

Avaliação toxicológica e reprodutiva de camundongos machos adultos tratados com femproporex

José Eduardo Baroneza^{1*}, Camila Queiroz Moreira², Estefânia Gastaldello Moreira³ e Maria José Sparça Salles de Faria¹

¹Departamento de Biologia Geral, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Londrina, Rodovia Celso Garcia Cid, PR 445, Km 380, 86051-990, Campus Universitário, Londrina, Paraná, Brasil. ²Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina Veterinária e Patologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil. ³Departamento de Ciências Fisiológicas, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil. *Autor para correspondência. E-mail: jbaroneza@usp.br

RESUMO. O femproporex é utilizado no mundo todo como potente anorexígeno. Este estudo visa esclarecer se o uso diário de femproporex provoca toxicidade comportamental e/ou reprodutiva em camundongos machos adultos. Para tanto, foram utilizados 40 camundongos, divididos em quatro grupos experimentais, cada um contendo dez animais. Um dos grupos recebeu, via gavagem, apenas água, e os outros foram tratados diariamente com femproporex, nas doses de 7,5, 15 e 30 mg kg⁻¹, por um período de 40 dias. Como resultados, verificou-se que o femproporex não alterou a evolução normal da massa dos animais analisados, e concluiu-se que a utilização da droga não promoveu toxicidade comportamental, verificada nos testes de natação forçada e de campo aberto; e reprodutiva, quando verificados genotoxicidade, síntese de testosterona, morfologia de espermatozoides e histologia testicular. Assim sendo, concluiu-se que o femproporex, na concentração e delineamentos experimentais propostos por este trabalho, não apresentou potencial toxicológico.

Palavras-chave: femproporex, anfetaminas, avaliação toxicológica, desenvolvimento embrionário.

ABSTRACT. Fenproporex treatment in male mice: behavior and toxicology reproductive analysis. Fenproporex is used worldwide as a powerful anorectic drug. This study was designed to evaluate whether daily intake of fenproporex would lead to behavioral and/or reproductive toxicity in adult male mice. Forty male mice were used, divided into 4 groups of 10 animals each. The control group received only water by *gavage*, whereas the experimental groups were treated daily with fenproporex in the doses of 7.5, 15 and 30 mg kg⁻¹, for a period of 40 days. The results demonstrated that fenproporex did not alter the normal evolution of the animals' body mass; it also showed that the use of the drug did not promote behavioral toxicity (open-field and forced-swimming tests) or reproductive toxicity (genotoxicity, changes in the morphology of spermatozoa and testicular histology). Thus, the present results indicate that fenproporex, in the evaluated dose and experimental conditions, does not present behavioral and reproductive toxic potential in mice.

Key words: fenproporex, amphetamine, toxicity evaluation, embryo development.

Introdução

Em muitas nações do mundo, o excesso de peso da população representa um problema de saúde pública. No Brasil, o femproporex [3-[(*a*-methylphenethyl) amino] é um estimulante anorético largamente utilizado para tratamentos de obesidade moderada à severa. No corpo humano, após absorção via gastrointestinal, cerca de 15 a 35% da droga liga-se a proteínas plasmáticas, sendo biotransformada no fígado em 14 diferentes metabólitos, incluindo a anfetamina (Mariz, 2003), o que sugere que o femproporex produz efeitos

adversos similares àqueles associados com anfetaminas (Matei e Carlini, 1996).

Por causa dos efeitos estimulantes, estudos têm mostrado que o femproporex é um dos principais agentes psicoativos utilizados por motoristas de caminhão no Brasil (Silva *et al.*, 1998; Teixeira *et al.*, 2001; Yonamine *et al.*, 2003). Há também relatos de uso de anfetamínicos como agentes de dopagem no esporte (Damasceno *et al.*, 2003), ou mesmo para prolongar o estado de vigília em trabalhadores noturnos e estudantes (Chasin e Silva, 2003). No entanto, apesar do femproporex apresentar efeitos

estimulantes e anoréticos comprovados, quando utilizados em dose única ou em curto prazo (Attie-Junior e Medeiros Neto, 1972; Coronho e Pena, 1973), sabe-se que anfetaminas podem causar dependência (Rang *et al.*, 2004; Nappo e Carlini, 1994) e rápida adaptação fisiológica (Rang *et al.*, 2004).

