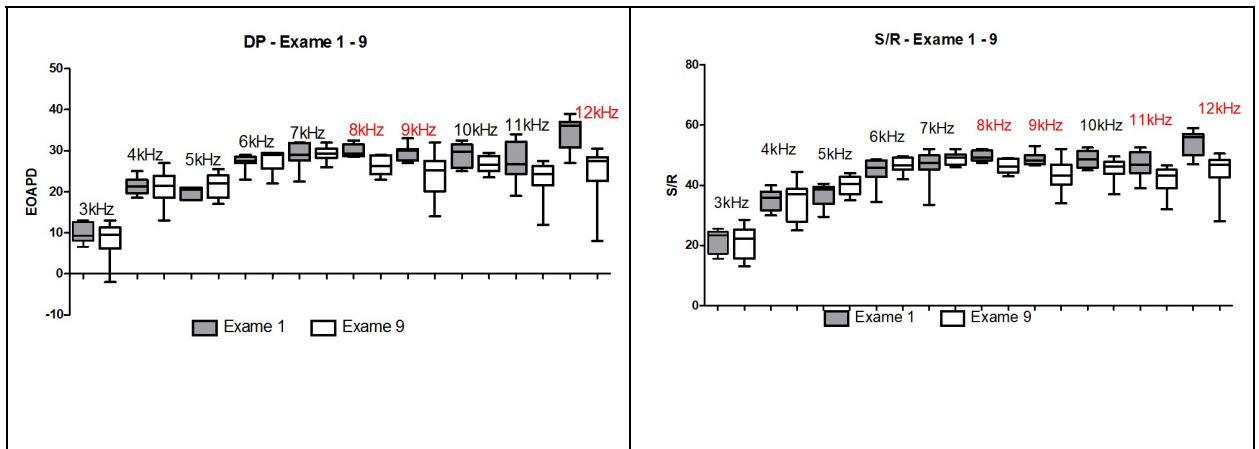


Figura 14. Boxplot da variação da amplitude do sinal (A) e da relação sinal/ruído (B) nas frequências de 3 a 12KHz obtidas entre o primeiro e nono exame. Em vermelho, as frequências em que os resultados apresentados foram significantes

Fonte: Elaborada pela autora, 2023

5.9 Análise 9 (Exame 6 comparado ao Exame 7): Comparação entre o exame realizado após a pausa de 7 dias depois da exposição na intensidade de 100dB por 60 minutos e o exame realizado após 6 dias de exposição ao ruído de 100dB, por 120 minutos.

Foi observada diferença entre as medianas de amplitude de frequência dos exames 6 e 7 nas frequências de 8KHz ( $E_6=29.75$  e  $E_7=23.75$  e  $p= 0.001$ ); 9KHz ( $E_6=28.25$  e  $E_7=22.50$  e  $p= 0.003$ ); 10KHz ( $E_6=27.75$  e  $E_7=22.00$  e  $p= 0.001$ ); 11KHz ( $E_6=26.25$  e  $E_7=19.00$  e  $p= 0.004$ ), e 12KHz ( $E_6=33.00$  e  $E_7=19.75$  e  $p<0.001$ ). Não houve diferença nas demais frequências pesquisadas, sendo os valores encontrados: 3KHz ( $E_6=8.75$  e  $E_7=6.75$  e  $p= 0.332$ ); 4KHz ( $E_6=20.75$  e  $E_7=20.00$  e  $p= 0.864$ ); 5KHz ( $E_6=20.75$  e  $E_7=19.75$  e  $p= 0.308$ ); 6KHz ( $E_6=27.25$  e  $E_7=28.00$  e  $p= 0.114$ ) 7KHz ( $E_6=30.50$  e  $E_7=28.75$  e  $p= 0.083$ ); conforme tabela 9.

Foi observada diferença entre as medianas da relação sinal/ruído dos exames 6 e 7 nas frequências de 8KHz ( $E_6=49.75$  e  $E_7=43.75$  e  $p= 0.001$ ); 9KHz ( $E_6=48.00$  e  $E_7=42.50$  e  $p= 0.005$ ); 10KHz ( $E_6=47.75$  e  $E_7=41.75$  e  $p<0.000$ ); 11KHz ( $E_6=45.75$  e  $E_7=39.00$  e  $p= 0.007$ ), e 12KHz ( $E_6=53.00$  e  $E_7=39.50$  e  $p<0.001$ ). Não houve diferença nas demais frequências pesquisadas, sendo os valores encontrados: 3KHz ( $E_6=22.25$  e  $E_7=23.75$  e  $p= 0.916$ ); 4KHz ( $E_6=34.50$  e  $E_7=37.75$

e  $p= 0.615$ ); 5KHz (E6=39.25 e E7=39.00 e  $p= 0.633$ ); 6KHz (E6=45.50 e E7=47.50 e  $p= 0.117$ ) 7KHz (E6=49.75 e E7=48.25 e  $p= 0.160$ ); conforme tabela 9.

