

## COMPLICAÇÕES DECORRENTES DA INTOXICAÇÃO POR ORGANOFOSFORADOS

Viviane Guinzani Barth<sup>1</sup>, Ana Carla Broetto Biazon<sup>2</sup>.

### RESUMO

Os pesticidas organofosforados (OF) são compostos muito eficazes na erradicação de pragas e no controle de endemias, no entanto, são agentes extremamente tóxicos responsáveis por inúmeros casos de intoxicações humanas relatados anualmente. A exposição a estes agentes anticolinesterásicos causa uma sintomatologia característica e o tratamento com atropina é eficaz na maioria dos casos. No entanto, complicações decorrentes da exposição inadequada aos OF podem ocasionar distúrbios neurotóxicos relevantes. Embora, poucos casos estão relatados na literatura, estudos no sentido de elucidar completamente os mecanismos pelos quais os agentes OF agem como compostos neurotóxicos, estão sendo realizados. A Doença de Parkinson e a Neuropatia Periférica são complicações decorrentes da exposição aos OF. Na Neuropatia Periférica, o comprometimento é preferencialmente motor, no entanto, irreversível em muitos casos, sendo que o diagnóstico precoce e o tratamento adequado da intoxicação podem evitar a instalação da doença. O presente estudo faz uma análise bibliográfica sobre as principais complicações associadas ao uso inadequado dos agentes organofosforados a fim de aumentar a compreensão sobre o aumento da incidência de tais neuropatias em todo o mundo.

**Palavras-chave:** *pesticidas; organofosforados; Doença de Parkinson; neuropatia tardia.*

### ORGANOPHOSPHORUS POISONING COMPLICATIONS

### ABSTRACT

The organophosphorus pesticides (OF) are effective compounds in eradicate pests and control endemic diseases. However, these agents are extremely toxic, responsible for many cases of human poisoning reported each year. The exposure to anticholinesterase agents causes characteristic symptoms and the treatment with atropine is effective in most cases. However, complications arising from inadequate exposure to the OF may cause relevant neurotoxic disorders. Although few cases are reported in the literature, studies to elucidate the mechanisms by which OF agents act as neurotoxic compounds have been made. Parkinson's disease and peripheral neuropathy are arising complications of exposure to the OF. In peripheral neuropathy, the injury is preferably motor, however, irreversible in many cases. Thus, the premature diagnosis and appropriate treatment of poisoning may prevent the beginning of illness. The present study is a literature review about the main complications linked to inappropriate use of OF which aims to increase the understanding of the high incidence of such neuropathies in the world.

**Key words:** *pesticides, organophosphorus, Parkinson's Disease, delayed neuropathy.*

## INTRODUÇÃO

A extensiva utilização de pesticidas representa um grave problema de saúde pública nos países em desenvolvimento, refletido nos inúmeros casos de intoxicações relatados, principalmente aqueles com economia baseadas na agricultura e no agronegócio (1). Estima-se que milhões de agricultores sejam intoxicados anualmente no mundo e que mais de 20 mil mortes sejam causadas em consequência da exposição a agrotóxicos (2). A falta de legislação e de controle do uso destes produtos, assim como, o baixo nível de

informação dos trabalhadores quanto aos riscos de exposição são as principais causas destas ocorrências (3).

Os OF passaram a ser os pesticidas mais utilizados no mundo e deste a década de 70, o seu consumo tem aumentado drasticamente, assim como, os relatos de casos de intoxicações em função de exposição aguda, crônica e até mesmo a baixas doses. Estes compostos são largamente utilizados no Brasil, seja na lavoura ou no combate a endemias, como o controle da dengue, febre amarela e doença de Chagas. Outro fato que também chama a atenção é que os OF apresentam efeito tóxico mais agudo para os

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Farmácia, Faculdade Integrado de Campo Mourão, PR.

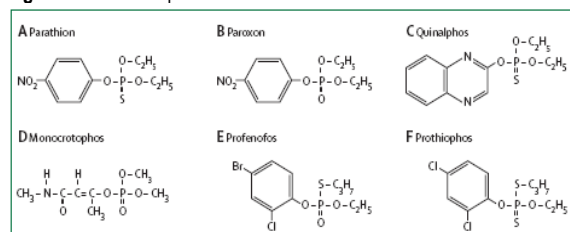
<sup>2</sup> Professora Doutora do Curso de Farmácia, Faculdade Integrado de Campo Mourão, PR.

seres humanos e outros mamíferos do que os pesticidas organoclorados (4) que são utilizados para os mesmos fins.