Ainda que haja poucos estudos realizados com machos, Matei e Carlini (1996), após tratar de machos e de fêmeas de ratos com femproporex por 60 dias (10 mg kg⁻¹ i.p.), observaram que o aumento da atividade motora e do comportamento estereotipado ocorre com maior intensidade nas fêmeas. Em relação ao efeito anorético, os autores relataram que machos tratados com anfetamínicos consumiram menos alimento que o grupo-controle. No entanto, Bazzote *et al.* (1989) não observaram alteração na ingestão alimentar em ratos machos, após administração de femproporex (5 mg kg⁻¹ i.p.) durante cinco dias.

Quanto aos efeitos do femproporex, na morfologia das células da gônada masculina e nos níveis de testosterona, não há estudos realizados até o momento. No entanto, acredita-se que a anfetamina provoca efeito inibitório sobre a secreção de testosterona (Tsai *et al.*, 1997, Chen *et al.*, 2003).

Acredita-se que melhor compreensão dos mecanismos da ação tóxica do femproporex fornecerá condições mais eficazes de intervenção em quadros de intoxicação ou na prevenção destes processos. Deste modo, o presente estudo tem o objetivo de avaliar se o femproporex causa toxicidade comportamental e reprodutiva em camundongos machos adultos.

Material e métodos

Animais

Foram utilizados camundongos (*Mus musculus*) machos e fêmeas adultos da linhagem *Swiss*, pesando aproximadamente 35 g, provenientes do Biotério Central do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Estadual de Londrina. Os animais passaram por um período de aclimação de sete dias no biotério setorial antes do início do tratamento e foram mantidos individualmente em gaiolas de polipropileno com a tampa de arame zincado, contendo raspas de madeira. Durante a execução deste trabalho, os animais foram mantidos em regime de luminosidade controlada, ciclo de 12 horas claro/escuro, a 22 ± 2°C, com água e ração à vontade.

Delineamento experimental

Os machos foram distribuídos em quatro grupos

experimentais, cada um contendo dez animais, sendo três grupos tratados e um grupo-controle. Os grupos tratados receberam diariamente cloridrato de femproporex nas doses de 7,5, 15 e 30 mg kg⁻¹, diluídos em água, por um período de 40 dias. No grupo que recebeu a dose diária maior (30 mg kg⁻¹), houve perda de dois camundongos devido a intoxicação relativa à alta dose de femproporex administrado aos animais deste grupo, assim sendo, no final do tratamento, restaram oito animais neste grupo. Tanto os animais do grupo-controle quanto os dos grupos tratados foram tratados por gavage e pesados a cada três dias. O volume de solução de femproporex administrada foi ajustado a cada três dias, de acordo com o peso dos animais. O grupo controle recebeu apenas água em semelhante delineamento experimental.

Aos 30 dias após o início do tratamento, os animais foram submetidos aos testes de campo aberto e de natação forçada. A atividade geral foi avaliada por observação direta em um campo aberto (Broadhurst, 1960), onde durante 3 minutos foram quantificados os comportamentos de locomoção e de levantar. Os animais foram colocados para nadar, individualmente, em um aquário com 12 cm de diâmetro, contendo 14 cm de água a 24 ± 2°C, quando foi avaliado o comportamento depressivo pelo teste de natação forçada (Porsolt *et al.*, 1977). Após um período de adaptação de 2 minutos, foi quantificada, por 4 minutos, a imobilidade do animal. Neste teste, o aumento da imobilidade é interpretado como desespero comportamental, o qual se correlaciona com o quadro de depressão em seres humanos (Papaioannou *et al.*, 2002).

Após 35 dias de tratamento, período que corresponde à duração de um ciclo espermato gênico completo no camundongo (Adler, 2000), os machos foram colocados para acasalar com fêmeas que não foram submetidas a nenhum tratamento na proporção de um macho para duas fêmeas. Os animais continuaram sendo tratados por mais cinco dias, correspondente ao ciclo estral na fêmea. O dia em que se verificou a presença de tampão de espermatozóide na vagina da fêmea foi designado dia zero de prenhez.

