

Correlation analysis of the long latency auditory evoked potential N2 and cognitive P3 with the level of lead poisoning in children

Análise da correlação do potencial evocado auditivo de longa latência N2 e cognitivo P3 com o nível de intoxicação por chumbo em crianças.

Kátia de Freitas Alvarenga¹, Gabriela Rosito Alvarez Bernardez-Braga², Fernanda Zucki³, Josilene Luciene Duarte⁴, Andrea Cintra Lopes⁵, Mariza Ribeiro Feniman⁶.

- 1) Fonoaudióloga; Professora Livre Docente do Departamento de Fonoaudiologia da Faculdade de Odontologia de Bauru/Universidade de São Paulo - FOB/USP, Bauru, São Paulo, Brasil.
- 2) Fonoaudióloga, Mestre em Fonoaudiologia pela Faculdade de Odontologia de Bauru/Universidade de São Paulo - FOB/USP, Bauru, São Paulo, Brasil.
- 3) Fonoaudióloga; Doutoranda em Ciências Odontológicas Aplicadas pela Faculdade de Odontologia de Bauru/Universidade de São Paulo - FOB/USP, Bauru, São Paulo, Brasil.
- 4) Fonoaudióloga; Doutoranda em Ciências Odontológicas Aplicadas pela Faculdade de Odontologia de Bauru/Universidade de São Paulo - FOB/USP, Bauru, São Paulo, Brasil.
- 5) Fonoaudióloga; Professora Doutora do Departamento de Fonoaudiologia da Faculdade de Odontologia de Bauru/Universidade de São Paulo - FOB/USP, Bauru, São Paulo, Brasil.
- 6) Fonoaudióloga; Professora Titular do Curso de Fonoaudiologia da Faculdade de Odontologia de Bauru/Universidade de São Paulo - FOB/USP, Bauru, São Paulo, Brasil.

Institution: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia de Bauru, Departamento de Fonoaudiologia, Clínica de Fonoaudiologia.
Bauru / SP - Brasil.

Endereço para correspondência: Kátia de Freitas Alvarenga - Faculdade de Odontologia de Bauru Departamento de Fonoaudiologia - Alameda Doutor Otávio Pinheiro Brizola, 9-75 - Vila Universitária - Bauru / SP - Brasil - CEP: 17043-101 - Telefone: (+55 14) 3235-8232 - E-mail: katialv@fob.usp.br
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

Artigo recebido em 29 de Junho de 2012. Artigo aprovado em 7 de Novembro de 2012.

SUMMARY

Introduction: The effects of lead on children's health have been widely studied.

Aim: To analyze the correlation between the long latency auditory evoked potential N2 and cognitive P3 with the level of lead poisoning in Brazilian children.

Methods: This retrospective study evaluated 20 children ranging in age from 7 to 14 years at the time of audiological and electrophysiological evaluations. We performed periodic surveys of the lead concentration in the blood and basic audiological evaluations. Furthermore, we studied the auditory evoked potential long latency N2 and cognitive P3 by analyzing the absolute latency of the N2 and P3 potentials and the P3 amplitude recorded at Cz. At the time of audiological and electrophysiological evaluations, the average concentration of lead in the blood was less than 10 µg/dL.

Results: In conventional audiologic evaluations, all children had hearing thresholds below 20 dBHL for the frequencies tested and normal tympanometry findings; the auditory evoked potential long latency N2 and cognitive P3 were present in 95% of children. No significant correlations were found between the blood lead concentration and latency ($p = 0.821$) or amplitude ($p = 0.411$) of the P3 potential. However, the latency of the N2 potential increased with the concentration of lead in the blood, with a significant correlation ($p = 0.030$).

Conclusion: Among Brazilian children with low lead exposure, a significant correlation was found between blood lead levels and the average latency of the auditory evoked potential long latency N2; however, a significant correlation was not observed for the amplitude and latency of the cognitive potential P3.

Keywords: Lead; Lead Poisoning; Evoked Potentials, Auditory; Event-Related Potentials, P300.

RESUMO

Introdução: o chumbo e seus efeitos à saúde das crianças têm sido amplamente estudados.

Objetivo: analisar a correlação existente entre o Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência N2 e cognitivo P3 e o nível de intoxicação por chumbo em crianças brasileiras.

