

• Anabolizantes e pecuária de corte

• *Anabolic hormones and animal production*

João Palermo Neto - CRMV-SP nº 0338

Laboratório de Farmacologia Aplicada e Toxicologia,
Departamento de Patologia, Faculdade de
Medicina Veterinária e Zootecnia,
Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia
Laboratório de
Farmacologia Aplicada e
Toxicologia

Universidade de São Paulo
Av. Prof. Dr. Orlando
Marques de Paiva, 87
CEP 05508-900
São Paulo, SP, Brasil
Tel/Fax: 55-011-211.3074
E-mail: jpalermo@usp.br

RESUMO

Apresenta-se uma análise crítica a respeito do uso de anabolizantes em pecuária de corte. São abordados os mecanismos de ação dos agentes androgênicos, estrogênicos e progestágenos naturais e sintéticos bem como os principais fatores que modificam seus efeitos. Analisam-se, ainda, aspectos de toxicidade dos resíduos destes agentes. Aborda-se, finalmente, a política e os conflitos no uso destes agentes no país.

Unitermos: anabolizantes, zeranol, acetato de trembolona, pecuária de corte, resíduos de medicamentos, 17β -estradiol, testosterona

*“A ciência não é uma ilusão.
Ilusão seria procurar em outro
local o que ela nos garante.”*

S. Freud

Anabolizantes são substâncias que aumentam a retenção, pelo organismo, de nutrientes fornecidos pela alimentação. Em especial, aumentam a retenção do nitrogênio proteico e não proteico presentes nos alimentos e sua subsequente transformação em proteína, particularmente nos músculos esqueléticos (FAO/OMS, 1975). Portanto, produzem um aumento da massa muscular e do peso dos animais. A palavra anabolizante deriva de anabolismo, nome dado ao conjunto de processos fisiológicos que resultam na fixação de nutrientes e, conseqüentemente, na formação e crescimento dos tecidos. Esta capacidade de aumentar a massa muscular esquelética dos animais encontrou na pecuária de corte sua maior e mais polêmica aplicação.

De fato, desde os tempos mais remotos vem o ser humano buscando e recorrendo a tecnologias que permitam o aumento da produção de alimentos por parte dos animais de interesse zootécnico.

Os anabolizantes de interesse agropecuário podem ser classificados de acordo com a sua origem em três grupos: compostos naturais, sintéticos ou xenobióticos e estilbenes. São chamados de agentes anabolizantes naturais, esteróides naturais ou compostos naturais os anabolizantes endógenos, isto é, que existem normalmente no organismo dos animais. De fato, tanto machos como fêmeas produzem testosterona, 17β -estradiol e progesterona, embora o façam em quantidades diferenciais em função do sexo. Xenobióticos, por outro lado, são os anabolizantes obtidos por síntese laboratorial (acetato de trembolona e acetato de melengestrol) ou por modificação, feita em laboratório, da estrutura química de substâncias obtidas da natureza (zeranol). Finalmente, estilbenes são anabolizantes sintéticos, obtidos a partir dos hormônios naturais.

Anabolizantes e síntese protéica.

A síntese proteica é um processo relativamente ineficiente nos animais. Mais que isto, sua eficiência diminui com o passar da idade; de fato, do total de Nitrogênio proteico ou não proteico (uréia) ingerido pelos animais, grande parte se perde com a urina ou com as fezes. Esta constatação pode ser quantificada através de estudos do balanço nitrogenado, por sua vez, embasado na seguinte equação:

$$N \text{ fixado} = N \text{ ingerido} - N \text{ eliminado (fezes + urina)}$$

Os anabolizantes aumentam a eficiência deste processo, como nos mostra a Tabela 1. Esta Tabela resume os resultados médios de vários experimentos em que bovinos de corte de uma mesma raça, com mesma idade, sexo e tipo de alimentação (mesma quantidade de nitrogênio) foram divididos ao acaso em dois grupos iguais de animais: um grupo controle, onde os animais não foram tratados com um anabolizante e outro experimental em que os animais receberam um implante subcutâneo de um anabolizante do grupo dos xenobióticos. Ao final destes experimentos observou-se, sem exceção, que os animais tratados tiveram, em relação aos do grupo controle um aumento significativo: 1- da quantidade de nitrogênio retido e 2- do ganho de peso. Via de consequência, observa-se também na Tabela 1 que os animais do grupo experimental apresentaram, em relação aos do grupo controle, uma diminuição significativa da quantidade

Tabela 1 - Resultados médios de 5 experimentos realizados com novilhos de corte implantados ou não com anabolizantes.