**Tabela 9:** Mediana da variação de amplitude e da relação sinal ruído das EOAPD nos exames 6 e 7.

AMPLITUDE DE FREQUÊNCIA	EXAME 6	EXAME 7		RELAÇÃO SINAL RUÍDO	EXAME 6	EXAME 7	
FREQUÊNCIA	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	p	FREQUÊNCIA	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	<i>Média ± DP</i> <i>Mediana</i> <i>(Min-Máx)</i>	p
3	7.938 ± 3.649 8.750 (3.00 – 12.50)	6.063 ± 3.812 6.750 (2.75 – 11.00)	0.332	3	23.50 ± 3.454 22.25 (20.00 – 28.00)	22.06 ± 5.144 23.75 (11.50 – 26.50)	0.916
4	20.31 ± 2.449 20.75 (17.00 – 24.50)	20.06 ± 3.245 20.00 (16.00 – 24.00)	0.864	4	35.50 ± 2.646 34.50 (33.00 – 39.50)	36.50 ± 4.826 37.75 (28.50 – 41.50)	0.615
5	20.44 ± 2.243 20.75 (15.50 – 22.50)	19.38 ± 1.747 19.75 (16.50 – 21.50)	0.308	5	39.13 ± 2.083 39.25 (35.50 – 41.50)	38.63 ± 2.013 39.00 (34.50 – 40.50)	0.633
6	27.13 ± 1.408 27.25 (25.00 – 29.00)	28.19 ± 1.100 28.00 (27.00 – 30.00)	0.114	6	45.75 ± 1.813 45.50 (44.00 – 48.50)	47.19 ± 1.624 47.50 (45.00 – 49.50)	0.117
7	30.19 ± 1.689 30.50 (27.50 – 32.50)	27.19 ± 4.234 28.75 (18.50 – 31.00)	0.083	7	49.50 ± 2.053 49.75 (46.50 – 52.50)	47.06 ± 4.170 48.25 (41.00 – 51.00)	0.160
8	29.19 ± 1.751 29.75 (25.50 – 31.00)	23.56 ± 3.479 23.75 (18.50 – 27.50)	0.001*	8	49.19 ± 1.751 49.75 (45.50 – 51.00)	43.56 ± 3.479 43.75 (38.50 – 47.50)	0.001*
9	28.31 ± 2.618 28.25 (23.50 – 32.00)	22.88 ± 3.523 22.50 (17.00 – 27.50)	0.003*	9	48.13 ± 2.669 48.00 (43.50 – 52.00)	42.69 ± 3.900 42.50 (35.50 – 47.50)	0.005*
10	27.56 ± 2.227 27.75 (24.00 – 30.50)	21.75 ± 1.414 22.00 (20.00 – 24.50)	0.001*	10	47.50 ± 2.155 47.75 (44.00 – 50.50)	41.44 ± 1.613 41.75 (39.50 – 44.50)	<0.000*
11	27.44 ± 4.960 26.75 (19.00 – 34.00)	17.06 ± 3.849 19.00 (11.00 – 21.50)	0.004*	11	45.19 ± 5.298 45.75 (35.00 – 51.00)	37.44 ± 3.707 39.00 (31.00 – 41.50)	0.007*
12	34.38 ± 4.077 36.00 (27.00 – 39.00)	18.81 ± 4.682 18.81 (9.50 – 24.00)	<0.001*	12	51.50 ± 4.149 53.00 (42.00 – 55.00)	38.75 ± 4.660 39.50 (29.50 – 44.00)	< 0.001*

\* - Significância estatística determinada pelo teste de Mann-Whitney, para  $p<0,05$

Fonte: Elaborada pela autora, 2023

A Figura 15 ilustra os resultados obtidos na amplitude do sinal das emissões por produto de distorção e nos valores de relação S/R encontrados. Observa-se que há redução dos valores das medianas tanto na amplitude do sinal quanto na relação S/R.

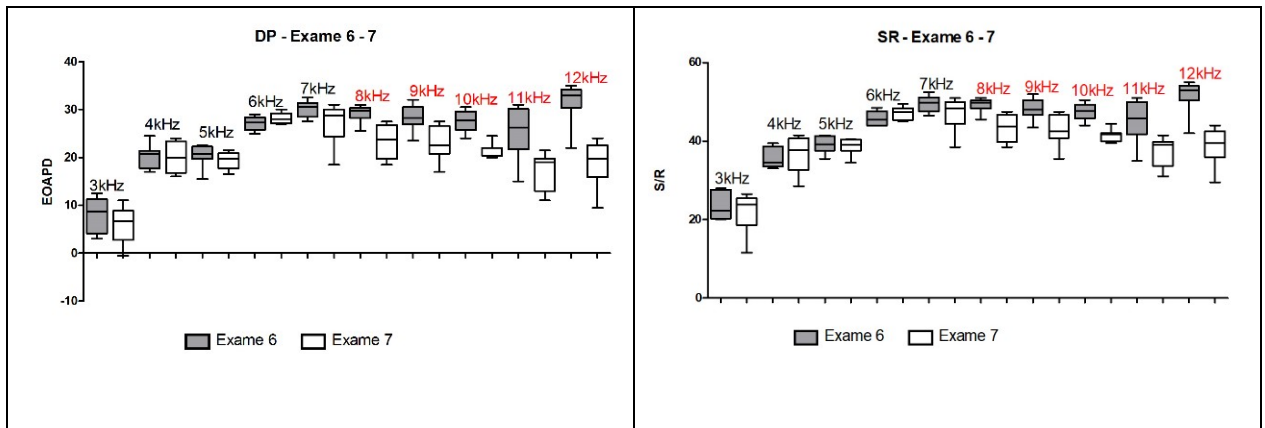


Figura 15. Boxplot da variação da amplitude do sinal (A) e da relação sinal/ruído (B) nas frequências de 3 a 12KHz obtidas entre o sexto e sétimo exame. Em vermelho, as frequências em que os resultados apresentados foram significantes

Fonte: Elaborada pela autora, 2023

5.10 Análise 10 (Exame 5 comparado Exame 7): Comparação entre o exame realizado após a exposição na intensidade de 100dB por 60 minutos e o exame realizado após a exposição a 100dB por 120 minutos.

Não foram observadas diferenças entre as medianas de amplitude de frequência dos exames 5 e 7 nas frequências pesquisadas, sendo os valores encontrados: 3KHz (E5=8.50 e E7=6.75 e  $p= 0.244$ ); 4KHz (E5=19.75 e E7=20.00 e  $p= 0.606$ ); 5KHz (E5=19.00 e E7=19.75 e  $p= 0.957$ ); 6KHz (E5=28.50 e E7=28.00 e  $p= 0.809$ ); 7KHz (E5=30.75 e E7=28.75 e  $p= 0.158$ ); 8KHz (E5=26.25 e E7=23.75 e  $p= 0.144$ ); 9KHz (E5=27.00 e E7=22.50 e  $p= 0.295$ ); 10KHz (E5=25.25 e E7=22.00 e  $p= 0.057$ ); 11KHz (E5=20.00 e E7=19.00 e  $p= 0.269$ ), e 12KHz (E5=24.00 e E7=19.75 e  $p=0.182$ ), conforme tabela 10.