Os principais componentes ativos pertencentes ao grupo químico dos inseticidas OF são: metilparation, metamidofos, acefato, fentoato, vamidotion, naled e fenitrothion. Tamaron®, Folidol®, Lorsban®, Folisuper®, Phosdrim®, Azodrin®, Stron®, Granutox®, Hoshthion®, Nuvacron®, Carbox®, Rodhiatox®, Aldrim®, Ethion®, Hamidop®, e Elsan® são exemplos de nomes comerciais de inseticidas OF altamente tóxicos. Malatol®, Dipterec®, Diazinon®, Ekatin®, Polytrin®, Kilval®, Ortho Naled®, e Sumithion®, são exemplos de OF medianamente tóxicos. Orthene® é um exemplo de OF pouco tóxico (5). Esta classificação toxicológica é baseada na Dose Letal 50 (DL50) de cada agrotóxico, que é a estimativa da menor dose de tóxico que, quando administrada em dose única, mata a metade da população em estudo, no caso, animais de laboratório, e está a cargo do Ministério da Saúde (6).

Os OF são compostos químicos que possuem um átomo de fósforo (Figura 1) em sua estrutura. Além dos acidentes causados pelos OF na exposição ocupacional, estes compostos são utilizados em tentativas de suicídio (7,8).

Figura 1. Estrutura química dos OF



Fonte: Eddleston et al., 2008 (9).

Devido à sua lipossolubilidade, os compostos OF são absorvidos pelo organismo por via cutânea, respiratória e digestiva. A via respiratória e a cutânea são as formas mais comuns nos casos acidentais, principalmente quando as normas de segurança para proteção individual não são observadas. A via digestiva é mais comum nos casos de tentativa de suicídio, ingestão de água e alimentos contaminados. Após serem absorvidos, os OF se distribuem por todos os tecidos, inclusive Sistema Nervoso Central (SNC), uma vez que atravessam a barreira hematoencefálica. Altas concentrações são observadas nos rins e no fígado (10).

O mecanismo de ação dos OF ocorre por

meio da inibição das enzimas esterases, especialmente, acetilcolinesterase (AChE) nas sinapses químicas e nas membranas dos eritrócitos, e butirilcolinesterase no plasma. Embora a inibição aguda da butirilcolinesterase não esteja relacionada com a sintomatologia dos pacientes intoxicados, a inibição da AChE resulta no acúmulo de acetilcolina e consequente hiperestimulação dos receptores colinérgicos nas sinapses do sistema nervoso autônomo, SNC e junções neuromusculares. Esta inibição ocorre devido à ligação covalente do OF nas colinesterases, que resulta em uma fosforilação na enzima. Esta ligação estável ocasiona o comprometimento da enzima em caráter permanente, piorando o prognóstico do paciente. Neste caso, na ausência de tratamento específico, ocorrerá envelhecimento da AChE fosforilada por perda de grupamentos alquilas, o que torna a ligação irreversível depois de 48 horas de intoxicação (10).

A recuperação do pool de AChE após uma intoxicação por OF varia de acordo com a natureza do composto, com o uso de regenerador de AChE em tempo hábil e com a descontaminação eficaz, podendo levar de 45 a 100 dias (10).

As manifestações clínicas da intoxicação por estes agentes anticolinesterásicos aparecem quando 50% ou mais do pool de AChE é inibido (10) e são caracterizadas por uma crise colinérgica aguda (Tabela 1). Embora uma estimulação do Sistema Nervoso Parassimpático predomine, a hiperestimulação dos receptores nicotínicos geralmente leva a estimulação do Sistema Nervoso Simpático (11).

Tabela 1. Manifestações clínicas da intoxicação por organofosforados

Manifestações Muscarínicas	Manifestações Nicotínicas	Manifestações no Sistema Nervoso Central
Diarreia; Incontinência Urinária; Bradycardia; Miose; Broncoconstrição; Salivação; Lacrimajamento; Hipotensão; Arritmias Cardíacas.	Tremores; Fraqueza de músculo com cansaço respiratório; Hipertensão; Taquicardia.	Nível alterado de consciência com fracasso respiratório; Ataques apoplécticos.

Fonte: Ardema et al., 2008 (11).

Alguns estudos demonstraram que muitas perturbações ocasionadas por inseticidas OF dependem do colesterol contido

na membrana celular, sendo que altas taxas de colesterol impedem a incorporação do inseticida às células (4).

