

Efeitos do gossipol em diferentes níveis na dieta de novilhas Nelore*

Ranulfo Piau Júnior¹, Edson de Azevedo Ribeiro², Ana Maria Quessada³, Ederson de Azevedo Ribeiro⁴ e André Felipe Berto de Almada⁵

ABSTRACT. Piau-Junior R., Ribeiro E. de A., Quessada A.M., Ribeiro E. de A. & de Almada A.F.B. [Effects of the gossypol at different levels in diet of heifers Nelore.] Efeitos do gossipol em diferentes níveis na dieta de novilhas Nelore. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 38(Supl.1):120-126, 2016. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade Paranaense, Campus Umuarama, Praça Mascarenhas de Moraes, 4282, Zona III, PR 480, S/n, Km 14, Umuarama, PR 87502-210, Brasil. E-mail: piau@unipar.br

The use of cottonseed in ruminant feed has aroused interest because it is an important energy and protein source as supplemental fodder. However, the cotton and your by-products have an anti-nutritional factor, the gossypol, which may have a toxic effect on ruminants. In Brazil there is still a lack of studies on animals, about the toxicity of the gossypol, and most studies with cotton in ruminant feed is performed in dairy cows. Thus, the objective of this study was to observe the effect of the addition of gossypol in the diet of Nelore heifers. 15 heifers were used receiving a daily diet consisting of 12 kg of silage with elephant grass and 100g of mineral supplement. The animals were divided into three groups. In the first group (A, control), the diet contained no gossypol; in the second group (B) was added in the diet, 900 ppm free gossypol; and in the third group (C), the diet contained 1500 ppm of free gossypol. Prior to administration of the diets and after the experiment began, animals were weighed biweekly (0, 15, 30, 45, 60 and 75 days, total of six weighings). Elapsed 10 weeks the animals were slaughter, and liver, heart and spleen were weighed, and samples of these organs were collected for preparation of histological sections. The animals were examined daily and there was no clinical signs of intoxication. In relation to weight gain, there was no statistical difference between the treated animals and the control group. At necropsy, gross changes were not seen in heart, spleen, liver, kidney and lungs. The weight of liver, heart and spleen showed no differences between groups. There were no clinical signs of renal injury but it was observed histopathologically discrete renal injury. The other organs showed no histological lesions. It was concluded that heifers may be fed with by-products of the cotton without showing clinical poisoning, since the level of gossypol does not exceed 1,500 ppm.

KEY WORDS. Cattle, cotton, feeding, toxicity.

RESUMO. A utilização do caroço de algodão na alimentação de ruminantes tem despertado interesse, por ser uma importante fonte energética e proteica suplementar às forragens. No entanto, subprodutos do algodão possuem um fator antinutricional, o gossipol que pode ter efeito tóxico para

*Recebido em 21 de março de 2016.

Aceito para publicação em 9 de maio de 2016.

¹ Médico-veterinário, DSc, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Biotivos (PPGCAEPB), Departamento de Medicina Veterinária (DMV), Universidade Paranaense (Unipar), Rua Marabá, 3322, Umuarama, PR 87501-100. *Autor para correspondência, E-mail: piau@unipar.br

² Médico-veterinário, Rua Valdemiro Sandre, 2874, Umuarama, PR 87506-090. E-mail: contato@fazendacopacabana.com.br

³ Médica-veterinária, DSc, PPGCAEPB, DMV, Unipar, Rua Santa Catarina, 3585, Umuarama, PR 87502-040. E-mail: mariaquessada@unipar.br

⁴ Médico-veterinário, Rua Eduardo Dias Coelho, 4934, Umuarama, PR 87506-030. E-mail: contato@fazendacopacabana.com.br

⁵ Zootecnista, PPGCAEPB, Unipar, Rua Isaías Antônio Pereira, 127, Naviraí, MS 79950-000. E-mail: andrefelipe@zootecnista.com.br

