

## Toxicologia do tolueno: aspectos relacionados ao abuso

### *Toluene toxicology: abuse aspects*

Letícia M.K. Forster\*, Mario Tannhauser\*, Semíramis L. Tannhauser\*

FORSTER, L.M.K. et al. Toxicologia do tolueno: aspectos relacionados ao abuso. *Rev. Saude Pública*, 28: 167- 72, 1994. O tolueno está presente em muitos produtos de uso doméstico e industrial e é o principal solvente envolvido no abuso de substâncias e na exposição ocupacional. O problema mais grave no estudo de patologias relacionadas ao tolueno é que este está geralmente associado, em suas preparações comerciais, a outras substâncias. O potencial tóxico do tolueno foi abordado nos seguintes aspectos: parâmetros farmacológicos; características físico-químicas; exposição; estudos clínicos; diagnóstico; pesquisa experimental; tolerância e dependência; efeitos agudos e crônicos; neurotoxicidade; teratogenicidade; doenças psiquiátricas; carcinogenicidade e tratamento. Conclui-se ser de grande importância e urgência que se realizem estudos clínicos com amostras maiores para definição mais precisa das consequências do uso crônico

*Descritores:* Tolueno, toxicidade. Exposição ocupacional. Abuso de substâncias.

### Histórico

A inalação voluntária de substâncias com o propósito de alterar o humor era uma prática comum já nos tempos mais remotos da nossa civilização. Os anciãos hebreus utilizavam a inalação de gases frios que emanavam das fendas das rochas como parte de um culto. Nativos da América do Sul empregaram, por séculos, rapés semelhantes a alucinógenos em cerimônias religiosas para marcar ritos de passagem dos jovens<sup>5,29</sup>.

No século passado, o pintor Van Gogh (1853-1890) inalava terebentina, derivado do petróleo usado como solvente de tintas<sup>6</sup>.

Em 1940, foi iniciada a produção e uso generalizado de solventes para fins industriais, porém, somente muitos anos depois vieram à tona os problemas ocupacionais relacionados a essas substâncias. Somente em 1984, aproximadamente 49 milhões de toneladas de solventes industriais foram produzidos nos Estados Unidos. Chegaram a existir em torno de 10 milhões de trabalhadores expostos a solventes orgânicos nas indústrias num período de um ano<sup>7</sup>.

Nos Estados Unidos, o fenômeno do abuso de solventes teve início na década de 60, e na Inglaterra no ano de 1970 foi registrada uma morte relacionada ao abuso dessas substâncias, tomando proporções alarmantes em 1988 (134 mortes/ano) e havendo tendência geral de aumento. No caso específico do tolueno (principal componente em adesivos) as mortes eram principalmente causadas por acidentes (39%) e não pelos efeitos tóxicos diretos que contribuíram com apenas 19% do total das causas de óbito. Ainda na Inglaterra, um estudo epidemiológico sobre mortes por abuso de substâncias voláteis mostrou que todas as classes sociais estavam envolvidas com este problema havendo predominância do sexo masculino (95%), não especificamente em relação ao abuso, mas aos óbitos<sup>1,4,5,10,17,29,30,47</sup>. No Brasil o primeiro levantamento nacional sobre consumo de drogas entre estudantes de primeiro e segundo grau da rede pública foi realizado em 1987, sendo os solventes o grupo de drogas de uso ilícito mais consumido; este dado foi confirmado em outro levantamento realizado em 1989<sup>8,27</sup>. Entre "meninos de rua" o trabalho mais recente também aponta o grupo dos solventes como o de maior consumo, após o álcool e o tabaco<sup>18</sup>.

O objetivo do presente trabalho é relatar, com base na literatura, os principais aspectos relativos ao potencial tóxico do tolueno e as consequências de seu uso.

\* Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre - Porto Alegre, RS - Brasil  
Separatas/Reprints: L.M.K.Forster - R. Artigas, 370 - 90670-120 - Porto Alegre, RS - Brasil

## Características Físico-químicas e Parâmetros Farmacológicos

O solvente em questão, o tolueno ou metilbenzeno, é um hidrocarboneto aromático, incolor e de odor característico. Sua fórmula é  $C_6H_5CH_3$  e possui peso molecular de 92,15. Esta substância sofre ebulição a  $110,6^{\circ}C$ ; sua pressão de vapor é de 22mmHg a  $20^{\circ}C$ ; se autoinflama a  $480^{\circ}C$ ; e o limiar de odor dos vapores de tolueno ocorre entre 0,04 e 1 mg/l na água e 8 mg/m<sup>3</sup> no ar<sup>40</sup>.