Variáveis	Grupos	
	Controle	Experimental (1)
número de animais	50	50
duração do experimento (dias)	58	58
Peso médio inicial (kg)	318,0 ± 31	320,4 ± 23
Ganho total de peso (kg)	35,9 ± 10,1	59,6 ± 12,3*
Ganho de peso diário (kg)	0,61 ± 0,12	1,03 ± 0,24*
Nitrogênio ingerido (g/dia)	118,8 ± 9,6	120,9 ± 10,2
Nitrogênio fecal (g/dia)	53,7 ± 7,6	56,1 ± 8,4
Nitrogênio urinário (g/dia)	37,5 ± 6,4	28,2 ± 5,3*
Nitrogênio retido em % do nitrogênio ingerido	37,5 ± 6,7	54,8 ± 8,2*

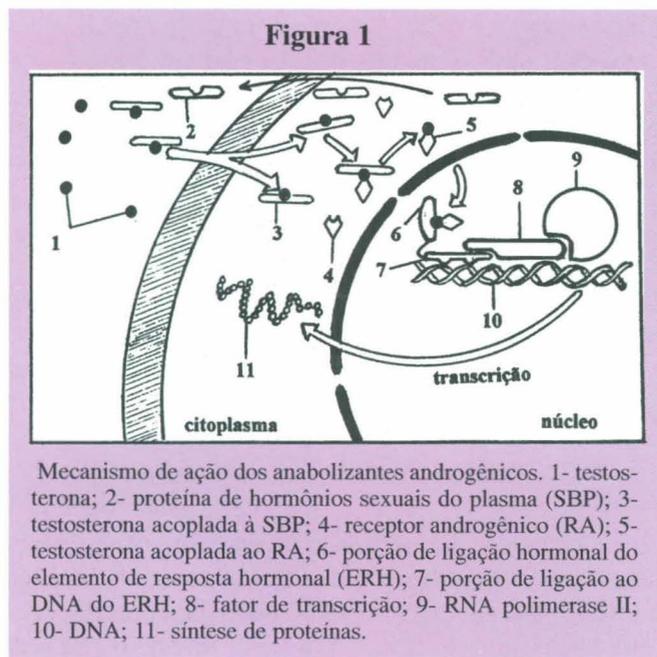
(1) implantados com 300 mg de acetato de tembolona
* p<0,05 (teste t de student)

de nitrogênio que eliminaram pela urina. Finalmente, estudos de conversão alimentar realizados com estes dados (quanto de alimento foi necessário para produzir um kilo de peso vivo) mostraram diferenças significantes entre os grupos, sendo os valores encontrados nos animais do grupo experimental menor que aquele calculado no grupo controle. Pode-se, pois, concluir que o implante com o anabolizante produziu um aumento do ganho de peso dos animais, por aumentar a eficiência do processo de síntese proteica, isto é, por aumentar a retenção do nitrogênio fornecido pela alimentação. Dados semelhantes foram obtidos, também, após o emprego experimental de anabolizantes dos outros grupos. Os mecanismos de ação dos anabolizantes são, no entanto, diferentes.