ruminantes. No Brasil ainda há carência de estudos sobre a toxicidade do gossipol para animais e a maioria dos estudos com algodão na alimentação de ruminantes é realizado em vacas leiteiras. Dessa maneira, o objetivo do presente estudo foi observar o efeito da adição de gossipol na dieta de novilhas nelores. Foram utilizadas 15 novilhas que receberam a dieta diária no cocho, constituída de 12 kg de silagem de capim-elefante e 100g de suplemento mineral. Os animais foram divididos em três grupos. No primeiro grupo (A, controle) a dieta não continha gossipol, no segundo grupo (B) foi adicionado à dieta 900 ppm de gossipol livre e no terceiro grupo (C) a dieta continha 1.500 ppm de gossipol livre. Antes da administração das dietas e após o início do experimento, os animais foram pesados quinzenalmente (0, 15, 30, 45, 60 e 75 dias, total de seis pesagens). Transcorridas 10 semanas os animais foram para abate, sendo que o fígado, coração e baço foram pesados e foram coletadas amostras destes órgãos para confecção de cortes histológicos. Os animais foram examinados diariamente e não foram observados sinais clínicos de intoxicação. Em relação ao ganho de peso, não houve diferença estatística entre os animais tratados e o grupo controle. Na necropsia, não foram vistas alterações macroscópicas no coração, baço, fígado, rins e pulmões. O peso do fígado, do coração e do baço não apresentaram diferenças entre os grupos. Não ocorreram sinais clínicos de lesão renal, mas histopatologicamente constatou-se lesão renal discreta. Os outros órgãos não evidenciaram lesões histológicas. Concluiu-se que novilhas Nelore podem ser alimentadas com subprodutos de algodão sem apresentar intoxicação clínica, desde que o nível de gossipol não ultrapasse 1.500 ppm.

PALAVRAS-CHAVE. Algodão, alimentação, bovino, toxicidade.

INTRODUÇÃO

Com a diminuição das áreas de pastagem para o plantio de cana-de-açúcar e soja, e a sua estacionalidade de produção, tornam escassos alguns recursos alimentares, refletindo em elevação do custo de produção. A grande necessidade de produção de alimentos para ruminantes desafia os pesquisadores e técnicos a buscar novas alternativas de recursos alimentares, com objetivo de reduzir custos, facilitar o gerenciamento e aumentar a produtividade dos rebanhos (Geron et al. 2010). Além disso, a utilização de sementes oleaginosas na dieta dos animais pode resultar na produção de ácidos graxos específicos para obtenção de produtos lácteos e cárneos

cada vez mais saudáveis, atendendo às exigências do mercado consumidor (Rogério et al. 2003).

Entre os alimentos alternativos, oriundos de resíduos agroindustriais, o caroço de algodão tem-se mostrado uma excelente opção (Costa 2011).

A utilização do caroço de algodão na alimentação de ruminantes tem despertado grande interesse, principalmente por ser uma importante fonte energética e proteica suplementar às forragens. Além disso, representa reflexos positivos na produtividade do rebanho (Gomes et al. 2014), apresentando alto teor de energia devido ao elevado conteúdo de óleo, proteína e fibra. A fibra proporciona elevada digestibilidade ao caroço, favorecendo sua inclusão na dieta de ruminantes (Teixeira & Borges 2005). Suplementar a alimentação de vacas leiteiras com semente de algodão pode ser uma estratégia alternativa para melhorar a performance de vacas leiteiras (Wongnen et al. 2009).

Apesar das vantagens do algodão na alimentação de ruminantes, seus subprodutos possuem um fator antinutricional, o gossipol (Gadelha et al. 2011). O gossipol é um composto polifenólico formado por aldeídos e terpenos, biossintetizado por planta do gênero *Gossypium* da família Malvaceae, especificamente produzido em glândulas subepidérmicas e encontrado sobre cotilédones, folhas, estípulas, sépalas, caule, ramos, frutos e na amêndoa da semente, apresentando baixo peso molecular. Está presente especialmente na parte interna da semente do algodão (Cunha et al. 2008).

O gossipol livre, que pode ter efeito tóxico, é a parte do gossipol solúvel em acetona. Normalmente no caroço de algodão o teor de gossipol livre é semelhante ao teor total, o que pode restringir a utilização deste na alimentação de ruminantes e não ruminantes (Gomes et al. 2014).

No Brasil ainda há carência de estudos sobre a toxicidade do gossipol para animais, sendo que os coprodutos da indústria algodoeira (tortas e farelos de algodão), já utilizados na alimentação de ruminantes ainda não foram extensivamente estudados quanto à toxicidade proporcionada pelo teor de gossipol.

A maioria dos estudos envolvendo o algodão na alimentação de ruminantes são realizados em vacas leiteiras. Dessa maneira, o objetivo do presente estudo foi observar o efeito da adição de gossipol em diferentes níveis na dieta de novilhas da raça nelore.