Os solventes, do ponto de vista toxicológico, são substâncias orgânicas, lipossolúveis que atravessam a barreira hematoencefálica com facilidade produzindo uma alteração no estado de consciência, similar aos níveis mais leves de anestesia<sup>14,36</sup>. A principal via de introdução é o sistema respiratório, pois tendo os vapores atingido os pulmões podem facilmente se difundir ao longo de uma ampla superfície e penetrar na corrente sanguínea. A segunda via potencial de exposição é a pele e sua taxa de absorção varia de 14 a 23 mg/cm<sup>2</sup>/h, podendo ocorrer ressecamento e irritação da mesma<sup>2</sup>.

Os produtos metabólicos do tolueno são o cresol (menos de 1%) e o metabólito intermediário benzaldeído. O benzaldeído é metabolizado a ácido benzóico o qual se conjuga com a glicina e forma o ácido hipúrico. Em humanos, mais de 75% do tolueno inalado é metabolizado a ácido hipúrico e é excretado na urina 12 horas após a exposição<sup>17,40</sup>. Alguns trabalhos incluem dosagens desse metabólito para confirmação da efetividade da exposição ao tolueno<sup>32,41</sup>. Porém outros autores afirmam que não há valor diagnóstico nas dosagens de ácido hipúrico pois este é um constituinte normal da urina e pode ser influenciado pela dieta, sugerindo então dosagens diretas de tolueno no sangue. No entanto, é importante que se observe o intervalo entre a exposição ao tolueno e a coleta da amostra. Concentrações de tolueno podem ser bifásicas; um pico inicial é seguido por uma baixa refletindo ligação ao lipídios no sistema nervoso central e um pico subsequente pode ocorrer em decorrência da liberação lenta do tolueno na corrente sanguínea. O exame pode ser positivo mesmo muitos dias após a retirada do tolueno<sup>24</sup>. Níveis plasmáticos de

tolueno têm sido obtidos em autopsias após morte decorrente do abuso de tolueno por via inalatória. O tolueno é distribuído nos tecidos ricos em gordura e tecidos altamente vascularizados após a absorção, e é encontrado em concentrações 80 vezes maiores nos tecidos gordurosos do que no sangue. Esses tecidos incluem o cérebro, particularmente a substância branca, a medula óssea, fígado, rins e tecidos nervosos<sup>24,40</sup>. As concentrações de gases no ar são expressas em volume/volume, como por exemplo vol%, partes por milhão (ppm) e outros<sup>2,14</sup>.

Um princípio fundamental em toxicologia é de que a relação dose-resposta requer que haja exposição e efeito tóxico. O potencial para intoxicação aumenta à medida que a exposição aumenta, e a exposição a misturas de solventes leva à possibilidade de efeito aditivo, sinérgico ou potenciador imprevisíveis<sup>2</sup>.

Sabe-se que o tolueno é um depressor do sistema nervoso central (SNC), mas seu mecanismo de ação ainda não é bem conhecido. Foi observado que ele provoca uma fase inicial de excitação seguida de depressão leve à intensa, à semelhança do que ocorre com o álcool<sup>30</sup>.

## Exposição

O tolueno está presente nas colas, gasolinas, solventes, agentes de limpeza, entre outros. É também utilizado como produto químico "iniciador" na síntese de outros produtos químicos orgânicos, tais como o uretano, poliuretano e benzeno. O tolueno está naturalmente presente no óleo cru e é produzido através do refinamento de petróleo como subproduto da produção de estireno. A exposição humana ao tolueno ocorre a partir do uso ocupacional, no ambiente doméstico, através da inalação com fins de abuso e da exposição ambiental. A maior fonte de exposição ambiental ao tolueno é a produção e uso da gasolina. Grandes quantidades de tolueno são introduzidas no ambiente anualmente através do uso da gasolina e da produção e processos de refinamento de petróleo. Calcular os níveis de exposição humana provenientes do ar, do solo e da água pode ser difícil. No entanto, pesquisas realizadas nos Estados Unidos por órgãos de fiscalização, detectaram que a maioria das pessoas está mais exposta ao tolueno no ambiente doméstico do que em qualquer outro<sup>40</sup>.