Anabolizantes androgênicos

Após absorvidos, a testosterona natural ou implantada e o acetato de trembolona circulam pelo organismo animal ligados a uma proteína específica, já purificada e muito bem caracterizada, conhecida como "Proteína carreadora de Hormônios Sexuais do Plasma" ou SBP (*sexual blood protein*). Esta proteína facilita a entrada destas substâncias na célula, através de um mecanismo que pode também envolver as proteínas de membrana. Uma vez dentro da célula, a testosterona forma um complexo com um receptor. Este receptor androgênico é uma proteína intracelular capaz de identificar a mensagem específica carregada pelo hormônio, transferindo-a às estruturas biológicas encarregadas da realização da ação. Sabe-se que esta proteína receptora tem origem citoplasmática, e que apresenta uma constante de equilíbrio de dissociação (K_d) da ordem de 0,1 a 1nM para a testosterona tendo, portanto, considerável afinidade pelo hormônio. O acetato de trembolona, por ter uma estrutura química semelhante à da testosterona, liga-se, igualmente a este receptor. Através de técnicas autorradiográficas foi possível demonstrar que o complexo receptor-hormônio, uma vez formado, difunde-se pelo citoplasma das células, concentrando-se no núcleo onde atua reciprocamente com um acceptador. Este acceptador é, possivelmente, uma proteína da cromatina, isto é, um "elemento de resposta hormonal" (ERH) que, uma vez ativado, induz os fatores de transcrição a estimular uma RNA polimerase II que inicia a transcrição do RNAm

desencadeando-se, assim, a síntese proteica. A Figura 1 esquematiza este mecanismo.



Anabolizantes estrogênicos

O mecanismo de ação anabolizante dos estrógenos naturais como o 17β -estradiol e dos semi-sintéticos como o dietilestilbestrol bem como do zeranol, envolve processos mais generalizados e não específicos. De fato, tem sido observado que a administração de estrógenos aumenta os níveis de várias proteínas plasmáticas como, por exemplo de transcortina, de SBP ou de fatores de coagulação. A esse respeito, sabe-se que estas proteínas são produzidas no fígado. Adicionalmente, tem sido ainda descrito para os estrógenos os seguintes mecanismos de ação indireta sobre a síntese proteica: 1- aumento da secreção de hormônio do crescimento, por ação na hipófise anterior e/ou de somatomedinas (SMT) pelo fígado; 2- aumento da secreção de insulina, por ação nas ilhotas de Langerhans; 3- redução da produção de tiroxina, por ação na tireóide; e, 4- redução da síntese de corticosteróides por ação na córtex da glândula adrenal. Importante ressaltar, neste contexto, que as células musculares têm receptores intracelulares para os hormônios glicocorticóides e, que estes receptores quando ativados induzem o catabolismo proteico. Dado recente e de relevância para a compreensão do mecanismo de ação dos anabolizantes estrogênicos, foi a observação de que estes agentes tem a capacidade de aumentar o tamanho da hipófise, em especial de sua porção anterior, incrementando a liberação de hormônio do crescimento. Neste sentido, sugere-

riu-se que a ação primária dos anabolizantes far-se-ia através do aumento da secreção do fator de liberação de hormônio do crescimento pelo hipotálamo.

Anabolizantes Progestágenos.

A progesterona e o acetato de melengestrol são anabolizantes pouco usados em pecuária de corte. Suas ações sobre a síntese proteica são menos conhecidas, acreditando-se ocorram através de ações generalizadas e não específicas. De fato, aumentam não apenas a síntese proteica muscular mas também os níveis plasmáticos de outras proteínas como a transcortina e o SBP. Por outro lado, muitos dos progestágenos sintéticos como o melengestrol são derivados da nortestosterona, uma substância com reconhecida capacidade de ligar-se aos receptores androgênicos intracelulares. Neste contexto, é bom lembrar que a hipertrofia uterina observada durante a prenhez tem, na progesterona, sua melhor explicação.

Fatores que modificam os efeitos dos anabolizantes

Como acontece com inúmeros outros medicamentos, existem diversas condições que reconhecidamente são capazes de modificar os efeitos dos anabolizantes. O conhecimento destes fatores é relevante para a prática zootécnica, visto que seu desconhecimento pode levar à não observação dos efeitos desejados. Dentre eles citam-se: a presença ou não de castração, a espécie, a raça, o sexo e a idade dos animais tratados. São ainda importantes: o tipo, a quantidade e a frequência do anabolizante usado, bem como a existência ou não de associações de agentes, o tipo de implante empregado e o momento da administração (quanto tempo antes do abate). De importância fundamental é a qualidade da alimentação fornecida, uma vez que os anabolizantes não são mágicos, necessitando de um bom nível de nitrogênio proteico (sal proteico, boa pastagem, boa ração) ou não proteico (uréia) para que produzam seu efeito. De fato, relembra-se que estas substâncias aumentam a retenção do nitrogênio *fornecido* pela alimentação.