A sintomatologia típica do paciente juntamente com anamnese, na maioria das vezes, leva ao diagnóstico de intoxicação por OF. Quando o diagnóstico é incerto, torna-se necessário dosar as enzimas butirilcolinesterase (também chamada de pseudocolinesterase ou colinesterase plasmática) ou AChE eritrocitária, que aparecem com seus níveis diminuídos nos pacientes intoxicados (12). Quanto menor a atividade enzimática, maior o grau de intoxicação. A butirilcolinesterase é um biomarcador indireto da inibição da AChE, portanto, é útil em indicar exposição aos OF. No entanto, não evidencia o grau de inibição da AChE nas sinapses nervosas. A determinação da AChE eritrocitária, por sua vez, reflete a inibição da AChE no sistema nervoso, sendo considerada um bom marcador de exposição aos OF. A diminuição do teor da colinesterase plasmática pode permanecer por trinta dias e o das hemácias por noventa dias após o último contato com os fosforados orgânicos (13).

O tratamento das intoxicações por OF baseia-se principalmente no uso de atropina, um antídoto sintomático e, com menor frequência, das oximas (pralidoxima), antídotos específicos que reativam as colinesterases por remoção do grupamento fosfato (10). A atropina age como um inibidor da acetilcolina nos receptores muscarínicos, porém não tem ação nos receptores nicotínicos, que são os existentes na placa motora. A pralidoxima deve ser usada nos casos classificados como moderados ou graves e que apresentam sinais nicotínicos ou depressão do SNC (10).

No Brasil, as ocorrências de intoxicações por estes pesticidas continuam frequentes, apesar de seu uso ter diminuído em relação à década dos anos oitenta. Os dados estatísticos dos Centros de Toxicologia de Belo Horizonte, Campinas, Florianópolis, Ribeirão Preto, Londrina e Maringá mostram que de 495 casos de intoxicações ocupacionais, cerca de 34,9% foram devidos a exposição à OF; de 622 casos de tentativas de suicídio, 38,1% ocorrências foram promovidas por estes compostos; de 38 casos de óbitos, 44,7% foram causados por OF (14).

A região do Consórcio Intermunicipal de Saúde da Comunidade dos Municípios da Região de Campo Mourão (CIS-COMCAM), que compreende 25 municípios no Estado do Paraná

é essencialmente agrícola e utiliza agrotóxicos em grande escala. Desta forma, uma conscientização sobre os cuidados no manuseio com tais compostos é importante para evitar as intoxicações ocupacionais e suas complicações.

## ORGANOFOSFORADOS E DOENÇA DE PARKINSON

Entre as patologias que afetam o SNC, a doença de Parkinson apresenta importância especial, pois se inclui entre as mais frequentes enfermidades neurológicas, com prevalência na população ao redor de 100 a 150 casos a cada 100.000 habitantes (15).

Trata-se de uma patologia crônica e progressiva que acomete principalmente o sistema motor, porém manifestações não motoras como distúrbios no Sistema Nervoso Autônomo, alterações do sono, de memória e depressão, também podem ocorrer (15). As manifestações clínicas iniciam-se aproximadamente aos 60 anos de idade, acometendo igualmente ambos os sexos de diferentes grupos étnicos (16). Os casos da doença que têm início antes dos 40 anos são denominados como parkinsonismo de início precoce (17).

A Doença de Parkinson tem caráter degenerativo e é caracterizada pela perda progressiva de neurônios da parte compacta da substância negra, situada no mesencéfalo. A degeneração nesses neurônios é irreversível e resulta na diminuição da produção de dopamina, que é um neurotransmissor essencial no controle dos movimentos (18). A deficiência dopaminérgica promove alterações funcionais no circuito dos núcleos da base (estruturas localizadas no cérebro envolvidas no controle dos movimentos), provocando o aparecimento dos principais sinais e sintomas da doença (15,16). A perda de alguns dos movimentos das mãos com dificuldade em escrever e tremores dos membros superiores, além de alteração da coordenação da marcha, perda dos movimentos da mímica facial e alteração da percepção fazem parte da sintomatologia apresentada pelos pacientes (19).

A etiologia da doença ainda é obscura e controversa, contudo supõe-se a participação de vários mecanismos etiopatogênicos como

fatores genéticos, neurotoxinas ambientais, estresse oxidativo, anormalidades mitocondriais e excitotoxicidade (17).