MATERIAL E MÉTODOS

O experimento foi realizado na Fazenda Copacabana no município de Xambrê, localizado na região Noroeste

do Estado do Paraná (Brasil). Durante todas as etapas do experimento, os animais foram mantidos em lotes a céu aberto, durante o verão, com temperatura ambiental média de 30° C. Foram utilizadas 15 novilhas *Bos indicus* da raça Nelore, com idade em torno de 20 meses e peso corporal médio de 230 ± 30 Kg.

Todos os animais receberam a dieta diária no cocho, fracionada em três vezes: pela manhã (8h), no meio do dia (12h) e no final da tarde (18h), durante os sete dias da semana, sendo a água oferecida *ad libitum* em cochos coletivos. Durante o período de adaptação, os animais foram agrupados em um único lote por 30 dias, para condicionamento do manejo alimentar. A dieta oferecida diariamente a cada animal foi composta de 12 kg de silagem do capim-elefante (*Pennisetum purpureum*) e 100g de suplemento mineral (Confisal®, Minerphós) (Tabela 1), fracionada em três vezes, nos horários anteriormente descritos. Na primeira semana do período de adaptação, todos os animais foram vacinados contra a febre aftosa (Bovicel®, Vallée S.A.), *Clostridium chauvoei*, *C. septicum*, *C. perfringens*, *C. novyi* e *C. sordellii* (Sintoxan®, Rhodia-Mérieux) e vermifugados com doramectina (Dectomax®, Pfizer).

Os animais foram identificados com brincos e divididos de forma aleatória em três grupos iguais alojados em três baias coletivas com cinco animais em cada baia, separados por grupos.

No primeiro grupo (A, controle) a dieta não continha gossipol, no segundo grupo (B) foi adicionado à dieta 900 ppm de gossipol livre e no terceiro grupo (C) a dieta continha 1.500 ppm de gossipol livre.

Para obtenção do gossipol foi utilizada na dieta semente de algodão adquirida da empresa Algoeste situada no município de Umuarama no Estado do Paraná - Brasil, oriunda de plantações da região Noroeste do Estado do Paraná. A análise da semente utilizada no experimento (Tabela 2) foi realizada no Laboratório de Análises da Purina do Brasil localizado em Paulínia (SP) e revelou valores que serviram como base para a elaboração das dietas dos diferentes grupos de estudo, com valores definidos para a concentração de gossipol em ppm. A quantidade de gossipol foi determinada de acordo com a metodologia preconizada por Hron et al. (1990).

Cada grupo recebeu uma dieta específica (Tabela 3) formulada com o mínimo de ingredientes para evitar interferências no experimento. Sendo assim, o grupo A recebeu uma dieta contendo 0 ppm de gossipol livre, o grupo B 900 ppm, limite máximo recomendado na literatura (Rogers & Poore 1994) e o grupo C, 1.500 ppm de gossipol livre, valor tóxico para novilhas e vacas adultas (Osweiler 1998). As dietas foram formuladas de forma a atingirem as exigências nutricionais mínimas para fêmeas *Bos indicus* de 250 Kg (NRC).

Com o objetivo de se evitar possíveis influências das variações circadianas nos diferentes parâmetros estudados, todos os experimentos se iniciaram na mesma hora do dia (07 a.m - 17 p.m.). Para facilitar o manejo e respeitar os horários de colheita das amostras, um animal de cada grupo (A, B, C) iniciou o experimento no mesmo

dia, desta forma, após cinco dias todos os 15 animais haviam iniciado o período experimental.

Antes da administração das dietas experimentais e após o início do experimento, os animais foram pesados quinzenalmente (0, 15, 30, 45, 60 e 75 dias, total de seis pesagens) em balança apropriada (modelo 6010, Açores, Brasil).

Uma vez transcorridas 10 semanas os animais foram pesados e encaminhados para abate, sendo que o abate dos animais ocorreu na mesma hora a fim de se evitar possíveis influências de variações circadianas nas atividades enzimáticas e fisiológicas. Após o abate, foi realizada necropsia. O fígado, coração e baço foram pesados e foram coletadas várias amostras de fígado, rins, coração, ovários e baço. As amostras desses tecidos foram colocadas em formaldeído a 10%, foram desidratadas e incluídas em parafina, com ponto de fusão de 56-57°C

Tabela 1. Composição de suplemento mineral fornecido a novilhas nelore (por kg do produto).

