
Revisão a respeito da neurotoxicidade periférica do herbicida ácido 2,4-diclorofenoxiacético

ANA PAULA CASTELLO PEREIRA(UNINGÁ)¹

RESUMO

O ácido 2,4 diclorofenoxiacético (2,4-D) é um herbicida amplamente utilizado na agricultura e é moderadamente tóxico para os seres humanos e demais animais. Apresenta neurotoxicidade, mas seu mecanismo de ação no sistema nervoso não está totalmente conhecido. Há indícios de que este herbicida atue nos neurônios serotoninérgicos e dopaminérgicos de maneira seletiva, mas não há estudos suficientes para afirmarem sua discutida ação sobre o sistema nervoso periférico. Esta revisão tem por objetivo elucidar as informações atuais sobre a neurotoxicidade periférica do 2,4-D em animais e humanos.

Palavras-chave: Herbicida. Sistema Nervoso Periférico. 2,4-D.

O ácido 2,4 diclorofenoxiacético (2,4-D) é um herbicida sistêmico, pré e pós emergente, que controla essencialmente ervas de folha larga anuais e algumas perenes, em culturas de cereais, cana-de-açúcar e pastagens, entre outras.. Devido a sua volatilidade, recomenda-se cuidado na aplicação evitando-se períodos de ventos, mesmo fracos, pois a deriva dos vapores pode atingir quilômetros de distância (ALMEIDA; RODRIGUES, 1988).

A exposição a este herbicida pode ocorrer de várias maneiras. Em se tratando do ser humano, pode ocorrer durante a manufatura, a formulação, o transporte, a mistura e a aplicação do mesmo, ou ainda, pela ingestão de água ou alimentos contaminados. Assim, os praguicidas

¹ Professora Mestre Faculdade Ingá – UNINGÁ

podem atingir o organismo através das vias oral, dérmica, respiratória ou pelas mucosas (OLIVEIRA, 1990; ABDOLLAHI, 2004).

Doses agudas mostram resultados diferentes das crônicas e parece ocorrer uma recuperação ou estabilização do quadro de alterações após passado um certo período da exposição (MATTSSON et al. 1997).

Os sintomas de inalação do 2,4-D no homem incluem sensação de queimação na nasofaringe e peito e tontura (BRADBERRY et al. 2000; ABDOLLAHI, 2004).

Os sintomas pela ingestão deste herbicida pelo homem incluem sensação de queimação na língua, na faringe e no esôfago, vômitos, dor abdominal, dor no peito, gastrite aguda, diarreia e ocasionalmente hemorragia gastrointestinal (BERWICK, 1970; BRADBERRY et al. 2000; ABDOLLAHI, 2004). Em alguns casos há menção de hipotensão com consequência do baixo volume intravascular, também vasodilatação e toxicidade miocárdica direta. Efeitos neurotóxicos incluem coma, hipertonia, hiperreflexia, ataxia, nistagmo, miose, alucinações, convulsões, fasciculação e paralisia. Hipoventilação não ocorre freqüentemente, mas está associada à depressão do Sistema Nervoso Central (SNC). Sintomas miopáticos incluem perda dos reflexos dos tendões, miotonia e aumento da atividade da creatina quinase em alguns casos. Outros sintomas clínicos incluem a acidose metabólica, falência renal, aumento de atividade da aminotransferase, pirexia e hiperventilação (BRADBERRY et al. 2000).

Os sintomas e sinais gerais de envenenamento em animais de laboratório variam com as espécies animais, sendo dose e tempo dependentes. Em estudos com ratos da linhagem Wistar, há menção de diminuição na atividade locomotora, indução de ataxia, sedação, deficiência muscular e dificuldade de respiração (Oliveira; Palermo-Neto, 1993; Paulino et al. 1996) e foi observado também o aumento da atividade de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase, lactato desidrogenase (LDH) alcalina fosfatase (AP), amilase, nível de creatina e diminuição das proteínas totais e nível de glicose no sangue, e ainda há o aumento nos valores de hematócritos (Paulino et al., 1996) em doses que variam de 200 a 600 mg/kg de 2,4-D).

