

ESTUDO DAS MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS EM 93 DOENTES COM INTOXICAÇÃO EXÓGENA POR SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS NÃO MEDICAMENTOSAS

*S. AGAPEJEV **

*I. VASSILIEV ***

*M. M. F. LIMA ****

A exposição prolongada a agentes químicos tóxicos utilizados como produtos domésticos, agrícolas e industriais tem sido descrita como causadora de quadros neurológicos 4,5,10,12,18,19,21,23,26,27, dependendo do tipo de absorção, tempo de exposição, forma de intoxicação 20,21 e da sensibilidade individual 24,28. A existência da parede protetora do endotélio capilar, formada pelos astrócitos envolvendo a microcirculação, e a baixa concentração proteica existente no líquido cefalorraqueano (LCR) constituem os principais fatores que impedem a entrada de muitas substâncias tóxicas em condições apreciáveis no cérebro. Além disso, a efetividade da barreira hêmato-encefálica (BHE) é variável de uma área para outra, sendo mais permeável ou pelo menos com maior fluxo sanguíneo, no córtex cerebral, no núcleo lateral do hipotálamo, na área postrema, na pineal e no lobo posterior da hipófise 13,22,25. Consequentemente, apenas aqueles tóxicos que não necessitam de ligação proteica e os lipossolúveis dependentes do coeficiente de partição lipíde/água têm acesso fácil ao encéfalo. A circulação do LCR, as vilosidades aracnóideas, a BHE e os transportes ativos existentes são as vias de eliminação desses produtos do sistema nervoso central (SNC).

Os metais pesados (MP) geralmente atuam como competidores dos oligoelementos, são hidrossolúveis e agem como substâncias protoplasmáticas produzindo lesão celular. São encontrados, principalmente o arsênico: como contaminantes de alguns inseticidas, predominantemente os organoclorados; como integrantes de tintas, colas, solventes; como poluentes de água, de alguns alimentos (por exemplo o açúcar), do ar e de cigarros 30. Levam a lesão reversível do sistema nervoso periférico (SNP), com regressão lenta, que pode durar meses ou anos. Os organoclorados (OC) são altamente lipossolúveis, atingindo o SNC com grande frequência, principalmente o cerebelo. São integralmente absorvidos e formam resíduos que permanecem acumulados no tecido gorduroso corpóreo por mais de 30 anos; possuem também ação espoliativa de cálcio e neurotropismo sobre as células de Schwann, principalmente das fibras não mielinizadas 21. A exposição prolongada aos OC pode também resultar em

Universidade Estadual Paulista, Campus de Botucatu: * Departamento de Neurologia e Psiquiatria, Faculdade de Medicina (FMB); ** Departamento de Farmacologia, Instituto Básico de Biologia Médica e Agrícola (IBMA); *** Acadêmica, FMB.