Método: estudo retrospectivo. Composto por 20 crianças, com idade entre 7 a 14 anos com histórico de Plumbemia. Foi realizada a pesquisa periódica da concentração de chumbo em sangue, a avaliação audiológica básica e a pesquisa do Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência N2 e cognitivo P3, analisando a latência absoluta dos potenciais N2 e P3 e amplitude do P3, registrados em Cz. No momento das avaliações audiológica e eletrofisiológica, a concentração média de chumbo no sangue foi inferior a 10 mg/dL.

Resultados: na avaliação audiológica convencional todas as crianças apresentaram limiares auditivos menores que 20 dBNA para as frequências testadas, 500, 1000, 2000 e 4000Hz, timpanometria normal e o Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência N2 e cognitivo P3 estiveram presentes em 95% das crianças. Houve ausência de correlação significativa entre o nível de Plumbemia e a latência ($p=0,821$) e a amplitude do P3 ($p=0,411$). Foi constatado que a latência do potencial N2 aumentou de acordo com a concentração de chumbo no sangue, com correlação significativa ($p=0,030$).

Conclusão: nas crianças brasileiras com baixa exposição ao chumbo, constatou-se correlação significativa da Plumbemia média e a latência do Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência N2, não sendo observado o mesmo para a amplitude e a latência do potencial cognitivo P3.

Palavras-chave: chumbo, intoxicação por chumbo, P300, Potenciais evocados auditivos.

INTRODUÇÃO

O chumbo é um metal de ocorrência natural, amplamente utilizado nas atividades industriais e considerado um dos contaminantes mais comuns do ambiente. Neste sentido, fatores como a contaminação generalizada do ambiente por chumbo, a vasta gama de efeitos tóxicos associados a ele, e os milhões de pessoas afetadas em todo o mundo, independentemente do grau de desenvolvimento das nações, fazem da exposição ao chumbo um problema de saúde pública (1).

Atento a estes fatores o *Center for Disease Control and Prevention* (2) apontou os efeitos adversos à saúde causados por concentrações cada vez mais baixas de chumbo no sangue. Tal apontamento fez com que as normativas referentes ao controle ambiental fossem revistas, propondo-se a troca do nível de intervenção de 25 µg/dL para 10 µg/dL. Contudo, com base nas recentes evidências científicas, o *Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention (ACCLPP)* elaborou o documento *Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call for Primary Prevention* recomendando a substituição do termo “nível de preocupação” de todas as políticas, documentos e demais publicações do CDC por “valor de referência”, e que as recomendações atuais baseadas no “nível de preocupação” fossem atualizadas de acordo com as recomendações contidas neste relatório em questão. A recomendação mais importante do ACCLPP, entretanto, foi o novo valor de referência da concentração de chumbo em sangue para crianças, na faixa etária de um a cinco anos, 5 µg/dL, bem como a atualização, pelo CDC, deste valor de referência de concentração a cada quatro anos (CDC, 2012) (3).

Na população infantil a exposição ao chumbo e seus efeitos deletérios à saúde passaram a ser registrados no século passado. Entretanto, somente com fortalecimento das pesquisas é que foi reconhecida a gravidade do problema e o quadro inicial de descrença sobre a interação entre chumbo e seus efeitos deletérios em crianças tornou-se uma preocupação mundial.

Neste sentido, pesquisadores de diferentes partes do mundo têm buscado apresentar, por meio de publicações, suas realidades locais acerca da exposição ao chumbo em crianças, conforme observado em estudo realizado no Equador, que investigou as concentrações de chumbo e mercúrio no sangue e a função auditiva de crianças em idade escolar de uma área contaminada (4); no Egito, que analisou as concentrações de chumbo no sangue e o impacto na função cognitiva de crianças residentes em áreas de baixa e alta contaminação por chumbo (5); no Chile, que estudou os efeitos a longo prazo da exposição

ao chumbo em crianças de uma comunidade rural do sul deste país, em virtude da contaminação da farinha produzida por uma fábrica local (6); e no Canadá, que avaliou a relação entre a neurotoxicidade do chumbo e o potencial relacionado a evento (P300) de crianças do Québec Árctico (7).