## Pesquisas Clínicas

O interesse pela pesquisa com solventes vem aumentando nos últimos dez anos, pois surgiram muitos problemas de saúde relacionados à exposição ocupacional dessas substâncias. Proliferaram os estudos clínicos a respeito deste problema, agora não só relacionado à exposição ocupacional como também ao abuso de solventes, tais como o tolueno. Apesar de já existirem inúmeras publicações sobre o assunto, descrevendo alterações clínico-patológicas, observa-se na literatura carência de séries com grande número de pacientes<sup>45</sup>.

A exemplo disso, Kaelan e col.<sup>22</sup> descreveram as alterações patológicas de intoxicação aguda em apenas um caso.

Rosenberg e col.<sup>35</sup> fizeram estudo com seis abusadores crônicos de tolueno e verificaram: atrofia cerebral difusa; perda da diferenciação entre a substância branca e a cinzenta ao longo do SNC; e hiperintensidade periventricular da substância branca em T2.

Outro trabalho, realizado por Filley e col.<sup>16</sup> com 14 indivíduos, obteve achados patológicos bastante semelhantes aos citados na pesquisa descrita acima, principalmente no que se refere a alterações na substância branca. Algumas outras publicações confirmam os resultados descritos anteriormente, referindo-se mais a achados neuropatológicos que envolvem a bainha de mielina<sup>20,21,24,25,29,34,39,46</sup>.

Como já comentado, a principal causa de óbito entre inaladores de tolueno se relaciona a acidentes, tais como asfixia. Mortes súbitas de inaladores também ocorrem por arritmia cardíaca, resultante da ação das catecolaminas liberadas durante um exercício físico em um miocárdio sensibilizado por inalantes utilizados, bem como por parada respiratória<sup>1,11,12,17,34,43</sup>.

## Modelos Animais

Com o crescente abuso destas substâncias houve necessidade de se validar modelos experimentais para avaliar as manifestações patológicas a curto e a longo prazo. Muitos modelos de exposição foram propostos para simular a exposição ao tolueno via inalatória, uma vez que essa era a situação tanto no caso ocupacional como

no de abuso<sup>15, 19, 26, 31, 32, 33, 37, 38, 44</sup>.

O modelo básico presente em todos os trabalhos com solventes pressupõe uma cuba (acrílico ou aço inoxidável) que varia de tamanho, com fluxo de ar contínuo, de onde se retira uma amostra para dosagem da concentração através de cromatografia gasosa, sendo que esta concentração é quase sempre expressa em partes por milhão (ppm). Conta ainda com uma aparelhagem bastante sofisticada que inclui filtradoras e computadores especialmente programados conectados com o sistema de exposição<sup>23, 26, 31, 32, 44</sup>.

As variações de um modelo para outro são na forma da exposição (aguda, subaguda, crônica); na concentração obtida (40-6.000 ppm); no número de animais por grupo em função do tamanho da cuba utilizada e do delineamento da pesquisa; no sexo e na idade dos animais dependendo dos objetivos do trabalho<sup>19, 26, 31, 32, 44</sup>.

Barnes<sup>5</sup> procurou descrever com detalhes as condições em que se efetua o abuso de solventes nos seres humanos, e o modelo experimental proposto por Pryor<sup>31</sup> é o que mais se assemelha à situação do uso de solventes com fins abusivos pelo esquema de exposição que é realizado.

## Diagnóstico

O diagnóstico de uma síndrome tóxica é facilitado quando a exposição excede os níveis estabelecidos para efeitos biológicos e sintomas seguindo padrões clássicos para intoxicação. Mesmo em situações de toxicidade bem definida do SNC, reações psicológicas e emocionais podem influenciar a persistência de sintomas podendo complicar a recuperação. O diagnóstico diferencial de sintomas neuropsiquiátricos inclui: doenças mentais orgânicas; reações psicológicas ou emocionais secundárias à exposição e resultante doença; e doenças psiquiátricas pré-existentes ou concomitantes<sup>40</sup>.

O diagnóstico preciso de síndromes neuropsiquiátricas associadas com exposição dependem de: história detalhada da exposição e cronologia de sintomas; conhecimento de possíveis efeitos neurotóxicos da exposição; avaliação psiquiátrica incluindo história psicossocial completa, história de uso de álcool e outras drogas, exame do estado mental e neurológico;

e resultado de exames complementares, tais como testagem neuropsicológica, eletrencefalograma e neuroimagem<sup>40</sup>.