Cálcio	19.400 mg
Sódio	11.100 mg
Enxofre	2.000 mg
Magnésio	1.500 mg
Zinco	2.920 mg
Antioxidante	2.000 mg
Niacina	1.000 mg
Cobre	800 mg
Ferro	784 mg
Manganês	560 mg
Iodo	50 mg
Cobalto	84 mg
Selênio	18 mg
Vitamina A	300.000 UI
Vitamina D3	100.000 UI
Vitamina E	100 mg
Veículo (Q.S.P)	1.000 g

Tabela 2. Análise de semente de algodão fornecida pela empresa Algoeste (PR), realizada no Laboratório de Análises da Purina do Brasil (Paulínia, SP), utilizada em dietas de novilhas nelore.

Umidade %	6.65
Proteína %	23.62
Gordura %	21.13
Fibra %	30.46
Fibra detergente ácido %	29.35
Fibra detergente neutro %	38.33
Cinza %	3.88
Cálcio %	0.19
Fósforo %	0.48
Gossipol livre %	0.68

Tabela 3. Composição percentual dos ingredientes de dietas experimentais fornecidas a novilhas nelore, de acordo com o nível de gossipol em ppm.

Ingredientes (%)	Grupos Experimentais		
	A (0 ppm)	B (900 ppm)	C (1.500 ppm)
Silagem	93.80	83.52	74.15
Germe de milho	3.84	-	-
Caroço de Algodão	-	13.20	22,05
Melaço	1.42	2.38	3.00
Suplemento Mineral	0.94	0.90	0.80

e foram feitos cortes histológicos convencionais. Foram confeccionadas lâminas histológicas que foram coradas com as técnicas de hematoxilina-eosina. Nesse mesmo período foram feitas coletas de líquido biliar para mensuração da quantidade.

Para a expressão dos resultados, foi calculada a média e o erro padrão da média. A significação das diferenças foi determinada mediante análise de variância seguida pelo teste de Tukey. Consideraram-se valores estatisticamente significativos para $P < 0,05$.

A análise estatística e a representação gráfica dos resultados se realizaram utilizando o programa "Statistics".

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As principais manifestações clínicas da intoxicação por gossipol observados em ruminantes são: diminuição do consumo de matéria seca, redução da produção de leite, respiração ofegante, aumento da taxa de batimentos cardíacos, falhas na concepção, hemoglobinúria e, em alguns casos, morte súbita (Rogers et al. 2002). No entanto, durante todo o experimento até o abate, os animais foram examinados diariamente e não foram observadas alterações que se manifestassem por meio de sinais clínicos em nenhum dos grupos. Resultados semelhantes foram observados em tourinhos da mesma raça que receberam ração contendo 30% de caroço de algodão (Geron et al. 2010), em touros nelore (Gomes et al. 2014) e em caprinos (Lemecha et al. 2013). Com estes resultados, infere-se que os ruminantes têm a habilidade de tolerar o gossipol, devido à existência de microrganismos do rúmen que promovem ligações com o grupo e-amino da lisina de proteínas solúveis que impedem sua absorção, tornando-o fisiologicamente inativo (Gomes et al. 2014). Deve-se levar em consideração a dose administrada aos animais, sendo que a intoxicação por gossipol é dose dependente (El-Sharaky et al. 2010). Dessa maneira, recomenda-se que a adição de algodão como fonte proteica não ultrapasse os limites considerados seguros de gossipol (1.000 ppm) (Osweiler 1998). Em ruminantes, a toxicidade se manifesta principalmente por alterações reprodutivas (diminuição da eficiência reprodutiva do rebanho), principalmente em machos, ocasionando diminuição da qualidade espermática e degeneração testicular (Lima Júnior et al. 2010). Em ovelhas foi comprovada diminuição de folículos ovarianos viáveis e aumento significativo no número de folículos atresicos em animais alimentados com torta de algodão e níveis não tóxicos de gossipol (Câmara et al. 2015). Tal efeito não foi avaliado no estudo em questão por se tratarem de

fêmeas novilhas, mas pode ser revertido ou anulado pela administração de vitamina E (Velasquez-Pereira et al. 2002).

Na necropsia, realizada 10 semanas após a introdução do gossipol na dieta das novilhas, não foram observadas alterações macroscópicas no coração, baço, fígado, ovários, rins e pulmões. Tais resultados são semelhantes aos registrados em bezeros alimentados com caroço de algodão (Bernardes et al. 2007). Algumas lesões decorrentes da intoxicação por gossipol em ruminantes incluem presença de grande quantidade de fluido proteináceo amarelado em todas as cavidades corporais (Nunes et al. 2010). Estas alterações também não foram vistas nos animais estudados. Estes dados confirmam que não ocorreram casos clínicos de intoxicação pelo gossipol no presente experimento.