efeitos oncogênicos, mutagênicos e teratogênicos, que surgem até muitos anos após ter existido a exposição crônica¹⁶. As substâncias organofosforadas (OF) caracterizam-se pelo alto grau de toxicidade e pela ação predominantemente parasimpatomimética, bloqueando a acetilcolinesterase e outras esterases — segundo Amitai e col., citados por Alonso e col.³ — inclusive as do sistema nervoso^{14,15}. Existem evidências que sugerem ser a esterase neurotóxica o primeiro local de ação dos ésteres OF neurotóxicos⁸. Estes ésteres fosforilam as proteínas cerebrais desenvolvendo lesão tissular que se inicia quando mais de 70% dessas proteínas estejam fosforiladas, diminuindo bastante os locais de ligação. Aldridge & Barnes^{1,2} mostram que não há correlação entre a proteína inibidora dos OF e esterases neurotóxicas (proteínas cerebrais fosforiladas = proteínas neurotóxicas). Duffy e col.⁷ consideram que os possíveis efeitos farmacológicos dos OF sobre o SNC sejam: o aumento de acetilcolina que, pela diminuição da colinesterase tissular, levaria a alterações crônicas na morfologia sináptica e organização bioquímica; as elevadas concentrações de acetilcolina durante o tempo de exposição produziram mudanças nos receptores pós-sinápticos do SNC, tornando-os mais sensíveis à acetilcolina endógena; a exposição a ésteres OF leva a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, produzindo hipóxia. Provavelmente, estes são também os mecanismos responsáveis pelos quadros de hipersensibilização que ocorrem nas intoxicações pelos OF. Os carbamatos (Cb), embora não sejam altamente perigosos como agentes neurotóxicos, podem provocar alterações neurológicas e comportamentais sem que haja suspeita clínica de intoxicação. A sua toxicidade deve-se a inibição das colinesterases do sistema nervoso, eritrócitos e plasma que, por sua vez, inibiram outras esterases tissulares. A natureza dessas esterases tissulares permanece ainda obscura. Há, portanto, semelhança entre os mecanismos de ação dos OF e dos Cb⁹. Os herbicidas (Hb) determinam lesão celular com precipitação de proteínas, produzindo frequentes quadros de hipersensibilização^{9,17}. Os efeitos agudos são semelhantes aos provocados pelo álcool, atuando como depressores do SNC em doses altas, produzindo lesão parcial da BHE por comprometimento capilar e levando a acúmulo do produto no SNC³¹. São poucos os estudos a respeito de herbicidas e por isso ainda permanecem pouco esclarecidos os seus mecanismos de ação no SNP e no SNC. Assim como o álcool, os Hb têm comportamento variável, afetando tanto o SNC como o SNP, dependendo da grande diferença de susceptibilidade individual ao envenenamento²⁴. São encontrados como contaminantes do solo, água e ar. Embora a BHE seja o local menos permeável do organismo aos tóxicos, estes a atravessam em quantidades razoáveis devido à variabilidade na necessidade de aporte nutritivo entre as diversas áreas cerebrais e à lipossolubilidade que favorece sua livre passagem para o SNC. O processo de eliminação faz-se pela diurese, bile, respiração, fezes e/ou vômitos, saliva, sudorese e circulação do LCR. Consequentemente, as intoxicações crônicas podem produzir quadros clínicos bastante variados, tanto pelo comprometimento sistêmico como pela lesão do sistema nervoso, levando a dificuldade diagnóstica da etiologia tóxica, fundamentalmente quando não se valoriza a procedência e a profissão do doente, nem o avanço livre e desenfreado da tecnologia química industrial.

Este trabalho tenta mostrar a importância dos produtos tóxicos, principalmente os inseticidas agrotóxicos, na gênese de patologias do sistema nervoso, enfatizando as do SNC.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

No período de agosto de 1981 a maio de 1984 foram realizados exames toxicológicos em 132 doentes provenientes de Ambulatórios e Enfermarias do Hospital das Clínicas da FMB, sendo selecionados 93 que apresentavam sinais e/ou sintomas sugestivos de comprometimento do sistema nervoso. Destes, em 12 a pesquisa foi feita em amostras de sangue, urina e LCR; em 30 no sangue e LCR; em 51, apenas no sangue. Todos os pacientes apresentavam antecedentes de contato e/ou ingestão de substância tóxica em alguma etapa de sua vida, procediam de locais potencialmente tóxicos ou apresentavam quadros clínicos sugestivos de intoxicação exógena aguda ou crônica, ou apresentavam patologias sem etiologia definida.

A pesquisa de substâncias tóxicas foi realizada no Departamento de Farmacologia do IBBMA, utilizando-se: método semi-quantitativo de cromatografia em camada delgada de sílica-gel para a pesquisa de inseticidas organoclorados, organofosforados, organoclorofosforados (OCF), carbamatos e herbicidas; cromatografia em papel de filtro, para metais pesados; método analítico quantitativo específico para os fenóis (F). Simultaneamente foram realizadas comparações com padrões de concentração conhecida. Em dois pacientes não se conseguiu precisar os grupos constituintes dos adubos (A) pelas técnicas de extração de inseticidas utilizadas ou a identificação com os padrões conhecidos.

RESULTADOS

Dos 132 doentes estudados, aproximadamente 70% apresentavam diagnóstico síndrome neurológico e em 30% não se detectou qualquer sinal ou sintoma de afecção do sistema nervoso (Tabela 1), observando-se nestes um predomínio de manifestações

Órgão ou Sistema	Número de Pacientes
Sistema nervoso central (SNC)	59 (44,8%)
Sistema nervoso periférico (SNP)	34 (25,7%)
Trato gastro-intestinal	12 (9 %)
Sistema hematológico	5 (4 %)
Pele	4 (3 %)
Trato urinário	2 (1,5%)
Sistema cárdio-respiratório	2 (1,5%)
Mal definidas *	14 (10,5%)
Total	132 (100 %)