Foi observada diferença entre as medianas da relação sinal/ruído dos exames 5 e 7 na frequência de 10KHz (E5=45.25 e E7=41.75 e  $p= 0.011$ ). Não foram observadas diferenças entre as medianas de amplitude de frequência dos exames 5 e 7 nas frequências pesquisadas, sendo os valores encontrados: 3KHz (E5=24.25 e E7=23.75 e  $p= 0.560$ ); 4KHz (E5=35.75 e E7=37.75 e  $p= 1.000$ ); 5KHz (E5=38.25 e E7=39.00 e  $p= 0.941$ ); 6KHz (E5=48.00 e E7=47.50 e  $p= 0.749$ ); 7KHz (E5=50.75 e E7=48.25 e  $p= 0.143$ ); 8KHz (E5=46.00 e E7=43.75 e  $p= 0.152$ ); 9KHz (E5=47.00 e

E7=42.50 e  $p= 0.277$ ); 11KHz (E5=40.00 e E7=39.00 e  $p= 0.494$ ), e 12KHz (E5=44.00 e E7=39.50 e  $p=0.173$ ), conforme tabela 10.

**Tabela 10:** Mediana da variação de amplitude e da relação sinal ruído das EOAPD nos exames 5 e 7.

AMPLITUDE DE FREQUÊNCIA	EXAME 5	EXAME 7		RELAÇÃO SINAL RUÍDO	EXAME 5	EXAME 7	
FREQUÊNCIA	<i>Média ± DP</i> Mediana (Min-Máx)	<i>Média ± DP</i> Mediana (Min-Máx)	p	FREQUÊNCIA	<i>Média ± DP</i> Mediana (Min-Máx)	<i>Média ± DP</i> Mediana (Min-Máx)	p
3	8.375 ± 3.793 8.500 (3.50 – 8.50)	6.063 ± 3.812 6.750 (2.75 – 11.00)	0.244	3	23.75 ± 3.751 24.25 (18.00 – 28.00)	22.06 ± 5.144 23.75 (11.50 – 26.50)	0.560
4	20.81 ± 2.390 19.75 (18.00 – 25.50)	20.06 ± 3.245 20.00 (16.00 – 24.00)	0.606	4	36.56 ± 2.321 35.75 (34.50 – 41.50)	36.50 ± 4.826 37.75 (28.50 – 41.50)	1.000
5	19.56 ± 1.208 19.00 (18.50 – 22.00)	19.38 ± 1.747 19.75 (16.50 – 21.50)	0.957	5	38.56 ± 1.208 38.25 (37.50 – 40.50)	38.63 ± 2.013 39.00 (34.50 – 40.50)	0.941
6	28.00 ± 1.852 28.50 (25.50 – 30.50)	28.19 ± 1.100 28.00 (27.00 – 30.00)	0.809	6	47.50 ± 2.171 48.00 (44.50 – 50.50)	47.19 ± 1.624 47.50 (45.00 – 49.50)	0.749
7	29.75 ± 2.390 30.75 (26.00 – 32.50)	27.19 ± 4.234 28.75 (18.50 – 31.00)	0.158	7	49.69 ± 2.344 50.75 (46.00 – 52.50)	47.06 ± 4.170 48.25 (41.00 – 51.00)	0.143
8	26.25 ± 3.474 26.25 (19.50 – 30.00)	23.56 ± 3.479 23.75 (18.50 – 27.50)	0.144	8	46.19 ± 3.463 46.00 (39.50 – 50.00)	43.56 ± 3.479 43.75 (38.50 – 47.50)	0.152
9	25.25 ± 5.085 27.00 (15.50 – 29.50)	22.88 ± 3.523 22.50 (17.00 – 27.50)	0.295	9	45.25 ± 5.085 47.00 (35.50 – 49.50)	42.69 ± 3.900 42.50 (35.50 – 47.50)	0.277
10	25.31 ± 3.412 25.25 (20.00 – 30.00)	21.75 ± 1.414 22.00 (20.00 – 24.50)	0.057	10	45.31 ± 3.412 45.25 (40.00 – 50.00)	41.44 ± 1.613 41.75 (39.50 – 44.50)	0.011*
11	19.50 ± 4.536 20.00 (13.50 – 24.50)	17.06 ± 3.849 19.00 (11.00 – 21.50)	0.269	11	39.31 ± 4.840 40.00 (32.00 – 44.50)	37.44 ± 3.707 39.00 (31.00 – 41.50)	0.494
12	21.94 ± 4.213 24.00 (16.00 – 26.00)	18.81 ± 4.682 18.81 (9.50 – 24.00)	0.182	12	41.94 ± 4.213 44.00 (36.00 – 46.00)	38.75 ± 4.660 39.50 (29.50 – 44.00)	0.173

\* - Significância estatística determinada pelo teste de Mann-Whitney, para  $p < 0,05$

Fonte: Elaborada pela autora, 2023

A Figura 16 ilustra os resultados obtidos na amplitude do sinal das emissões por produto de distorção e nos valores de relação S/R encontrados. Observa-se que não há redução dos valores das medianas tanto na amplitude do sinal quanto na relação S/R.