No Brasil, estudos (8-10) investigaram diferentes vertentes da exposição de crianças ao chumbo, após um acidente ecológico causado por uma indústria de acumuladores localizada no município de Bauru/São Paulo. Estes estudos buscaram não só elucidar aspectos referentes ao comprometimento da saúde destas crianças, mas também, questões de ordem ambiental e social que um acidente ecológico de tamanha proporção é capaz de acarretar.

Consenso na literatura internacional, a sintomatologia ocasionada pela exposição ao chumbo pode ser caracterizada pela ocorrência de déficits na atenção e vigília, prejuízos cognitivos, prejuízos na função psicomotora, memória de curto prazo, habilidades visoespaciais e disfunção de linguagem, apatia, dores de cabeça, convulsões, diminuição do QI, perda de audição, comportamento agressivo, retardamento mental, dores abdominais e nas articulações, nefropatia, anemia e até, eventualmente, morte em crianças com dosagem de chumbo acima de 10 µg/dL no sangue (5,11-16). Dados recentes indicaram distúrbios de cognição, atenção e comportamento em crianças que apresentam concentrações de chumbo no sangue em torno de 3 a 5 µg/dL (17,18).

No que se refere ao sistema nervoso, considerado um dos mais vulneráveis a ação tóxica do chumbo, os estudos têm apontado que tanto a porção periférica quanto a porção central deste sistema podem ser afetadas, contudo, em crianças, haveria uma maior sensibilidade para alterações do sistema nervoso central (19,20).

Com relação à função auditiva, não existe um consenso na literatura sobre a influência do chumbo no sistema auditivo e qual porção, periférica e/ou central, estaria alterada (4, 8, 21-23).

Assim, um dos exames que vem sendo utilizado para avaliar o processamento auditivo e a interação com o chumbo é o Potencial Evocado Auditivo Cognitivo P3 que pode ser definido como um procedimento neurofisiológico que tem a capacidade de medir os processos cerebrais que são fundamentais para o funcionamento cognitivo, mas que não são possíveis de serem observados diretamente por meio do comportamento (7). É um potencial que surge como resposta da atenção

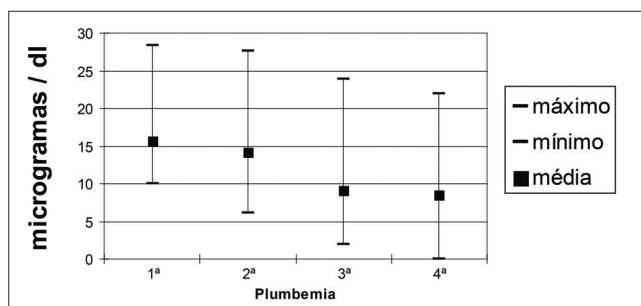


Figura 1. Média e desvio padrão da Plumbemia referente às quatro coletas de sangue realizadas nas crianças durante o período de 2002 a 2004.

do indivíduo frente a um estímulo alvo dentro de uma série de estimulações ocasionalmente diferentes. Registros intracranianos ou eletromagnéticos de superfície sugerem que a geração deste potencial esteja relacionada a múltiplos locais corticais, como o córtex frontal, o córtex centro parietal e o córtex auditivo, envolvendo assim, funções de ordem cognitiva e auditiva (24).

Pesquisas com indivíduos expostos ao chumbo e grupo controle que utilizaram o potencial cognitivo P3 como um instrumento de avaliação, apresentaram achados que vão desde atraso na latência (25,26), diminuição da amplitude do componente P3 (7) até ausência de associação entre o P300 e a concentração de chumbo no sangue (22).

Neste sentido, o objetivo deste estudo é analisar a correlação do Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência N2 e cognitivo P3 com o nível de intoxicação por chumbo em crianças brasileiras.

MÉTODOS

Este estudo apresentou caráter transversal, aprovado pelo Comitê de Ética da instituição, processo número 27/2005. Todos os responsáveis legais das crianças integrantes do estudo receberam orientação, assinando um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, após leitura de carta de informação ao paciente.

Seleção da casuística

Foram selecionadas crianças na faixa etária de 7 a 14 anos, com histórico de Plumbemia, cuja concentração de chumbo no sangue apresentasse valores acima de 10 mg/dL na primeira coleta de sangue. A análise da Plumbemia, de responsabilidade da Secretaria Municipal de Saúde da cidade de Bauru, no estado de São Paulo,

Brasil, foi realizada em quatro etapas, no período de dois anos. Os valores da concentração de chumbo encontrados no sangue das crianças selecionadas são apresentados na Figura 1.