### Tolerância e Dependência

Quanto aos quadros de tolerância e dependência existem algumas controvérsias na literatura. No entanto, parece haver suficiente embasamento quanto ao desenvolvimento de tolerância e dependência em decorrência do uso prolongado de colas<sup>3, 29, 34</sup>.

A dependência se manifesta por: fissura e/ou compulsão para obter ou consumir a droga; inquietação, ansiedade, e irritabilidade. Quando da retirada da droga também se pode observar um quadro de síndrome de abstinência onde surgem calafrios, cefaléia, alucinações, delirium tremens, dores abdominais e câibras musculares<sup>10, 30, 42</sup>.

### Efeitos Agudos

Na exposição aguda ao tolueno podemos fazer uma correlação entre os níveis de exposição e efeitos decorrentes da mesma. Os efeitos da inalação voluntária variam muito em severidade e duração dependendo da intensidade da exposição; a duração pode variar de 15 min a algumas horas. Com doses relativamente baixas (200 ppm) é descrita irritação dos olhos e garganta, podendo ocorrer lacrimejamento com doses maiores (400 ppm). Nessas mesmas doses, pode-se observar aumento do tempo de reação (visuomanual), sinais de incoordenação, cefaléia, confusão, tonturas e sensação de intoxicação, quando a exposição se prolonga por mais de oito horas<sup>7</sup>.

Com doses crescentes (500-800 ppm), observa-se náusea, anorexia, confusão, hilariedade, perda do autocontrole, perdas momentâneas de memória, nervosismo, fadiga muscular, parestesia e insônia<sup>7</sup>.

Doses de 1.500 ppm ou mais causam efeitos agudos com exposições relativamente curtas (poucas horas ou minutos nas doses de 10.000-30.000 ppm), como fraqueza acentuada, incoordenação e ataxia, euforia, às vezes alucinações, desorientação, até a narcose e morte com altas concentrações<sup>7</sup>.

Os efeitos agudos são reversíveis, mas tornam-se mais severos e persistentes com o aumento da concentração e/ou duração da exposição. Não se tem relatado efeito tóxico em humanos expostos a níveis menores que 50 ppm por curtos períodos de tempo ou expostos uma única vez a 100 ppm por poucas horas. No entanto, há relatos de convulsões até mesmo chegando ao status epilepticus, como primeira manifestação de intoxicação aguda por tolueno<sup>7</sup>.

### Neurotoxicidade

Encefalopatia tóxica aguda causada pelo tolueno pode envolver letargia, alucinações e até coma, mas normalmente este quadro se resolve completamente com a abstinência da droga. Abusadores crônicos podem apresentar encefalopatia persistente (crônica) envolvendo cérebro, tronco, nervo óptico e cerebelo. A síndrome de demência é caracterizada por apatia, desatenção e memória empobrecida. As correlações clinicopatológicas são tão impressionantes que o abuso de tolueno parece constituir exemplo de modelo de Demência<sup>24, 40</sup>.

### Teratogenicidade

Exposição a solventes orgânicos, em geral, tem algum efeito embriotóxico. O reconhecimento dessa associação levou à adoção da expressão "síndrome solvente fetal"; porém não foi possível determinar o nível de envolvimento do tolueno em tais achados em função das misturas a que as mulheres foram expostas<sup>40</sup>. No entanto, uma pesquisa realizada com trabalhadoras expostas a concentrações relativamente altas de tolueno (50-150 ppm), comparadas com outras da mesma indústria não expostas ou expostas a baixas concentrações (0-25 ppm), não demonstrou correlação direta entre a exposição a esta substância e disfunções hemorrágicas uterinas<sup>28</sup>.

### Doenças Psiquiátricas

A exposição a solventes pode ser relacionada com dois tipos de doenças mentais, doenças afetivas e psicose orgânica incapacitante ou degeneração cerebral<sup>5</sup>. Uma pesquisa com 130

abusadores de tolueno não mostrou existência de risco aumentado de desenvolvimento de depressão primária ou outras psicopatologias. Todavia, foi encontrado risco significativamente aumentado de diagnóstico de distúrbio anti-social de personalidade entre usuários de solventes<sup>13</sup>.

