

Enfermidades determinadas pelo princípio radiomimético de *Pteridium aquilinum* (Polypodiaceae)¹

Ticiano do Nascimento França², Carlos Hubinger Tokarnia³ e Paulo Vargas Peixoto⁴

Abstract	85
Resumo	85
I. Introdução	86
II. Resultados	86
1. Princípio radiomimético e fatores que influenciam sua atividade	86
2. Intoxicação em humanos	87
3. Hematúria enzoótica bovina (HEB)	87
4. Carcinomas das vias digestivas superiores (CVDS)	90
5. Diátese hemorrágica (DH)	91
6. Tumores intestinais (TI)	92
7. Degeneração progressiva da retina ("bright blindness")	93
III. Discussão e Conclusões	93
IV. Referências	93

ABSTRACT.- França T.N., Tokarnia C.H. & Peixoto P.V. 2002. [Diseases caused by the radiomimetic principle of *Pteridium aquilinum* (Polypodiaceae). A review.] Enfermidades determinadas pelo princípio radiomimético de *Pteridium aquilinum* (Polypodiaceae). *Pesquisa Veterinária Brasileira* 22(3):85-96. Universidade Estácio de Sá, Curso de Medicina Veterinária, Disciplina de Anatomia Patológica, Estrada Boca do Mato 850, Vargem Pequena, RJ 22783-320, Brazil. E-mail: ticiano@uol.com.br

The more significant data concerning epidemiological, toxicological, clinical and pathological features observed in animals poisoned by *Pteridium aquilinum* (L.) Kuhn are presented. Bovine enzootic haematuria, upper digestive tract carcinomas, haemorrhagic syndrome, intestinal tumors and progressive retinal degeneration ("bright blindness") are reviewed stressing their importance. This review was made to bring to attention the economic importance of the plant regarding cattle raising and also the risk to human health.

INDEX TERMS: *Pteridium aquilinum*, Polypodiaceae, Bovine Enzootic Haematuria, carcinomas of the upper digestive tract, hemorrhagic diathesis, bright blindness.

¹Aceito para publicação em 30 de agosto de 2002.

Revisão ampliada e atualizada da Tese de Mestrado do primeiro autor, apresentada ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), em 7 de fevereiro de 2002.

²Disciplina de Anatomia Patológica, Curso de Medicina Veterinária da Universidade Estácio de Sá, Estrada Boca do Mato 850, Vargem Pequena, Rio de Janeiro 22783-320. E-mail: ticiano@uol.com.br

³Depto Nutrição Animal e Pastagem, Instituto de Zootecnia, UFRRJ. E-mail: tokarnia@ufrj.br

⁴Depto Nutrição Animal e Pastagem, Instituto de Zootecnia, UFRRJ. E-mail: peixoto@ufrj.br

RESUMO.- Por meio de revisão da literatura pertinente foram coligidos e são apresentados os principais dados relativos aos aspectos epidemiológicos, toxicológicos, clínicos, anátomo e histopatológicos observados nos casos de intoxicação pelo princípio radiomimético de *Pteridium aquilinum* (L.) Kuhn. São abordados a Hematúria Enzoótica Bovina (HEB), os Carcinomas das Vias Digestivas Superiores (CVDS), a Diátese Hemorrágica (DH), os Tumores Intestinais (TI) e a Degeneração Progressiva da Retina (DPR), com ênfase proporcional à importância de cada entidade. Esse estudo objetiva chamar a atenção para o especial significado dessa planta para a pecu-

ária, em função dos prejuízos econômicos por ela determinados e, também, pelo provável risco que ela representa para a saúde humana.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: *Pteridium aquilinum*, Polypodiaceae, hematuria enzoótica bovina, carcinomas do aparelho digestivo superior, diátese hemorrágica, "bright blindness".

Classificação CNPq: 5.05.03.00-6 Patologia Animal.

I. INTRODUÇÃO

Pteridium aquilinum, a "samambaia-do-campo", é considerada uma das plantas tóxicas mais importantes, não só por ser cosmopolita e ter extensa distribuição, mas também pelos diferentes tipos de intoxicação que provoca em diversas espécies animais (Evans 1987, Tokarnia et al. 2000). Sua presença é observada em todos os continentes, exceto na Antártida (Fenwick 1988). O gênero *Pteridium* tem como única espécie, *P. aquilinum*, todavia são reconhecidas muitas variedades. No Brasil identificou-se a variedade *arachnoideum*. A elevação, por parte de alguns botânicos, de variedades à categoria de espécie, é responsável pelo aparecimento de outras "espécies" para o gênero *Pteridium* (Kingsbury 1964, Tokarnia et al. 2000). Essa planta tem sido registrada desde o período mesozóico, há cerca de 150 milhões de anos (Evans 1984). Embora haja citação sobre seu uso como substância abortiva, há mais de três séculos (Culpeper 1652), sua toxidez só começou a ser reconhecida em 1893 (Penberthy 1893). Publicações mais embasadas sobre a toxicidade dessa planta para animais de fazenda só vieram a lume a partir da década de 40.

Os primeiros trabalhos sobre a toxidez de *P. aquilinum* se referiam a seu princípio tiaminolítico. Em 1946, Weswig et al. induziram polineurite em ratos, através da administração de dietas contendo 40% de *P. aquilinum*. Resultados similares foram obtidos por Evans & Evans (1949) e também por Thomas & Walker (1949).

Evans et al. (1958) fizeram interessante analogia entre as características clínicas da intoxicação por *P. aquilinum* em bezerros e os sintomas causados por excesso de exposição à radiação ionizante (raio-X) ou a substâncias químicas radiomiméticas.

A inequívoca carcinogenicidade desta planta foi demonstrada por Evans & Mason (1965) em ratos que, pela ingestão prolongada de "pellets" contendo *P. aquilinum*, desenvolveram múltiplos adenocarcinomas intestinais.

Esse estudo, realizado originalmente como revisão de literatura da Tese "Aspectos Histopatológicos da Hematuria Enzoótica Bovina no Brasil", foi ampliado e atualizado com o objetivo de coligar os principais dados referentes à intoxicação por *Pteridium aquilinum* e chamar atenção para o importante significado dessa planta na pecuária e possivelmente para a saúde humana.

II. RESULTADOS

Os principais dados relacionados às enfermidades determinadas pelo princípio radiomimético de *P. aquilinum* são a seguir apresentados.

1. Princípio radiomimético e fatores que influenciam sua atividade

Vários compostos dessa planta foram isolados na tentativa de identificar(em)-se a(s) substância(s) responsável(is) pelas intoxicações aguda e crônica.

Evans & Osman (1974) reportaram que o **ácido chiquímico**, encontrado em *P. aquilinum*, quando administrado intraperitonealmente é um carcinógeno para camundongos; porém ratos não desenvolveram qualquer neoplasia quando submetidos a uma dieta contendo o mesmo ácido (Hirono et al. 1977). Pamukcu et al. (1980a) sustentaram que a **quercitina**, um flavonóide presente em *P. aquilinum*, teria efeito carcinogênico sobre a bexiga e o intestino de ratos, todavia o potencial dessa substância não foi confirmado por nenhum outro autor, em ratos, hamsters ou em camundongos (Hirono et al. 1981, Morino et al. 1982, Saito et al. 1980), respectivamente.

O possível envolvimento de **taninos** existentes em *P. aquilinum*, como substância cancerígena, foi mencionado por Wang et al. (1976a,b); entretanto essa hipótese também foi descartada, pois a administração oral de **taninos** não produziu tumores em ratos (Pamukcu et al. 1980b).

Em 1984, Hirono et al. (1984a) isolaram de *P. aquilinum* o **ptaquilosídeo**, um norsesquiterpeno, glicosídeo intermediário da biossíntese de pterossídeos, e comprovaram sua carcinogenicidade. Pela administração intragástrica, ou pela ingestão da planta, esses autores conseguiram induzir à formação de múltiplos tumores no íleo, câncer de mama e papiloma na bexiga urinária de ratos, além de demonstrarem seu efeito radiomimético, reproduzindo a diátese hemorrágica em bezerros através do fornecimento da planta por via oral (Hirono et al. 1984b).