Em relação ao ganho de peso, não houve diferença estatística entre os animais tratados e o grupo controle (Tabela 4). O mesmo ocorreu em outros experimentos nos quais foram utilizados caroço de algodão na alimentação de bezeros (Bernardes et al. 2007) e touros nelore (Geron et al. 2014, Gomes et al. 2014). Tais resultados expressam o fato de que o caroço de algodão pode ser utilizado em novilhas nelore como suplemento alimentar sem afetar o ganho de peso.

O peso do fígado é uma das características utilizadas na avaliação da carcaça em bovinos. Esse órgão é o melhor indicador da massa corporal, por aumentar o desenvolvimento em resposta ao maior metabolismo de uma maior massa corporal (Vaz 2015). Além disso, o fígado é o principal órgão na detoxificação de substâncias presentes na dieta, podendo estar hipertrofiado na intoxicação pelo gossipol em ovinos (Calhoun et al. 1990). O fígado é um dos órgãos onde ocorre acúmulo de gossipol livre em ovinos que receberam a substância na dieta (Nikokyris et al. 1999). Ratos alimentados com 20mg/kg/dia de gossipol apresentaram aumento do peso do fígado (Akingbemi et al. 1996) e foi detectada severa lesão de hepatócitos em ratos intoxicados por gossipol (El-Sharaky et al. 2010). No entanto, o peso do fígado nas novilhas estudadas não apresentou diferença entre os grupos (Tabela 4). Provavelmente tal resultado está relacionado ao fato de que a quantidade de gossipol das dietas experimentais não foi suficiente para causar intoxicação clínica nos animais do experimento. Apesar de não ocorrer alteração no peso do fígado, microscopicamente foi observada metamorfose gordurosa discreta a moderada nos animais que receberam gossipol na dieta (Figura 1). Tal achado pode sig-

nificar hepatite (discreta a moderada), a qual é um achado comum em animais que recebem gossipol na dieta (El-Sharaky et al. 2010). No entanto, conforme já mencionado, não houve manifestação clínica de tal hepatite.

Pode ocorrer acúmulo de gossipol no coração de ruminantes alimentados com subprodutos de algodão (Nikokyris et al. 1999), sendo que o gossipol

Tabela 4. Efeitos do gossipol sobre o ganho de peso, peso do fígado, peso do coração, peso do baço, volume de bile e relação hepatossomática em cinco novilhas da raça nelore (valores médios \pm erro padrão da média).

Parâmetros	Grupo A (controle)	Grupo B (900 ppm de gossipol)	Grupo C (1.500 ppm de gossipol)
Ganho de peso (Kg)	49,4 \pm 8,74	43,4 \pm 5,84	48,6 \pm 5,87
Peso do fígado (g)	2850 \pm 126,49	2860 \pm 116,62	2520 \pm 217,72
Peso do coração (g)	960 \pm 24,49	950 \pm 44,72	860 \pm 60,00
Peso do baço (g)	866 \pm 51,50	760 \pm 42,31	782 \pm 27,28
Volume de bile (ml)	197,2 \pm 38,80	181,2 \pm 23,38	147,2 \pm 17,42
Relação Hepatos- somática (%)	1,1 \pm 0,05	1,0 \pm 0,07	0,85 \pm 0,08

pode produzir alterações eletrocardiográficas em ovinos com consequente aumento do peso do coração (Morgan et al. 1988). Apesar dessas evidências de cardiotoxicidade, os animais de todos os grupos não apresentaram diferenças estatísticas no peso do coração (Tabela 4) e também não ocorreram alterações histopatológicas significantes no coração das novilhas. Este achado indica que o gossipol não produz lesão cardíaca nas doses administradas.

O gossipol pode afetar a função esplênica, sendo que em ratos intoxicados por gossipol houve redução do peso do baço e diminuição de linfócitos B, mas sem significância estatística em relação ao grupo controle (Kitada et al. 2008). Nos animais aqui tratados não houve diferenças estatísticas significativas em relação ao peso do baço (Tabela 4), denotando que, provavelmente, o gossipol não afetou a função esplênica em novilhas nelore nos níveis administrados. Confirmando isso, não ocorreram alterações microscópicas no baço dos animais estudados.

