

## CONSIDERAÇÕES SOBRE A INFLUÊNCIA DO GOSSIPOL NO DESEMPENHO E REPRODUÇÃO DE FÊMEAS

Márcia Aparecida Andreazzi\*

ANDREAZZI, M. A. Considerações sobre a influência do gossipol no desempenho e reprodução de fêmeas. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 2(1): 89-94, 1998.

**RESUMO:** O gossipol, um pigmento amarelo presente no caroço de algodão, há muito tempo vem sendo estudado quanto ao seu efeito tóxico em algumas espécies animais. Existem relatos de efeitos tóxicos do gossipol em animais ruminantes e não ruminantes, inclusive envolvendo alguns aspectos reprodutivos de fêmeas. Em fêmeas não ruminantes, encontrou-se, principalmente, alterações de ciclo estral e nas concentrações hormonais de FSH, LH, estrógeno e progesterona, além de anormalidades ovarianas e redução de peso fetal. Em fêmeas ruminantes, também foram relatadas variações nas concentrações de LH e de progesterona.

**PALAVRAS-CHAVE:** caroço de algodão; fêmeas; gossipol; reprodução; toxicidade.

### CONSIDERATIONS ON THE INFLUENCE OF GOSSIPOL ON THE PERFORMANCE AND REPRODUCTION IN FEMALES

ANDREAZZI, M. A. Considerations on the influence of gossipol on the performance and reproduction in females. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 2(1): 89-94, 1998.

**ABSTRACT:** Gossipol, a yellow pigment from cotton seed, has been studied for some time for its toxic effect in some animal species. There are reports of its toxic effects in ruminant and non-ruminant animals, including reproductive aspects of females. In non-ruminant females it was mainly found alterations on estral cycles and concentrations of the hormones FSH, LH, estrogen and progesterone, as well as ovarian abnormalities and decrease of fetal weight. In ruminant females, variations on the concentrations of LH progesterone has been also reported.

**KEY WORDS:** cotton seed; female; gossipol; reproduction; toxicity.

#### Introdução

A semente de algodão pode ser considerada a única fonte de matéria-prima alimentar que possui moderados teores de proteína, fibra com elevada digestibilidade e teores relativamente elevados de gordura, sendo ideal para compor a ração de várias espécies animais (KUTCHES *et al.*, 1987). Porém, a qualidade nutricional de um alimento depende de sua composição química e da disponibilidade de seus nutrientes, bem como, a presença de substâncias antinutricionais (DURIGAN, 1990).

O gossipol (C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>O<sub>8</sub>), um pigmento polifenólico amarelo, natural, presente no caroço de algodão (CA), é uma potente toxina que interfere na utilização de elementos minerais, formando complexos estáveis com cátions, como o Fe<sup>+</sup>, podendo produzir anemia.

Combina-se, através de seus grupos carbonila com proteínas e aminoácidos, sendo o principal fator de toxicidade e de seu efeito acumulativo (ABOU-DONIA *et al.*, 1970), causa anormalidades nas organelas celulares, interfere nos processos bioquímicos e inibe a atividade de várias enzimas (BEAUDOIN, 1985).

Além disso, vários trabalhos relataram o efeito do gossipol como agente causador de infertilidade, afetando de maneira multiforme o sistema reprodutivo e a esteroidogênese, tanto em machos como em fêmeas (BEAUDOIN, 1985; GUERRA *et al.*, 1986; HADLEY & BURGOS, 1986; VITRAL & GUERRA, 1986; ARSHAMI & RUTTLE, 1988; GU *et al.*, 1990a; CHASE-JR *et al.*, 1990, 1994).

SEIN & PHIL (1985) citaram que o

\* Zootecnista. Professora do Departamento de Farmácia e Bioquímica da Unipar.