Dentre as neurotoxinas ambientais, destacam-se os pesticidas OF no desenvolvimento da Doença de Parkinson (20). Karen et al. (20) mostraram que a administração dos pesticidas OF diclorvos em ratos reduziu o conteúdo de catecolaminas e a atividade motora nos animais. Bhatt et al. (21) descreveram cinco casos de pacientes que desenvolveram parkinsonismo agudo e reversível após exposição aos compostos OF e relataram que esta complicação rara ocorre eventualmente em indivíduos geneticamente susceptíveis a tal patologia (21). Todos os pacientes envolvidos no estudo exibiram os sinais cardinais do parkinsonismo (bradicinesia, instabilidade postural e tremor de repouso) em intensidades variáveis, sugerindo que um efeito dose-dependente possa existir (21). Estes resultados corroboram com os encontrados por Muller-Vahl et al. (22) que atribuíram o parkinsonismo de um paciente exposto a um agente OF a um efeito farmacológico transitório.

O mecanismo exato pela qual os OF levam a Doença de Parkinson ainda é incerto. Segundo Muller-Vahl et al. (22), uma redução na atividade da AChE do estriado cerebral, parte dos núcleos da base do cérebro, resultando em uma inibição na via indireta do circuito córtico estriado pálido tálamocortical, o que clinicamente reflete em uma deficiência de dopamina.

Os efeitos dos compostos OF no sistema nervoso vão de alterações de personalidade até desordens psiquiátricas. O eletroencefalograma apresenta várias alterações como diminuição dos reflexos, concentração diminuída, déficit cognitivo mental, além de perda de memória, depressão, dificuldades de fala, ansiedade, irritabilidade e polineuropatia periférica (10).

## ORGANOFOSFORADOS E NEUROPATIA

Além das colinesterases, alguns inseticidas OF podem inativar outras enzimas esterases, como por exemplo, a neurotoxicoesterase. A inibição permanente na enzima pode ser observada, devido a uma fosforilação no resíduo de serina no sítio ativo da enzima, o que pode ocasionar um quadro de neuropatia periférica por ação neurotóxica tardia, prevalentemente 15 dias após a

intoxicação aguda inicial (23). Esta inibição irreversível na enzima pode não ser a causa direta da neuropatia, mas o resultado de uma nova função na enzima modificada, que parece ser tóxica (24).

A função da neurotoxicoesterase ainda é desconhecida. Esta enzima é encontrada no cérebro, coluna espinhal e nervos periféricos, assim como em outros tecidos como baço, músculos e linfócitos (22).

Os OF associados com neuropatia são: tri-o-cresilfosfato, leptofos, mipafox, clorfos, triclorfos, malation, paration, metrifonato e metamidofos (22).

A neuropatia tardia dos organofosforados (NTOF) é uma condição clínica incomum que ocorre após uma intoxicação aguda por organofosforados, seguindo-se a fase de hiperestimulação colinérgica. O quadro clínico é caracterizado principalmente por um déficit motor distal nos membros inferiores associado a sintomas sensitivos (20).

Os casos de neuropatia tardia apresentam sintomatologia sugestiva, com sinais de polineuropatia periférica simétrica, tipo sensorio-motora, ascendente, atingindo na maioria das vezes, os membros inferiores e sendo acompanhada de sintomas de queimação, fraqueza e, em menor grau, por ataxia e acometimento dos membros superiores (21).

O quadro clínico da neuropatia causada por OF pode ser dividido em três etapas sequenciais (20):

Etapa I: A estimulação excessiva dos receptores muscarínicos é responsável por efeitos colinérgicos intensos, os quais aparecem dentro de um dia de exposição, muitas vezes em poucas horas. Os sintomas incluem taquicardia ou bradicardia, diarreia, vômito e aumento da sudorese, salivação e micção. A exposição excessiva ao OF provoca irritabilidade emocional, nervosismo, cansaço, diminuição do estado de alerta, coma e convulsões. No tratamento de todos os casos, o uso de atropina é essencial, e em doses variáveis, dependendo do quadro clínico (25).

Etapa II (síndrome intermediária): Ocorre após a crise colinérgica citada anteriormente e aparece em até 50% dos

casos, dependendo da gravidade da intoxicação, duração da exposição, bem como o tipo de OF ao qual se fez a exposição. Os sintomas mais frequentes incluem fraqueza muscular preferencialmente nos músculos proximais dos braços e flexores do pescoço (25). Os sintomas ocorrem usualmente entre 24 a 96 horas após a intoxicação por agentes OF e tem duração de 5 a 18 dias.