Os anabolizantes têm efeitos muito irregulares em suínos, sendo menos efetivos em ovinos que em bovinos de corte. Embora produzam efeitos positivos em aves, sua utilização deve ser preterida nesta espécie pelo uso de outros aditivos de produção como, por exemplo, os antibióticos e os coccidostáticos. Evidentemente, entre os bovinos, são mais efetivos nas raças de corte e dentre estas, naquelas selecionados geneticamente para um crescimento mais rápido. De fato, os chamados novilhos pre-

Tabela 2 - Efeitos de anabolizantes, usados sozinhos ou em combinação, sobre o ganho de peso de novilhos.

Grupos	Tratamento ⁽¹⁾	n ⁽²⁾	Peso inicial (kg)	Variáveis	
				Peso final (kg)	Ganho de peso diário
I	controle	58	352,8 ± 18,7	389,3 ± 15,5	0,60 ± 0,80
II	zeranoL (36 mg)	60	350,3 ± 21,2	407,2 ± 13,1*	0,94 ± 0,21*
III	ac. de trembolona (300mg)	47	361,0 ± 17,6	412,8 ± 13,4*	1,03 ± 0,17*
IV	zeranol + ac. de trembelona (36mg + 300mg)	62	355,8 ± 12,9	436,6 ± 12,2*#	1,25 ± 0,16*#

(1) 60 dias de duração
(2) número de animais

* p<0,05 em relação ao grupo I
p<0,05 em relação aos grupos II e III

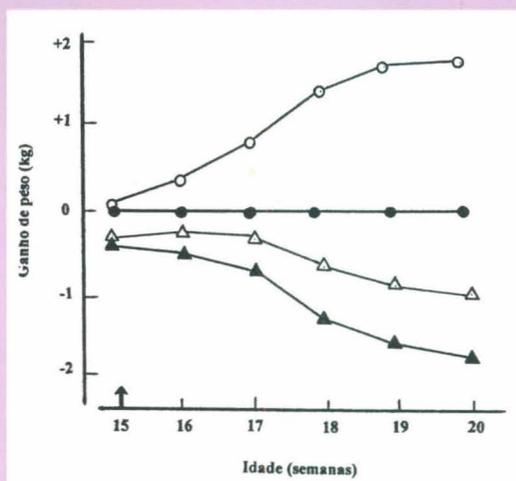
coces ou super precoces por terem uma melhor conversão proteica, apresentam maior capacidade de resposta aos agentes que, como os anabolizantes, a estimulam.

De modo geral, as associações de agentes estrogênicos com androgênicos produzem uma resposta melhor nos animais, em especial, nos novilhos. Assim, relatou-se em novilhos que a combinação estrógeno/acetato de trembolona produziu um aumento de peso de 12 a 20% e uma retenção de nitrogênio da ordem de 24%. São igualmente eficazes em novilhos as associações de zeranol/acetato de trembolona e zeranol/testosterona. A Tabela 2 mostra o padrão de resultados que se obtém em experimentos onde se comparam os efeitos sobre o ganho de peso de novilhos, do zeranol e do acetato de trembolona usados sozinhos ou em associação; sua observação permite verificar o sinergismo que apresentam.

Não é muito freqüente a prática de implantar machos não castrados com anabolizantes. Porém, alguns experimentos têm mostrado que para estes animais, os agentes mais eficazes são os estrogênicos (17β-estradiol, zeranol), tendo-se relatado aumentos de ganho de peso da ordem de 5 a 20%. Lembra-se, a este respeito, que machos intactos já têm níveis elevados de testosterona no plasma e, desta forma, seus receptores intracelulares para andrógenos já estão saturados com este hormônio; esta realidade implica na necessidade de incrementar-se a síntese proteica por meio de agentes que atuam através de outros mecanismos de ação. É evidente que raciocínio inverso aplica-se às novilhas e vacas, devendo-se neste caso lançar mão dos anabólicos androgênicos (testosterona, acetato de trembolona); experimentos realizados com estes agentes nestes animais mostraram um ganho de peso da ordem de 13 a 17% e de 14 a 20%, respectivamente.