## Carcinogenicidade

Não há estudo epidemiológico que indique que a exposição ao tolueno aumenta risco de carcinogênese. Estudos retrospectivos sobre mortalidade de trabalhadores expostos ao tolueno incluem outras substâncias químicas. Estudos animais também não demonstraram que o tolueno tenha efeitos carcinogênicos<sup>40</sup>.

## Tratamento

O tratamento da toxicidade aguda de solventes é feito através de medidas padrão com ressuscitação cardiopulmonar, quando necessário, tratamento convencional para arritmias e tratamento de suporte intensivo. Não existe antídoto específico para o tolueno. O manejo com abusadores crônicos é difícil, e o aconselhamento e técnicas psicoterápicas são muitas vezes necessários<sup>4, 43</sup>.

## Considerações Finais

Sendo o tolueno um dos principais solventes ao qual se está exposto, haveria necessidade de se realizar mais pesquisas com amostras maiores da população para que se possa definir, com maior clareza, as seqüelas do seu uso crônico. Os modelos experimentais são complexos e esclarecedores, mas de difícil extrapolação para os seres humanos devido às particularidades das condições do abuso de solventes. Poucos resultados foram obtidos nos estudos com animais no que se refere aos achados neuropatológicos, também havendo necessidade da ampliação deste tipo de pesquisa.

FORSTER, L.M.K. et al. [Toluene toxicology: abuse aspects]. *Rev. Saúde Pública*, 28: 167-72, 1994. Toluene, present in many industrial and domestic products, is the main solvent involved in solvent abuse and occupational exposure. The main problem in studying toluene-related pathologies is the fact that it is frequently combined

with other substances. This review focuses on its potential toxicity. The following subjects are discussed: pharmacologic parameters; physico-chemical features; exposure; clinical trials; experimental research; diagnosis; tolerance and dependence; acute and chronic effects; neurotoxicity; teratogenicity; psychiatric disorders; carcinogenicity; and treatment. It is concluded that is important more research on larger population samples with a view to better definition of the consequences of chronic use should be undertaken.

**Keywords:** Toluene, toxicity. Occupational exposure. Substance abuse.

## Referências Bibliográficas

- ANDERSON, H.R.; MACNAIR, R.S.; RAMSEY, J.D. Deaths from abuse of volatile substances: a national epidemiological study. *BMJ*, 290:304-7, 1985.
- ANDREWS, L.S. & SNYDER, R. Toxic effects of solvents and vapors. In: Amdur, M.O.; Doull, J.; Klaassen, C.D., ed. *Casarett & Doull's toxicology: the basic science of poisons*. 4<sup>th</sup> ed., New York, Pergamon Press, 1991. p.681-722.
- ADDICTION RESEARCH FOUNDATION (ARF) *Drugs in Ontario. Toronto, 1990*.
- ASHITON, C.H. Solvent abuse. *BMJ*, 300:135-6, 1990.
- BARNES, G.E. Solvent abuse: a review. *Int. J. Addict.*, 14:1-26, 1979.
- BARROS, H.M.T.; TANNHAUSER, M.; TANNHAUSER, S.L. As doenças de Vincent Van Gogh. *Rev. Pesq. Méd.*, 24:147, 1990.
- CARLINI, E.A.; CARLINI-COTRIM, B.; MONTEIRO, M.G. Abuso de solventes voláteis: aspectos epidemiológicos médico-psicológicos e experimentais. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 34:61-8, 1988.
- CARLINI, E.A.; CARLINI-COTRIM, B.; SILVA-FILHO, A.R.; BARBOSA, M.T.S. II Levantamento nacional sobre uso de psicotrópicos em estudantes de 1º e 2º graus em 1989. São Paulo, Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID)/Escola Paulista de Medicina, s.d.
- CIHERRY, N.M.; LABRECHE, F.P.; McDONALD, J.C. Organic brain damage and occupational solvent exposure. *Br. J. Ind. Med.*, 49:776-81, 1992.
- COHEN, S. Abuse of inhalants. In: Pradhan, S.N., ed. *Drug abuse: clinical and basic aspects*. Saint Louis Mosby Company, 1977. p. 290-302.
- CRONK, S.L.; BARKLEY, D.E.II.; FARREL, M.F. Respiratory arrest after solvent abuse. *BMJ*, 290:897-8, 1985.
- CUNNINGHAM, S.R.; DALZELL, G.W.N.; MCGIRR, P.; KILAN, M.M. Myocardial infarction and primary ventricular fibrillation after glue sniffing. *BMJ*, 294:739-40, 1987.
- DINWIDDIE, S.II.; REICH, T.; CLONINGER, C.R. Solvent use and psychiatric comorbidity. *Br. J. Addict.*, 85: 1647-56, 1990.
- ECHVERRIA, D.; FINE, L.; LANGOLF, G.; SCHORK, T.; SAMPAIO, C. Acute behavioural comparisons of toluene and ethanol in human subjects. *Br. J. Ind. Med.*, 48:750-61, 1991.
- EVANS, E.B. & BALSTER, R.L. CNS depressant effects of