As avaliações audiológica e eletrofisiológica foram realizadas entre a 3ª e 4ª coletas de sangue, na qual a média de Plumbemia foi inferior a 10 g/dL. Contudo, para análise, foi considerado o valor de Plumbemia individual no momento da realização das avaliações.

Casuística

Participaram deste estudo, 20 crianças que apresentavam baixo nível de intoxicação por chumbo, sendo 13 do gênero masculino e sete do gênero feminino.

Avaliação Audiológica Básica

Inicialmente foi realizada anamnese a fim de obter informações acerca de fatores de risco para deficiência auditiva ou alterações mentais que pudessem interferir nos resultados. Crianças que apresentaram estas características foram excluídas. Para a avaliação audiológica convencional, que consistiu de Audiometria Tonal Liminar, Limiar de Reconhecimento de Fala e Timpanometria, foram utilizados os equipamentos audiômetro Madsen, modelo Midmate 622 com fones TDH-39, calibrados no padrão ANSI-69 e o imitanciómetro Interacoustic, modelo AZ7. Foi considerada ausência de perda auditiva, limiares auditivos menores ou iguais a 20 dBNA (27) na faixa de frequência de 0,5 a 4 kHz e timpanometria com curva tipo A (28).

Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência N2 e cognitivo P3

A pesquisa do Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência N2 e cognitivo P3 foi realizada com o equipamento *Biologic's Evoked Potential System* (EP) em sala silenciosa, com o uso de fones de inserção 3A. Foram utilizados eletrodos descartáveis para Eletroencefalografia, modelo AG/AGCL, com impedância individual menor que 5KW e impedância inter-eletrodos menor que 2KW. Os eletrodos ativos foram colocados em Cz e Fz e conectados na entrada 1 dos canais 1 e 2, respectivamente, do pré-amplificador. O eletrodo de referência foi posicionado na mastóide direita, na entrada 2 do canal 1 interligado ao canal 2 pelo *jumper*, do pré-amplificador e o eletrodo terra foi colocado na posição Fpz. Os eletrodos foram posicionados de acordo International System 10-20 (SI 10-20). O exame foi realizado com a criança deitada confortavelmente e de olhos fechados (eliminação do artefato causado pela movimentação ocular).

Tabela 1. Análise descritiva dos valores de latência (ms) dos potenciais N2 e P3 e amplitude (mV) do P3.

Variável	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
N2-latência	223,33	217,29	38,12	185,54	359,39
P3-latência	331,46	327,12	43,00	275,07	433,30
P3-amplitude	6,27	5,74	3,63	1,77	13,85

* $p \leq 0,05$: estatisticamente significante

O estímulo utilizado foi do tipo *tone burst* raro na frequência de 2000 Hz, com apresentação não frequente (*oddball paradigm*), de forma imprevisível e aleatória, na probabilidade de 20% da apresentação de outro estímulo *tone burst* frequente na frequência de 1000 Hz, apresentado na probabilidade de 80%, com intensidade moderada de 80 dBNA e taxa de apresentação de 1 estímulo por segundo, com filtro passa-banda de 1 a 125 Hz. O registro inicial recebeu um filtro digital passa-baixo com frequência de corte de 25 Hz. Foi solicitado que a criança identificasse o estímulo raro, por meio de um sinal com a mão.

Parâmetros de avaliação

Foram analisadas a latência absoluta (ms) dos potenciais N2 e P3 e amplitude (mV) do P3, registrados em Cz. A presença dos potenciais N2 e P3 foi considerada quando houve registro simultâneo em Fz e Cz, conforme proposto em estudo anterior (30).

Os resultados obtidos em Cz foram submetidos à análise estatística descritiva (média, mediana, desvio padrão, valor mínimo e valor máximo) e o coeficiente de correlação de *Pearson*, para verificar a correlação entre o nível de Plumbemia e os valores de latência dos potenciais N2 e P3 e amplitude do P3. O nível de significância utilizado foi de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Na avaliação audiológica convencional todas as crianças apresentaram limiares auditivos menores que 20 dBNA para todas as frequências testadas, com timpanometria demonstrando funcionalidade normal do sistema tímpano-ossicular.