A Figura 2 mostra o padrão de resultados de experimentos delineados para testar as relações entre quantidade de nitrogênio da dieta e efeitos dos anabolizantes. Pode-se observar que embora o anabolizante tenha produzido seu efeito característico, aumentando o ganho de peso dos animais, este resultado é mais evidente naqueles do grupo E1, alimentados com níveis normais de nitrogênio. Neste contexto, os baixos níveis de nitrogênio na dieta não só impedem o aparecimento dos efeitos do

Figura 2



Efeitos da quantidade de nitrogênio da dieta no ganho de peso induzido pelos anabolizantes. Círculos abertos (E1): 20,5% de proteína bruta na ração + anabolizante; círculos fechados (C1): 20,5% de proteína bruta na ração e ausência de tratamento; triângulos abertos (E2): 13% de proteína bruta na ração + anabolizante; triângulos fechados (C2): 13% de proteína bruta na ração e ausência de tratamento. Os dados foram computados em relação aos do Grupo C1.

anabolizante (grupo E2) como produzem uma queda do peso dos animais (grupo C2). Demonstra-se, desta forma, a importância de uma boa alimentação para a obtenção dos efeitos dos anabolizantes sobre o ganho de peso e, em especial, a necessidade que se deve ter com a suplementação alimentar de animais criados extensivamente em pastagens de baixa qualidade.

Finalmente, lembra-se que o aumento da dose de um anabolizante não necessariamente aumenta os efeitos do anabolizante sobre o ganho de peso; esta observação encontra sua explicação no fato de serem os receptores intracelulares para os andrógenos passíveis de saturação, isto é, atinge-se um ponto máximo de efeitos na curva dose-resposta, a partir do qual este não mais aumenta. Neste sentido, os implantes de anabolizantes contemplam, geralmente, doses que produzem estes efeitos máximos, disto resultando que a implantação dos animais com duas ou mais doses não implicará no aumento do efeito sobre o ganho de peso. No entanto, a reimplantação dos animais com um anabolizante, embora não aumente a intensidade dos efeitos deste sobre o ganho de peso, prolonga esta ação no tempo; a explicação destes dados é idêntica àquela feita acima para as doses.

Resíduos em produtos de origem animal

Sabe-se que a toxicidade de uma substância química e portanto, de um resíduo de anabolizante em um produto de origem animal, está relacionada não apenas à qualidade (tipo) deste resíduo e à sensibilidade do indivíduo que o ingere mas também e, principalmente, à sua quantidade no alimento a ser consumido. Neste sentido, os resíduos dos medicamentos de uso veterinário e de seus metabólitos (incluindo-se aqui os anabolizantes) têm seus limites internacionalmente fixados pelo *Codex alimentarius* da FAO (Órgão das Nações Unidas - ONU - voltado para a alimentação) e da OMS (Organização Mundial da Saúde). Esta normatização é fundamental não apenas porque permite a proteção do consumidor mas, também, porque estabelece critérios que norteiam as relações do mercado exportador/importador internacional no tocante aos produtos de origem animal.

Em 1995, em sua 52ª Reunião Anual, os membros da Comissão do *Codex alimentarius* analisaram a segurança dos resíduos dos principais anabolizantes preconizados para uso em pecuária de corte. À luz dos dados científicos então disponíveis, consideraram o 17 β -estradiol, a testosterona, a progesterona, o acetato de trembolona e o zeranol como seguros à saúde do consumidor. Nesta ocasião, deliberaram serem os resíduos dos anabolizantes naturais seguros à saúde do consumidor e vetaram o uso do dietilestilbestrol, por considerá-lo po-

tencialmente tóxico. Fixaram, ainda Limites Máximos de Resíduos (LMR) para o acetato de trembolona e para o zeranol, isto é, consideraram como seguras à saúde do consumidor quantidades de resíduos destas substâncias inferiores a 2 e 10 mg/kg, respectivamente.