Tabela 1 — Distribuição dos 132 doentes segundo a forma de manifestação clínica em relação ao órgão ou sistema comprometido; (*) inclui: mal-estar, vertigem, náuseas, dores no corpo, ansiedade, irritabilidade.

gastro-intestinais, hematológicas e dermatológicas. Dos 93 pacientes neurológicos (Tabela 2), cerca de 37% apresentavam manifestações de afecção do SNP e 63% do SNC. Destes, aproximadamente 23% apresentavam epilepsia; 11%, síndrome de hipertensão intracraniana e quadro clínico de comprometimento central do sistema piramidal manifesto por paresia e/ou hiperreflexia; 6% tinham sinais de disfunção cortical predominantemente do lobo frontal; 5% mostravam síndrome cerebelar; 4%, síndrome meníngea por sangramento espontâneo e, os 3% restantes, síndrome pseudobulbar, síndrome vestibular e síndrome do cordão posterior. Óbitos ocorreram em 8 dos 93 doentes (8,6%): por ingestão acidental em um (criança de 6 anos de idade, ingestão de raticida doméstico), por tentativa de suicídio em dois (adultos, lavadores, ingestão de formicida e Aldrin). Os outros 5 pacientes referiam contacto com agrotóxicos e em dois deles desenvolveu-se quadro de hipersensibilização manifestado em um por encefalite necrotizante multifocal e no outro por granulomatose alérgica, ou síndrome de Churg-Strauss; nos demais, as patologias observadas foram: intoxicação por herbicidas, carcinomatose de sistema nervoso e edema cerebral (Tabela 3). Os grupos tóxicos isolados que predominaram, com suas manifestações patológicas (Tabela 5) em ordem decrescente de frequência, foram: MP, 30% (neurite periférica, epilepsia, radiculoneurite, comprometimento do sistema piramidal, síndrome de hipertensão intracraniana e síndrome cortical frontal); OC, 11,8% (neurite periférica, síndrome de hipertensão intracraniana e epilepsia, síndrome cortical, síndrome pseudobulbar, radiculite); OF, 8,6% (epilepsia e síndromes cortical, cerebelar, meníngea e neurite periférica); Hb, 2,1% (epilepsia e síndrome de hipertensão intracraniana). Em 17% não se detectou qualquer das substâncias tóxicas pesquisadas (Tabela 4), apesar da forte referência de contato progressivo com agrotóxicos e, muitas vezes, quadros de intoxicação aguda anteriormente à instalação das queixas que motivaram a primeira consulta. O sistema nervoso foi mais comprometido que os demais órgãos (Tabela 6), ocorrendo prevalência de afecção, do SNC em relação ao SNP, pelos OF e Hb em associação com outras substâncias ou isoladamente.

Forma de Manifestação	Número de Pacientes
Epilepsia	21 (22,6%)
Hipertensão intracraniana	10 (10,7%)
Síndrome piramidal	10 (10,7%)
Disfunção cortical	6 (6,4%)
Síndrome cerebelar	5 (5,4%)
Hemorragia meníngea espontânea	4 (4,3%)
Síndrome cordonal posterior	1 (1,1%)
Paralisia pseudobulbar	1 (1,1%)
Síndrome vestibular	1 (1,1%)
Neuropatia periférica	25 (26,8%)
Radiculoneurite	6 (6,5%)
Radiculite	3 (3,2%)
Total	93 (100%)

Tabela 2 — Distribuição de 93 pacientes com comprometimento do sistema nervoso segundo a forma de manifestação no SNC ou SNP.

Nome	Profissão	Idade (anos)	Sexo	Quadro clínico	Autópsia e causa mortis	Pesquisa toxicológica
R. C.	menor	6	F	Hipertensão intracraniana grave, convulsões e coma.	Intoxicação por arsênico. Autópsia não realizada.	As
V. F.	lavrador	13	M	Hemiparesia, melhora e alta hospitalar. Nova internação após 24h com hipertensão intracraniana grave e coma.	Panencefalite esclerosante sub-aguda.	OC+Hb+OF+Cb
P. L. M.	lavrador	18	M	Manifestações tóxico-infecciosas e coma.	Intoxicação por herbicidas.	Hb
P. M.	lavrador	40	M	Polineuropatia periférica, angéite necrotizante e coma.	Granulomatose alérgica (Síndrome de Churg-Strauss).	OF
J. T.	lavrador	51	M	Ingestão de Aldrin. Estado de mal epilético e coma.	Complicações sistêmicas. Autópsia não realizada.	OC + As
E. S. C.	lavrador	49	M	Ingestão de formicida e Aldrin. Coma.	Complicações sistêmicas. Autópsia não realizada.	negativa
A. G. A.	lavrador	57	F	Tetraparesia e atrofia óptica. Coma após alguns dias.	Carcinomatose do sistema nervoso e adenocarcinoma brônquico.	OC + A
O. A. F.	lavrador	25	M	Coma de etiologia não definida.	Edema cerebral. Autópsia não foi realizada.	As