**Endereço para correspondência:** Márcia Aparecida Andreazzi. Universidade Paranaense, Pça Mascarenhas de Moraes, s/n - Umuarama - Paraná, CEP: 87.502-210

gossipol exibe uma potente atividade antifertilidade e também antitripanossomal, antiviral e mutagênica, porém existem controvérsias a respeito da sensibilidade ao gossipol entre diferentes espécies. RANDER (1991) relatou que animais não ruminantes são mais sensíveis aos efeitos tóxicos do gossipol do que os ruminantes.

Considerando-se a alta produção de algodão no Paraná e sua notória utilização como alimento nas rações animais, espera-se com esta revisão sobre a toxicidade do gossipol, compilar dados que demonstrem estes efeitos, principalmente no desempenho e reprodução de fêmeas ruminantes e não ruminantes.

### **Desenvolvimento**

#### **Toxicidade do gossipol em animais ruminantes**

Vários autores notaram que com a suplementação da maior parte da proteína da dieta com CA, houve redução no crescimento e elevado índice de mortalidade em animais não ruminantes (SMITH *et al.*, 1989; CLAWSON & SMITH, 1968; JONES & SMITH, 1977).

A toxicidade do gossipol é um problema potencial para os animais não ruminantes, enquanto os ruminantes parecem ser mais resistentes. De acordo com REISER & FU (1962), o gossipol livre complexa-se às proteínas solúveis do rúmen, tornando-se fisiologicamente inativo.

Porém, HOLDEMBERG *et al.* (1988), HUDSON *et al.* (1988) e KERR (1989) observaram, em animais ruminantes alimentados com CA, um quadro clínico similar àqueles apresentados em não ruminantes, como, dispnéia, anorexia e redução no crescimento. ANDERSON *et al.* (1982) afirmaram que as pesquisas não são suficientemente esclarecedoras sobre o seu efeito tóxico em animais ruminantes.

LINDSEY *et al.* (1980) levantaram a hipótese de os ruminantes sofrerem processo de intoxicação por gossipol. Sérios problemas reprodutivos, em touros alimentados com 3,6 kg de CA ou 1,4 kg de farelo de algodão/animal/dia, fizeram intensificar as

pesquisas sobre o efeito do gossipol nestes animais (SMALLEY & BICKNELL, 1982).

Estudos conduzidos com carneiros (DANKE *et al.*, 1965) indicaram que a toxicidade do gossipol pode ser induzida por injeção de grandes quantidades de gossipol, porém, não foram constatados efeitos tóxicos ao receberem dietas contendo CA. Há citações (TAFURI & RODRIGUES, 1984; COPPOCK *et al.*, 1985) que os ruminantes são insensíveis ao gossipol, sugerindo, inclusive, que exista um processo múltiplo e muito complexo de desintoxicação do gossipol no rúmen, onde, dietas ricas em cátions, como  $Ca^{++}$  e  $Mg^{++}$ , possam promover a inativação do gossipol no trato gastrointestinal, o que representa uma grande margem de segurança na utilização do CA na alimentação de vacas de leite. O gossipol só produz um quadro tóxico em ruminantes quando estiver em quantidades excessivas na dieta, podendo escapar do processo de desintoxicação no rúmen (KERR, 1989).

VINNE (1992) relatou que touros de engorda produziram sêmen de qualidade reduzida ao terem recebido de 2 a 4 gramas de gossipol livre diariamente, sugerindo que touros com acesso a alimentação com caroço de algodão podem ser menos férteis. Por outro lado, ANDREAZZI *et al.* (1995), observaram que caprinos machos alimentados com ração contendo 30% de CA (13,45 mg de gossipol livre/kg de peso vivo/dia) não apresentaram alterações sobre o ganho de peso, hematócrito e características macro e microscópicas do sêmen.

#### **Toxicidade do gossipol em fêmeas não ruminantes**

Visando esclarecer melhor o efeito antifertilidade do gossipol em fêmeas monogástricas, muitos pesquisadores trabalharam com ratas tratadas com gossipol ácido acético (GAA) e observaram ovulação normal (HAN *et al.*, 1981), porém com ciclo estral irregular (GU & ANDERSON, 1985; LIN *et al.*, 1985; BENDER *et al.*, 1988). Também reportaram anormalidades na morfologia do ovário, útero, adrenais e tecido vaginal (BENDER *et al.*, 1988).