A Tabela 1 apresenta a análise estatística descritiva dos valores de latência dos potenciais N2 e P3 e amplitude do P3 obtidos nas crianças avaliadas.

O resultado do coeficiente de correlação de *Pearson* para os valores da Plumbemia encontrada no sangue de todas as crianças avaliadas e a latência dos potenciais N2 e P3 e amplitude do P3 está apresentado na Tabela 2.

Tabela 2. Valores do coeficiente de correlação de *Pearson* ao comparar a Plumbemia média e as variáveis do Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência.

	Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência			
	Plumbemia média	N2	P3	P3amp
<i>r</i>		0,4854	0,0574	-0,2066
<i>p</i>		0,030*	0,821	0,411

* $p \leq 0,05$: estatisticamente significante

DISCUSSÃO

O presente estudo foi realizado com crianças com histórico de exposição ao chumbo, ou seja, com valor de Plumbemia inicial maior que 10 g/dL, limite máximo da concentração de chumbo no sangue para ser considerado aceitável (2). O acompanhamento da Plumbemia das 20 crianças pesquisadas permitiu observar que houve redução na concentração média de chumbo no sangue considerando as quatro análises realizadas, sendo que na 1ª e 2ª coletas a Plumbemia média esteve próxima de 15 mg/dL, e na 3ª e 4ª coletas apresentou-se inferior a 10 mg/dL (Figura 1). Este resultado foi obtido com base no estabelecimento e execução de ações que visaram à diminuição da exposição ao chumbo da população residente na área contaminada, por meio da recuperação total das áreas internas e externas à empresa, no que se refere ao solo, águas superficiais, subterrâneas e vegetações.

O chumbo, por sua natureza tóxica, é capaz de danificar qualquer atividade biológica, promovendo desde alterações em níveis clínicos até alterações bioquímicas, haja vista sua capacidade de alcançar e se acumular em quase todos os órgãos do corpo humano, especialmente no sistema nervoso central, que, em longo prazo, apresenta os efeitos mais deletérios (31).

Alguns mecanismos são propostos para explicar esta ação neurotóxica do chumbo, como alterações biofísicas de membrana celular, alterações na sinalização celular e perda de neurotransmissores, assim como, estresse oxidativo, no qual o acúmulo dos radicais livres pode resultar em disfunções e morte celular, principalmente para as células neuronais que são altamente sensíveis a esses radicais

livres (32). Assim, acredita-se que o chumbo afete diferentes processos biologicamente significativos, como o metabolismo energético, apoptose, maturação proteica e regulação genética.

As alterações moleculares descritas anteriormente são capazes de interferir em habilidades importantes para o desenvolvimento neurológico e psiquiátrico. Os danos cerebrais causados pelo chumbo ocorrem preferencialmente no córtex pré-frontal, cerebelo e hipocampo, sendo estas regiões responsáveis pelas funções cognitivas, execução de padrões motores e memória, respectivamente (33).

No que se refere ao sistema auditivo, percebe-se, ao analisar a literatura da área, que não há um consenso quanto à concentração de chumbo em sangue realmente nocivo para este sistema. Alguns estudos demonstraram que a exposição ao chumbo, mesmo em baixas concentração, prejudica a audição (34,35) e a condução nervosa no sistema auditivo (35). Em contrapartida, outras pesquisas (7,26) apontaram que concentrações de chumbo em sangue entre 30-40 mg /dL são necessários para afetar a latência do potencial cognitivo P3.

No presente estudo, as crianças avaliadas não apresentaram perda auditiva, contudo importante achado foi obtido com relação à habilidade auditiva de atenção, necessária para o processamento acústico do sinal.

O potencial cognitivo P3 foi registrado em 19 crianças (95%). Em consonância com os estudos relatados anteriormente, na análise de correlação entre a latência e amplitude do potencial cognitivo P3 e a concentração média de chumbo, não foi constatada correlação significativa (Tabela 2), provavelmente justificado pelo fato, de em nenhum momento, as crianças ter apresentado concentração de chumbo maior que 30 mg /dL (Figura 1).