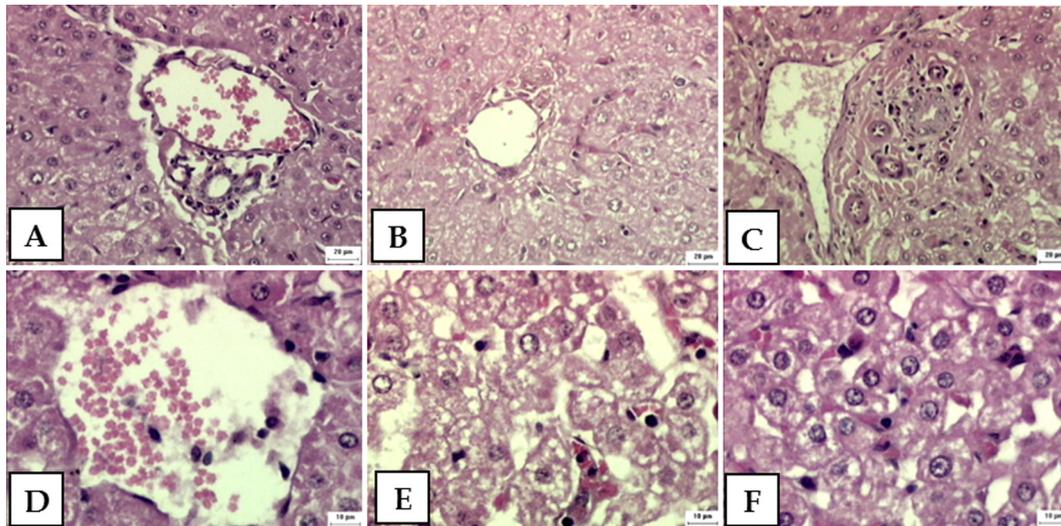


Figura 1. Parênquima hepático de novilhas nelore submetidas a dietas com gossipol, observando-se hepatócitos, células de Küpffer, espaço porta com veia porta e ducto biliar interlobular. **A** - normal sem alteração histológica significativa. H-E. 200X. (controle); **B** - metamorfose gordurosa discreta a moderada H-E. 200X. (900 ppm de gossipol); **C** - metamorfose gordurosa discreta a moderada H-E. 200X. (1.500 ppm de gossipol); **D** - normal sem alteração histológica significativa. H-E. 400X. (controle); **E** - metamorfose gordurosa discreta a moderada H-E. 400X. (900 ppm de gossipol); **F** - metamorfose gordurosa discreta a moderada H-E. 400X. (1.500 ppm de gossipol).

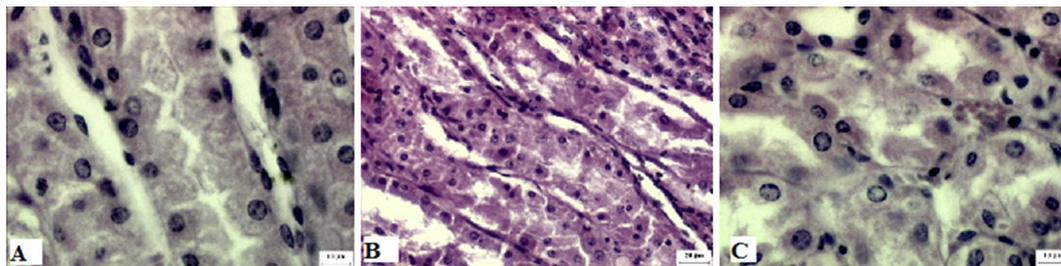


Figura 2. Parênquima renal de novilhas nelore submetidas a dietas com gossipol. **A** - tumefação celular discreta. H-E. 400X. (controle) **B** - tumefação celular mais intensa e um discreto grau de necrose tubular H-E. 200X. (900 ppm de gossipol); **C** - tumefação celular mais intensa, e um discreto grau de necrose tubular. H-E. 400X (1.500 ppm de gossipol).

Embora em ovelhas tenha ocorrido diminuição de folículos ovarianos viáveis e aumento significativo no número de folículos atresícos em animais alimentados com torta de algodão com níveis não tóxicos de gossipol (Câmara et al. 2015), nos animais do presente estudo, microscopicamente não foram vistas alterações ovarianas em todos os grupos. Resultados semelhantes foram obtidos em novilhas alimentadas com adição de gossipol (Gambill & Humphrey 1993). É provável que bovinos, especialmente os *bos indicus*, sejam mais resistentes à toxicidade ovariana produzida pelo gossipol, o que explica o fato de não terem sido observadas alterações histopatológicas nos ovários das novilhas em questão. Também é possível que o tempo de administração não tenha sido suficiente para produzir lesões ovarianas. Em vacas alimentadas com suplementação de gossipol na dieta durante 170 dias houve alteração na performance reprodutiva dos animais (Santos et al. 2003).