CASTRO & GUERRA (1985) relata-

ram que em ratas, o gossipol provocou alterações discretas sobre a secreção hormonal ovariana e muco cervical, salientando ainda, inibição da implantação e da reação tecidual. LIN *et al.* (1985) reportaram que ratas tratadas com 25 mg de GAA/kg de peso vivo/dia, apresentaram menor concentração de 17  $\beta$ -estradiol e progesterona durante o ciclo. Estudando a função endócrina, ovulação e fertilidade de fêmeas Hamsters tratadas com GAA, WU *et al.* (1988) encontraram alterações na concentração do Hormônio Folículo Estimulante (FSH) no soro e aumento da concentração de estrona e estradiol no soro e nos ovários, porém, o ciclo estral, taxa de ovulação e prenhez se apresentaram normais. Estes dados indicaram que o tratamento com GAA em fêmeas roedoras afetou a secreção hormonal ovariana, concluíram os autores citados acima.

Em trabalho realizado com camundongas em início de gestação, SEIN & PHIL (1985) observaram que a administração intragástrica de gossipol (50 a 70 mg/kg de peso vivo/dia) causou redução no peso fetal, porém não causou anormalidades. Esta redução no peso fetal pode ser explicada pela transferência de gossipol ou de seus metabólitos através da placenta ou ao fato do gossipol ter causado alterações mitocondriais e interferências no metabolismo oxidativo durante o desenvolvimento das células germinativas, concluíram os autores.

RANDEL (1991) citou que o gossipol, provocou em fêmeas monogástricas distúrbios no ciclo estral, na prenhez e no desenvolvimento embrionário, provavelmente devido a mecanismos que afetaram os níveis hormonais no ovário ou a um possível efeito citotóxico no útero ou no embrião.

#### **Toxicidade do gossipol em fêmeas ruminantes**

Asseverando os dados reportados por SEIN & PHIL (1985), ZIRKLE *et al.* (1988) observaram que a adição de GAA em embriões bovinos cultivados *in vitro*, reduziu o desenvolvimento destes no estágio de blastocisto, prejudicando o crescimento total durante a gestação.

Estudando o efeito inibitório do gossi-

pol na esteroidogênese de células luteolíticas bovinas, cultivadas "in vitro", GU *et al.* (1990a) verificaram baixa concentração de progesterona na presença de gossipol. Os autores ainda afirmaram que o gossipol afetou a síntese de progesterona, inibindo a formação de adenosina monofosfato cíclico (AMPC) intracelular e também, num passo subsequente, inibiu a atividade do complexo enzimático 3- $\beta$ -hidroxiesteróide-deidrogenase-isomerase (3- $\beta$ -HSD), responsável pela conversão da pregnenolona em progesterona. Logo após, GU *et al.* (1990b), em trabalho similar ao anterior, reportaram que o gossipol inibiu completamente o efeito estimulante do hormônio gonadotrófico (HCG) sobre a secreção de progesterona. Conclusões semelhantes foram obtidas por ZHENG *et al.* (1991) em trabalho com cultura de células luteolíticas de ratas.

RANDEL (1991) reportou que o gossipol pode causar uma provável inibição da foliculogênese e, talvez, influenciar no desenvolvimento embrionário, sugerindo inclusive, que vacas de leite não recebam dietas com caroço e/ou farelo de algodão.

WYSE *et al.* (1991) analisaram o corpo lúteo de 3 grupos de novilhas Brangus que foram ovariectomizadas após terem sido tratadas com 0, 5 e 15 g de gossipol livre/dia, durante um período de 70 dias. Estes autores encontraram maior peso de corpo lúteo e maior concentração de progesterona no corpo lúteo e no soro dos animais que receberam a dose mais alta. Porém, estes dados são contrários aos reportados por GU *et al.* (1990a; 1990b) e ZHENG *et al.* (1991) onde demonstraram que, *in vitro*, o gossipol diminuiu a concentração de progesterona.