Em ruminantes, os efeitos gerais da intoxicação oral aguda foram a alteração comportamental, das funções respiratória e cardíaca, da temperatura retal e do movimento ruminal, porém sem comprometimento da função vital. Os sinais se mostraram dose e hora dependentes, o

herbicida era rapidamente excretado e os sinais completamente reversíveis Paulino et al. (1994), em doses que variaram de 100, 300 a 600 mg/Kg.

Em estudos subcrônicos realizados em ratos da linhagem Wistar, Charles et al. (1996) mencionam que o 2,4-D a 300 mg/kg/dia pode provocar diminuição do peso corpóreo, dos níveis de T3 e T4, do peso dos ovários e testículos e aumento no peso do fígado e rins, classificando este herbicida como de baixa toxicidade. Já Paulino et al. (1996) não encontram diferenças significativas no peso corpóreo e utilizando uma concentração de 200 ppm por 30 dias, observaram que houve um aumento na atividade da AST, aumento na concentração de albumina e dos valores hematócritos. Charles et al. (1996), estudando os efeitos subcrônicos em cães, por doses de até 7,5 mg/kg/dia, descreveram que o 2,4-D é de baixa toxicidade para aquela espécie.

Em estudos crônicos se tem uma baixa toxicidade do 2,4-D em cães (Hansen et al. 1970; Charles et al. 1996), relatos de baixa toxicidade para ratos sem efeitos deletérios para doses de até 1250 ppm (Hansen et al. 1970), há relatos que acusam uma diminuição do peso corpóreo a uma dose de 150 mg/kg/dia em roedores (Charles et al. 1996) e ainda há os que descrevem que o 2,4-D provoca um aumento na atividade da AST, AP e LDH, diminuição das concentrações de amilase e dos níveis de glicose no sangue, sem alterações nos valores hematócritos para ratos que receberam 200 ppm do herbicida (PAULINO et al. 1996).

As pesquisas têm revelado que a dose tóxica para o ser humano, após ingestão, está em torno de 3 a 4 g e a dose letal é 28 g (Schvartsman, 1991). Já, para ratos a dose letal é de 375 mg/kg de peso corpóreo (ALMEIDA; RODRIGUES, 1988).

Os mecanismos propostos de toxicidade mais aceitos (Brad-Berry et al. 2000) são os que dizem respeito aos efeitos associados à membrana plasmática, à interferência nas rotas metabólicas celulares que envolvem a acetil coenzima A (acetil CoA) e ao desacoplamento da fosforilação oxidativa (possivelmente como uma consequência nas rotas metabólicas celulares que envolvem a acetil CoA ou sugerindo o rompimento das membranas intracelulares pelo herbicida) .

Os efeitos associados à membrana plasmática são doses dependentes e explicam em parte a toxicidade causada pelo 2,4-D. Apenas baixas quantidades de herbicida são encontradas nos cérebros de animais experimentalmente tratados com 100 mg/kg de herbicida ou menos, indicando que em baixas concentrações possui efeito mínimo nas

membranas plasmáticas, sem grande comprometimento da barreira hematoencefálica (ELO; YLITALO, 1977; ELO; YLITALO, 1979). Em exposições a altas doses (250-500 mg/kg) de herbicida, danos seletivos reversíveis ocorrem na barreira hematoencefálica (BHE) de ratos. Isto compromete a BHE e permite um acúmulo de herbicida no SNC (HERVONEN, 1982).

Herbicidas clorofenóis também mostram ruptura nos mecanismos de transporte da membrana celular. Um importante exemplo é o sistema de transporte de ânions orgânicos no plexo coróide que facilita a remoção de ânions potencialmente tóxicos (incluindo metabólitos de neurotransmissores endógenos e ácidos orgânicos exógenos) do cérebro para o sangue. Estudos experimentais demonstraram uma inibição competitiva e saturação desses sistemas pelos herbicidas clorofenóis (KIM et al. 1987; KIM et al. 1988; KIM; PRITCHARD, 1993). Isso resulta na acumulação no cérebro de não somente herbicida, mas também de metabólitos de neurotransmissores endógenos. Como prova deste mecanismo, ácido homovanílico e 5-hidroxi-3-indolacético, metabólitos dos neurotransmissores dopamina e serotonina, se acumulam no SNC de ratos após administração de altas doses de 2,4-D (KIM et al. 1987; ELO; MacDONALD, 1989).