Foi observado acúmulo de gossipol livre nos rins de cordeiros que receberam cerca de 20 mg/kg/dia da substância (Nikokyris et al. 1999), mas vacas lactantes alimentadas com 1.894 mg/kg de gossipol total não apresentaram indicativo de lesão renal (Mena et al. 2004). Em caprinos a alimentação com gossipol não produziu sinais clínicos de injúria renal (Lemecha et al. 2013). Nos animais do experimento não ocorreram sinais clínicos de lesão renal, mas histopatologicamente, ocorreu tumefação celular e um discreto grau de necrose tubular (Figura 2), compatíveis com lesão renal discreta (Morgan et al. 1988) mas sem significado clínico.

CONCLUSÃO

Nas condições do experimento, novilhas Nelore podem ser alimentadas com subprodutos de algodão como fonte suplementar de alimentação sem apresentar intoxicação clínica, desde que o nível de gossipol não ultrapasse 1.500 ppm.

Agradecimentos. Agradecemos à Fazenda Copacabana pelo apoio no desenvolvimento do experimento e à UNIPAR pelo financiamento concedido a esta pesquisa.

REFERÊNCIAS

- Akingbemi B.T., Rao P.V.V. & Aire T.A. Ethanol intake may modify gossypol toxicosis in the rat. *Journal of Applied Toxicology*, 16:375-380, 1996.
- Bernardes E.B., Coelho S.G., Carvalho A.U., Oliveira H.N., Reis R.B., Saturnino H.M., Silva C.A. & Costa T.C. Efeito da substituição do feno de Tifton 85 pelo caroço de algodão como fonte de fibra na dieta de bezerras. *Arquivos Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 59:955-964, 2007.
- Calhoun M.C., Huston J.E., Kuhlmann S.W., Baldwin Jr. B.C., Engdahl B.S. & Bales K.W. Effects of cottonseed meal source and dietary crude protein on performance of early-weaned lambs: With observation of gossypol toxicity. Sheep and goat, Wool and Mohair, *Texas Agricultural Experiment Station*, Texas, 1990, p.62-68.
- Câmara A.C.L., Gadelha I.C.N., Borges P.A.B., Paiva S.A., Melo M.M. & Soto-Blanco B. Toxicity of gossypol from cottonseed cake to sheep ovarian follicles. *Plos One*, 10:e0143708, 2015.
- Costa Q.P.B., Wechsler F.S., Costa D.P.B., Polizel Neto A. & Roça R.O. & Brito T.P. Desempenho e características da carcaça de bovinos alimentados com dietas com caroço de algodão. *Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 63:729-735, 2011.
- Cunha M.G.G., Carvalho F.F.R., Gonzaga Neto S. & Cezar M.F. Características quantitativas de carcaça de ovinos Santa Inês confinados alimentados com rações contendo diferentes níveis de caroço de algodão integral. *Revista Brasileira de Zootecnia*, 37:1112-1120, 2008.
- El-Sharaky A.S., Newary A.A., Elguindy N.M. & Elwafa A.A. Spermatotoxicity, biochemical changes and histological alteration induced by gossypol in testicular and hepatic tissues of male rats. *Food and Chemical Toxicology*, 48:3354-3361, 2010.
- Gadelha I.C.N., Rangel A.H.N., Silva A.R. & Soto-Blanco B. Efeitos do gossipol na reprodução animal. *Acta Veterinaria Brasilica*, 5:129-135, 2011.
- Gambill M.D. & Humphrey W.D. Effects of diets containing gossypol on ovarian histology, function and fertility in prepubertal beef heifers. *Theriogenology*, 40:585-593, 1993.
- Geron L.J.V., Moura D.C., Rodrigues D.N., Paula E.J.H., Trautmann-Machado R.J., Garcia J., Schumann A.M. & Silva D.A. Viabilidade econômica de tourinhos terminados em confinamento alimentados com diferentes teores de caroço de algodão em dietas elaboradas com co-produtos agroindustriais. *Semina: Ciências Agrárias*, 35:2673-2684, 2014.
- Geron L.J.V., Paula E.J.H., Rodrigues D.N., Moura D.C., Alves Júnior R.T. & Ruppim R.F. Consumo de nutrientes de tourinhos confinados alimentados com rações de alto concentrado contendo co-produtos agroindustriais. *Revista de Ciências Agro-Ambientais*, 8:31-44, 2010.
- Gomes A.H.B., Santos M.D., Muraro L.S., Camargo L.M., Costa D.S., Freitas S.H., Fialkoski Júnior D.A. & Martins Filho A. Avaliação de parâmetros hematológicos e bioquímicos de touros submetidos a dietas com diferentes níveis de gossipol livre. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal*, 8:161-180, 2014.
- Hron R.J., Kuk M.S. & Abraham G. Determination of free and total gossypol by high performance liquid chromatography. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 67:182-187, 1990.
- Kitada S., Kress C.L., Krajewska M., Jia L., Pellicchia M. & Reed J.C. Bcl-2 antagonist apogossypol (NSC736630) displays single-agent activity in Bcl-2-transgenic mice and has superior efficacy with less toxicity compared with gossypol (NSC19048). *Blood*, 111:3211-3219, 2008.
- Lemecha I., Thiengtham J., Tudsri S., Ebro A. & Prasanpanich S. Effects of feeding graded levels of whole cottonseed on blood serum parameters of arsi-bale growing male goats. *Kasetsart Journal: Natural Science*, 47:835-843, 2013.
- Lima Júnior D.M., Monterio P.B.S., Rangel A.H.N., Maciel M.V., Oliveira S.E.O. & Freire D.A. Fatores anti-nutricionais para ruminantes. *Acta Veterinaria Brasilica*, 3:132-143, 2010.
- Mena H., Santos J.E.P., Huber J.T., Tarazon M. & Calhoun M.C. The effects of varying gossypol intake from whole cottonseed and cottonseed meal on lactation and blood parameters in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 87:2506-2518, 2004.
- Morgan S., Stair E.L., Edwards W.C. & Morgan G.L. Clinical, clinicopathologic, pathologic, and toxicologic alterations associated with gossypol toxicosis in feeder lambs. *American Journal of Veterinary Research*, 39:493-499, 1988.
- Nikokyris P.N., Kandyli K. & Deligiannis K. Effects of varying levels of dietary free gossypol in whole cotton seed on physiological responses of growing-fattening lambs. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 79:1969-1981, 1999.