O efeito carcinogênico de *P. aquilinum* pode variar em função da **espécie animal** envolvida na intoxicação; bovinos desenvolvem neoplasias no trato digestivo superior e na bexiga (Tokarnia et al. 2000), já ovelhas intoxicadas cronicamente pela planta apresentam, geralmente, tumores intestinais (Evans 1968).

Em bovinos, a ocorrência de Diátese Hemorrágica (DH), Hematuria Enzoótica Bovina (HEB) e Carcinoma das Vias Digestivas Superiores (CVDS) varia de acordo com a **quantidade de planta ingerida e com o tempo de ingestão** (Tokarnia et al. 2000).

A diferença de carcinogenicidade entre espécimes de *P. aquilinum* colhidos em duas diferentes áreas sugere que a toxidez também varie de acordo com a **distribuição geográfica** (Hirono et al. 1972). Adicionalmente verificou-se que a capacidade carcinogênica diminui, à medida que a **planta envelhece** (Hirono et al. 1975); Pamukcu & Bryan (1979), entretanto, são da opinião que o envelhecimento da planta não afetaria o potencial carcinogênico para formação de tumores intestinais em ratos. A **idade do animal** também parece influenciar na formação dessas neoplasias, pois Widdop (1967) não conseguiu, com a planta, induzir à formação de neoplasias intestinais em ratos velhos. O **armazenamento** reduz a toxidez de *P. aquilinum* (Kawai et al. 1981).

Olson et al. (1959a) e, mais tarde, Brobst & Olson (1965) tentaram demonstrar a interação do vírus da papilomatose bovina (BPV) com a HEB, através da inoculação de suspensão feita com papilomas de pele de bovinos na submucosa da bexiga de vacas, porém não conseguiram induzir à formação de neoplasias epiteliais e mesenquimais progressivas como as que ocorrem na HEB e sim apenas lesões semelhantes a fibromas nos sítios das injeções.

A infecção por BPV ocorre em rebanhos de quase todos os países (Olson et al. 1969), entretanto a malignização de lesões papilomatosas não foi encontrada em áreas onde *P. aquilinum* não existia (Jarrett et al. 1978a). Baseados nessas observações Jarrett et al. (1978b) propuseram que os tumores de bexiga e de trato digestivo seriam o resultado da interação entre um agente infeccioso, representado pelo BPV, e um agente químico, presente na planta, constituindo assim o que seria um modelo multifatorial de oncogênese. Mais tarde, a interação entre *P. aquilinum* e o BPV na produção de tumores de bexiga e do trato digestivo em bovinos foi testada experimentalmente por Campo & Jarrett (1986), sem resultados totalmente conclusivos. Assim, a oncogênese multifatorial permanece apenas como hipótese, já que, à época, não foi possível a realização do estudo da ação de *P. aquilinum* em animais livres da infecção por BPV.

Com relação a estudos citogenéticos, verificou-se maior frequência de aberrações cromossômicas estruturais em células sanguíneas de animais intoxicados por essa planta, do que as encontradas em animais saudáveis. Enquanto o BPV (tipo II e IV) parece atuar apenas no processo de **iniciação**, *P. aquilinum*, através de sua ação **imunossupressora e clastogênica**, poderia estar contribuindo, respectivamente, nos eventos de **manutenção e progressão (malignização)** dos tumores (Moura 1989).

2. Intoxicação em humanos

Existem algumas indicações de que o efeito radiomimético de *P. aquilinum* também seja responsável por doença em seres humanos. *P. aquilinum* é consumida, em quantidades significativas, em algumas partes do mundo, notadamente no Japão, no nordeste dos Estados Unidos, no Canadá, na China, na Sibéria (Fenwick 1988), na Nova Zelândia (Fernald & Kinsey 1943) e até mesmo no Brasil (Santos et al. 1986). Há discussões sobre se a maior incidência de câncer estomacal no homem em certas regiões, como no Japão (Hirono et al. 1970, 1972, Pamukcu & Price 1969, IARC 1986), onde se consome broto de *P. aquilinum* cozido, e em algumas áreas da Grã-Bretanha (Evans 1970), estaria relacionada com *P. aquilinum*, já que essa planta retém sua ação cancerígena para ratos, mesmo após a fervura, processo geralmente utilizado pelo homem antes do consumo (Hirono et al. 1970, 1972).

Estudos realizados no Japão, nos quais os brotos de *P. aquilinum* foram submetidos à preparação usual para o consumo humano, demonstraram que a ingestão dessa planta fresca produziu tumores intestinais em todos os ratos submetidos a essa dieta. Nos experimentos com brotos da planta, imersos em água fervente por 5 a 10 minutos, a incidência dos tumores no íleo ficou reduzida em 75%, porém au-

mentou a frequência de tumores de bexiga urinária (Hirono et al. 1970, 1972)! Há indicações de uma possível associação entre *P. aquilinum* e a alta incidência de tumores de bexiga em humanos na Irlanda (Evans 1970).

Aliás, os riscos à população humana não se restringem apenas ao consumo direto da planta, mas também à ingestão do princípio carcinogênico através de leite e laticínios. Comprovou-se, experimentalmente, que um bezerro, que recebia leite de duas vacas que consumiam dietas suplementadas com *P. aquilinum* por período prolongado, apresentou alterações deletérias na atividade da medula óssea (Evans et al. 1971, 1972). Mais ainda, foi possível a indução de tumores de bexiga e intestino em ratos através do fornecimento, a esses animais, de leite produzido por vacas alimentadas com a planta (Pamukcu et al. 1978). Estudos epidemiológicos na Costa Rica sugerem existir uma correlação entre consumo de leite potencialmente contaminado com carcinógenos de samambaia (*P. aquilinum* L. var *caudatum*) e carcinomas gástricos em humanos (Villalobos-Salazar 1985).

Considera-se ainda que, pelo processo de lixiviação, a ingestão do princípio tóxico também possa ocorrer por meio da água armazenada em reservatórios de áreas muito invadidas por *P. aquilinum* (Evans 1987), como por exemplo no Reino Unido (Fenwick 1988).

Em adição, especula-se que a mera presença de *P. aquilinum* no pasto, representa um risco no desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico para pessoas que viveram nesses locais por mais de 20 anos ou que foram expostas durante a infância (Alonso-Amelot & Avendano 2002).

3. Hematúria enzoótica bovina (HEB)

Ocorrência e epidemiologia. De uma forma geral, *P. aquilinum* tem por habitat ideal regiões frias e montanhosas, com boa pluviosidade e solos ácidos, porém se adapta a muitos outros tipos de solo (Tokarnia et al. 2000).

A HEB, especificamente, tem ocorrido sobretudo em locais com altitudes de 200 a 1000 metros, porém também em locais mais altos, como nos Balcãs e nos países alpinos, muitos casos foram referenciados, da mesma forma que em regiões mais baixas. Nesses locais, em geral, constatou-se que os solos eram pobres. Por outro lado, os dados sobre a natureza do solo nas áreas de HEB não devem ser supervalorizados, uma vez que a doença também podia ocorrer em solos férteis e fazendas de qualidade (Heeschen 1959).

Na **Alemanha**, como em todo o mundo, a doença era localizada, atingindo pequenas propriedades, sem que sítios próximos fossem afetados. As perdas econômicas eram decorrentes de abates, mortes e, em parte, pela diminuição da produção de leite e de carne (Heeschen 1959). Na **Áustria** e na **Suíça**, os "Rothöfe" (Rincões vermelhos – denominação dada a locais com alta incidência de HEB) podem ser encontrados principalmente na altitude de 800 metros. Na **França**, a HEB é muito difundida, sendo conhecida desde 1834 (Dumas 1934). Em algumas regiões da **Bulgária**, 90% das fazendas apresentavam o problema, tornando a criação de animais inviável (Hutyra et al. 1954). Na **Romênia** havia lugares onde 20% de todos os bovinos sofriam dessa doença (Celan

1941). Na **Iugoslávia**, a hematuria ocorria de forma severa e “muito maligna”, em 95 de 300 distritos, com até 76% dos bovinos afetados em alguns locais (Butozan 1935). Na **Turquia**, a incidência de hematuria enzoótica atingia, por vezes, até 90% das vacas adultas (Pamukcu et al. 1976). A enfermidade tem sido reconhecida na **Itália** (Gottardi 1935), na **Inglaterra**, na **Irlanda** (Craig 1930) e no **Canadá**, onde era conhecida como “a enfermidade do homem pobre” (Hadwen 1918). Há referências à enfermidade no **Himalaia** (bovinos, búfalos e cervos), na **Índia** (Datta 1934), na **ilha de Formosa** (Myamoto 1929), no **Japão** (Oshina & Ono 1957), na **Rússia** (Zaderyi & Mechtchenko 1953), na **Austrália** (Bull et al. 1932), no **Kenya** (Mugera & Nerite 1968), na **China** (Xu 1992), no **Nepal** (Hopkins 1987) e na **Bolívia** (Marrero et al. 2001). Em uma propriedade do município de São João do Barreiro, SP, Brasil, 75% das vacas estavam afetadas pela enfermidade (Peixoto & França, dados não publicados).