Ácidos clorofenóis possuem estrutura correlacionada com ácidos acéticos e podem formar análogos da acetil CoA *in vitro* (Sastry et al., 1995). A formação de alguns análogos tem o potencial de comprometer várias vias metabólicas celulares que envolvem a acetil CoA. Por exemplo, análogos podem entrar na via sintética da acetilcolina (ACh) com subsequente formação de ésteres colínicos (2,4-D-ACh) que podem atuar como falsos mensageiros colinérgicos nas sinapses muscarínicas e nicotínicas. Este mecanismo pode causar, em parte, miotonia, uma característica comum da intoxicação de animais de laboratório por este herbicida.

Estudos em animais indicam que estes herbicidas podem causar ruptura da junção neuromuscular. Isto pode ocorrer como uma consequência da interferência na produção de acetilcolina pelo efeitos diretos nas membranas plasmáticas, produzindo canais iônicos pela falta ou pelo desacoplamento da fosforilação oxidativa, onde o ATP causa distúrbios na regulação muscular de Ca^{2+} .

A neurotoxicidade é o efeito predominante na inalação aguda e na ingestão oral. As pesquisas que verificam a neurotoxicidade do 2,4-D têm sido voltadas para análises do SNC e, principalmente, para os efeitos

advindos do comprometimento daquele sistema (EPA, 1987; SCHVARTSMAN, 1991; MATTSSON et al. 1997).

Experiências desenvolvidas em laboratório utilizando diferentes dosagens de 2,4-D administradas por via oral, exposição dérmica e, até mesmo, injeção direta no SNC relatam desde ausência de alterações no tecido nervoso, quando em doses baixas e, em doses mais altas, alterações de neurônios dopaminérgicos e serotoninérgicos, sugerindo que a toxicidade do 2,4-D é dose dependente e seletiva para os neurônios (COPE et al. 1970; STEISS et al. 1987; ELO; MacDONALD, 1989; SCHVARTSMAN, 1991; OLIVEIRA; PALERMO-NETO, 1993; DUFFARD et al. 1995; CHARLES et al. 1996; MATTSSON et al. 1997; BORTOLOZZI et al. 1998 e 2001; GARABRANT; PHILBERT, 2002).

Do mesmo modo, seus efeitos parecem ser diferentes de acordo com o estágio de maturação do SNC, sendo mais deletério nas fases de seu desenvolvimento (DUFFARD et al. 1996; BORTOLOZZI et al. 2001; GARCIA et al. 2001; BORTOLOZZI et al. 2004). Duffard et al. (1996) observaram que o cérebro dos filhotes de ratas intoxicadas com herbicida apresentou um significativo decréscimo dos marcadores mielínicos como os monohexosilceramidas, bem como fosfolipídios e ácidos livres de gordura e um acréscimo dos ésteres colesteróis. O estudo histológico mostrou um déficit mielínico em algumas regiões do cérebro após o tratamento com o 2,4-D através do leite materno, alterando o processo de mielinização durante um específico período pós-natal (15 a 25 dias). Bortolozzi et al. (2004) verificaram a ação do 2,4-D na formação de receptores tipo D₂ dopaminérgicos no encéfalo de filhotes de ratas intoxicadas pelo herbicida. Aparentemente o aumento que ocorre nesses receptores em algumas partes do encéfalo se estabiliza a níveis próximos dos animais controles quando cessa a intoxicação, argumentam ainda que as diferenças regionais na densidade dos receptores D₂ pode explicar comportamentos como a catalepsia e a preferência por deslocamento em ratos expostos ao 2,4-D.

As manifestações motoras e comportamentais (Steiss et al. 1987; Bradberry et al. 2000) e relatos de neuropatias periféricas após exposição ao 2,4-D (Bortolozzi et al. 1999), têm sido descritas. Contudo, embora a ação do 2,4-D seja muito estudada em nível de musculatura esquelética, há algumas evidências de sua atuação no SNC e raras menções à sua atuação no SNP.