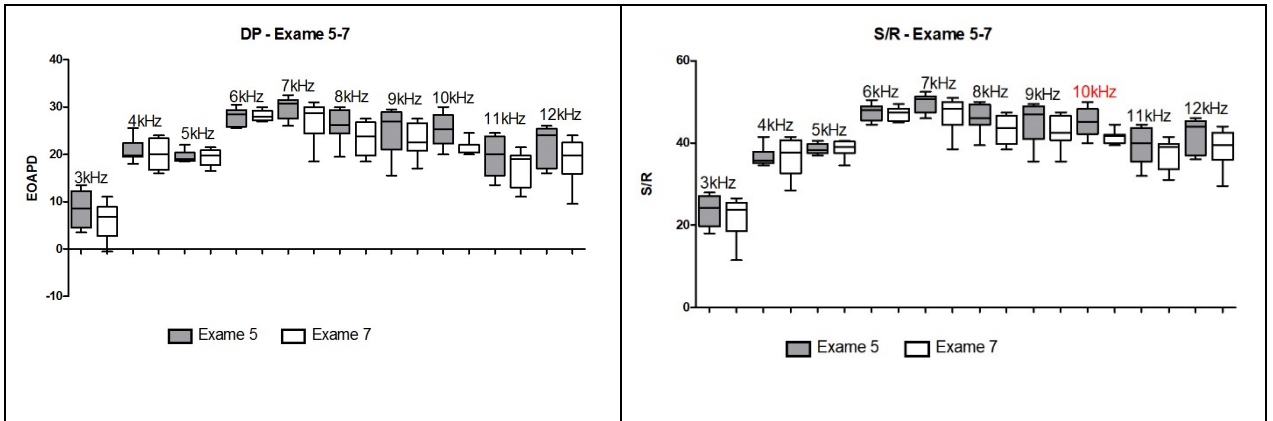


Figura 16. Boxplot da variação da amplitude do sinal (A) e da relação sinal/ruído (B) nas frequências de 3 a 12kHz obtidas entre o quinto e sétimo exame. Em vermelho, as frequências em que os resultados apresentados foram significantes

Fonte: Elaborada pela autora, 2023



## 6. DISCUSSÃO

Diversos estudos em animais (3, 4, 6, 7, 8, 10, 17, 18, 30 e 70) têm sido realizados com o intuito de analisar os efeitos de substâncias otoprotetoras após a exposição ao ruído, porém, não foi possível verificar uma padronização nas características dessas exposições. Os valores das doses de ruído mencionados na literatura são variáveis, o que faz com que futuros pesquisadores tenham dificuldade em estabelecer de forma segura o tipo de exposição necessária para causar PAINPSE progressiva e permanente nos animais.

Em busca de parâmetros adequados e de um protocolo eficaz, foi realizada uma revisão de trabalhos científicos publicados para a elaboração de uma síntese de conhecimentos acerca das doses de ruídos utilizadas em outros estudos, conforme descrito no quadro 2.

Percebeu-se assim, a diversidade de protocolos, com exposições nas intensidades de 80dB até 126 dB, tempo de exposição diária entre 25 minutos e 8 horas e número de dias variando entre 1 e 108 dias. Cabe mencionar que foi observada prevalência no uso da intensidade de 100dB e chamaram a atenção duas exposições referindo trauma acústico em 105dB. Tais observações basearam a escolha da dose de ruído inicial para a realização deste estudo com o intuito de desenvolvermos uma PAINPSE e evitarmos a possibilidade de acontecer um trauma acústico.

Após a realização da primeira exposição ao ruído (95dB por 60 minutos) por 1, 7 e 16 dias foram realizados testes de EOAPD e os resultados demonstraram que nenhuma mudança de limiar auditivo aconteceu nas frequências de 3 à 12KHz, concordando com estudo anterior que não encontrou alterações após exposições a 90 e 100dB por até 5 dias consecutivos (8). Porém, diferindo de estudo que refere pouca mudança de limiar auditivo (autor não apresentou valores objetivos) ao pesquisar as frequências de 4 a 12KHz após a exposição a 80dB, mudança de aproximadamente 2-9dB no limiar após exposição a 86dB e mudança de 5-13dB após a exposição a 92dB. (69)

Posteriormente, após a exposição a 100dB, por 60 minutos, durante 5 dias, tivemos uma CTS, pois os animais já tinham sofrido exposição prévia ao ruído. Foram encontradas alterações significativas tanto na amplitude de frequência quanto na relação sinal ruído das EOAPD, nas frequências de 8 a 12KHz, corroborando com os resultados encontrados em diversos estudos, referindo PTS, descritos na literatura (8, 51, 58, 64, 69 e 70). É importante destacar que essa mudança de limiar não foi definitiva, pois após 7 dias ocorreu um retorno aos limiares basais. Um estudo com diferentes intensidades de ruído verificou que exposições a 101 e 104 dB foram consideradas temporárias após exames realizados com duas semanas de repouso acústico.

Porém, outros estudos relatam que a perda auditiva causada por exposições prolongadas ao ruído torna-se permanente em exposições iguais ou acima de 100dB (7, 76, 77 e 78), o que não aconteceu em nossa pesquisa

Contudo, um fator mencionado na literatura pode ter sido responsável pelo não aparecimento de uma mudança de limiar permanente após essa exposição, o efeito "*toughening*". Segundo esse efeito as exposições intermitentes e moderadas que causam apenas TTS, demonstram efeito de condicionamento/resistência ao ruído em exposições subsequentes, sugerindo que nessas condições o sistema auditivo pode se tornar menos propenso a danos causados por exposições subsequentes. (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 79, 80 e 81). Sendo assim, o efeito "*toughening*" pode ter contribuído para o não aparecimento de uma alteração permanente após a exposição a intensidade de 100dB, durante 60 minutos, já que os animais tinham sido expostos previamente ao ruído na intensidade de 95dB por 16 dias.

Na exposição seguinte, utilizando a intensidade de 100dB por 120 minutos, durante 6 dias, foram encontradas alterações significativas nas medidas de amplitude das EOAPD e da relação S/R nas frequências de 8 a 12 KHz. Após 16 dias de pausa nas exposições essas alterações melhoraram parcialmente, permanecendo estáveis nas frequências de 8, 9 e 12KHz, caracterizando assim, outra CTS. Estudo anterior descreveu que uma mudança de limiar só pode ser caracterizada como permanente após pelo menos 15 dias de descanso nas

exposições, sem retorno aos limiares basais. (58), o que aconteceu em nossa pesquisa.