A HEB tem sido descrita afetando animais com idade superior a 4 anos na **Nova Zelândia** (Smith & Beatson 1970), no **Japão**, animais com média de 10,3 anos (Maeda et al. 1974), no **Brasil**, bovinos com idade superior a 2 anos (Döbereiner et al. 1967) e na **Colômbia**, bovinos acima de 20 meses (Rave et al. 1978).

Excluindo-se os casos determinados pela ingestão de *P. aquilinum*, a ocorrência de tumores na bexiga de bovinos é rara (Brobst & Olson 1963). Na Nova Zelândia, a enfermidade pode ser sazonal, tornando-se evidente no início da primavera e desaparecendo no final do verão (Smith & Beatson 1970).

Aspectos históricos. A HEB é conhecida também pelos nomes de hematuria vesical bovina, cistite crônica hemorrágica, hematuria essencial e hematuria vesical crônica (Rave et al. 1978).

A HEB foi reportada pela primeira vez por Tophan, em 1787 (Datta 1952).

Em 1955, Pamukcu observou bovinos e búfalos com hematuria em províncias da Turquia e, embora cite que a presença de *P. aquilinum* era uma constante nas áreas de ocorrência de HEB, conclui que os sintomas, até então conhecidos, da intoxicação por essa planta não incluíam hematuria e assim descartou-a como causa da doença!

Olson et al. (1959b) mencionam ainda outros fatores etiológicos que poderiam estar relacionados à hematuria enzoótica, entre os quais alimentação insuficiente, ingestão de plantas ricas em oxalatos, intoxicação por plantas, deficiência de cálcio ou excesso de molibdênio no solo, infestação por *Schistosoma* sp e infecção por bactérias, fungos e protozoários. Na Colômbia associou-se a HEB com a ingestão de determinados pastos e certos musgos de ação tóxica e irritante sobre a mucosa da bexiga, bem como à presença de ácido traumático, ácido pirogálico e glicosídeos presentes na urina HEB (Luque 1960).

Apenas em 1960, Rosenberger & Heeschen demonstraram experimentalmente o envolvimento de *P. aquilinum* na gênese da HEB, porém não conseguiram reproduzir neoplasias. Em 1965, a ingestão de *P. aquilinum* foi estabelecida, definitivamente, como a principal causa da HEB, após Rosenberger

(1965), reproduzir, na bexiga de bovino, proliferações de aspecto tumoral; também em 1965, Stamatovic et al. induziram experimentalmente tumores vesicais em bovinos.

No Brasil, no município de Paranaíba, Paraná, registrou-se a ocorrência de HEB e de *P. aquilinum* nas pastagens (Curial 1964), porém o autor não associou-a mais diretamente à HEB.

Döbereiner et al. (1967) e Tokarnia et al. (1969) observaram vários casos de HEB em estados brasileiros e os associaram à ingestão prolongada de *P. aquilinum*.

Mais recentemente, o mesmo foi verificado por Souza & Graça (1993).

Quadro clínico-patológico da HEB. A enfermidade apresenta curso crônico, com morte após meses e até mesmo anos após seu início (Heeschen 1959). Intervalos sem sintomas podem ocorrer e perdurar por semanas ou meses, entretanto não se conhecem casos de cura definitiva se os animais permanecerem nos “locais de hematuria” (Heeschen 1959). A gestação (“gravidez vermelha”) parece predispor à hematuria (Angeloff 1910). A melhora do animal pode ocorrer a fase inicial da doença, se os animais forem retirados dos pastos invadidos pela planta e receberem boa alimentação (Stöber 1970); todavia, se houver nova ingestão, a hematuria recomeça com rapidez (Tokarnia et al. 2000).

A doença caracteriza-se principalmente por hematuria intermitente, anemia e emagrecimento (Rosenberger & Heeschen 1960, Rosenberger 1965, Stamatovic et al. 1965, Price & Pamukcu 1968, Stöber 1970, Muller et al. 1975, Pamukcu et al. 1976, Maxie 1993). Micção freqüente (Pamukcu 1955), debilidade (Pamukcu 1955), períodos de remissão entremeados por agravamento do quadro (Luque 1960), pelagem sem brilho (Döbereiner et al. 1967), obstrução e infecções secundárias do trato urinário (Pamukcu et al. 1976) e microhematuria (Rave et al. 1978) foram outros sinais verificados. Avaliações bioquímicas e hematológicas revelam linfocitose, neutropenia, anemia progressiva, aumento da fragilidade de eritrócitos, redução do hematócrito e do conteúdo de hemoglobina, decréscimo de albumina, aumento da fração globulina, diminuição dos níveis séricos de cálcio e fósforo e aumento da creatinina e da fosfatase ácida (Singh et al. 1973).

A HEB é determinada por processos neoplásicos e/ou hiperplásicos da mucosa da bexiga, que variam desde alguns milímetros até vários centímetros de diâmetro (Tokarnia et al. 2000). As lesões da bexiga são caracterizadas por dilatação e espessamento da parede da bexiga (Luque 1960), urina misturada com sangue (Tokarnia et al. 1969) e presença de coágulos (Luque 1960).

Na mucosa observam-se congestão, focos de hemorragia, crescimentos vasculares (Pamukcu 1955), nódulos com aspecto de couve-flor, estruturas polipóides e vascularização evidente (Luque 1960), nódulos vermelhos ou amarelados e estruturas pedunculadas e multilobuladas (Döbereiner et al. 1967), friáveis e ulceradas (Mugera & Nerite 1968), formações micronodulares com aspecto de cacho de uva e elevações rugosas (Tokarnia et al. 1967). Lesões coalescentes, com bordos distintos e mais hemorrágicos ou nódulos “simples”,

moles ou duros, de cor creme (Smith & Beatson 1970), tumores císticos (Maeda et al. 1974), estruturas vesiculares (Maeda et al. 1977) e tumores fungóides ou papilares (Pamukcu et al. 1976) também foram verificados. Adicionalmente observaram-se pequenos nódulos na pelve renal e no ureter em búfalos (Pamukcu et al. 1976). Pielonefrite bilateral, membranas cruposas na parede da bexiga, pneumonia (Rave et al. 1978) e cistos na medular dos rins (Döbereiner et al. 1967) provavelmente ocorrem secundariamente.

O exame histológico destes tumores revela diversos tipos neoplásicos de origem epitelial e mesenquimal, porém metástases são raras (Tokarnia et al. 2000). Em alguns casos, a hematuria não está relacionada à presença de neoplasias, mas sim à congestão e à ectasia de vasos sanguíneos (Tokarnia et al. 2000).

No estudo de Pamukcu et al. (1976), foram observados papilomas e adenomas de células de transição, carcinoma de células de transição (mais freqüente), simples ou com áreas escamosas e glandulares, carcinoma epidermóide, carcinoma indiferenciado e adenocarcinoma; os adenocarcinomas formavam estruturas glandulares de tamanhos diversos, revestidas por epitélio colunar ou cuboidal, secretoras de muco. Fibroma, hemangioma, hemangioendotelioma, leiomiossarcoma, sarcoma de células redondas e fibrossarcomas foram os tumores não-epiteliais (9%) observados. Parte dos tumores eram mistos (54%); por exemplo, "fibrocarcinoma", papiloma com hemangioma, carcinoma de células transicionais com hemangioma (também denominado pelos autores como carcino-hemangioma). Cerca de 24% dos tumores eram papilomas. Carcinomas, simples ou múltiplos, perfaziam 69% de todos os tumores epiteliais. Trinta e cinco por cento eram neoplasias puramente epiteliais. Hemangiomas foram os tumores não-epiteliais mais freqüentes e, sendo observados em vários pontos da mucosa da bexiga e, mais raramente, na pelve renal e nos ureteres de búfalos. Dez por cento dos carcinomas metastizaram para os linfonodos ilíacos e, em três animais, também para o pulmão. Adicionalmente foram verificados carcinoma papilar, angios-sarcoma (Pamukcu 1955), hemangioendotelioma (Tsumura et al. 1972) e carcinoma transicional variante pagetóide (Borzacchiello et al. 2001).

