

SCHUH, R. S.^{1*}; SCHMITT, G. C.¹; DALLEGRAVE, E.²; LEAL, M. B.³; LIMBERGER, R. P.¹

¹Faculdade de Farmácia UFRGS ²Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul - CIT/RS ³Departamento de Farmacologia UFRGS

INTRODUÇÃO

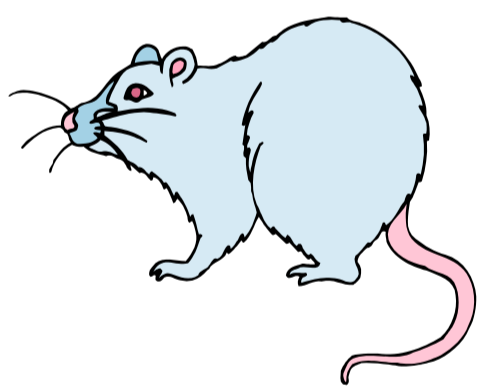
A utilização de suplementos alimentares e compostos emagrecedores contendo associação de *p*-sinefrina (*Citrus aurantium*), efedrina (*Ephedra sinica*), salicina (white willow bark, *Salix alba*) e cafeína (*Paullinea cupana*) é crescente e indiscriminada. Entretanto, a segurança dessa associação ainda é pouco conhecida devido à falta de estudos sobre o potencial sinérgico farmacotoxicológico da mesma, aliada ao crescente número de relatos de reações adversas e mortes devido ao uso destes produtos.

OBJETIVO

Avaliar a toxicidade aguda da associação de *p*-sinefrina, efedrina, salicina e cafeína em camundongos.

MÉTODO

TOXICIDADE AGUDA



Camundongos CF1 machos/fêmeas

Tratamentos (via oral): n=6/grupo

- Controle - água destilada
- Mistura 300, 350 e 400 mg/kg

Tempos de observação
5, 15, 30, 60, 120, 180,
240, 300 e 360 min, 24h

10% *p*-sinefrina
4% efedrina
6% salicina
80% cafeína

Após 14 dias → eutanásia e necropsia

Sinais observados: alteração da locomoção, reação a estímulos, piloereção, sialorréia, ptose, tremor, espasmos musculares, lacrimejamento, respiração (ofego), convulsões, alterações oculares e contorções abdominais.

PROTÓCOLOS EXPERIMENTAIS APROVADOS NO
CEP/UFRGS-2007982

RESULTADOS

Os sinais observados estão descritos na tabela 1.

Tabela 1. Sinais observados após tratamento agudo com associação de *p*-sinefrina, efedrina, salicina e cafeína em camundongos machos e fêmeas

	Dose (mg/kg)	Sinais de toxicidade observados
MACHOS	300	piloereção, ptose, lacrimejamento, diminuição da atividade locomotora (até 120min) com posterior aumento e jumping
	350	piloereção, ptose, lacrimejamento, diminuição da atividade locomotora (até 120min) com posterior aumento, agitação, jumping, convulsão e morte (1 animal)
	400	piloereção, ptose, lacrimejamento, diminuição da atividade locomotora (até 120min) com posterior aumento, tremores, agitação, dificuldade respiratória, jumping, convulsão e morte (5 animais)
FÊMEAS	300	piloereção, ptose, lacrimejamento e diminuição da atividade locomotora (até 120min) com posterior aumento
	350	piloereção, ptose, lacrimejamento, diminuição da atividade locomotora (até 120min) com posterior aumento, agitação e tremores
	400	piloereção, ptose, lacrimejamento, sialorréia, espasmos musculares, diminuição da atividade locomotora (até 120min) com posterior aumento, tremores, dificuldade respiratória e agitação

A necropsia dos animais que foram a óbito indicou hemorragia cardiopulmonar. Não foram observadas alterações macroscópicas nos demais órgãos avaliados. Dentre as fêmeas não ocorreram mortes. O intervalo da DL₅₀ dessa associação foi estimado entre 350 e 400 mg/kg.

CONCLUSÃO

A associação de *p*-sinefrina, efedrina, salicina e cafeína, nas doses testadas, apresenta considerável toxicidade aguda. Isso indica a necessidade de maior investigação desta combinação, incluindo outros testes de toxicidade e outras formas de associação destas substâncias (duas ou três delas associadas), visto que o número de acidentes toxicológicos relacionados à utilização de suplementos alimentares e compostos emagrecedores cujas formulações frequentemente apresentam esta mistura é muito grande. O prosseguimento deste trabalho tem demonstrado perspectivas interessantes e muito promissoras, corroborando com essas conclusões.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- *Arbo, M.D., Schmitt, G.C., Limberger, M.F., Charão, M.F., Moro, A.M., Ribeiro, G.L., Dallegrave, E., Garcia, S.C., Leal, M.B., Limberger, R.P., 2009. Subchronic toxicity of *Citrus aurantium* L. (Rutaceae) extract and *p*-synephrine in mice. Reg. Toxicol. Pharmacol. 54, 114-117.
*Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº90. Guia para realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos. D.O.U. - Diário Oficial da União, Brasília, DF, 18 de março de 2004.
*Fugh-Bergman, A., Myers, A., 2004. *Citrus aurantium*, an ingredient of dietary supplements marketed for weight loss: Current status of clinical and basic research. Exp. Biol. Med. 299, 698-704.
*Zahn, K. A.; Li, R. L.; Pursell, R. A. Cardiovascular toxicity after ingestion of "herbal ecstasy". Journal of Emergency Medicine, v.17, n. 2, p.289-291, 1999.