Perspectivas futuras

Uma vez que os anabolizantes 1- propiciam aumento real do ganho de peso dos animais e, se usados de acordo com as BPMV, não produzem efeitos colaterais indesejáveis nos animais tratados e nem deixam níveis de resíduos acima daqueles estipulados pela FAO/OMS através da Comissão do *Codex alimentarius*; e, 2- considerando-se que a Comissão de especialistas criada pelo Ministério da Agricultura mostrou que o Brasil, mesmo usando anabolizantes, poderia continuar exportando carne para os países membros da CEE a exemplo do que hoje faz a Argentina propondo, ainda, condições factíveis para o monitoramento seguro, em nível nacional, dos níveis destes agentes em carcaças, permanece a questão já formulada: Que causas têm mantido a proibição do uso de anabolizantes no país?

É provável que algumas respostas possam ser encontradas a partir de reflexões a respeito 1- da falta de informações científicas por parte das entidades nacionais de defesa do consumidor a respeito da toxicidade dos promotores de crescimento ou, 2- do aparente desinteresse das classes produtoras médico-veterinárias pelo assunto, ou ainda, 3- dos interesses contrários dos grandes frigoríficos exportadores e/ou, principalmente, 4- da falta de motivação política das autoridades competentes pela revogação desta legislação.

De qualquer forma, é relevante comentar que diversas reuniões e Comissões de Estudo têm sido efetuadas no Brasil desde 1995 até a presente data, visando equacionar esta situação complexa e permeada por conflito de interesses. Numa destas Reuniões, representantes do Ministério da Agricultura, em conjunto com outros do Ministério da Saúde, elaboraram novo Parecer Técnico. Através deste documento ficou claro que o uso dos anabolizantes poderia ser liberado no país se (e esta palavra tem conotação fundamental) o Ministério da Agricultura garantisse em nível nacional: 1- a manutenção das Boas Práticas de Medicina Veterinária no tocante ao uso dos anabolizantes e, 2- a análise dos produtos cárneos de origem animal destinados ao consumo interno e à exportação. Até a presente data (abril de 1998), espera-se por manifestação do Ministério da Agricultura a respeito das sugestões emanadas desta reunião conjunta.

Finalmente e a nível mundial, deve-se lembrar que a proibição do uso de anabolizantes pela CEE foi denun-

ciada pelos EEUU à Organização Internacional do Comércio (OIC), por representar barreira extra-alfandegária ao livre mercado entre as nações. A OIC, por não encontrar razões científicas que respaldassem a proibição, sugeriu aos países membros da UE que revejam seu posicionamento, fixando um prazo para que tal seja feito. Aguardam-se, no momento, novas manifestações sobre esta questão.

Quaisquer que venham a ser as posições adotadas pelo país, é relevante que o Médico veterinário tenha consciência de que o uso de anabolizantes sempre repre-

sentará uma questão polêmica e sujeita a pressões. De um lado, exercida por parte das indústrias que comercializam estes agentes e pelos pecuaristas e produtores rurais que, premidos pela concorrência gerada pelos mecanismos inerentes à globalização buscam por novas tecnologias que lhes permitam maior eficiência e competitividade nos negócios; de outro, pelos interesses das entidades de defesa do consumidor e das indústrias ligadas à exportação de carne, aos quais se alia a desinformação científica dos órgãos da mídia e da população em geral a respeito da toxicidade destes agentes.

SUMMARY

Anabolic hormones and Animal Production. A critical review of the use of anabolic hormones in animal production is presented. The mechanisms of action of the natural and synthetic agents, such as estrogenic, androgenic and progestagens were presented as well as the more relevant factors that might modify their effects. It was analysed some data related to the toxicity of the residues of these agents in food. Finally, some political aspects related to the use of anabolic hormones in Brazil were also reviewed.