Alterações não-neoplásicas, tais como proliferação de capilares, infiltrados linfocitários difusos e focais, hemorragia, proliferação de células epiteliais (Döbereiner et al. 1967), processo granulomatoso (Luque 1960), alterações metaplásicas de células epiteliais (Maeda 1978a) e nódulos de tecido conjuntivo de aspecto "embrionário" (Tokarnia et al. 1969) também foram evidenciadas.

Ocorrência natural de hematuria enzoótica em ovelhas. Na Austrália, a hematuria enzoótica em ovinos, embora com freqüência bem menor, foi associada à ingestão de *P. esculentum*. Ao exame histológico, o epitélio da bexiga estava proliferado, espessado e apresentava alterações metaplásicas. As lesões foram consideradas pelos autores como carcinomas (Harbutt & Leaver 1969).

HEB associada a outras "samambaias" em bovinos. Entre 1960 e 1976, a HEB foi observada na Austrália, associada à ingestão de *Cheilantes sieberi* e de *Pteridium aquilinum* var *esculentum*. A investigação fortaleceu as evidências de que esta variedade também poderia provocar HEB na Austrália, porém o autor deixou claro que a maior causa dessa enfermidade em bovinos de Queensland seria *C. sieberi*. A enfermidade cursava com hematuria, anemia, caquexia, edema submandibular e ascite. Na necropsia, a bexiga encontrava-se congesta, edemaciada, hemorrágica e com pólipos sésses negros ou nódulos discretos. Dois animais apresentaram lesões hepáticas diagnosticadas com hemangiomas hepáticos; a possibilidade de serem focos de teleangiectasia foi descartada pelo autor. Adenoma, papiloma, carcinoma de células de transição, hemangiossarcoma, hemangioma e fibroma foram os tipos neoplásicos evidenciados pela microscopia (McKenzie 1978).

Reprodução experimental da HEB em animais de produção. O primeiro ensaio a reproduzir a hematuria em bovinos foi realizado por Rosenberger & Heeschen (1960), que alimentaram com *P. aquilinum* cinco bovinos de diversas idades, oriundos de locais livres de HEB; todos os cinco animais desenvolveram hematuria entre 12 e 15 meses após o início do experimento, porém quatro deles morreram de DH. À necropsia havia acentuada anemia e focos hemorrágicos proeminentes e proliferações de cor vermelho-claro na parede da bexiga. O estudo histopatológico da bexiga revelou proliferação epitelial, adventicial e de células endoteliais, coleções de linfócitos, descamação epitelial, edema da parede, hemorragias subepiteliais, infiltração inflamatória linfocitocitária e infiltração adventicial por histiócitos e linfócitos.

Em virtude da maioria dos animais terem morrido de DH nos experimentos de 1960, Rosenberger (1965) realizou outros experimentos, em mais quatro bovinos, nos quais a administração da planta aos bovinos era reduzida ou suspensa periodicamente. Três bovinos de 2 anos receberam diariamente cerca de 2 kg de feno de samambaia. Oito meses e meio após, um animal apresentou microhematuria; algum tempo depois essa alteração também foi detectada nos outros animais. Apesar da redução da quantidade de *P. aquilinum* na alimentação, os três animais morreram de DH, depois de terem apresentado hematuria. Por fim, o último animal, uma vaca jovem, recebeu doses entre 0,5 kg/dia a 1,5 kg/dia, com períodos de suspensão. A microhematuria iniciou 9 meses após o início do experimento, acontecimento que levou a suspensão definitiva da administração da planta. A urina permaneceu turva, variando entre levemente avermelhada e vermelho-escura. Apesar da suspensão da administração, o animal seguiu apresentando hematuria variável, por mais 22 meses, período após o qual cresceram proliferações de aspecto tumoral, do tamanho de uma ervilha e de coloração vermelho-escura ou vermelho-enebecida na mucosa da bexiga.

Adicionalmente outros autores também reproduziram a HEB em bovinos (Stamatovic et al. 1965, Pamukcu et al. 1967, Price & Pamukcu 1968, Muller et al. 1975, Pamukcu et al.

1976, Maeda 1978b) e ovinos (McCrea & Head 1981), provocando parte dos tumores já mencionados na intoxicação natural ou apenas lesões não-neoplásicas como hemorragia, congestão passiva na lâmina própria da bexiga e cistite hemorrágica crônica (Muller et al. 1975).

Reprodução experimental da HEB em animais de laboratório e outros. De cinco coelhos alimentados com "pellets" de *P. aquilinum*, por 11 semanas, dois desenvolveram severa condição hemorrágica na bexiga (Evans 1968).

Price & Pamukcu (1968) e Pamukcu & Price (1969) induziram à formação de carcinomas de células escamosas, carcinoma de células de transição e papilomas na bexiga de ratos, através da ingestão de *P. aquilinum*.

A ingestão de *P. aquilinum*, fresca ou dessecada, por 120 a 165 dias, resultou no desenvolvimento de proliferações epiteliais e vasculares na bexiga, representadas por carcinomas de células de transição, carcinomas intra-epiteliais, adenocarcinoma e hemangiomas, em porquinhos-da-índia. Adicionalmente foram observados hiperplasia e atipia epitelial, ninhos de epitélio de transição (ninhos de Brunn), metaplasia escamosa ou glandular, dilatação vascular e capilar, hemorragias e cistite crônica (Maeda 1975).

4. Carcinomas das vias digestivas superiores (CVDS)

Ocorrência e epidemiologia. Já em 1955, Plowright fez referência à alta incidência de neoplasias de esôfago e rúmen em bovinos da raça zebu, em uma reserva do Kenya. Observaram-se cinco casos de doença crônica distinta; em três destes casos foram feitos necropsia e exames histopatológicos. Não correlacionou a enfermidade com *P. aquilinum*, presente na região. Os animais retirados destas pastagens continuavam doentes.

No Brasil, em 1964, Curial verificou associação, em alguns animais, de carcinomas epidermóides do trato digestivo superior e tumores de bexiga, entretanto não correlacionou *P. aquilinum* aos CVDS.

Nas diversas regiões do Brasil, onde os pastos são severamente invadidos por *P. aquilinum*, existe uma alta incidência de carcinomas epidermóides das vias digestivas superiores de bovinos, tumores que, com essa localização anatômica e em áreas onde essa planta não existe, são raros (Döbereiner et al. 1967, Tokarnia et al. 2000). Em virtude desses dados foi levantada a hipótese de que esta planta seria a responsável ou teria ligação à etiologia desses tumores (Döbereiner et al. 1967, Tokarnia et al. 1969). Plowright et al. (1971) referem-se a numerosos casos de tumores ruminais em bovinos no Kenya, porém, novamente, não chegaram a conclusão sobre a etiologia da doença. Mais tarde, relatos sobre a ocorrência de carcinomas escamosos no trato alimentar superior em bovinos, associados à ingestão de *P. aquilinum*, foram feitos na Inglaterra (Pirie 1973).

Na Inglaterra, Jarrett (1978) associou a formação dos CVDS a uma interação entre o vírus da papilomatose bovina e uma "substância" ambiental, possivelmente derivada de *P. aquilinum*. Em todos os locais onde ocorriam os tumores observou-se grande quantidade de *P. aquilinum*. Por outro lado,

alguns animais com carcinomas epidermóides não apresentam papilomas.

Não foram feitos experimentos capazes de reproduzir os CVDS, entretanto parece lógico que, para causarem CVDS, as quantidades diárias ingeridas de *P. aquilinum*, seriam ainda menores que aquelas que causam o quadro da HEB, porém a ingestão se daria em um período mais longo (Tokarnia et al. 2000).