- volatile organic solvents. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **15**:233-41, 1991.
16. FILLEY, C.M.; HEATON, R.K.; ROSENBERG, N.L. White matter dementia in chronic toluene abuse. *Neurology*, **40**:532-4, 1990.
  17. FLANAGAN, R.J.; MEREDITH, T.J.; RAMSEY, J.D. Volatile substance abuse. In: Glass, I.B., ed. *The international handbook of addiction behaviour*. London, Tavistok/Routledge, 1991. p.100-6.
  18. FORSTER, L.M.K.; BARROS, H.M.T.; TANNHAUSER, S.L.; TANNHAUSER M. Meninos na rua: relação entre abuso de drogas e atividades ilícitas. *Rev. ABP-APAL*, **14**:115-20, 1992
  19. FUXE, K.; MARTIRE, M.; VON EULER, G.; AGNATI, L.F.; HANSSON, T.; ANDERSSON, K.; GUSTAFSSON, J.A.; HANSSON, A. Effects of subacute treatment with toluene on cerebrocortical alpha-e-beta-adrenergic receptors in the rat. Evidence for an increased number and a reduce affinity of beta-adrenergic receptors. *Acta Physiol. Scand.*, **130**:307-11, 1987.
  20. GRABSKI, D.A. Toluene sniffing producing cerebellar degeneration. *Am.J. Psychiatry*, **118**:461-2, 1981.
  21. HALL, D.M.B.; RAMSEY, J.; SCHWARTZ, M.S.; DOOKUN, D. Neuropathy in a petrol sniffer. *Arch. Dis. Child.*, **61**: 900-1, 1986.
  22. KAELAN, C.; HARPER, C.; VIEIRA, B.I. Acute encephalopathy and death due to petrol sniffing: neuropathological findings. *Aust. N.Z. J. Med.*, **16**: 804-7, 1986.
  23. KNISELY, J.S.; REES, D.C.; BALSTER, R.L. Discriminative stimulus properties of toluene in the rat. *Neurotoxicol. Teratol.*, **12**: 129-33, 1990.
  24. KING, M.D.; DAY, R.E.; OLIVER, J.S.; LUSII, M.; WATSON, J.M. Solvent encephalopathy. *BMJ*, **283**:663-5, 1991.
  25. KOROBKIN, R.; ASBURY, A.K.; SUMNER, A.J.; NIELSEN, S.L. Glue-sniffing neuropathy. *Arch. neurol.*, **32**:158-62, 1975.
  26. LADEFOGED, O.; STRANGE, P.; MOLLER, A.; LAM, H.R.; OSTERGAARD, G.; LARSEN, J.J.; ARLJEN-SOBORG, P. Irreversible effects in rats of toluene (inhalation) exposure for six months. *Pharmacol. Toxicol.*, **68**:384-90, 1991.
  27. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria geral. Conselho Nacional de Saúde. *Consumo de drogas psicotrópicas no Brasil, em 1987*. Brasília, Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1989. (Série C: estudos e projetos,5).
  28. NG, T.P.; FOO, S.C.; YOONG, T. Menstrual function in workers exposed to toluene. *Br. J. Ind. Med.*, **49**:799-803, 1992.
  29. NOVAK, A. et al. The deliberate inhalation of volatile substances. *J. Psychodelic. Drugs*, **12**:105-11, 1980.
  30. PEDROZO, M. de F.M. & SIQUEIRA, M.E.P.B. de Solventes de cola: abuso e efeitos nocivos à saúde. *Rev. Saúde Pública*, **23**:336-40, 1989.
  31. PRYOR, G.T. A toluene-induced motor syndrome in rats resembling that seen in some human solvent abusers. *Neurotoxicol. Teratol.* **13**:387-400, 1991.
  32. PRYOR, G.; REBERT, C.; KASSAY, K.; KUIPER, H.; GORDON, R. The hearing loss associated with exposure to toluene is not caused by a metabolite. *Brain Res. Bull.*, **27**:109-13, 1991.