No entanto, houve correlação significativa entre a latência do potencial auditivo N2 e a média da Plumbemia encontrada, demonstrando que as crianças com alta concentração de chumbo no sangue apresentaram o maior valor de latência do potencial N2 (Tabela 2). Por ser o potencial N2 endógeno e altamente relacionado à atenção⁽³⁶⁾, este achado sugere que as crianças contaminadas pelo chumbo podem apresentar déficit de atenção, como descrito em estudo anterior (12).

Desse modo, por ser a atenção um processo multimodal, essencial para o processamento da informação selecionada e, conseqüentemente, para a aprendizagem, destaca-se a importância de se realizar em crianças com baixa exposição ao chumbo, a avaliação comportamental das habilidades auditivas, especialmente a atenção auditiva, a fim de identificar possíveis alterações, e deste modo,

propor a intervenção adequada, evitando atrasos no desenvolvimento global e acadêmico da criança.

CONCLUSÃO

Nas crianças brasileiras com intoxicação por chumbo, constatou-se correlação significativa da Plumbemia média e a latência do Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência N2, não sendo observado o mesmo para a latência e amplitude do potencial cognitivo P3.

AGRADECIMENTOS

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, processo número 05/50163-7 pelo auxílio concedido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Olympio KPK, Oliveira PV, Naozuka J, Cardoso MRA, Gunther WMR, Bechara EJH. Surface dental enamel lead levels and antisocial behavior in Brazilian adolescents. *The Toxicologist (Supplement to Toxicological Sciences)*. 2009;108(1):76-77.
2. CDC. Preventing lead poisoning in young children. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1991.
3. CDC. CDC response to Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention recommendations in "Low level lead exposure harms children: a renewed call for primary prevention." Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2012.
4. Counter SA, Vahter M, Laurell G, Buchanan LH, Ortega F, Skerfving S. High lead exposure and auditory sensory-neural function in andean children. *Environ Health Perspect*. 1997;105(5):522-526.
5. Mostafa GA, El-Shahawi HH, Mokhtar A. Blood lead levels in Egyptian children from high and low lead-polluted areas: impact on cognitive function. *Acta Neurol Scand*. 2009;120:30-37.
6. Coria C, Cabello A, Tassara E, López E, Rosales H, Pérez M, et al. Efectos clínicos a largo plazo en niños intoxicados con plomo en una región del sur de Chile. *Rev. Méd. Chile*. 2009;137:1037-44.
7. Boucher O, Muckle G, Saint-Amour D, Dewailly E, Ayotte P, Jacobson SW et al. The relation of lead neurotoxicity to the event-related potential P3b component in Inuit children from arctic Québec. *NeuroToxicology*. 2009;30:1070-77.
8. Alvarenga KF. 2005. Avaliação do sistema auditivo periférico e central em crianças com histórico de contaminação por chumbo [Livro-Docência]. Bauru: Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo; 2005.
9. Tomita NE, Padula NAMR. Intoxicação por chumbo em crianças e o discurso da imprensa. *Cienc Saúde Coletiva*. 2005;10(Supl):111-9.
10. Padula NAMR, Abreu MH, Miyazaki LCY, Tomita NE. Intoxicação por chumbo e saúde infantil: ações intersetoriais para o enfrentamento da questão. *Cad Saúde Pública*. 2006;22(1):163-71.
11. Canfield RL, Henderson CR, Cory-Slechta DA. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microgram per deciliter. *New Engl J Med*. 2003;348,1517-26.
12. Bellinger D. Very low lead exposures and children's neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20:172-77.