Tabela 3 — Características gerais de 8 pacientes com intoxicação exógena por agrotóxicos que faleceram.

Pesquisa toxicológica	SNC	SNP	Outros *	Total
negativa	11	5	7	23 (17%)
positiva	48	29	32	109 (83%)
Total	59	34	39	132 (100%)

Tabela 4 — Distribuição dos resultados da pesquisa toxicológica, segundo a detecção (positiva) ou não (negativa) de substâncias tóxicas nas manifestações de SNC, SNP e outros órgãos; (*) inclui: sintomas mal definidos, sistema cárdio-respiratório, trato gústro-intestinal, trato urinário, sistema hematológico e pele.

Quadro clínico	Pesquisa toxicológica	Número de pacientes
Epilepsia (n=21)	MP	7 (7,4%)
	OF	4 (4,2%)
	OC	1 (1,1%)
	Hb	1 (1,1%)
	OC + MP	2 (2,1%)
	OC + OF	1 (1,1%)
	OC + Hb	1 (1,1%)
	OC + OF + A	1 (1,1%)
	OC + OF + Hb	1 (1,1%)
	negativa	2 (2,1%)
Hipertensão intracraniana (n=10)	MP	2 (2,1%)
	OC	2 (2,1%)
	Hb	1 (1,1%)
	OC + OF	1 (1,1%)
	OC + OCF	1 (1,1%)
	OC + OF + Cb + Hb	1 (1,1%)
	negativa	2 (2,1%)
Síndrome piramidal (n=10)	MP	3 (3,2%)
	OC + MP	1 (1,1%)
	OC + OF	1 (1,1%)
	OC + A	1 (1,1%)
	OC + OF + MP	1 (1,1%)
	negativa	3 (3,2%)

— Continua —

Tabela 5 — Distribuição dos 93 pacientes com quadro clínico neurológico segundo o tipo de manifestação e a pesquisa toxicológica encontrada; n, número de pacientes.

Quadro clínico	Pesquisa toxicológica	Número de pacientes
Disfunção cortical principalmente lobofrontal (n=6)	MP	1 (1,1%)
	OC	1 (1,1%)
	OF	1 (1,1%)
	OC + MP	1 (1,1%)
	OC + OF + Cb	1 (1,1%)
	negativa	1 (1,1%)
Síndrome cerebelar (n=5)	OF	1 (1,1%)
	OC + MP	1 (1,1%)
	OC + OCF	1 (1,1%)
	negativa	2 (2,1%)
Hemorragia meníngea espontânea (n=4)	OF	1 (1,1%)
	OC + MP	1 (1,1%)
	OC + OF	1 (1,1%)
	Cb + MP	1 (1,1%)
	negativa	0
Síndrome cordonal posterior (n=1)	negativa	1 (1,1%)
Paralisia pseudobulbar (n=1)	OC	1 (1,1%)
Síndrome vestibular (n=1)	OC + MP	1 (1,1%)
Neuropatia periférica (n=25)	MP	11 (11,8%)
	OC	5 (5,3%)
	OF	1 (1,1%)
	OC + OF	2 (2,1%)
	OC + Cb	1 (1,1%)
	OCF + MP	1 (1,1%)
	negativa	4 (4,3%)
Radiculoneurite (n=6)	MP	4 (4,3%)
	OC + MP	2 (2,1%)
	negativa	0
Radiculite (n=3)	OC	1 (1,1%)
	OC + MP	1 (1,1%)
	negativa	1 (1,1%)
TOTAL		93 (100%)