Numerosos estudos demonstraram que a perda auditiva induzida por ruído inicialmente aumenta com a duração da exposição acima de um nível crítico. No entanto, pesquisadores referem que uma vez que a duração da exposição exceda 18 e/ou 24 horas, a perda auditiva atinge um platô referido como mudança de limiar assintótica (ATS) (7, 76, 77 e 78). No presente estudo não se observou alteração significativa entre os achados da exposição na intensidade de 100dB por 60 min e a exposição subsequente por 120 minutos, o que sugere a existência desse fenômeno após 6 dias de exposição ao ruído, concordando com estudo realizado com ratos wistar e que sugere a existência de um platô por volta do quinto dia de exposição ao ruído (7).

Pesquisas relatam que em humanos e chinchilas, as medidas comportamentais se recuperam completamente ou quase completamente de ATS superiores a 60 dB, desde que a duração da exposição seja de apenas 1 semana; no entanto, para durações de exposição longas, os limiares auditivos de um ATS de 50 dB recuperam apenas 10 e 15 dB, resultando em PTS (7, 76, 77, 78 e 82).

Esse estudo foi projetado para medir o grau de mudança de limiar induzida pela exposição a ruído para exposição contínua, definida como CTS (mudança de limiar composta) em um grupo de ratos expostos a ruído branco de banda larga. Os achados encontrados aqui, associados a outros estudos analisados (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 79, 80 e 81) demonstram que esse tipo de exposição sequenciada causa o fenômeno de *"toughening"*.

Ao definir protocolos de estudos experimentais com exposição a níveis elevados de pressão sonora é fundamental que os pesquisadores compreendam as particularidades do ruído a ser utilizado em seus estudos e que associem essa escolha aos métodos empregados para o diagnóstico de perdas auditivas. Tal fato foi confirmado por Venet que descreveu que o aparecimento de alterações auditivas nos testes de emissões otoacústicas e BERA ocorre normalmente uma oitava acima do ruído empregado. Em nosso estudo, utilizamos um ruído branco de amplo

espectro de frequências e as alterações auditivas foram encontradas entre 8 e 12KHz.

A PAINPSE constitui um agravo à saúde do trabalhador e à saúde pública de modo geral. Conhecer detalhadamente aspectos relacionados ao tempo de exposição, ao tipo do ruído e às consequências auditivas dessa exposição é importante para desenvolver programas de conservação auditiva que sejam efetivos, eficazes e aplicáveis no cotidiano dos trabalhadores. Considerar a ocorrência de PAINPSE com base em estudos com exposições curtas ou ainda que não submetam os animais a um período de repouso antes de comprovar a ocorrência de PAINPSE prolongada e permanente pode ser um caminho perigoso quando a ciência pensa em translacionar resultados de estudos experimentais em animais para humanos.

Nossos resultados demonstram a importância de parâmetros mais precisos para a indução de PAINPSE em pesquisas experimentais a fim de evitar que resultados de efeitos de substâncias otoprotetoras sejam confundidos com recuperações naturais dos limiares auditivos causadas por mudanças de limiar temporárias. A existência de um “platô” na mudança de limiar também precisa ser melhor compreendida, pois evitaria exposições a ruídos elevados demasiadamente prolongados e estressantes para os animais.

## **7. CONCLUSÃO**

Houve mudança de limiar composta induzida pela exposição de ruído sequencial de longo prazo na intensidade de 100dB por 60 minutos e por 120 minutos, sendo observado um “platô” no resultado das EOAPD que coincide com o período da exposição por 6 dias na intensidade de 100dB por 120 minutos.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Biron, EJM. A detecção precoce da perda auditiva induzida pelo ruído com o uso das emissões otoacústicas produto de distorção. Curitiba, PR: Universidade Federal do Paraná; 2016.
2. Brasil. Ministério do Trabalho. Secretaria de Segurança da Saúde do Trabalhador. Perda auditiva induzida por ruído. Brasília: Ed.do Ministério do Trabalho, 1998.
3. Fetoni, YR, Eramo LME, Di Pini, A, Rolesi, R, Paludetti, G. The Antioxidant Effect of Rosmarinic Acid by Different Delivery Routes in the Animal Model of Noise-Induced Hearing Loss. *Otology & Neurotology, Inc*, 2018, 39:378–386.
4. Bahaloo M, Rezvani MH, Farashahi Yazd E, Zare Mehrjerdi F, Davari MH, Roohbakhsh A, Mollasadeghi A, Nikkhah H, Vafaei M, Mehrparvar AH. Effect of myricetin on the gene expressions of NOX3, TGF- $\beta$ 1, prestin, and HSP-70 and antioxidant activity in the cochlea of noise-exposed rats. *Iran J Basic Med Sci* 2020.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Perda Auditiva Induzida por Ruído (PAIR). Brasília: Ed. do Ministério Saúde, 2006.
6. Escabi, Celia D. *et al.* The rat animal model for noise-induced hearing loss. *The Journal of the Acoustical Society of America*, [s. l.], v. 146, n. 5, p. 3692–3709, 2019.
7. Clark, W.W., 1991. Recent studies of temporary threshold shift (TTS) and permanent threshold shift (PTS) in animals. *J. Acoust. Soc. Am.* 90, 155e163.
8. Chen, Guang Di *et al.* Prolonged noise exposure-induced auditory threshold shifts in rats. *Hearing Research*, [s. l.], v. 317, p. 1–8, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2014.08.004>.
9. MILLER, J. D.; WATSON, C.S.; COVELL, W. P. Deafening effect of noise on the cat. *Acta otolaryngol (stockh)*, suppl. v. 176, p. 44-52, 1963.