No Brasil, estas neoplasias quase só acometem bovinos de idade mais avançada, geralmente "bois-carreiros" e vacas de leite, a partir de aproximadamente 5 a 6 anos de idade e sua evolução é crônica, variando de meses a anos (Tokarnia et al. 2000); no Kenya, a enfermidade acomete principalmente vacas de 7 a 8 anos de idade e a mortalidade anual pode chegar a 10 %. (Plowright 1955).

Na Bolívia, observaram-se, em áreas bastante invadidas por *P. aquilinum* var *arachnoideum* e *P. aquilinum* var *caudatum*, casos de HEB e CVDS (Marrero et al. 2001).

Quadro clínico-patológico da doença natural. A evolução da doença geralmente é de 6 meses, entretanto em alguns casos chega até 2 ou 3 anos (Plowright 1955). Ao contrário do que ocorre na fase inicial da HEB, a retirada dos animais afetados dos locais invadidos por *P. aquilinum*, parece não ter influência sobre a evolução da enfermidade (Tokarnia et al. 2000).

Os principais sintomas associados aos CVDS são de ordem mecânica na ingestão e ruminação dos alimentos e estão associados aos sítios de ocorrência da neoplasia (Tokarnia et al. 2000). Dificuldade de deglutição, "ronqueira", regurgitação de alimentos, timpanismo crônico (Döbereiner et al. 1967), tosse, dificuldade respiratória, edema submaxilar, corrimento nas narinas, dificuldade de mastigação e ruminação, diarreia e emagrecimento progressivo são sintomas observados com frequência (Tokarnia et al. 1969). Sintomas como "ronqueira" e dificuldade de deglutição foram associados à presença de tumores na faringe e a regurgitação e o timpanismo crônico a neoplasias localizadas no esôfago (Döbereiner et al. 1967). Adicionalmente observam-se pele seca e áspera, mucosas pálidas (Plowright 1955), pêlos ressecados e ásperos, dor abdominal e excessiva sede (Plowright et al. 1971).

À necropsia observaram-se formações pinceliformes ou com forma de couve-flor no palato mole, rugosidades, formação pedunculada e ulceração na base da língua, proliferação nodular saliente na faringe, formação oval, pedunculada e de coloração amarelada no rúmen, úlcera profunda envolvendo os palatos duro e mole, proliferação tumoral no seio maxilar e formações pinceliformes no esôfago (Tokarnia et al. 1969), bem como língua rugosa e cornificada (Döbereiner et al. 1967).

Em 80 casos de CVDS, Jarrett (1978) encontrou 165 tumores (alguns animais apresentavam CVDS em mais de um local), distribuídos nos seguintes sítios: 7% na língua, 4% no palato, 8% na faringe, 41% no esôfago e 30% no rúmen.

Carcinomas epidermóides e papilomas escamosos são as neoplasias encontradas microscopicamente (Plowright 1955, Döbereiner et al. 1967, Tokarnia et al. 1969, Plowright et al.

1971, Pirie 1973, Jarrett 1978, Souza & Graça 1993). Em alguns surtos, papilomas escamosos foram observados em praticamente todas as vacas (96%) com carcinomas epidermóides. Alguns papilomas apresentavam áreas de transformação maligna (Jarrett 1978). Adicionalmente podem-se encontrar infiltrados linfocitários e calcificação da substância córnea. Metástases para linfonodos regionais, fígado e pulmão podem ocorrer, porém não foram freqüentes nos casos observados no Brasil (Tokarnia et al. 1969); já na Inglaterra estas ocorreram em 36% dos casos (Jarret 1978). Parte dos animais apresenta HEB e CVDS, concomitantemente (Curial 1964, Döbereiner et al. 1967, Tokarnia et al. 1969, Pirie 1973, Souza & Graça 1993, Marrero et al. 2001).

5. Diátese hemorrágica (DH)

Epidemiologia. De acordo com Evans et al. (1954a), surtos de intoxicação aguda por samambaia são esporádicos, geralmente com morbidade baixa e alta mortalidade. Em certas épocas do ano, os surtos podem alcançar grandes proporções em algumas fazendas. A incidência da doença é mais alta no final do verão, presumivelmente após os animais terem ingerido grandes quantidades da planta. *Escassez de pastagem, clima adverso, carência de material fibroso ou superpopulação* em pastos pequenos poderiam desencadear a intoxicação; adicionalmente, os autores citam que alguns animais desenvolveriam um gosto especial pela ingestão da planta (vício). A síndrome hemorrágica aguda em geral estaria associada com o consumo da brotação, que é mais tóxica que as outras partes aéreas da planta.

A DH afeta animais jovens e adultos, porém atinge mais freqüentemente animais de até 2 anos (pode ocorrer em bezerras de 6 meses) (Tokarnia et al. 1967), quando estes ingerem diariamente quantidades maiores que 10g/kg da planta, durante algumas semanas a poucos meses (Tokarnia et al., 2000). Os sinais clínicos têm início de 3 semanas, após o início da ingestão, até 8 semanas depois da última ingestão da planta (Evans et al. 1954a, Evans & Evans 1961, Stöber 1970). Como há leucopenia, os animais ficam mais susceptíveis à infecção bacteriana e à septicemia (Evans 1964).

Embora os ovinos sejam mais resistentes do que os bovinos à síndrome hemorrágica aguda, casos naturais (Parker & McCrea 1965, Sunderman 1987) e experimentais (Moon & Raafat 1951, McCrea & Head 1981, Sunderman 1987) têm sido reportados. Alguns autores acreditam que o hábito alimentar mais seletivo dos ovinos e a ingestão de menor quantidade de samambaia, seriam responsáveis por essa menor incidência (Moon & Raafat 1951, Sunderman 1987).

Histórico e estabelecimento da etiologia. Em 1893, na Inglaterra, depois de uma severa seca, ocorreu o primeiro surto descrito de síndrome hemorrágica aguda em bovinos (Penberthy 1893, Storrar 1893). No ano seguinte, concluiu-se que a etiologia deste surto estaria associada a *P. aquilinum* (Almond 1894). Subseqüentemente, ensaios feitos para comprovar esta hipótese falharam, e semelhantes resultados, associados à suspeita de que a enfermidade seria carbúnculo hemático, complicaram os estudos sobre a etiologia da DH (Fenwick 1988).

No início da década de 50, descreveu-se a DH na Geórgia, Estados Unidos e esta foi associada à intoxicação por *P. aquilinum* (Sippel 1952). Estudos mais detalhados, inclusive experimentais, realizados por Evans et al. (1954a,b,c, 1958) e Naftalin & Cushnie (1954), finalmente determinaram que *P. aquilinum* era a causa da DH.

Em 1958, concluiu-se que a tiaminase não seria o princípio de *P. aquilinum* causador da DH, uma vez que em experimentos com *Equisetum arvense*, planta que possui uma tiaminase comparável à de *P. aquilinum* e com bactérias que produzem tiaminase (*Bacillus thiaminolyticus* e *Clostridium thiaminolyticum*), não se reproduziram DH em bovinos; o extrato solúvel de *P. aquilinum*, extraído através de etanol quente, porém foi capaz de reproduzir o quadro (Evans et al. 1958). Além disso, notou-se que as alterações causadas pela DH não eram modificadas pela suplementação com tiamina (Fenwick 1988).

Em 1967, relatou-se a ocorrência de mortandades causadas por *P. aquilinum* no Brasil (Tokarnia et al. 1967) e um ano após, na África do Sul (Tustin et al. 1968).

A intoxicação aguda por *P. aquilinum* também foi descrita no Reino Unido (Parker & McCrea 1965), na Nova Zelândia (Hickman 1910) e na Austrália (Sunderman 1987).

Quadro clínico-patológico da doença natural em bovinos. Na Geórgia (EUA), inicialmente, Sippel (1952) descreveu que a ingestão de *P. aquilinum* causava um tipo acumulativo de intoxicação e que os sintomas lembrariam aqueles das doenças infecciosas, incluindo febre, hemorragias petequiais e equimóticas difusas e presença de sangue nas fezes.

Evans et al. (1954c) também descreveram a ocorrência de dois surtos de intoxicação natural por *P. aquilinum* em bovinos, que apresentaram hemorragias na mucosa das narinas, da vulva, do reto e na conjuntiva, febre, fezes contendo sangue e perda da condição corporal, bem como leucopenia e trombocitopenia. No exame "post-mortem" verificou-se o típico quadro de DH.