Oliveira; Palermo-Neto (1995a), estudando a concentração do 2,4-D no organismo pela cromatografia por gás observaram uma

concentração significativa do herbicida nos tecidos cerebrais e no soro, indicando a ação do composto naquele sistema provavelmente pelo déficit de integridade da BHE. Esses mesmos autores em 1989 identificaram que há uma diminuição nos níveis estriatais de serotonina, aumento dos níveis de 5-hidroxiindoleacético e aumento de serotonina no tronco encefálico. Esses resultados mostram que o herbicida produz alterações neuroquímicas centrais que são coerentes com as modificações comportamentais observadas em animais intoxicados pelo 2,4-D. Porém, é possível que os efeitos comportamentais do 2,4-D sejam não por consequência da sua ação no SNC, mas preferivelmente pela ação no SNP (OLIVEIRA; PALERMO-NETO, 1993).

Em relação ao 2,4-D, o mecanismo da neurotoxicidade ainda não está esclarecido (BORTOLOZZI et al. 2001). Entre os mecanismos propostos para a ação do 2,4-D no SNC, Elo; MacDonald (1989) sugerem a inibição do transporte de ácidos orgânicos para fora do cérebro com aumento nos níveis de metabólitos ácidos resultantes da biogênese das aminas. Bradberry et al. (2000) relatam a ocorrência de alterações na membrana celular do neurônio com desacoplamento da fosforilação oxidativa e interrupção do metabolismo da acetil coenzima A. Bortolozzi et al. (1998) ressaltam que ocorre aumento nos níveis de serotonina provavelmente em função do aumento de sua biossíntese, ou por inibição da recaptação desse neurotransmissor ou da enzima monoamina oxidase (MAO). Di Paolo et al. (2001) sugerem que o 2,4-D pode levar a alterações covalentes que afetam a estrutura da proteína e a atividade biológica. Modificações na integridade funcional e estrutural de proteínas nas membranas plasmáticas e das organelas podem disparar alterações no metabolismo energético afetando atividades biológicas celulares como a síntese de ATP, sinalização, regulação de reações de biossíntese e catabólica, transportes de metabólitos e de íons (PALMEIRA et al., 1997, BRADBERRY et al. 2000).

Oliveira (1990) cita que os sinais de depressão em animais gravemente intoxicados por 2,4-D estejam relacionados à quebra parcial da barreira hematoencefálica, possivelmente como resultado de danos aos vasos capilares da mesma pela acumulação deste herbicida no encéfalo. O 2,4-D possui uma possível, porém discutida, ação tóxica sobre os nervos periféricos (SCHVARTSMAN, 1991). Há menções na literatura de possíveis neuropatias periféricas com paralisias completas, ou parciais de membros de animais intoxicados com 2,4-D Oliveira (1990), mas essas

ocorrências são mais atribuídas aos efeitos miotóxicos do herbicida do que às prováveis ações neurotóxicas do mesmo.

Não há relatos na literatura a respeito dos efeitos deste herbicida sobre o Sistema Nervoso Entérico (SNE). Apesar de o trato digestório ser um dos primeiros a serem impactados pela ingestão do herbicida, tendo como consequência sintomas com vômitos, náuseas e diarreia, o sistema controlador desses mecanismos (SNE) não foi explorado até a recente data.

Assim, conclui-se que o 2,4-D, apesar de ser um herbicida neurotóxico, largamente utilizado na agricultura e no paisagismo, não apresenta uma quantidade satisfatória de estudos que buscam elucidar seus mecanismos neurotóxicos ao nível de SNC e não possui, na literatura estudada, menção à sua neurotoxicidade ao nível de SNP. Outro problema abordado é a ausência de estudos a respeito do efeito do 2,4-D sobre o SNE, já que esse sistema é um dos primeiros a serem impactados pela ingestão do composto.

REFERÊNCIAS

ABDOLLAHI, M. et al. Pesticides and oxidative: a review. *Med Sci Monit.*, v. 10, n. 6, p 141-147, 2004.