  33. REES, D.C.; KNISELY, J.S.; BREEN, T.J.; BALSTER, R.L. Toluene, halothane, 1,1,1- Trichloroethane and oxazepam produce ethanol - like discriminative stimulus effects in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **243**: 931-7, 1987.
  34. RON, M.A. Volatile substance abuse: a review of possible long-term neurological, intellectual and psychiatric sequelae. *J. Psychiatry*, **148**:235-46, 1986.
  35. ROSENBERG, N.L.; KLEINSCHMIDT-DEMASTERS, B.K.; DAVIS, K.A.; DREISBACH, J.N.; HORMES, J.T.; FILLEY, C.M. Toluene abuse causes diffuse central nervous system white matter changes. *Ann. Neurol.*, **23**:611-4, 1988.
  36. SCHUCKITT, M. Colas, solventes e aerossóis. In: Schukit, M. *Abuso de álcool e drogas: uma orientação clínica ao diagnóstico e tratamento*. Porto Alegre, Artes Médicas, 1991. p. 220-9.
  37. SHIOTSUKI, N.; SILVA-FILHO, A.R.; MONTEIRO, M.G.; SOUZA-FORMIGONI, M.L.O. Toxicologia dos solventes de cola: II. Efeitos bioquímicos, hematológicos, anatomopatológicos e teratogênicos da mistura de tolueno e n-hexano em animais de laboratório. *Rev. Pesq. Méd.*, **23**:95-100, 1989.
  38. SILVA-FILHO, A.R.; MONTEIRO, M.G.; SOUZA-FORMIGONI, M.L.O.; SHIOTSUKI, N. Toxicologia dos solventes de cola: I. Efeitos comportamentais da mistura de tolueno e n-hexano em animais de laboratório. *Rev. Pesq. Méd.*, **23**:85-94, 1989.
  39. STREICHER, H.Z.; GABOW, P.A.; MOSS, A.H.; KONO, D.; KAHINY, W.D. Syndromes of toluene sniffing in adults. *Ann. Intern. Med.*; **94**:758-62, 1981.
  40. SULLIVAN, J.B. & VAN ERT., M. Alkybenzene solvents and aromatic compounds. In: Sullivan, J.B. & Krieger, G.R., ed. *Hazardous materials toxicology clinical principles of environmental health*. Baltimore, William & Wilkins, 1992. p. 1086-104.
  41. TARDIF, R.; LAPARÉ, S.; PLAA, G.L.; BRODEUR, J. Effect of simultaneous exposure to toluene and xylene on their respective biological indices in humans. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **63**:279-84, 1991.
  42. TOUZEAU, D.A. A perspectiva farmacológica. In: Bergeret, J. & Leblanc, J. *Toxicomanias: uma visão multidisciplinar*. Porto Alegre, Artes Médicas, 1991. p. 19-54.
  43. TWIEG, M. & OLSON, K.R. Toluene and xylene. In: Olson, K.R., ed. *Poisoning & drug overdose*. Norwalk, Appleton & Lange, 1990. p.281-2.
  44. VON EULER, G.; OGREN, S.O.; BONDY, S.C.; MCKEE, M.; WARNER, M.; GUSTAFSSON, J.-A.; ENEROTI, P.; FUXE, K. Subacute exposure to low concentrations of toluene affects dopamine-mediated locomotor activity in the rat. *Toxicology*, **67**:333-49, 1991.
  45. WELCH, L.; KIRSNER, H.; HEATH, A.; GILLILAND, R.; BROYLES, S. Chronic neuropsychological and neurological impairment following acute exposure to a solvent mixture of toluene and methyl ethyl ketone (MEK). *Clin. Toxicol.*, **29**:435-45, 1991.
  46. WHITE, R.F.; FELDMAN, R.G.; TRAVERS, P.H. Neurobehavioral effects of toxicity due to metals, solvents, and insecticides. *Clin. Neuropharmacol.*, **13**:392-412, 1990.
  47. WISEMAN, M.N. & BANIM, S. "Glue Sniffer's" heart? *BMJ*, **294**:739, 1985.

Recebido para publicação em 27.7.1993  
 Reapresentado em 3.12.1993  
 Aprovado para publicação em 20.1.1994