O diagnóstico de DH foi estabelecido em diversas mortandades nos Estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais (Tokarnia et al. 1967), Paraná (Basile et al. 1981) e Rio Grande do Sul (Barros et al. 1987). A evolução variou de 6 horas até 15 dias, porém na maioria dos casos era aguda. A doença cursava com febre, inapetência, anorexia, parada da ruminação, hemorragias cutâneas e nas mucosas, fezes com sangue, diarreia fétida, respiração ofegante e úlceras na boca. Os exames laboratoriais podem evidenciar valores hematológicos críticos como animais com 20.000 plaquetas por μ l e 7% de hematócrito, além de marcada neutropenia (Barros et al. 1987). Adicionalmente, Evans (1984) demonstrou que há alterações características de um condição inflamatória sistêmica aguda, como as induzidas por radiação; esses distúrbios incluem modificações humorais (aumento dos níveis de heparina e histamina no sangue) e teciduais (aumento do número de mastócitos no tecido conjuntivo subcutâneo) (Tokarnia et al. 2000). Na necropsia observaram-se, além das alterações acima citadas, hemoperitônio, hemotórax, hemorragias em serosas, úlceras e coágulos no cólon, fígado ponti-

lhado de amarelo, petéquias na mucosa intestinal e na bexiga e hemorragias inter e intramusculares (Tokarnia et al. 1967). Infiltração de sangue em tecidos perirrenais e retro-peritoneais, bem como hematomas em torno dos rins e do reto e hemorragias na parede do abomaso e do intestino também foram observados (Barros et al. 1987). A histopatologia evidenciou rarefação do tecido hematopoietico e focos de necrose com hemorragia no fígado (Tokarnia et al. 1967).

Diátese hemorrágica em ovinos. Casos de intoxicação natural também foram observados em ovinos. Parker & McCrea (1965) necropsiaram 43 ovelhas, provenientes de fazendas invadidas por *P. aquilinum*, na Inglaterra, das quais 16 animais apresentaram síndrome hemorrágica aguda.

Na Austrália 120 ovinos intoxicados por *P. esculentum*, apresentaram o quadro de intoxicação aguda, após ingerirem grande quantidade da brotação por muitos meses. Na necropsia de dois animais observaram-se petéquias e equimoses em vários tecidos (Sunderman 1987).

Reprodução experimental. A lesão fundamental em bovinos, a *destruição da medula óssea*, levando à leucopenia aguda e trombocitopenia, bem como alterações na mucosa intestinal, foram demonstradas experimentalmente por Evans et al. (1954a,b) e por Naftalín & Cushnie (1954).

Evans et al. (1954a) utilizaram bovinos de 16 a 18 meses de idade, divididos em três grupos: os animais do grupo A receberam *P. aquilinum* puro (total: 260,9 e 273,6 kg) por 70 e 73 dias, os do grupo B ingeriram *P. aquilinum* (total: 210,19 e 228,3 kg) e levedo durante 58 e 63 dias e os bovinos do grupo C apenas aveia e feno; somente os animais que receberam aveia e feno sobreviveram. Os sintomas nos animais afetados incluíam perda de apetite, melena, descarga nasal copiosa, por vezes sanguinolenta, dificuldade respiratória e temperatura elevada; a morte geralmente ocorria após poucas semanas do início dos sintomas.

Em 1951, os sintomas de DH foram reproduzidos em ovelhas alimentadas com a planta fresca (64 e 66 dias) ou dessecada (16, 33 e 70 dias) (Moon & Raafat 1951). McCrea & Head (1981), na tentativa de induzirem a tumores em ovelhas, reproduziram DH em uma delas. Este animal recebeu broto de *P. aquilinum* seco, durante 45 meses. Febre, severa dispnéia e descarga nasal foram os sintomas observados. Os achados de necropsia eram os do quadro hemorrágico clássico.

Em estudo complementar com ratos (Evans et al. 1958), dietas contendo *P. aquilinum*, induziram à leucopenia e trombocitopenia transitória, por vezes com hemorragias petequiais em membranas mucosas.

No surto observado por Tustin et al. (1968), na África do Sul, tratamento com transfusão de sangue e terapia intravenosa com sulfato de protamina também apresentaram bons resultados.

6. Tumores intestinais (TI)

Aspectos gerais. Adenocarcinomas intestinais em ovelhas têm sido reportados em partes da Nova Zelândia (Dodd 1960,

Simpson 1972), na Austrália (McDonald & Leaver 1965), na Islândia (Georgsson & Vigfusson 1973), na Inglaterra (McCrea & Head 1978) e na Escócia (Head 1976).

McCrea & Head (1978) são da opinião que *P. aquilinum* poderia estar envolvida na gênese dos tumores intestinais em ovelhas.

Quadro clínico-patológico da doença natural. Dodd (1960), na Nova Zelândia, descreveu adenocarcinomas intestinais, com denso estroma e áreas de degeneração mucóide, localizados na metade distal do intestino delgado de 25 ovinos, com idade acima de 5 anos; estes tumores disseminavam-se para a cavidade abdominal. O autor não correlacionou este tipo de tumor com *P. aquilinum*.

Na Austrália, McDonald e Leaver (1965) descreveram quatro casos de adenocarcinoma de intestino delgado em ovinos (5-7 anos de idade); metástases foram observadas no fígado e pulmões.

Há referências sobre a ocorrência de vários tipos de tumores em ovinos, na Inglaterra, em áreas infestadas por *P. aquilinum*. Neste trabalho, 62 ovelhas foram estudadas e 86 tumores foram descritos. A maior parte dos animais morria entre 4 e 6 anos. Dentre esses tumores observaram-se 14 adenocarcinomas do intestino (11 no intestino delgado e 3 no cólon); alguns ovinos apresentaram hematúria enzoótica (McCrea & Head 1978).

Novamente na Austrália, em 1980, descreveu-se, em 17 ovelhas, a ocorrência de carcinomas intestinais que envolviam o jejuno e o íleo e causavam estenose e dilatação cranial no intestino. Com frequência havia metástases para os linfonodos mesentéricos e para as vísceras abdominais (Ross 1980).

Reprodução experimental. Em várias espécies foi possível a reprodução das neoplasias intestinais.

De dois ovinos alimentados com "pellets" de *P. aquilinum* durante 8 meses, um apresentou adenocarcinoma pobremente diferenciado no cólon espiral, com metástases no fígado, após 2 anos e 8 meses do início da ingestão (Evans 1968).

A administração de dietas contendo 1/3 de *P. aquilinum*, a 40 ratos de 7 semanas, por um período de 64 dias, determinou o aparecimento de múltiplos adenocarcinomas intestinais, 7 meses a 1 ano após o início do experimento (Evans & Mason 1965).

Outros pesquisadores também conseguiram reproduzir adenocarcinomas no íleo de ratos (Evans & Widdop 1966, Widdop 1967, Price & Pamukcu 1968, Hiron 1970, Santos et al. 1987).

De 34 codornas alimentadas, durante 5 meses, com dieta normal acrescida de extrato etílico de *P. aquilinum*, 27 desenvolveram adenocarcinomas de intestino, principalmente no ceco (Evans 1968).

Price & Pamukcu (1968) reproduziram múltiplos adenocarcinomas de intestino, em 13 ratos de um total de 90 animais, que receberam "pellets" de *P. aquilinum* (1/3 da dieta); os animais morreram 8 meses após o início da ingestão;

parte dos animais (6/13) também apresentaram tumores de bexiga.

Finalmente, no ano de 1969, Pamukcu & Price, induziram o aparecimento de tumores em 31 ratos, de um total de 90, alimentados com dietas ("pellets") contendo 1/3 de *P. aquilinum*, por 29 semanas. Os 31 animais apresentaram tumores intestinais e 10 deles também desenvolveram neoplasias de bexiga urinária. Ao exame histológico, os tumores intestinais foram classificados como pólipos adenomatosos e adenocarcinomas.