ALMEIDA, F. S.; RODRIGUES, B. N. **Guia de herbicidas**. 2. ed. Londrina: Autores, 1988.

BERWICK, P. 2,4-dichlorophenoxyacetic acid poisoning in man. *JAMA*, v. 214, n. 6, p. 1114-1117, 1970.

BORTOLOZZI, A. et al. Effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid exposure on dopamine D2-like receptors in rat brain. *Neurotoxicol. Teratol.* v. 26, p. 599-605, 2004.

BORTOLOZZI, A.; DUFFARD, R.; DUFFARD, A.M.E. Asymmetrical development of the monoamine systems in 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid treated rats. *Neurotoxicol.*, v. 178, p. 1-9, 2002.

BORTOLOZZI, A. et al. Intracerebral administration of 2,4-ciclorophenoxyacetic acid induces behavioral and neurochemical alterations in the rat brain. *Neurotoxicol.*, v. 22 n. 2, p. 221-232, 2001.

BORTOLOZZI, A. DUFFARD, R.; DUFFARD, A. M. E. Behavioral alterations induced in rats by a pre- and postnatal exposure to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Neurotoxicol. Teratol.*, v. 21, n. 4, p. 451-465, 1999.

BORTOLOZZI, A. et al. Regionally specific changes in central brain monoamine levels by 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in acute treated rats. *Neurotoxicol.*, v. 19, n. 6, p. 839-852, 1998.

BRADBERRY, S.M et al. Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of acute chlorophenoxy herbicide poisoning: a review. *J Toxicol. Clin. Toxicol.*, v. 38, p. 111-122, 2000.

CHARLES, J. M. et al. Chronic dietary toxicity/oncogenicity studies on 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in rodents. *Fundamental Applied Toxicol.*, v. 33, p. 166-172, 1996a.

CHARLES, J. M. et al. Comparative subchronic and chronic dietary toxicity studies on 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, amine, and ester in the dog. *Fundamental and Applied Toxicol.*, v. 29, p. 78-85, 1996.

CHARLES, J. M. et al. Comparative subchronic studies on 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, amine and ester in rats. *Fund Appl Toxicol*, v. 33, p. 161-165, 1996b.

COPE, O. B.; WOOD, E.; WALLEN, G. H. Some chronic effects of 2,4-D on the bluegill (*Lepomis machrochirus*). *Trans. Am. Fisheries Soc.*, v. 99, n. 1, p. 1-12, 1970.

DI PAOLO, O.; DUFFARD, A. M. E.; DUFFARD, R. In vivo and in vitro binding of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid to a rat liver mitochondrial protein. *Chem. Biol. Interac.*, v. 137, p. 229-241, 2001.

DUFFARD, A.M.E.; BRUSCO, A.; DUFFARD, R.. Changes in serotonin-immunoreactivity in the dorsal and median raphe nuclei of rats exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid through lactation. *Mol. Chem. Neuropathol.*, v. 26, p. 187-193, 1995.

DUFFARD, R. et al. Central nervous system myelin deficit in rats exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid throughout lactation. *Neurotoxicol. Teratol.*, v. 18, n. 6, p. 691-696, 1996.

ELO, H.A.; MACDONALD, E. Effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) on biogenic amines and their acidic metabolites in brain and cerebrospinal fluid of rats. *Arch. Toxicol.*, v. 63, p. 127-130, 1989.

ELO, H. A.; YLITALO, P. Distribution of 2-methyl-4chlorophenoxyacetic acid and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in male rats: evidence for the involvement of the central nervous system in their toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, v. 51, p. 439-446, 1979.

ELO, H. A.; YLITALO, P. Substantial increase in the levels of chlorophenoxyacetic acids in the CNS of rats as a result of severe intoxication. *Acta Pharmacol. Toxicol.* V. 41, p. 280-284, 1977.

EPA United States Environmental Protection Agency. **The risk assessment guidelines of 1986.** Office of health and environmental assessment. Washington: EPA, 1987. [3] p. EPA/600/8-87/045.

GARABRANT, D. H.; PHILBERT, M. A. Review of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4D). Epidemiology and toxicology. *Critical Rev.Toxicol.*, v. 32, n. 4, p. 233-257, 2002.