Substâncias tóxicas	SNC	SNP	Outras	Total
MP	13	15	20	48 (44%)
OC	5	6	3	14 (12,8%)
OF	7	1	2	10 (9,2%)
Hb	2	0	0	2 (1,8%)
Fl	0	0	1	1 (0,9%)
OC + MP	7	3	1	11 (10,1%)
OC + OF	4	2	3	9 (8,2%)
OC + OCF	2	0	0	2 (1,8%)
OC + Hb	1	0	1	2 (1,8%)
OC + Cb	0	1	0	1 (0,9%)
OC + A	1	0	0	1 (0,9%)
MP + Cb	1	0	0	1 (0,9%)
MP + OCF	0	1	0	1 (0,8%)
OC + OF + MP	1	0	0	1 (0,9%)
OC + OF + A	1	0	0	1 (0,9%)
OC + OF + Cb	1	0	0	1 (0,9%)
OC + OF + Hb	1	0	0	1 (0,9%)
OC + OF + Cb + Hb	1	0	0	1 (0,9%)
OC + OF + Cb + OCF	0	0	1	1 (0,9%)
T O T A L	48	29	32	109 (100%)

Tabela 6 — Distribuição dos 109 pacientes com pesquisa toxicológica positiva segundo a substância detectada e a manifestação apresentada: MP, metal pesado (um ou mais, com predomínio de arsênico e chumbo); OC, organoclorado; OF, organofosforado; OCF, organoclorofosforado; Hb, herbicida; Cb, carbamato; Fl, fenol; A, adubo.

COMENTÁRIOS

O sistema nervoso é preferencialmente atingido que outros órgãos. Além disso, o SNC é mais frequentemente lesado que o SNP, apesar da proteção da BHE. O grande teor lipídico do tecido nervoso, a alta lipossolubilidade das substâncias tóxicas, muitas delas não necessitando de ligação com proteínas para se difundir, e as noções⁸ de que a primeira ação dos OF seria relacionada às esterases neurotóxicas, associadas a sensibilidade individual maior, justificam um dano e tropismo maior ao SNC. Embora a literatura^{4,11,21,27,29,32} tenha dado ênfase ao quadro neurológico periférico, isolado ou associado ao central, há poucos relatos referentes às sequelas e lesões no SNC, que costumam estar associadas a alterações psíquicas^{6,18} e possuem prognóstico pior que as do SNP¹⁹, coincidindo com nossas observações.

Verificamos que o SNC sofre mais a ação dos OF, isoladamente ou em combinação com os OC e/ou MP, que o SNP. Este é mais frequentemente danificado pelos MP e OC. Os Hb mostraram nítida preferência a nível de SNC, que nos parece ser a consequência de sua ação semelhante ao álcool, embora o número de doentes de nossa casuística seja pequeno e, provavelmente, com

susceptibilidade maior a este grupo químico. A ação dos MP sobre o SNP comprova os dados amplamente descritos na literatura. Dos três casos com manifestação de lesão do SNP por intoxicação crônica pelos OF, um apresentava síndrome de Churg-Strauss e os outros dois permaneceram com graves sequelas deficitárias nos membros atingidos.

Essa preferência das substâncias tóxicas pelo sistema nervoso é consequência, também, da grande sensibilidade neuronal a qualquer estímulo nocivo produzindo, lesões definitivas e irreversíveis, sem que haja qualquer coisa que possa minimizar ou impedir o processo desde que se instale. Essa lesão neuronal seria a consequência da ação proteolítica sobre a membrana celular, levando a indução da falência do neurônio. Esta, após certo tempo, leva a dano estrutural irreversível¹⁴, passando por fase de déficit nutricional celular e transformando a sobrevivência das células que exigiram maior demanda metabólica⁵. Nem mesmo a administração de tiamina durante o período latente previne o início das manifestações neurológicas (Fenton, citado por Aldridge e Barnes), embora possua ação terapêutica importante como coadjuvante na regeneração das fibras nervosas nas neurites periféricas tóxicas. Os corticóides não atuam diretamente sobre os mecanismos de toxicidade, mas sobre os efeitos inflamatórios e hipersensibilizantes dos produtos, além de agirem como estímulo para ingestão maior de alimentos — conforme Glee e Janzik, referidos por Johnson¹⁵ — melhorando, conseqüentemente, o aporte nutritivo proteico e energético. Consideramos os nossos dados alarmantes e tentamos mostrar a necessidade de maiores conhecimentos e pesquisas no campo das intoxicações crônicas por substâncias químicas não medicamentosas, principalmente quanto à elucidação dos mecanismos de ação de tais produtos no SNC e quanto a melhores perspectivas terapêuticas.