Etapa III (NTOF): Muitos ésteres organofosforados podem causar uma axonopatia distal caracterizada por dores musculares nas pernas, parestesias e comprometimento motor, que se inicia de 10 dias a 3 meses após a exposição inicial. Ainda inclui fraqueza dos músculos intrínsecos e dos músculos flexores do joelho e quadril. O curso é subagudo e geralmente ocorre dentro de duas semanas após os primeiros sintomas (25).

Pacientes com déficits severos geralmente não se recuperam completamente. Pode haver deformidade residual, atrofia persistente, bem como a espasticidade e ataxia. O acompanhamento destes pacientes deve ser feito durante, pelo menos, quatro semanas após a aguda intoxicação (23).

Os casos clínicos diagnosticados como neuropatia retardada são escassos e maiores investigações se impõem como necessidade de avaliação de risco, bem como de segurança no trabalho com OF. É importante que o médico do trabalho, ao examinar um trabalhador rural, atente para os sintomas queixados pelo mesmo; uma simples dormência, ou alteração de sensibilidade devem ser consideradas e podem levar a conclusões de vital importância para o diagnóstico de uma neuropatia tóxica (20).

Apesar de ser possível mensurar a atividade das neurotoxicoesterases por metodologia laboratorial (análise em linfócitos), esta ainda não está disponível no país (26).

Cita-se ainda que, a ingestão de pesticidas OF, seja acidentalmente ou em tentativa de suicídio deve ser considerada nos casos de neuropatia, principalmente se as fases iniciais da intoxicação não forem clinicamente

definidas (22).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os agrotóxicos, embora desempenhem papel de fundamental importância dentro do sistema de produção agrícola vigente, têm sido alvo de crescente preocupação por parte dos diversos segmentos da sociedade, em virtude de seu potencial de risco ambiental e à saúde da população.

Infelizmente, no Brasil, não existe uma política efetiva, com fiscalização, controle, acompanhamento e aconselhamento técnico adequado na utilização dos agentes inseticidas OF.

Um dado preocupante é o baixo índice de escolaridade dos trabalhadores rurais brasileiros, o que torna ainda mais difícil o entendimento das informações técnicas contidas nos rótulos dos produtos, dessa forma, essa população é altamente susceptível aos riscos de acidente com agrotóxicos. A exposição continuada aos inseticidas OF, bem como o alto poder tóxico destes agentes levam a inúmeras e graves complicações, podendo ser de caráter irreversível, como é o caso do Parkinson e da Neuropatia.

Assim, como a região de Campo Mourão, Paraná, Brasil possui prevalência de atividades agrícolas, esse assunto merece ser incluído nas prioridades de saúde pública, para um melhor atendimento aos trabalhadores rurais, tendo com base o planejamento e a execução da assistência a saúde em áreas rurais.

Viviane Guinzani Barth  
Ana Carla Broetto Biazon

*Endereço para correspondência:* Rua Mato Grosso, 1620, apto 402  
Campo Mourão- Paraná-Brasil.  
CEP 87300-400  
e-mail: anacarla@grupointegrado.br