Uniterms: anabolic hormones, zeranol, trembolone acetate, animal production, medical residues, 17β - estradiol, testosterone.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - DODDS, E.C.L., GOLDBERG, W. and ROBINSON, R. Sterogenic properties of diethylestilbestrol. *Nature*, v.142, p.34-42, 1938.
- 2 - GALBRAITH, H. Growth, hormonal and metabolic response of entire male cattle to trembolone acetate and hexestrol. *An. Production*, v.26, p.358-359, 1982.
- 3 - HEITSMAN, R.J., GIBBONS, D.N., LITTLE, W. and HARRISON, L.P. A note on the comparative performance of beef steers implanted with anabolic steroids trembolone acetate and oestradiol-17b, alone or in combination. *An. Prod.* v.32, p.219-225, 1981.
- 4 - HESCHLER, R.G., OLMSTED, A.W., EDWARDS, A. J., HALE, L.R., MONTGOMERY, T. and PRESTON, R.L. Production responses to various doses and ratios of estradiol benzoate and trembolone acetate implants in steers and heifers. *J. An. Sci.*, v.73, p.2873-88, 1995.
- 5 - IARC. Sex hormones and carcinogenic risk. In: **Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man**. International Agency for Research on Cancer, Lyon, p.135-146, 1974.
- 6 - LAMMING, G.E., BALLARINI, G., BEAULIEU, EE. And BROOKES, P. Report on Anabolic Agents in Animal Production. *Vet. Rec.* n.121 p.389-92, 1987.
- 7 - PALERMO-NETO, J. Fatores de crescimento: a verdade e a mentira. *Ver. Corte*, v.49, p.17-18, 1994.
- 8 - PALERMO-NETO, J. Anabolizantes: uma tecnologia de ponta à disposição dos pecuaristas. *DBO Rural*, v.6, p.68-71, 1995.
- 9 - PRESTON, R.L., BARTLE, S.J., KASSER, T.R. and BAILE, C.A. Comparative effectiveness of somatotropin and anabolic steroids in feedlot steers. *J. An. Sci.*, v.73, p.1038-43, 1995.
- 10 - RICHOLD, M. An evaluation of the mutagenicity of anabolic hormones with particular reference to trembolone In: Meissonier, E. (Ed). **Anabolics in animal production**. Paris, Office International des Epizoties, p. 297-306, 1983.
- 11 - ROBENS, J.F., PIERGORSCH, W.W. and SCHUELER, R.L. Methods of testing carcinogenicity. In: Hayes, A. W. (Ed) **Principles and methods in toxicology**. New York, Raven Press, p.251-293, 1989.
- 12 - ROSEN, G.D. Feed addictive nomenclature. *World's Poultry Sci.*, v.52, p.53-57, 1996.
- 13 - SZUMOWSKI, P. et GRANDADAM, J. A. Comparaison des effets du acetate de trembolone (TBA) seul ou associé a l' oestradiol-17b (TBA-E2) sur la croissance et l'engraissement des ruminants. *Rec. Med. Vet.* v.152, p.311-321, 1976.
- 14 - THOMSON, D. U. , PRESTON, R.L. and MORROW, K.J. Effects of serum from steers treated with steroidal implants and growth hormone alone or in combination on *in vitro* muscle cell proliferation, protein synthesis and degradation. *J. An. Sci.* v.74 (Suppl): p.141-55, 1966.
- 15 - WALP. van der, Weerden, E.J. van, SPRIESTMA, J.E. and HUISMAN, J. Effect of anabolic agents on nitrogen retention on calves. *J. An. Sci.* ,v.41,p.986-992, 1975.
- 16 - WILLIAMS, G.M. Modulation of chemical carcinogenesis by xenobiotics. *Fundam. Appl. Toxicol.*, v4, p.325-344, 1984.
- 17 - WOODS W. Zeranol implants. *Feedstuffs* v42, p.12-28, 1970.
- 18 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Trembolone acetate and Zeranol. In: **WHO Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food**. Rome, IPCS Ed., p.1- 123, 1987.
- 19 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Aplicacion del analisis de riesgos a cuestiones de normas alimentarias. In: **Informe de la Consulta Mixta FAO/WHO de expertos**. Genebra, p.1-41, 1995.
- 20 - WORLD HEALTH ORGANIZATION Acceptable Daily Intake, other toxicological informations and information on specifications. In: **WHO Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food**. Geneve, IPCS Ed., p.189-194, 1996.