7. Degeneração progressiva da retina ("bright blindness")

A assim chamada "bright blindness" (cegueira brilhante), uma enfermidade que afeta ovinos principalmente na Grã-Bretanha, é determinada pela ingestão de *P. aquilinum*. A doença ocorre sobretudo em animais de 3 a 4 anos de idade, sendo raramente vista antes dos 2 anos de idade. A cegueira é bilateral e permanente, a pupila responde fracamente à luz e o animal adota uma atitude alerta (Watson et al. 1972). A lesão mais precocemente detectável é o aumento da reflexão a partir do tapetum lúcido, o qual aparece como um espelho, ao ser feita a oftalmoscopia. Em alguns casos parte dos vasos sanguíneos da coróide podem estar visíveis (Watson et al. 1965). As lesões são confinadas à retina; a camada dos cones e bastonetes e a camada nuclear externa apresentam-se completamente destruídas, juntamente com porções da camada nuclear interna (Watson et al. 1972). Os primeiros sinais da doença, reproduzida em ovelhas pela administração de pó de samambaia, foram vistos 4 meses após o início do experimento; a administração do princípio radiomimético (ptaquilosídeo) também determinou o aparecimento da degeneração progressiva da retina (Hiron et al. 1993). A enfermidade também pode ser reproduzida pela administração de concentrado contendo 50% de samambaia seca (aprox. 1 kg por dia), a partir de 28 semanas do início da administração (Watson et al. 1972).

III. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Pelo lado da pecuária, a importância de *P. aquilinum* como causa de prejuízos econômicos é uma realidade no Brasil e em diversos outros países. Infelizmente o combate ou o controle da planta em áreas onde a aração e calagem não é possível (como é o caso de muitos locais onde a planta grassa) é, até o momento, muito difícil, dado que a planta possui rizomas que se aprofundam em até 80 cm no solo (Tokarnia et al. 2000). Recentemente, obteve-se a informação de que um novo herbicida contra *P. aquilinum* está para ser lançado no mercado (C.H. Tokarnia 2001, comunicação pessoal).

Causa estranheza o descaso ou o aparente desconhecimento, por parte dos médicos e/ou dos órgãos públicos equivalentes ao Ministério da Saúde, notadamente, dos países do 1º mundo, em relação ao risco que *P. aquilinum* pode representar para a saúde do homem. Por mais que os dados sejam circunstanciais e careçam de confirmação mais embasada, está mais do que provada a carcinogenicidade de *P. aquilinum* em diversas espécies animais, pelo menos no que

diz respeito a neoplasias de bexiga e intestinais. Esperamos que, com tempo, crie-se um consenso sobre a necessidade de se investigar com profundidade até que ponto e com que frequência essa planta pode estar induzindo doenças, neoplásicas ou não, na população.

Ao nosso ver, também seria interessante desenvolverem-se modelos experimentais de carcinogênese com *P. aquilinum* em diversas espécies animais, dadas a marcada similaridade das neoplasias de bexiga que ocorrem no homem e nos bovinos com HEB e a aparente "barreira à metástase" que existe na grande maioria dos casos de tumores determinados por essa planta em bovinos.

IV. REFERÊNCIAS

- Almond N. 1894. Fern poisoning. J. Comp. Pathol. Therapeut. 7:165-167. (Cit. Fenwick 1988)
- Alonso-Amelot M.E. & Avendano M. 2002. Human carcinogenesis and bracken fern: review of the evidence. Curr. Med. Chem. 9(6):675-86.
- Angeloff S. 1910. Über ein im Rhodopegebirge vorkommendes Blutharnen der Rinder. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilkde 36:670. (Cit. Heeschen 1959)
- Barros C.S.L., Graça, D.L., Santos, M.N. & Barros S.S. 1987. Intoxicação aguda por samambaia (*Pteridium aquilinum*) em bovinos no Rio Grande do Sul. Hora Vet., Porto Alegre, 737:33-39.
- Basile J.R., Dos Reis A.C.F. & Gaste L. 1981. Intoxicação aguda de bovinos pela samambaia (*Pteridium aquilinum* (L.) Kuhn), no Estado do Paraná. Revta Setor Ciênc. Agrárias 3:167-170.
- Borzacchiello G., Ambrosio V., Galati P., Venuti A. & Roperto F. 2001. The pagetoid variant of urothelial carcinoma in situ of urinary bladder in a cow. Vet. Pathol. 38(1):113-116.
- Brobst D.F. & Olson C. 1963. Neoplastic and proliferative lesions of the bovine urinary bladder. Am. J. Vet. Res. 24:105-111.
- Brobst D.F. & Olson C. 1965. Histopathology of urinary bladder tumors induced by bovine cutaneous papilloma agent. Cancer Res. 25:12-19.
- Bull L.B., Dickison C.G. & Damm A.T. 1932. Enzootic haematuria of cattle in South Australia. Pamphlet 33, Council for Scientific and Industrial Research, Melbourne. (Cit. Heeschen 1959)
- Butozan V. 1935. Chronische Haematurie bei den Rindern in der Vrabaska banovina. Jugoslav. Vet. Glasnik, 15:225-233. (Cit. Heeschen 1959)
- Campo M.S. & Jarrett W.F.H. 1986. Papillomavirus infection in cattle: viral and chemical cofactors in naturally occurring and experimentally induced tumours. In: Evered D. & Clark S. (ed.) Papillomavirus. 120th Ciba Found. Symp., p.117-131. (Cit. Moura 1989)
- Celan B. 1941. Cercetari preliminare asupra etiologici haematuriei esentiale a bovidelor. [Fonte não indicada] (Cit. Heeschen 1959)
- Craig J.F. 1930. Chronic haematuria of cattle. Vet. Rec. 1:68-71. (Cit. Heeschen 1959)
- Culpeper N. 1652. In "The English Physician, or an Astrologo-Physical discourse of the vulgar herbs of this nation". London. (Cit. Evans 1984)
- Curial O. 1964 Hematúria enzoótica dos bovinos. Observações anatomopatológicas. Tese de Mestrado, Univ. Fed. Paraná, Curitiba. 46 p.
- Datta S.C.A. 1934. The etiology of enzootic bovine haematuria. Indian J. Vet. Sci. 4:431-461. (Cit. Nandi 1954)
- Datta S.C.A. 1952. Chronic bovine haematuria. Ind. J. Vet. Sci. 29:187-209. (Cit. Nandi 1954)
- Döbereiner J., Tokarnia C.H. & Canella C.F.C. 1967. Ocorrência da hematúria enzoótica e de carcinomas epidermóides no trato digestivo superior em bovinos no Brasil. Pesq. Agropec. Bras., Seção Vet., 2:489-504.
- Dood D.C. 1960. Adenocarcinoma of the small intestine of sheep. N.Z. Vet. J. 8(6):109-112.