Recebido em 09/07/09

Revisado em 27/10/09

Aceito em 17/12/09

## REFERÊNCIAS

- (1) EPA's Pesticide Program. Promoting Safety for America's Future. Fy 2002 Annual Report. EPA, 2002.
- (2) World Health Organization. Public health impact of pesticides used in agriculture. Geneva: World Health Organization; 1990.
- (3) ECOBICHON, D. J. Pesticides in developing countries. **Toxicology**, v. 160, n. 27, 2001.
- (4) **THE PESTICIDE Management Education Program at Cornell University.** Fenitrothion. Disponível em: <http://pmep.cce.cornell.edu/profiles/insect-mite/fenitrothion-methylpara/fenitrothion/insect-proffenitrothion>. Acesso em: 3 mai. 2009.
- (5) SOARES, W.; ALMEIDA, R. M.; MORO, S. Trabalho rural e fatores de risco associados ao regime de uso de agrotóxicos em Minas Gerais, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 19, n. 4, p. 1117-1127, jul./ago. 2003.
- (6) OPAS/OMS. **Manual de vigilância da saúde de populações expostas a agrotóxicos.** Brasília: [s. n.], 1996.
- (7) CUNHA, J. P. A. R. Avaliação de Estratégias para Redução da Deriva de Agrotóxicos em Pulverizações Hidráulicas. **Planta Daninha**, Viçosa, v. 21, n. 2, p. 325-332, 2003.
- (8) DOMINGUES, M. R. Agrotóxicos: Risco à Saúde do Trabalhador Rural. **Ciências biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 25, p. 45-54, 2004.
- (9) EDDLESTON, M.; BUCKLEY, N. A.; EYER, P.; DAWSON, A. H. Medical management of acute organophosphorus pesticide poisoning. **Lancet**, v. 371, p. 597 – 607, 2008.
- (10) ANDRADE, F.A., CAMPOLINA, D., DIAS, MB. **Toxicologia na Prática Clínica.** Belo Horizonte: Folium, 2001.
- (11) AARDEMA, H.; MEERTENS, J. H. J. M.; LIGTENBERG, J. J. M.; PETERS-POLMAN, O.M; TULLEKEN, J.E; ZIJLSTRA, J. G. Organophosphorus Pesticide Poisoning: cases and developments. **The Journal**, v. 66. n. 4, p. 149 – 153, 2008.
- (12) SILVA, J. J. O. et al. Influence of social-economic factors on the pesticide poisoning, Brazil. **Rev. Saúde Pública**, v.35, n. 2, p. 130-135, abr. 2001
- (13) MENDES, A. F.; SILVA, E. S. **Medicina do Trabalho e Doenças Profissionais.** São Paulo: Sarvier, 1995.
- (14) UNICAMP/ANDEF/SINDAG. Perfil epidemiológico das intoxicações ocorridas nos Centros de Toxicologia de Belo Horizonte, Campinas, Florianópolis, Ribeirão Preto, Londrina e Maringá, relatório do projeto CCI, Campinas, 1994.
- (15) HORSTINK, M. W. I. M, MORRISH P. K. Preclinical diagnosis of Parkinson's disease. **Neurol, Philadelphia**, v. 80, p. 327-334, 1999.
- (16) FEARNLEY J. M.; LEES A. J. Aging and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. **Brain**, London, v. 114 p. 2283-2301, 1991.

(17) PAULSON H. L.; STERN, B. M. Clinical Manifestations of Parkinson's Disease: In Watts RL, Koller WC. **Movement Disorders Neurologic Principles and Practice**. MacGraw, New York, p. 233-246, 2004.

(18) BERG, D.; SIEFKER C.; BECKER, G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. **J Neurol**, Würzburg, v. 248, n. 8, p. 684-689., 2001.

(19) ZUBER, M.; ALPEROVITICH, A. Parkinson's disease and environmental factors. **Epidemiol Sante Publ**, v. 39, p. 373-387, 1991.

(20) KAREN, D. J.; LI, W.; HARP, P. R.; GILLETTE, J. S., BLOOMQUIS, J. R. Striatal dopaminergic pathways as a target for the insecticides permethrin and chlorpyrifos. **Neuroimmunol**, v. 851, n. 10, 2001.

(21) BHATT, M. H; ELIAS, M. A.; MANKODI, A K. Acute and reversible parkinsonism due to organophosphate pesticide intoxication: five cases. **Neurology**, v. 52, p. 1467-1471., 1991.

(22) MULLER-VAHL, K. R. ;DENGLER, R. Transient severe parkinsonism after acute organophosphate poisoning. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 66, n. 2, p. 253., 1999.

(23) VASCONCELLOS, L. F.; LEITE, A C.; NASCIMENTO, O J. M. Organophosphate - induced delayed neuropathy: case report. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 60, n. 4, p. 1003-1007, 2002.

(24) LI, W.; CASIDA, J. E. Organophosphorus neuropathy target esterase inhibitors selectively block outgrowth of neurite-like and cell processes in cultured cells. **Toxicology Letters**, v.98, n. 3, p. 139-146, 1998.

(25) ROLDAN-TAPIA, L.; NIETO-ESCAMEZ, F. A; AGUILA, E. M.; LAYNEZ, F; PARRON, T.; SANCHEZ-SANTED, F. Neuropsychological sequelae from acute poisoning and long-term exposure to carbamate and organophosphate pesticides. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 28, n. 6, p. 694-703, 2006.

(26) ALMEIDA, P.J. **Intoxicação por Agrotóxicos**. [s. l.]: Andrei, 2002.