Após o acasalamento, os machos foram mortos por decaptação. Neste momento, o sangue foi colhido e submetido à centrifugação para posterior dosagem sorológica de testosterona pelo método de radioensaio. Concomitantemente, os epidídimos foram retirados e picotados para que fosse realizada a coleta de espermatozóides para posterior análise morfológica dos gametas masculinos, segundo metodologia descrita por

Wyrobek *et al.* (1983). Para tanto, foram analisados cerca de 400 espermatozoides por animal. Os testículos foram retirados, fixados em solução de Bouin e processados para observação em microscopia óptica, com coloração de hematoxilina-eosina. A análise histológica envolveu a avaliação de um espaço de dez túbulos seminíferos por animal, cujo objetivo é identificar a presença de células de linhagem espermatogênica, no interior de cada túbulo seminífero, e das células de Leydig, no tecido intersticial.

As fêmeas foram mortas no 18º dia de prenhez por deslocamento cervical e, em seguida, foi realizada laparotomia, seguida de histerectomia e onfalectomia. O conteúdo uterino das fêmeas foi analisado, verificando-se o número de sítios de implantações, de reabsorções, de embriões vivos, de embriões mortos e a pesagem e medida dos fetos vivos. A partir destes dados, foram calculadas a taxa de viabilidade fetal (nº de fetos vivos / nº de implantações x 100) e a frequência de dominantes letais (FDL%), sendo empregada a fórmula descrita por Haseman e Soares (1976), que leva em consideração as taxas de mutações dominantes letais espontâneas nos grupos-controle e experimentais. Para estudar mutações dominantes letais, seguiu-se o modelo experimental proposto por Green *et al.* (1985), para estudos com toxicidade genética em camundongos.

Metodologia estatística

Os dados absolutos, com distribuição normal, foram analisados pela Anova (Análise de Variância), e os com distribuição não-normal foram analisados por Kruskal-Wallis. Para verificar a variação de peso durante o tratamento, utilizou-se a análise de perfil para populações multinormais e homocedásticas. O nível de significância utilizado foi de 5%.

Resultados

O femproporex, administrado nas concentrações de 7,5, 15 e 30 mg kg⁻¹, a camundongos machos adultos, não levou à significativa variação na massa corporal no decorrer do experimento, quando comparados os grupos experimentais com o grupo-controle (Figura 1).

Na avaliação do comportamento, as medidas dos testes de campo aberto e natação forçada não foram diferentes estatisticamente, quando comparados os grupos experimentais com o controle (Tabela 1).

Após contar cerca de 400 células por animal, não se observou diferença significativa quanto ao número de espermatozoides anômalos nos grupos experimentais e controle (Tabela 2), assim como não

houve diferenças quanto à distribuição das células testiculares entre os diferentes grupos experimentais. Tanto no grupo-controle quanto nos grupos tratados, o tecido gonadal mostrou-se organizado quanto à presença de células de linhagem germinativa no interior dos túbulos seminíferos e de células de Leydig no espaço intersticial.

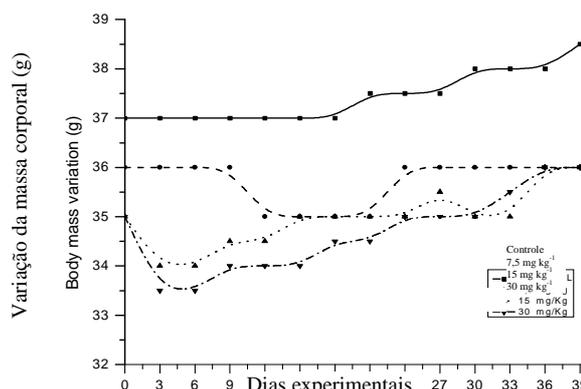


Figura 1. Variação de massa corporal em camundongos machos, tratados com femproporex por 35 dias. Não houve diferença estatística entre os grupos (Análise de Perfil).

Tabela 1. Avaliação de camundongos machos adultos, submetidos aos testes de campo aberto e de natação forçada no 30º dia de tratamento com femproporex.