10. CLARK, W. W.; BOHNE, B. A.; BOETTCHER, F. A. Effect of periodic rest on hearing loss and cochlear damage following exposure to noise. *J. Acoustic. Soc. Am.*, v. 82, p. 1253-1264, 1987.
11. CAMPO, P.; SUBRAMIAN, M.; HENDERSON, D. The effect of conditioning exposures on hearing loss from traumatic exposure. *Hear.Res.*, v. 55, p. 195-200, 1991.
12. HENDERSON, D.; SUBRAMANIAM, M.; PAPA ZIAN, M.; SPONGR, V. P. The role of middle ear muscles in the development of resistance to noise induced hearing loss. *Hear Res.*, v. 74, p. 22-8, 1994.
13. WHITE, D. R.; BOETCHER, F. A; MILES, L. R.; GRATTON, N. A. Effectiveness of intermittent and continuous acoustic stimulation in preventing noise-induced hearing and hair cell loss. *J. Acoustic. Soc. Am.*, v. 103, p. 1566-72, 1998.
14. AHROON, W. A.; HAMERNIK, R. P. Noise-induced hearing loss in the noise-toughened auditory system. *Hear Res.*, v. 129, p. 101-110, 1999.
15. Oliveira, J. A. A. Prevenção e proteção contra perda auditiva induzida por ruído. In: Nudelmann, A. A. Costa, E. A. Seligman, J. Ibañez., ed. R. N. PAIR – Perda auditiva induzida por ruído (volume II). São Paulo: Revinter, 2001. p. 17-44.
16. Vitto, U. M. L. Efeito nas mudanças temporárias dos limiares auditivos durante o uso de próteses auditivas de alta potência. Tese de doutorado. São Paulo: 2004.
17. Araujo JG, Serra LSM, Lauand L, KÜCKelhaus SAS and Sampaio ALL. Protective Effect of Melatonin on Cisplatin-induced Ototoxicity in Rats. *Anticancer Research* 2019; 39 (5): 2453-58.
18. Serra LSM, Araújo JGd, Vieira ALS, Silva EMd, Andrade RRd, Kückelhaus SAS, SAMPAIO ALL. Role of melatonin in prevention of age-related hearing loss. *PLoS ONE* 2020; 15(2).
19. World Health Organization Department of Noncommunicable Diseases. Geneva, 2021. <https://www.who.int/health-topics/hearing-loss>.

20. Hawkins, J. E., and Schacht, J. (2005). "Sketches of otohistory. Part 10: Noise-induced hearing loss," *Audiol. Neurootol.* 10(6), 305–309.
21. Kerr, M. J., Neitzel, R. L., Hong, O., and Sataloff, R. T. (2017). "Historical review of efforts to reduce noise-induced hearing loss in the United States," *Am. J. Ind. Med.* 60(6), 569–577.
22. Themann, CL e Masterson, EA (2019). *Occupational noise exposure: A review of its effects, epidemiology, and impact with recommendations for reducing its burden.* *The Journal of the Acoustical Society of America* 146, 3879 (2019); doi: 10.1121/1.5134465.
23. Basner, M., Babisch, W., Davis, A., Brink, M., Clark, C., Janssen, S., and Stansfeld, S. (2014). "Auditory and non-auditory effects of noise on health," *Lancet* 383(9925), 1325–1332.
24. Le, T. N., Straatman, V., Lea, J., and Westerberg, B. (2017). "Current insights in noise-induced hearing loss: A literature review of the underlying mechanism, pathophysiology, asymmetry, and management options," *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 46(1), 41.
25. Henderson, D., Bielefeld, E. C., Harris, K. C., and Hu, B. H. (2006). "The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss," *Ear Hear.* 27, 1–19.
26. Mirza, R., Kirchner, D. B., Dobie, R. A., and Crawford, J. (2018). "Occupational noise-induced hearing loss," *J. Occup. Environ. Med.* 60(9), e498–e501.
27. Martins, O. de Melo. PAIR. Legislação geral, caracterização, diagnóstico, exames e classificação. *Perícia Médica em PAIR.* Curitiba, 2011.243p.
28. DECRETO Nº 93.413, DE 15 DE OUTUBRO DE 1986. Proteção dos Trabalhadores Contra os Riscos Profissionais Devidos à Contaminação do Ar, ao Ruído e às Vibrações no Local de Trabalho. Brasília. Presidência da república do Brasil.



29. NR 15 - ATIVIDADES E OPERAÇÕES INSALUBRES – Ministério do Trabalho do Brasil. Publicação D.O.U. Portaria MTb n.º 3.214, de 08 de junho de 1978 06/07/78.
30. Chen, G. D., and Fechter, L. D. (2003). “The relationship between noise-induced hearing loss and hair cell loss in rats,” *Hear. Res.* 177, 81–90.
31. Burda, H., Ballast, L., and Bruns, V. (1988). “Cochlea in old world mice and rats (Muridae),” *J. Morphol.* 198, 269–285.
32. DE ALMEIDA, S.I.C. et al. História natural da perda auditiva ocupacional provocada por ruído. *Rev Ass Med Brasil*; 46(2): 143-58, 2000.
33. MENEZES, J.S.R.; PAULINO, N.J.A. Efeitos do Ruído no Organismo. Manual de Avaliação e Controle do Ruído. 3ª Ed. LTr. p. 62-72. São Paulo, 2004.
34. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Quantifying environmental health impacts [website]. Geneva, 2010. <[http://www.who.int/quantifying\\_ehimpacts/en/](http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/en/)>, acesso em 25 de setembro de 2015.
35. SCIENTIFIC COMMITTEE ON EMERGING AND NEWLY IDENTIFIED HEALTH RISKS – SCENIHR. Potential health risks of exposure to noise from personal music players and mobile phones including a music playing function – Preliminary report. Brussels: European Commission, Health & Consumer Protection; 2008.
36. Marques, Ana Paula Costa. Prevalência de alteração audiométrica e de hábitos auditivos em jovens de escola pública e privada, Manaus, 2013. / Ana Paula Costa Marques. -- 2016. Rio de Janeiro Tese (Doutorado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2016. 357p.
37. Santos, U de P, Matos MP, Morata TC, Okamoto, VA. Ruído: riscos e prevenção. 3ª. Ed. São Paulo: Hucitec; 1999.
38. Suter, A. Hearing conservation manual. 3ed. Milwaukee, US: CAOHC; 1993.