Em conclusão, é possível considerar que: 1) as manifestações neurológicas das intoxicações crônicas são mais frequentes que as alterações sistêmicas, caracterizando-se por grande variabilidade do quadro clínico; 2) há predomínio das manifestações por maior comprometimento do SNC; 3) a epilepsia, como sinal de lesão do SNC, é uma das manifestações mais comuns, e a neurite periférica, como a do SNP; 4) os herbicidas e os organofosforados parecem apresentar tropismo maior para o SNC; 5) a hipersensibilização parece ser um dos mecanismos de ação desses agentes químicos no SNC; 6) os organoclorados e metais pesados afetam tanto o SNC como o SNP, sem apresentar tropismo; 7) as intoxicações crônicas são tão graves, ou até mais que as agudas, pois produzem severas sequelas em pessoas na fase mais produtiva da vida; 8) as substâncias químicas não medicamentosas são agentes etiológicos que não devem ser relegados em neurologia.

RESUMO

Foram analisadas as manifestações neurológicas em 93 doentes com suspeita de intoxicação exógena. A detecção das substâncias tóxicas foi realizada no sangue, urina e líquido cefalorraqueano. Verificou-se nítido predomínio do comprometimento do sistema nervoso central em relação ao periférico e aparente tropismo de herbicidas e organofosforados para o sistema nervoso central, com-

parando-se o comportamento dos metais pesados e organoclorados. São analisados os prováveis mecanismos de ação dessas substâncias no sistema nervoso e são apresentados os sinais e/ou sintomas que foram observados.

SUMMARY

Neurologic manifestations in 93 patients with exogenous intoxication by non-medicamentous chemical substances.

Ninety-three patients with neurological manifestations and suspected exogenous intoxication were analysed. The detection of toxic substances was performed in the blood, urine and cerebrospinal fluid. There was clear predominance of the central nervous system impairment than the peripheric, and an apparent tropism of herbicides and organophosphates to the central nervous system compared with the peripheral nervous system, and considering the manifestations caused by carbamates and organochlorines. The authors analyse some probable action mechanism of these substances in the nervous system, and show the most frequently neurological signs and symptoms found.

REFERÊNCIAS

1. ALDRIDGE, W.N. & BARNES, J.M. — Neurotoxic and biochemical properties of some triaryl phosphates. *Biochem. Pharmacol.* 6:177, 1961.
2. ALDRIDGE, W.N. & BARNES, J.M. — Further observations on the neurotoxicity of organophosphorus compounds. *Biochem. Pharmacol.* 15:541, 1966.
3. ALONSO, J.L.; ATALLA, A.; CAVALIERE, M.J.; GAGIOTI, S.M. & LORENTI, M.A.A. — Polineuropatia por Parathion: estudo clínico, eletrofisiológico e histológico de um caso. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 41:292, 1983.
4. ALLEN, N.; MENDELL, J.R.; BILLMAIER, D.J.; FONTAIN, R.E. & O'NEILL, J. — Toxic polyneuropathy due to methyl n-butyl ketone: an industrial outbreak. *Arch. Neurol.* 32:209, 1975.
5. CAVANAGH, J.B. — Toxic substances and the nervous system. *Brit. med. Bull.* 25:268, 1969.
6. DILLE, J.R. & SMITH, P.W. — Central nervous system effects of chronic exposure to organophosphate insecticides. *Aerosp. Med.* 35:475, 1964.
7. DUFFY, F.H.; BURCHFIELD, J.L.; BARTELS, P.H.; GAON, M. & SIM, V.M. — Long-term effects of an organophosphate upon the human electroencephalogram. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 47:161, 1979.
8. ECOBICHON, D.J. — Organophosphorus ester insecticides. In D.J. Ecobichon & R.M. Joy: *Pesticides and Neurological Diseases.* CRC Press Florida, 1982.
9. ECOBICHON, D.J. — Carbamic acid ester pesticide. In D.J. Ecobichon & R.M. Joy: *Pesticides and Neurological Diseases.* Press Florida, 1982.
10. FORNAZZARI, L. WILKINSON, D.A.; KAPUR, B.M. & CARLEN, P.L. — Cerebellar, cortical and functional impairment in toluene abusers. *Acta neurol. scand.* 67:319, 1983.
11. GARLAND, T.O. & PATTERSON, M.W.H. — Six cases of acrylamide poisoning. *Brit. med. J.* 4:134, 1967.
12. HAYMAKER, W.; GINZLER, A.M. & FERGUSON, R.L. — The toxic effects of prolonged ingestion of DDT on dogs with special reference to lesions in the brain. *Amer. J. med. Sci.* 212:423, 1946.
13. HAWKINS, R.A. & BIBBUYCK, J.F. — Ketone bodies are selectively used by individual brain regions. *Science* 205:325, 1979.
14. JOHNSON, M.K. — Delayed neurotoxic action of some organophosphorus compounds. *Brit. med. Bull.* 25:231, 1969.