	Controle (10)	7,5 mg kg ⁻¹ (10)	15 mg kg ⁻¹ (10)	30 mg kg ⁻¹ (8)
Campo aberto				
Locomoção	79,4 ± 8,5	74,3 ± 7,9	56,5 ± 9,4	61,5 ± 9,9
Levantar	11,8 ± 2,4	8,7 ± 2,1	9,2 ± 1,9	8,0 ± 2,4
Natação Forçada				
Imobilidade	116,8 ± 13,9	128,4 ± 12,2	120,7 ± 16,1	142,7 ± 27,6

Dados expressos como média ± epm. Algarismos entre parênteses indicam o número de animais utilizados. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Anova Fatorial, p > 0,05).

Tabela 2. Avaliação da morfologia do espermatozoide, após tratamento com femproporex.

	Controle (10)	7,5 mg kg ⁻¹ (10)	15 mg kg ⁻¹ (10)	30 mg kg ⁻¹ (8)
Protuberância na cabeça	1,11 ± 0,20	1,22 ± 0,49	1,4 ± 0,77	1,65 ± 0,27
Reentrância na cabeça	0,43 ± 0,30	0,33 ± 0,33	0,7 ± 0,34	0,45 ± 0,16
Cabeça amorfa	1,12 ± 0,28	1,3 ± 0,30	1,2 ± 0,32	1,0 ± 0,17
Acrossomo anormal	3,28 ± 1,87	3,33 ± 0,27	3,6 ± 0,76	2,87 ± 2,3
Flagelo anormal	-	-	0,4 ± 0,22	-

Dados expressos como média de espermatozoides anormais por animal analisado em cada grupo ± epm. (p > 0,05, Kruskal-Wallis).

Com relação aos parâmetros que visaram avaliar o potencial genotóxico do femproporex sobre o gameta masculino, observou-se que não houve diferença estatística entre a massa e comprimento dos fetos filhos de machos expostos e não-expostos

ao femproporex durante a espermatogênese (Tabela 3), assim como não houve diferenças significativas na viabilidade fetal e na taxa de dominantes letais (Tabela 4).

Tabela 3. Avaliação do peso e comprimento dos fetos filhos dos camundongos machos tratados com femproporex.

	Controle (10)	7,5 mg kg ⁻¹ (10)	15 mg kg ⁻¹ (10)	30 mg kg ⁻¹ (8)
Peso dos fetos (g).	1,35 ± 0,03	1,65 ± 0,1	1,5 ± 0,07	1,5 ± 0,09
Comprimento dos fetos (cm).	2,5 ± 0,03	2,6 ± 0,02	2,6 ± 0,02	2,6 ± 0,04

Dados expressos como média ± epm. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. (Anova Fatorial, p < 0,05).

Tabela 4. Avaliação dos parâmetros reprodutivos de fêmeas de camundongo tratadas com cloridrato de femproporex.

	Controle (10)	7,5 mg kg ⁻¹ (10)	15 mg kg ⁻¹ (10)	30 mg kg ⁻¹ (8)
Machos férteis/ n° de machos acasalados	10/10	10/10	10/10	6/8
Fêmeas prenhes/ n° de fêmeas acasaladas	20/20	20/20	20/20	12/16
Média de implantações por fêmea prenhe	10,68	10,60	11,05	10,16
Média de embriões vivos por fêmea prenhe	8,11	7,72	9,35	8,58
Média de embriões mortos por fêmea prenhe	2,88	3,00	1,85	1,42
Porcentagem de implantações mortas	26,96	28,30	16,74	13,97
Viabilidade Fetal (%)	75,84	72,83	84,6	84,45
Frequência de Dominante Letal (%)	-	4,81	5,29	5,79

Dados expressos como média ± epm. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. (Anova Fatorial, p < 0,05).

Discussão

Neste estudo, investigou-se a toxicidade do anorexígeno femproporex a camundongos machos adultos. Em nosso modelo, a droga foi administrada, via gavagem, a três grupos experimentais, nas dosagens de 7,5, 15 e 30 mg kg⁻¹, durante um período de 40 dias, período superior a um ciclo espermatogênico completo em camundongos, segundo cita Adler (2000).