39. CALIXTO, W.C.; RODRIGUES, C.G. Poluição Sonora. In: FÓRUM BRASILEIRO DE EDUCAÇÃO AMBIENTAL. 5. 2004, Goiânia. Anais. Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2004.
40. Arch-Tirado E, Garnica-Escamilla MA, Delgado-Hernández A, et al. Trauma acústico gerado pela exposição e explosão de pólvora. *Cir.* 2014;82(5):528-536.
41. Howgate S, Plack CJ. A behavioral measure of the cochlear changes underlying temporary threshold shifts. *Hear Res.* 2011;277(1-2):78-87.
42. Nordmann AS, Bohne BA, Harding GW. Histopathological differences between temporary and permanent threshold shift. *Hear Res.* 2000;139(1-2):13-30.
44. Bapat U, Tolley N. Temporary threshold shift due to recreational firearm use. *J Laryngol Otol.* 2007;121(10):927-31.
45. Lin CY, Wu JL, Shih TS, Tsai PJ, Sun YM, Ma MC, et al. N-Acetyl-cysteine against noise-induced temporary threshold shift in male workers. *Hear Res.* 2010.
46. Idota N, Horie S, Tsutsui T, Inoue J. Temporary threshold shifts at 1500 and 2000 Hz induced by loud voice signals communicated through earphones in the pinball industry. *Ann Occup Hyg.* 2010;54(7):842-9.
47. Clark WW. Recent studies of temporary threshold shift (TTS) and permanent threshold shift (PTS) in animals. *J Acoust Soc Am.* 1991;90(1):155-63.
48. Martines, C; Bernardi, A. A percepção diferenciada do barulho: Estudo comparativo com jovens frequentadores e funcionários de casas noturnas da cidade de São Paulo. *REVISTA CEFAC*, 2001.
49. Atherley, G.R.; Noble, W.G.; Sugden, D.B. - Foundry Noise and hearing in Foundrymen. *Ann. Occup. Hyg.*, 10:255-261, 1968.
50. Canlon, B.; Borg, E.; FLOCK, A. Protection against noise trauma by pre exposure to a low level acoustic stimulus. *Hear Res.* v.34, p. 197-200, 1988.

51. Bahaloo M, Rezvani ME, Farashahi Yazd E, Zare Mehrjerdi F, Davari MH, Roohbakhsh A, Mollasadeghi A, Nikkhah H, Vafaei M, Mehrparvar AH. Effect of myricetin on the gene expressions of NOX3, TGF- $\beta$ 1, prestin, and HSP-70 and antioxidant activity in the cochlea of noise-exposed rats. *Iran J Basic Med Sci.* 2020 May;23(5):594-599. doi: 10.22038/IJBMS.2020.41007.9693. PMID: 32742596; PMCID: PMC7374988.
52. Soyaliç H, Gevrek F, Karaman S. A curcumina protege contra trauma acústico na cóclea de ratos. *Int J Pediatr Otorrinolaringol.* Agosto de 2017; 99:100-106. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.05.029. Epub 2017, 5 de junho. PMID: 28688549.
53. Gumrukcu SS, Topaloglu İ, Salturk Z, Tutar B, Atar Y, Berkiten G, Göker AE. Effects of intratympanic dexamethasone on noise-induced hearing loss: An experimental study. *Am J Otolaryngol.* 2018 Jan-Feb;39(1):71-73. doi: 10.1016/j.amjoto.2017.10.011. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29110919.
54. Carreres Pons M, Chalansonnet M, Venet T, Thomas A, Nunge H, Merlen L, Cosnier F, Llorens J, Campo P. Carbon disulfide potentiates the effects of impulse noise on the organ of Corti. *Neurotoxicology.* 2017 Mar; 59:79-87. doi: 10.1016/j.neuro.2017.02.003. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28189717.
55. Jahani L, Mehrparvar AH, Esmailidehaj M, Rezvani ME, Moghbelolhossein B, Razmjooei Z. The Effect of Atorvastatin on Preventing Noise-Induced Hearing Loss: An Experimental Study. *Int J Occup Environ Med.* 2016 Jan;7(1):15-21. doi: 10.15171/ijoem.2016.627. PMID: 26772594; PMCID: PMC6816516.
56. Alkharabsheh A Xiong F, Xiong B, Manohar S, Chen G, Salvi R, Sun W. Early age noise exposure increases loudness perception - A novel animal model of hyperacusis. *Hear Res.* 2017 Apr; 347:11-17. doi: 10.1016/j.heares.2016.06.018. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27746216.
57. Loukzadeh Z, Hakimi A, Esmailidehaj M, Mehrparvar AH. Effect of Ascorbic Acid on Noise Induced Hearing Loss in Rats. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2015 Jul;27(81):267-72. PMID: 26788474; PMCID: PMC4710878.