13. Min MO, Singer LT, Kirchner HL, Minnes S, Short E, Hussain Z. et al. Cognitive development and low-level lead exposure in poly-drug exposed children. *Neurotoxicology and Teratology*. 2009;31:225-231.
14. Abelsohn AR, Sanborn M. Lead and children: clinical management for family physicians. *Can Fam Physician*. 2010;56(6):531-5.
15. Eubig PA, Aguiar A, Schantz SL. Lead and PCBS as risk factors for attention deficit/hyperactivity disorder. *Environ Health Perspect*. 2010;118(12):1654-67.
16. Boucher O, Jacobson SW, Plusquellec P, DeWailly E, Ayotte P, Forget-Dubois N, Jacobson JL, Muckle G. Prenatal methylmercury, postnatal lead exposure, and evidence of attention deficit/hyperactivity disorder among inuit children in Arctic Québec. *Environ Health Perspect*. 2012 oct; 120(10):1456-61.
17. Chiodo LM, Jacobson SW, Jacobson JL. Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicol*. 2004;26:359-71.
18. Chiodo LM, Covington C, Sokol RJ, Hannigan JH, Jannise J, Ager J, et al. Blood lead levels and specific attention effects in young children. *Neurotoxicol. Teratol*. 2007;29:538-46.
19. World Health Organization. International Programme on Chemical Safety. *Environmental Health Criteria 165: Inorganic Lead*. Finland: Vammala, 1995.
20. Toscano CD, Guilarte TR. Lead neurotoxicity: from exposure to molecular effects. *Brain Res Rev*. 2005;49:529-554.
21. Discalzi GL, Capellaro F, Bottalo L, Fabbro D, Mocellini A. Auditory brain-stem evoked-potentials (BAEPS) in lead-exposed workers. *Neurotoxicol*. 1992;13(1):207-9.
22. Monteiro LP, Faria FV, Ferreira MV, Alvarenga KF, Martins CH, Costa OA, et al. Efeitos da exposição ao chumbo e ao ruído sob o sistema auditivo periférico e central; estudo eletrofisiológico. In: 18º. Encontro Internacional de Audiologia, 2003, Curitiba. 18º. Encontro Internacional de Audiologia, 2003.
23. Alvarenga KF, Jacob LCB, Martins CHF, Costa Filho OA, Coube CZV, Marques JM. Emissões otoacústicas - produto de distorção em indivíduos expostos ao chumbo e ao ruído. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2003;69(5):681-689.
24. Musiek FE, Lee WW. Potenciais auditivos de média e longa latência. In: Musiek FE, Rintelmann WF, editores. *Perspectivas atuais em avaliação auditiva*. Barueri: Manole, 2001. p. 239-67.
25. Araki S, Murata K, Yokoyama K, Uchida E. Auditory event-related potential (P300) in relation to peripheral nerve conduction in workers exposed to lead, zinc, and copper: effects of lead on cognitive function and central nervous system. *Am. J. Ind. Med*. 1992;21:539-47.
26. Hirata M, Kosaka H, Yoshida T. A Study on the effect of lead on event-related potentials among lead-exposed workers. *Industrial Health*. 2004;42:431-4.
27. World Health Organization. Prevention of blindness and deafness: Grades of hearing impairment. Disponível em: http://http://www.who.int/pbcl/deafness/hearing_impairment_grades/en/ Acessado em: 15/10/2012.
28. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1970;92(4):311-324.
29. Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958;10:371-375.
30. Duarte JL, Alvarenga KF, Banhara MR, Melo ADP, Sás RM, Costa Filho AO. Potencial evocado auditivo de longa latência-P300 em indivíduos normais: valor do registro simultâneo em Fz e Cz. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75(2):231-6.
31. Verstraeten N, Braeken K, Debkumari B, Fauvart M, Fransaer J, Vermant J, Michiels J. Living on a surface: swarming and biofilm formation. *Trends in Microbiology*. 2008;16:496-506.
32. Adhikari A, Penatti CA, Resende RR, Ulrich H, Britto LR, Bechara EJH. 5-Aminolevulinate and 4,5-dioxovalerate ions decrease GABA(A) receptor density in neuronal cells, synaptosomes and rat brain. *Brain Res*, 2006;1093:95-104.
33. Repko JD, Corum CR. Critical review and evaluation of the neurological and behavioral sequelae of inorganic lead absorption. *CRC Crit Ver Toxicol*. 1979;6:135-87.
34. Forst LS, Freels S, Persky V. Occupational lead exposure and hearing loss. *J Occup Environm Med*. 1997;39(7):658-660.
35. Gomes H, Molholm S, Christodoulou C, Ritter H, Cowan N. The development of auditory attention in children. *Front Biosc*. 2000;1(5):108-20.
36. McPherson DL, Ballachanda B. Middle and Long Latency Auditory Evoked Potentials. In: Roeser RJ, Valente M & Hosford-Dunn H (org). *Audiology Diagnosis*. New York: Ed Thieme, 2000. p. 471-501.