A administração de femproporex, na concentração de 15 e 30 mg kg⁻¹, provocou, a princípio, uma leve queda no peso dos camundongos analisados. Porém, a partir da segunda semana de tratamento, estes animais voltaram a ganhar peso. Em nenhum dos períodos analisados, foi possível observar diferença estatística na variação de peso entre os grupos experimentais e o grupo-controle, o que leva à conclusão que o femproporex, administrado via gavagem, nas doses escolhidas para este experimento, não alterou o peso de camundongos machos no decorrer dos 40 dias de tratamento.

A ausência de efeito como inibidor de apetite do

femproporex, após um tratamento em longo prazo, já era esperado dado o rápido desenvolvimento de adaptação fisiológica desencadeado pelas drogas anfetamínicas (Rang *et al.*, 2004). Alguns autores afirmam que a redução contínua de peso só pode ser observada se, associado ao uso da droga, o tratamento envolver restrições dietéticas (Hoffman e Lefkowitz, 1996; Halpern e Mancini, 2003). Em estudo realizado por Cody *et al.* (1999), observou-se que, tanto em um grupo de cinco voluntários tratados com dose terapêutica única de femproporex, quanto em outro grupo com o mesmo número de voluntários tratados com doses múltiplas deste fármaco, apenas um indivíduo de cada grupo relatou diminuição de apetite. Outros autores, como Mattei e Carlini (1996) e Moreira *et al.* (2005) não observaram diferença significativa no ganho de peso de roedoras tratadas com femproporex. Segundo Mariz (2004), dados como estes permitem, no mínimo, questionar a utilização terapêutica do femproporex como anorexígeno.

Os testes comportamentais foram realizados antes do fim previsto para o tratamento (40 dias) pelo fato dos mesmos estressarem os animais. Como, após o 35º dia, os machos deveriam acasalar com fêmeas, seria interessante que estes não estivessem estressados, e este foi o motivo pelo qual se optou por realizar os testes anteriormente ao fim do tratamento. A avaliação comportamental revelou, no teste de campo aberto, que o tratamento com femproporex não promoveu hiperatividade locomotora. Este resultado está em discordância com alguns estudos que relataram que anfetaminas induzem comportamento hiperativo em ratos machos (Mattei e Carlini, 1996).

O tempo de imobilidade, avaliado no teste de natação forçada, também não diferiu entre os grupos tratados e controles. Como o tempo de imobilidade é interpretado como desespero comportamental, o qual se correlaciona com o quadro de depressão em seres humanos, a ausência de efeito observada sugere que o femproporex não induziu depressão nos machos analisados. Este dado está de acordo com estudo realizado por Moreira *et al.* (2005), em que não se observou comportamento depressivo em camundongos fêmeas, após longo período de tratamento.

Quanto aos parâmetros reprodutivos, o tratamento com femproporex não causou alteração na concentração de testosterona sanguínea, nem na morfologia dos espermatozoides e das células testiculares. Este trabalho foi pioneiro em relação a estas análises, após utilização em longo prazo do anorexígeno femproporex em camundongos machos

adultos, de modo que não se encontrou estudos semelhantes realizados por outros grupos de pesquisa para comparar resultados. Portanto, para tentar compreender os resultados encontrados, optou-se por relacioná-los a estudos feitos com a anfetamina e metanfetamina, que são metabólitos relacionados ao femproporex.

Apesar de haver evidências de que as anfetaminas afetam o sistema endócrino gonadal (Greaves, 1972; Tsai *et al.*, 1996 e 1997) e inibem a produção de testosterona pelas células de Leydig em ratos (Tsai *et al.*, 1996; Budziszewska *et al.*, 1996; Chen *et al.*, 2003) demonstraram, em estudo feito com cultura de células, que a anfetamina sozinha, sem a presença de hormônio gonadotrófico (hCG) e enzimas precursoras, não exerce efeitos diretos sobre as células de Leydig, que são as principais produtoras de testosterona no aparelho reprodutor masculino. Assim sendo, ciente de que os anfetamínicos não afetam diretamente as células de Leydig, mas, sim, o mecanismo de regulação da atividade endócrina da gônada masculina, sugere-se que a adaptação fisiológica à droga seja o motivo pelo qual não se observou alteração na taxa de testosterona dos grupos tratados em relação ao grupo controle, pelo fato de a coleta de sangue ter sido realizada após 40 dias de tratamento.