58. Mannström P, Kirkegaard M, Ulfendahl M. Repeated Moderate Noise Exposure in the Rat--an Early Adulthood Noise Exposure Model. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2015 Dec;16(6):763-72. doi: 10.1007/s10162-015-0537-5. Epub 2015 Jul 11. PMID: 26162417; PMCID: PMC4636596.
59. Venet T, Campo P, Thomas A, Cour C, Rieger B, Cosnier F. The tonotopicity of styrene-induced hearing loss depends on the associated noise spectrum. *Neurotoxicol Teratol*. 2015 Mar-Apr; 48:56-63. doi: 10.1016/j.ntt.2015.02.003. Epub 2015 Feb 14. PMID: 25689156.
60. Aksoy F, Dogan R, Yenigun A, Veyseller B, Ozturan O, Ozturk B. Thymoquinone treatment for inner-ear acoustic trauma in rats. *J Laryngol Otol*. 2015 Jan;129(1):38-45. doi: 10.1017/S0022215114002680. Epub 2015 Jan 5. PMID: 25557394.
61. Kurioka T, Matsunobu T, Niwa K, Tamura A, Satoh Y, Shiotani A. Activated protein C rescues the cochlea from noise-induced hearing loss. *Brain Res*. 2014 Oct 2; 1583:201-10. doi: 10.1016/j.brainres.2014.07.052. Epub 2014. PMID: 25108045.
62. Lu J, Li W, Du X, Ewert DL, West MB, Stewart C, Floyd RA, Kopke RD. Antioxidants reduce cellular and functional changes induced by intense noise in the inner ear and cochlear nucleus. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2014 Jun;15(3):353-72. doi: 10.1007/s10162-014-0441-4. Epub 2014 Feb 5. Erratum in: *J Assoc Res Otolaryngol*. 2014 Jun;15(3):373-4. PMID: 24497307; PMCID: PMC4010594.
63. Yenigun A Aksoy F, Dogan R, Yilmaz F, Veyseller B, Ozturan O, Ozturk B. Terapia médica com ozônio para trauma acústico do ouvido interno. *Int J Pediatr Otorrinolaringol*. Setembro de 2013;77(9):1512-7. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.06.020. Epub 2013, 19 de julho. PMID: 23871516.
64. Fetoni AR, De Bartolo P, Eramo SL, Rolesi R, Paciello F, Bergamini C, Fato R, Paludetti G, Petrosini L, Troiani D. Noise-induced hearing loss (NIHL) as a target of oxidative stress-mediated damage: cochlear and cortical responses after an increase in antioxidant defense. *J Neurosci*. 2013 Feb 27;33(9):4011-23. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2282-12.2013. PMID: 23447610; PMCID: PMC6619303.

65. Rhee CK, Bahk CW, Kim SH, Ahn JC, Jung JY, Chung PS, Suh MW. Effect of low-level laser treatment on cochlea hair-cell recovery after acute acoustic trauma. *J Biomed Opt.* 2012 Jun;17(6):068002. doi: 10.1117/1.JBO.17.6.068002. PMID: 22734788.
66. Naqvi F, Haider S, Batool Z, Perveen T, Haleem DJ. Sub-chronic exposure to noise affects locomotor activity and produces anxiogenic and depressive like behavior in rats. *Pharmacol Rep.* 2012;64(1):64-9. doi: 10.1016/s1734-1140(12)70731-4. PMID: 22580521.
67. Hou F, Wang S, Zhai S, Hu Y, Yang W, He L. Effects of alpha-tocopherol on noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Hear Res.* 2003 May;179(1-2):1-8. doi: 10.1016/s0378-5955(03)00065-0. PMID: 12742233.
68. Karlidağ T, Yalçın S, Oztürk A, Ustündağ B, Gök U, Kaygusuz I, Susaman N. The role of free oxygen radicals in noise induced hearing loss: effects of melatonin and methylprednisolone. *Auris Nasus Larynx.* 2002 Apr;29(2):147-52. doi: 10.1016/s0385-8146(01)00137-7. PMID: 11893449.
69. Cappaert NL, Klis SF, Muijser H, Kulig BM, Smoorenburg GF. Perda auditiva induzida por ruído em ratos. *Saúde do Ruído* 2000; 3:23-32
70. Borg, Eric. Loss of hair cells and threshold sensitivity during prolonged noise exposure in normotensive albino rats. *Hearing Research*, Volume 30, Issues 2–3, 1987, Pages 119-126, ISSN 0378-5955. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(87\)90129-8](https://doi.org/10.1016/0378-5955(87)90129-8).
71. Bohne, Barbara and Clark, William. Growth of Hearing Loss and Cochlear Lesion with Increasing Duration of Noise Exposure. 1982/01/01. SP - 283. EP - 302.
72. Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am* [Internet]. 1978 Nov;64(5):1386–91. Available from: <http://asa.scitation.org/doi/10.1121/1.382104>
73. Gorga MP, Neely ST, Bergman B, Beauchaine KL, Kaminski JR, Peters J, et al. Otoacoustic emissions from normal-hearing and hearing-impaired subjects: Distortion

product responses. *J Acoust Soc Am* [Internet]. 1993. Apr;93(4):2050–60. Available from: <http://asa.scitation.org/doi/10.1121/1.406691>.

74. Gorga MP, Neely ST, Ohlrich B, Hoover B, Redner J, Peters J. From Laboratory to Clinic: A Large Scale Study of Distortion Product Otoacoustic Emissions in Ears with Normal Hearing and Ears with Hearing Loss. *Ear Hear* [Internet]. 1997 Dec;18(6):440–55. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00003446-199712000-00003>.

75. Marques FP, Costa EA. Exposição ao ruído ocupacional: alterações no exame de emissões otoacústicas. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2003 mai/jun; 72(3):362-6.

76. Carder, H. M., and Miller, J. D. (1972). "Temporary threshold shifts from prolonged exposure to noise," *J. Speech Hear. Res.* 15, 603-623.

77. Mills, J. H., and Talo, S. A. (1972). "Temporary threshold shifts produced by exposure to high-frequency noise," *J. Speech Hear. Res.* 15, 621-631.

78. Mills, J. H. (1976). "Threshold shifts produced by a 90-day exposure to noise," in *Effects of Noise on Hearing*, edited by D. Henderson, R. Hamernik, D. Dosanjh, and J. Mills (Raven, New York), pp. 265-275.

79. Pukkila, M., Zhai, S., Virkkala, J., Pirvola, U., and Ylikoski, J. (1997). "The 'toughening' phenomenon in rat's auditory organ," *Acta Otolaryngologica. Supplementum* 529, 59–62.

80. Niu, X., and Canlon, B. (2002). "Protective mechanisms of sound conditioning," *Adv. Oto-rhino-laryngology* 59, 96–105.

81. Fernandez, K. A., Jeffers, P. W., Lall, K., Liberman, M. C., and Kujawa, S. G. (2015). "Aging after noise exposure: Acceleration of cochlear synaptopathy in 'recovered' ears," *J. Neurosci.* 35, 7509–7520.

82. MELNICK, W. Evaluation of industrial hearing conservation programs: A review and analysis. *American Industrial Hygiene Association Journal*. 45(7): 459-67, 1984.