MOH *et al.* (1992) trabalharam com gossipol marcado em meio intracelular e relataram que ele possui grande capacidade de se complexar ao retículo endoplasmático, mitocôndrias e peroxissomos, podendo assim afetar o metabolismo dos esteróis, esteróides ou ácidos graxos. Resultados similares foram reportados por LIN *et al.* (1992) que cultivaram *in vitro* células luteolíticas bovinas na presença de gossipol marcado. Estes autores afirmaram que tais informações

auxiliaram na compreensão da ação anties-teroidogênica do gossipol.

VINNE (1992) relatou que em pesquisa realizada com gado leiteiro, uma vaca morreu com suspeita de intoxicação por gossipol, consumindo dieta contendo 24 g de gossipol livre/dia. Neste mesmo trabalho, o autor salientou que se pode esperar problemas reprodutivos quando pecuaristas utilizam grandes quantidades de CA, farelos ou ambos na dieta, porém, não existem pesquisas suficientes que sugiram uma relação entre caroço de algodão e fertilidade, em vacas.

Interessados em saber o efeito do gossipol sobre a função endócrina reprodutiva de novilhas, GRAY *et al.* (1993) trataram 6 grupos, com 6 animais cada, com 0, 0,5, 2,5, 10 e 20 g de gossipol livre/animal/dia, durante 62 dias. Estes pesquisadores não encontraram diferenças quanto à concentração de progesterona durante o ciclo estral, contudo, salientaram que a concentração média de LH foi maior nas novilhas que receberam a maior dose. Num segundo experimento realizado pelos mesmos autores foram analisados 2 grupos de vacas em lactação; no grupo tratamento, as vacas receberam 20 mg de gossipol livre/kg de peso vivo/dia, durante 33 semanas. Estes pesquisadores não encontraram diferenças quanto à concentração de LH e de progesterona na fase luteal, progesterona e estradiol no fluido folicular, produção de estradiol *in vitro* pelas células da granulosa e taxa de prenhez. Concluíram que as quantidades de gossipol livre utilizadas nestes experimentos não afetaram a performance reprodutiva das novilhas e das vacas estudadas.

### Considerações Finais

De acordo com a referências consultadas, concluiu-se que o gossipol presente no caroço de algodão afeta o desempenho de animais não ruminantes. Por outro lado, seus processos de inativação ruminal e conseqüentemente seus efeitos tóxicos ainda são controversos nos estudos realizados com animais ruminantes.

O gossipol também afeta a endocrino-

logia reprodutiva de fêmeas não ruminantes e possivelmente de ruminantes, tendo vista apenas análises de pesquisas realizadas "in vitro".

Sugere-se, por medida de segurança, que se evite o uso de grandes quantidades de caroço de algodão na alimentação de animais ruminantes, principalmente de fêmeas reprodutoras, pelo menos até que se tenham pesquisas mais conclusivas sobre o assunto.