Em relação a morfologia dos espermatozoides e das células testiculares, o tratamento com femproporex mostrou que, nesse aspecto, o fármaco é seguro, pois não induziu à formação de espermatozoides anormais, nem ao dismorfismo das células germinativas e de Leydig nos grupos tratados. A taxa de espermatozoides anormais não passou de 1% em nenhum dos grupos analisados.

A respeito das análises que buscaram estudar a influência do tratamento paterno com femproporex sobre o desenvolvimento embriofetal, os resultados encontrados sugerem que a droga não possui potencial genotóxico sobre as células da linhagem germinativa de camundongos machos. Esta conclusão sustenta-se por duas razões: primeiramente, a massa e o comprimento dos fetos não diferiram significativamente entre os grupos analisados e não foram observadas anomalias externas nos fetos, ou seja, a utilização paterna da droga não retardou o crescimento intra-uterino e nem foi motivo do aparecimento de anomalias congênitas. Uma segunda razão é que, quando se avaliou a capacidade da droga induzir mutação dominante letal no gameta masculino, o resultado encontrado foi negativo, não houve alteração significativa na viabilidade fetal quando comparadas às gerações F1 de machos parentais tratados com as dos controles.

Conclusão

Concluimos que o femproporex, nas doses e delineamentos experimentais propostos por este trabalho, não influenciou na variação de peso de camundongos machos adultos, após 40 dias de tratamento. Além disso, observou-se que o agente não promoveu toxicidade paterna quanto aos aspectos reprodutivos considerados (genotoxicidade, produção de testosterona, morfologia de espermatozoides e do tecido testicular), bem como não influenciou no comportamento hiperativo e/ou depressivo dos animais analisados.

Referências

- ADLER, I.D. Spermatogenesis and mutagenicity of environmental hazards: extrapolation of genetic risk from mouse to man. *Andrologia*, Oxford, v. 32, p. 233-237, 2000.
- ATTIE-JUNIOR, M.; MEDEIROS NETO, G.A. Administração de fenproporex sob forma duplamente cega a pacientes com obesidade exógena: análise de resultados terapêuticos e efeitos no metabolismo lipídico. *Folha Médica*, São Paulo, v. 64, p. 21-30, 1972.
- BAZOTTE, R.B. *et al.* Efeitos do diazepam, clorpromazina e fenproporex sobre o comportamento alimentar de ratos treinados à refeição em horário fixo. In: REUNIÃO ANUAL DA FEDERAÇÃO DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL, 4., 1989, Caxambu. *Resumos...* Caxambu: Fesb, 1989. p. 501.
- BROADHURST, P.L. Experiments in psychogenetics. In: EYSENK, H.J. *Experiments in personality*. London: Rutledge and Kegan Paul, 1960. p. 31-61.
- BUDZISZEWSKA, B. *et al.* The effect of repeated amphetamine and cocaine administration on adrenal, gonadal and thyroid hormone levels in the rat plasma. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, Heidelberg, v. 104, p. 334-338, 1996.
- CHASIN, A.A.M.; SILVA, E.S. Estimulantes do sistema nervoso central. In: OGA, S. *Fundamentos de toxicologia*. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2003. p. 239-257.
- CHEN L.Y. *et al.* Effects of amphetamine on steroidogenesis in MA-10 mouse Leydig tumor cells. *Life Sci.*, Oxford, v. 72, n. 17, p. 1983-1995, 2003.
- CODY, J.T. *et al.* Amphetamine and fenproporex levels following multidose administration of fenproporex. *J. Anal. Toxicol.*, Niles, v. 23, p. 187-194, 1999.
- CORONHO V.; PENA, R.M. Avaliação clínica do fenproporex no tratamento da obesidade. *Folha Médica*, São Paulo, v. 66, p. 99-112, 1973.
- DAMASCENO, L.M.P. *et al.* Doping control during the VII South American Games in Brazil. *Rev. Bras. Toxicol.*, São Paulo, v. 16, n. 1 (Supl.), p. 109, 2003.
- GREAVES, G. Sexual disturbances among chronic amphetamine users. *J. Nerv. Ment. Dis.*, v. 155, n. 5, p. 363-365, 1972.
- GREEN, S. *et al.* Current status of bioassays in genetic toxicology – the dominant lethal assay: a report of the U.S.

- Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat. Res.*, Amsterdam, v. 154, p. 49-67, 1985.
- HALPERN, A.; MANCINI, M.C. Treatment of obesity: an update on anti-obesity medications. *Obes. Rev.*, Oxford, v. 4, p. 25-42, 2003.
- HASEMAN, J.K.; SOARES, E.R. The distribution of fetal death in control mice and its implication on statistical tests for dominant lethal effects. *Mutat. Res.*, Amsterdam, v. 73, p. 133-142, 1976.
- HOFFMAN, B.B.; LEFKOWITZ, R.B. Catecolaminas, drogas simpaticomiméticas e antagonistas dos receptores adrenérgicos. In: GOODMAN GILMAN, A. et al. *As bases farmacológicas da terapêutica*. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 1996. p. 146-182.
- MARIZ, S.R. Aspectos toxicológicos do fenproporex. *Rev. Bras. Toxicol.*, São Paulo, v. 17, n. 1, p. 39-47, 2004.
- MARIZ, S.R.; SILVA, O.A. Identificação de anfetamina em amostras de cabelo por imunofluorescência polarizada. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v. 39, n. 1, p. 55-61, 2003.
- MATTEI, R.; CARLINI, E.A. A comparative study of the anorectic and behavioral effects of fenproporex on male and female rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, São Paulo, v. 29, n. 8, p. 1025-1030, 1996.
- MOREIRA, C.Q. et al. Developmental exposure to fenproporex: reproductive and morphological evaluation. *Hum. Exp. Toxicol.*, London, v. 24, n. 8, p. 397-402, 2005.
- NAPPO S.; CARLINI E.A. Anoréticos: situação atual no Brasil. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, Rio de Janeiro, v. 38, n. 2, p. 69-75, 1994.
- PAPAIOANNOU, A. et al. Sex differences in the effects of neonatal handling on the animal's response to stress and the vulnerability for depressive behavior. *Behav. Brain Res.*, Amsterdam, v. 129, p. 131-139, 2002.
- PORSOLT, R.D. et al. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, New York, v. 266, p. 730-732, 1977.
- RANG, H.P. et al. *Farmacologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.
- SILVA, O.A. et al. Abuse by truck drivers in Brazil. In: SOFT-TIAFT 1998, Albuquerque. *Program and abstracts...* Albuquerque: Society of Forensic Toxicologists, International Association of Forensic Toxicologists, 1998. p. 137.
- TEIXEIRA, C.F. et al. Uso do fenproporex por caminhoneiros no Estado de Sergipe. *Rev. Bras. Toxicol.*, São Paulo, v. 14, n. 2 (Supl.), p. 74, 2001.
- TSAL, S.C. et al. Inhibition by amphetamine of testosterone secretion through a mechanism involving an increase of cyclic AMP production in rat testes. *Br. J. Pharmacol.*, London, v. 118, p. 984-988, 1996.
- TSAL, S.C. et al. The role of cyclic AMP production, calcium channel activation and enzyme activities in the inhibition of testosterone secretion by amphetamine. *Br. J. Pharmacol.*, London, v. 122, p. 949-955, 1997.
- WYROBEK, A.J. et al. An evaluation of the mouse sperm morphology test and other sperm tests in non-human mammals: a report of the US EPA Gene-Tox-Program. *Mutat. Res.*, Amsterdam, v. 115, p. 1-72, 1983.
- YONAMINE, M. et al. Verificação do uso de álcool e drogas por motoristas de caminhão através da análise toxicológica de urina e saliva. *Rev. Bras. Toxicol.*, São Paulo, v. 16, n. 1, p. 254, 2003.

Received on March 07, 2007.

Accepted on November 27, 2007.