GARCIA, G. et al. Morphological study of 5-HT neurons and astroglial cells on brain of adult rats perinatal or chronically exposed to 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid. *Neurotoxicol.*, v. 22, p. 733-741, 2001.

HANSEN, W. H. et al. Chronic toxicity of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in rats and dogs. *Toxicol. Applied Pharmacol.*, v. 20, p. 122-129, 1971.

HERVONEN, H.; ELO, H. A.; YLITALO, P. Blood-brainbarrier damage by 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid herbicide in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* v. 65, p. 23-31, 1982.

KIM, C. S. et al. Effects of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid and quinolinic acid on 5-hydroxy-3-indoleacetic acid transport by the rabbit

choroids plexus: pharmacology and electron microscopy cytochemistry. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* v. 90, p. 436-444, 1987.

KIM, C.S.; KEIZER, R. F.; PRITCHARD, J. B. 2,4-dichlorophenoxyacetic acid intoxication increases its accumulation within the brain. *Brain Res.* v. 440, p. 216-226, 1988.

KIM, C. S.; PRITCHARD, J. B. Transport of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid across the blood cerebrospinal fluid barrier of the rabbit. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* v. 267, p. 751-757.

MATTSSON, J. L. et al. Single-dose and chronic dietary neurotoxicity screening studies on 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in rats. *Fund. Applied Toxicol.*, v. 40, p. 11-119, 1997.

OLIVEIRA, G. H. **2,4-D: Uma abordagem toxicodinâmica**, 1990. 117 f. Tese - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

OLIVEIRA, G. H.; PALERMO-NETO, J. Avaliação da toxicidade prolongada do ácido 2,4-diclorofenoxiacético. *Revista brasileira de Toxicologia.* V. 8, n. 1, p. 251, 1995.

OLIVEIRA, G. H., PALERMO-NETO, J. Efeitos neuroquímicos da dimetilamina do ácido 2,4-diclorofenoxiacético em ratos. *Revista da Sociedade Brasileira de Toxicologia.* 2 (supl. Esp.): v. 38, 1989.

OLIVEIRA, G.H.; PALERMO-NETO, J. Effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) on open-field behaviour and neurochemical parameters of rats. *Pharmacol, Toxicol.*, v. 73, p. 79-85, 1993.

OLIVEIRA, G. H., PALERMO-NETO, J. Toxicology of 2,4-dichlorofenoxyacetic acid (2,4-D) and its determination in serum and brain tissue using gas chromatography-electron-capture detection. *Journal of Analytical Toxicology.* v. 19, p. 251-255, 1995a.

PALMEIRA, C.M. et al. Structural alterations in isolated hepatocytes induced by the herbicides paraquat, dinoseb, and 2,4-D. *Med. Sci. Res.*, v. 25, p. 339-342, 1997.

PAULINO, C. A.; GUERRA, J. L.; PALERMO-NETO, J. Acute, subchronic and chronic 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) intoxication in rats. *Vet. Hum. Toxicol*, v. 38, n. 5, p. 348-352, 1996.

PAULINO, C. A.; OLIVEIRA, G. H.; PALERMO-NETO, J. . Acute 2,4-dichlorofenoxyacetic acid intoxication in cattle. *Vet human toxicol*. v. 36, n. 5, p. 433-436, 1994.

SASTRY, B. V. R.; CLARK, C. P.; JANSON, V. E. Formation of 2,4dichlorophenoxyacetylcholine (2,4-D-Ach) in human placenta and fetal growth retardation. *Neurotoxicology*, v. 16, p. 763, 1995.

SCHVARTSMAN, S. **Intoxicações agudas**. 4.ed. São Paulo: Sarvier, 1991.

STEISS, J.E.; BRAUND, K.G.; CLARK, E.G. Neuromuscular effects of acute 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) exposure in dogs. *Neurol. Sci.*, v. 78, n. 3, p. 295-301, 1987.

TYYNELA, K.; ELO, H. A.; YLITALO, P. Distribution of three common chlorophenoxyacetic acid herbicides into the rat brain. *Arch. Toxicol*. v. 64, p. 61-65, 1990.