- Nunes F.C.R., Araújo D.A.F.V., Bezerra M.B. & Soto-Blanco B. Effects of gossypol present in cottonseed cake on the spermatogenesis of goats. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 9:75-78, 2010.
- Osweiler G.D. *Toxicologia Veterinária*, Artes Médicas, Porto Alegre, 1998. 526p.
- Rogério M.C.P., Borges I., Santiago G.S. & Teixeira D.A.B. Uso do caroço de algodão na alimentação de ruminantes. *Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da Unipar*, 6:85-90, 2003.
- Rogers G.M. & Poore M.H. Alternative feeds for reducing beef cow feed costs. *Veterinary Medicine*, 89:1073-1084, 1994.
- Rogers G.M., Poore M.H. & Paschal J.C. Feeding cotton products to cattle. *Veterinary Clinics of North American: Food Animal Practice*, 18:267-94, 2002.
- Santos J.E.P., Villasenor M., Robinson P.H., Depeters E.J. & Holmberg C.A. Type of cottonseed and level of gossypol in diets of lactating dairy cows: plasma gossypol, health, and reproductive performance. *Journal of Dairy Science*, 86:892-905, 2003.
- Teixeira D.A.B. & Borges I. Efeito do nível de caroço integral de algodão sobre o consumo e digestibilidade aparente da fração fibrosa do feno de braquiária (*Brachiaria decumbens*) em ovinos. *Arquivos Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 57:229-233, 2005.
- Vaz F.N., Restle J., Pádua J.T., Fonseca C.A., Pascoal L.L. & Severo M.M. Componentes não carcaça de bovinos nelore abatidos com diferentes pesos. *Ciência Animal Brasileira*, 16:313-323, 2015.
- Velasquez-Pereira J., Aréchiga C.F., McDowell Lr., Hansen P.J., Chenoweth P.J., Calhoun M.C., Risco C.A., Batra T.R., Williams S.N. & Wilkinson N.S. Effects of gossypol from cottonseed meal and dietary vitamin E on the reproductive characteristics of superovulated beef heifers. *Journal of Animal Science*, 80:2485-2492, 2002.
- Wongnen C., Wachirapakorn C., Patipan C., Panpong D., Kongweha K., Namsaen N., Gunun P. & Yuangklang C. Effects of fermented total mixed ration and cracked cottonseed on milk yield and milk composition in dairy cows. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 22:1625-1632, 2009.