### Referências Bibliográficas

- ABOU-DONIA, M. B.; LYMAN, C. M.; DIECKERT, J. W. Metabolite fate of gossypol: The metabolism of <sup>14</sup>C-gossypol in rats. *Lipids*, **5**:939, 1970.
- ANDERSON, M. J.; KHOYLOO, M.; WALTERS, J. L. Effects of feeding whole cottonseed on intake, body weight, and reticulorumen development of young Holstein calves. *Journal Dairy Science*, **65**:764, 1982.
- ANDREAZZI, M. A.; MORAES, G. V.; SANTOS, G. T.; MARTINS, E. N.; MACEDO, F. A. F.; REIS, A. C. F. Efeito do caroço de algodão sobre o desenvolvimento e desempenho reprodutivo de caprinos machos. *Arquivos de Biologia e Tecnologia*, **38**(3):799-813, 1995.
- ARSHAMI, J. & RUTTLE, J. L. Effects of diets containing gossypol on spermatogenic tissues of young bulls. *Theriogenology*, **30**:507-16, 1988.
- BEAUDOIN, A. R. The embryotoxicity of gossypol. *Teratology*, **32**:251-257, 1985.
- BENDER, H. S.; SAUNDERS, G. K.; MISRA, H. P. A histopatologic study of the effects of gossypol on the female rat. *Contraception*, **38**:585, 1988.
- CASTRO, C. C. & GUERRA, M. O. Efeitos do gossipol sobre o aparelho reprodutor feminino. *Boletim do Centro de Biologia Reprodutiva*, **34**:35-43, 1985.
- CHASE-JR., C. C.; ARSHAMI, J.; RUTTLE, J. L.; RANDEL, R. D.; BASTIDAS, P.; LONG, C. R. Histological characteristics of testes from Brahman bulls fed diets containing gossypol. *Journal of Animal Science*, **68**(supl.1):14, 1990 (abstract).
- CHASE-JR., C. C.; BASTIDAS, P.; RUTTLE, J. L.; LONG, C. R.; RANDEL, R. D. Growth and reproductive development in Brahman bulls fed diets containing gossypol. *Journal of Animal Science*, **72**:445-52, 1994.
- CLAWSON, A. J. & SMITH, F. H. Effect of di-

- etary iron on gossypol toxicity and residues of gossypol in porcine liver. **The Journal of Nutrition**, 89:640-647, 1968.
- COPPOCK, C. E.; WEST, J. W.; MOYA, J. R.; NAVE, D. H.; LABORE, J. M. Effects of amount of whole cottonseed on intake, digestibility, and physiological responses of dairy cows. **Journal of Dairy Science**, 68:2248-58, 1985.
- DANKE, R. J.; PANCIERA, R. J.; TILIMAM, A. D. Gossypol toxicity studies with sheep. **Journal of Animal Science**, 24:199-201, 1965.
- DURIGAN, J. F. Fatores antinutricionais. UNESP, Jaboticabal, SP. 25 p., 1990. (apostila)
- GRAY, M. L.; GREENE, L. W.; WILLIAMS, G. L. Effects of dietary gossypol consumption on metabolic hoemostasis and reproductive endocrine function in beef heifers and cows. **Journal of Animal Science**, 71(11): 3052-3059, 1993.
- GU, Y. & ANDERSON, N. O. Effects of gossypol on the estrous cycle and ovarian weight in the rat. **Contraception**, 32:491, 1985.
- GU, Y.; CHANG, C. J.; LIN, Y. C.; RIKIHISA, Y. Inhibitory effect of gossypol on chorionic gonadotropin (hCG)- induced progesterone secretion in cultured bovine luteal cells. **Life Science**, 47(5):407-414, 1990a.
- GU, Y.; LIN, Y. C.; RIKIHISA, Y. Inhibitory effect of gossypol on steroidogenic pathways in cultured bovine luteal cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 169:455-461, 1990b.
- GUERRA, M. O.; VITRAL, G. S. F.; CASTRO, C. C.; MELLO, R. C. N. Gossypol: mecanismo de ação sobre o sistema reprodutor masculino. **Boletim do Instituto de Ciências Biológicas e Geociências**, 39:5-28, 1986.
- HADLEY, M. A. & BURGOS, M. H. Gossypol injected in the rat epididymal fat pad inhibits epididymal sperm motility. **Microscopia Electronica y Biologia Celular**, 10: 133-143, 1986.
- HAN, D. W.; RUSTICUS, C.; PROBST, A.; HOMM, R.; JOHNSON, A. N. Antifertility and endocrine activities in rodents. **Contraception**, 24:97, 1981.
- HOLDENBERG, C. A.; WEAVER, L. D.; GUTERBOCK, W. N.; GENES, J.; MONTEGOMERY, P. Pathological and toxicological studies of calves red a high concentration meal diet. **Veterinary Pathological**, 25:147, 1988.
- HUDSON, L. M.; KERR, L. A.; MASLIN, W. R. Gossypol toxicosis in a herd of beef calves. **Journal American Veterinary Medicine Association**, 192:1303, 1988.
- JONES, L. A. & SMITH, F. H. Effect of gossypol on the removal of nitrogen and amino acids from feed in digestion by the rat. **Journal of Animal Science**, 44:410-416, 1977.
- KERR, L. A. Gossypol toxicosis in cattle. **Compendium on Continuing Education For The Practicing Veterinarian**, 11:1139, 1989.
- KUTCHES, A. J.; CHALUPA, W.; TREI, J. Delinted cottonseed improves lactational response. **Feedstuffs**, 59(34):16-20, 1987.
- LIN, Y. C.; GU, Y.; BRUEGGEMEIER, R. W.; RIKHISA, Y. Binding of 3H-gossypol in organelles of cultured bovine luteal cells. **Life Science**, 50(6):443-447, 1992.
- LIN, Y. C.; GU, Y.; FUKAYA, T.; RIKHISA, Y.; WALTON, A. Gossypol in female fertility control ovum implantation and early pregnancy inhibited in rats. **Life Science**, 37:601, 1985.
- LINDSEY, T. O.; HAWKINS, G. E.; GUTHRIE, L. D. Physiological response of lactating cows to gossypol from cottonseed meal rations. **Journal of Dairy Science**, 63:562-573, 1980.
- MOH, P. P.; LI, P. K.; DARBY, M. V.; BRUEGGEMEIER, R. W.; LIN, Y. C. Characteristics of covalente gossypol binding to microsomal proteins. **Research Communications Chemicals, Phatology and Pharmacology**, 76(3):305-322, 1992.
- RANDEL, R. D. Effects of gossypol on reproductive performance of domestic livestock. **Journal of Animal Science**, 69:536, 1991.
- REISER, R. & FU, H. C. The mecanism of gossypol detoxification by ruminant animals. **Journal of Nutrition**, 76:215, 1962.
- SEIN, G. M. & PHIL, M. The embryotoxic and immunodepressive effects of gossypol. **American Journal if Chinese Medicine**, 14(3,4):110-115, 1985.
- SMALLEY, S. A. & BICKNELL, E. J. Gossypol toxicity in dairy cattle. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, 4:378, 1982.
- SMITH, W. A.; VOSLOO, L. P.; VAN NIEKERK, C. H.; THERON, F. D. Effect of free gossypol in whole cottonseed on the semen quality of Holstein bulls. **Journal of Animal Science**, 67(supl. 1):343, 1989 (abstract).
- TAFURI, M. L. & RODRIGUES, M. T. Subprodutos das industrias de óleo na alimentação animal. **Informe agropecuário**, 10:43-48, 1984.