15. JOHNSON, M.K. — Irreversible phosphorylation of brain neurotoxic esterase. *Monogr. Neurol. Sci.* 9:99. Karger, Basel, 1980.
16. JOY, R.M. — Chlorinated hydrocarbon insecticide. In D.J. Ecobichon & R.M. Joy (eds.): *Pesticides and Neurological Diseases*. CRC Press Florida, 1982.
17. JUNG, H.D. & WOLF, F. — Contact eczemas due to forestry use of the herbicide SELEST 100. *Dtsch. Gesundheit.* 32:1464, 1977.
18. JUNTUNEN, J.; ANTTI-POIKA, M.; TOLA, S. & PARTANEN, T. — Clinical prognosis of patients with diagnosed chronic solvent intoxication. *Acta Neurol. scand.* 65:488, 1982.
19. JUNTUNEN, J.; HERNEBERO, S.; EISTOLA, P. & HUPIL, V. — Exposure to industrial solvents and brain atrophy. *Eur. Neurol.* 19:366, 1980.
20. KLAASSEN, C.D. — Absorption, distribution and excretion of toxicants. In J. Doull, C.D. Klaassen & M.O. Amdur (eds.): *Toxicology: The Basic Science of Poisons*. Ed. 2. MacMillan, New York, 1981.
21. MARTINEZ, A.J.; TAYLOR, J.R.; DYCK, P.J.; HOUFF, S.A. & ISAACS, E. — Chlordecone intoxication in man. *Neurology* 28:631, 1978.
22. MATA, M.; FINK, D.J. & GAINER, H. — Metabolic mapping of functional activity in the hypothalaphysical system of the rat. *Science* 205:723, 1979.
23. REPKO, J.D. & CORUM, C.R. — Avaliação e retrospectiva crítica das sequelas neurológicas e comportamentais em razão da absorção de chumbo inorgânico. *Rev. bras. Saúde ocupac.* 12:7, 1984.
24. ROSENBERG, J. — 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D): evaluation of human health hazards. Hazard Alert System, Epidemiological Studies Laboratory, Berkeley, 1980.
25. SHEA, P.A. & APRISON, M.H. — The distribution of acetyl — CoA in specific areas of the CNS of the rat as measured by a modification of a radio-enzymatic assay for acetylcholine and choline. *J. Neurochem.* 28:51, 1977.
26. SPENCER, P.S.; SCHAUMBURG, H.H.; RALEIGH, R.L. & TERHAAR, C.J. — Nervous system degeneration produced by the industrial solvent methyl n-butyl ketone. *Arch. Neurol.* 32:219, 1975.
27. TAYLOR, J.R.; SELHORST, J.B.; HOUFF, S.A. & MARTINEZ, A.J. — Chlordecone intoxication in man. *Neurology* 28:626, 1978.
28. VESSEL, E. — Why are toxic reactions to drugs so often undetected initially? *N. Engl. J. Med.* 308:1027, 1980.
29. WERNECK, L.C. & NOVAK, E.M. — Intoxicações por inseticidas: microdissecção de nervos e histoquímica de músculos em 10 casos. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 37:15, 1979.
30. W.H.O. Publication — Environmental Health-Criteria: 18. Arsenic. International Programme on Chemical Safety. W.H.O., Geneva, 1981.
31. W.H.O. Publication — Environmental Health-Criteria 29: 2,4 dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D). International Programme on Chemical Safety. W.H.O., Geneva, 1984.
32. ZADIKOFF, C.M. — Toxic encephalopathy associated with use of insect repllant. *J. Pediatrics* 95:140, 1979.