- VINNE, J. U. V. D. Alimentação de gado. Quanto de semente de algodão é muito? **Revista Batavo**, 9:20, 1992.
- VITRAL, G. S. F. & GUERRA, M. O. Efeitos do gossipol sobre a morfofisiologia testicular. **Jornal Brasileiro de Urologia**, 12:93-96, 1986.
- WU, D. F.; YU, Y. W.; ZHENG, D. K. Determination of (+)- and (-)- gossypol in human plasma using high performance liquid chromatography with pre-column chemical derivatization. **Yao Hsueh Hasueh Pao**, 23(12):927-932, 1988.
- WYSE, S. J.; FRENCH, L. N.; WILSON, J. M.; RANDEL, R. D. Effect of diets containing free gossypol (FG) on corpus luteal (CL) function in bFSH treated Brangus heifers. **Journal Animal Science**, 69:536, 1991.
- ZHENG, Y. H.; WU, Z. H.; FANG, L. Effects of gossypol acetic on HCG-stimulated progesterone production of dissociated rat luteal cells. **Yao Hsueh Hasueh Pao**, 26(11):805-808, 1991.
- ZIRKLE, S. M.; LIN, Y. C.; GWASDAUSKAS, F. C.; CANSECO, R. S. Effect of gossypol on bovine embryo development during the pre-implantation period. **Theriogenology**, 30:575, 1988.