- Dumas L. 1934. Étude de la cystite chronique hémorragique. 1934. Diss., Lyon. (Cit. Heesch 1959)
- Evans W.C. 1964. Bracken poisoning of farm animals. *Vet. Rec.* 76:365-372.
- Evans I.A. 1968. The radiomimetic nature of bracken toxin. *Cancer Res.* 28:2252-2261.
- Evans I.A. 1970. Naturally occurring chemical carcinogens: Bracken fern toxin, p. 27. In: X Int. Cancer Congr., Houston.
- Evans I.A. 1984. Bracken carcinogenicity, p. 1171-1204. In: Searle C.E. (ed.) *Chemical Carcinogens*. ACS Monograph 182, American Chemical Society, Washington, DC.
- Evans I.A. 1987. Bracken carcinogenicity, p. 161-199. In: James G.V. (ed.) *Reviews on Environmental Health*. Int. Quart. Scient. Reviews, vol. 7. Freund Publ. House, Tel Aviv.
- Evans W.C. & Evans E.T.R. 1949. The effects of the inclusion of bracken (*Pteris aquilina*) in the diet of rats, and the problem of bracken poisoning in farm animals. *Brit. Vet. J.* 105:175-186.
- Evans W.C. & Evans I.A. 1961. Studies on bracken poisoning in cattle - Part VII. The toxicity of bracken rhizomes. *Vet. Rec.* 73(35):852-853.
- Evans I.A. & Mason J. 1965. Carcinogenic activity of bracken. *Nature* 208:913-914.
- Evans I.A. & Osman M.A. 1974. Carcinogenicity of bracken and shikimic acid. *Nature* 250(5464):348-349.
- Evans I.A. & Widdop B. 1966. Carcinogenic activity of bracken. *Rep. Brit. Emp. Cancer Campn.*, p.377. (Cit. Evans 1982)
- Evans W.C., Evans E.T.R. & Hughes L.E. 1954a. Studies on bracken poisoning in cattle - Part I. *Brit. Vet. J.* 110(8):295-306.
- Evans W.C., Evans E.T.R. & Hughes L.E. 1954b. Studies on bracken poisoning in cattle - Part II. *Brit. Vet. J.* 110(9):365-380.
- Evans W.C., Evans E.T.R. & Hughes L.E. 1954c. Studies on bracken poisoning in cattle - Part III. *Brit. Vet. J.* 110(10):426-442.
- Evans W.C., Evans I.A., Thomas A.J., Watkins J.E. & Chamberlain A.G. 1958. Studies on bracken poisoning in cattle - Part IV. *Brit. Vet. J.* 114(5):180-198.
- Evans I.A., Widdop B., Jones R.S., Barber G.D., Leach H., Jones D.L. & Mainwaring-Burton R. 1971. The possible human hazard of the naturally occurring bracken carcinogen. *Biochem. J.* 124(2):28-29.
- Evans I.A., Jones R.S. & Mainwaring-Burton R. 1972. *Nature* 237(5350):107-108.
- Fenwick G.R. 1988. Bracken (*Pteridium aquilinum*) - Toxic effects and constituents. *J. Sci. Food Agric.* 46:147-173.
- Fernald M.L. & Kinsey A.C. 1943. *Edible Wild Plants of Eastern North America*. Idlewild Press, Cornwall-on-Hudson, NY. 71 p. (Cit. Pamukcu et al. 1970)
- Georgsson G & Vigfusson H. 1973. Carcinoma of the small intestine of sheep in Iceland. A pathological and epizootiological study. *Acta Vet. Scand.* 14(3):392-409.
- Gottardi G. 1935. *Mallattie da carenza nelle bovine da latte (Ematuria cronica)*. *Profilassi* 8:25-26. (Cit. Heesch 1959)
- Hadwen S. 1918. Bovine haematuria. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 51:822. (Cit. Heesch 1959)
- Harbutt P.R. & Leaver D.D. 1969. Carcinoma of the bladder of sheep. *Aust. Vet. J.* 45:473-475.
- Head K.W. 1976. *Bull. Wld Hlth Org.* 53:145. (Cit. McCrea & Head 1978)
- Heesch W. 1959. *Die Haematuria vesicalis bovis chronica*. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.* 66(22):622-626 und 66(24):678-682.
- Hickman A.J. 1910. *NZ. J. Agric.* 1:215. (Cit. Sunderman 1987)
- Hirono I., Shibuya C., Fushimi K. & Haga M. 1970. Studies on carcinogenic properties of bracken, *Pteridium aquilinum*. *J. Nat. Cancer Inst.* 45:179-188.
- Hirono I., Shibuya C., Shimizu, M. & Fushimi K. 1972. Carcinogenic activity of processed bracken used as human food. *J. Nat. Cancer Inst.* 48:1245-1250.
- Hirono I., Sasaoka I., Shibuya C., Shimizu M., Fushimi K., Mori H., Kato K. & Haga M. 1975. Natural carcinogenic products of plant origin. *Gann Monogr. on Cancer Res.* 17:205-217.
- Hirono I., Fushimi K. & Matsubara N. 1977. Carcinogenicity test of shikimic acid in rats. *Toxicol. Lett.* 1:9-10.
- Hirono I., Ueno I., Hosaka S., Takanashi H., Matsushima T., Sugimura T. & Natori S. 1981. Carcinogenicity examination of quercetin and rutin in ACI rats. *Cancer Lett.* 12:15-18.
- Hirono I., Aiso S., Yamaji T., Mori H., Yamada K., Niwa H., Ojika M., Wakamatsu K., Kigoshi H., Niiyama K & Uosaki Y. 1984a. Carcinogenicity in rats of ptaquiloside isolated from bracken. *Gann.* 75:833-836.
- Hirono I., Kono Y., Takahashi K., Yamada K., Niwa H., Ojika M., Kigoshi H., Nuyama K. & Uosaki Y. 1984b. Reproduction of acute bracken poisoning in a calf with ptaquiloside, a bracken constituent. *Vet. Rec.* 115(15):375-378.
- Hirono I., Ito M., Yagyu S, Haga M., Wakamatsu K., Kishikawa T., Nishikawa O. & Kigoshi H. 1993. Reproduction of progressive retinal degeneration (bright blindness) in sheep by administration of ptaquiloside contained in bracken. *J. Vet. Med. Sci.* 55(6):979-83.
- Hopkins N.C. *Enzootic haematuria in Nepal*. 1987. *Trop. Anim. Health Prod.* 19(3):159-164.
- Hutrya, F., Marek J. & Manninger R. 1954. *Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere*. 10. Aufl. Gustav Fischer, Jena.
- IARC 1986. Bracken fern (*Pteridium aquilinum*) and some of its constituents, p. 47-67. In: Int. Agcy Res. Canc., Lyon (ed.) *Monographs on Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, vol. 40. (Cit. Moura 1989)
- Jarrett W.F.H. 1978. Transformation of warts to malignancy in alimentary carcinoma in cattle. *Bull. Cancer* 65:191-194.
- Jarret W.F.H., Murphy J., O'Neil B.W. & Laird H.M. 1978a. Virus-induced papillomas of the alimentary tract of cattle. *J. Cancer* 22:323-328.
- Jarrett W.F.H., McNeil P.E., Grimshaw W.T.R., Selman I.E. & McIntyre W.I.M. 1978b. High incidence area of cattle cancer with possible interaction between an environmental carcinogen and a papilloma virus. *Nature* 274:215-217.
- Kawai T., Takanishi H., Nakayama M., Mori H. & Hirono I. 1981. Effect of storage on carcinogenic activity of bracken fern. *Cancer Lett.* 12:29-35.
- Kingsbury, J.M. 1964. *Poisonous Plants of the United States and Canada*. Prentice-Hall, New Jersey. 626p.
- Luque F.G. 1960. La cistitis crônica hemorrágica o hematuria esencial de los bovinos en Colombia. *Fac. Med. Vet. Zootec.* 23(120):629-646.
- Maeda T. 1978a. Studies on chronic bovine hematuria vesicalis due to tumours IV: Histopathology of urocytic tumors. *Bull. Fac. Agric., Tottori Univ.*, 31:78-83.
- Maeda T. 1978b. Studies on chronic bovine hematuria vesicalis due to tumours. V. Etiological investigation. *Bull. Fac. Agric., Tottori Univ.*, 31:277-282.
- Maeda T., Tsumura I., Otake O. & Takahashi M. 1974. Studies on chronic bovine Hematuria vesicalis due to tumors. II. Occurrence in Japanese Indigenous cattle in the Northern Mountainous District of Okayama Prefecture. *Bull. Fac. Agric., Tottori Univ.*, 27:749-752.
- Maeda T. 1975. Fundamental studies on the etiology of Haematuria vesicalis bovis. I. The induction of carcinomas and haemorrhages of the urinary bladder in Guinea pigs by feeding bracken fern (*Pteridium aquilinum*), *Bull. Fac. Agric., Tottori Univ.*, 27:79-80.
- Maeda T., Yamane O., Tsumura I. & Sasaki H. 1977. Studies on chronic bovine vesicalis due to tumors. III. Endoscopic findings of the bladder mucous membrane. *Bull. Fac. Agric., Tottori Univ.*, 29:80-88.
- Marrero E., Bulnez C., Sanchez L.M., Palenzuela I., Stuart R., Jacobs F. & Romero J. 2001. *Pteridium aquilinum* (bracken fern) toxicity in cattle in the humid Chaco of Tarija, Bolivia. *Vet. Hum. Toxicol.* 43(3):156-8.
- Maxie M.G. 1993. The urinary system. *Enzootic hematuria*, p. 534-536. In: Jubb K.V.F., Kennedy P.C. & Palmer N. (ed.) *Pathology of Domestic Animals*. Vol. 2. 4th ed. Academic Press, San Diego.

- McCrea C.T. & Head K.W. 1978. Sheep tumours in North East Yorkshire. I. Prevalence on seven Moorland Farms. *Brit. Vet. J.* 134:454-461.
- McCrea C.T. & Head K.W. 1981. Sheep tumours in Northeast Yorkshire. II. Experimental production of tumours. *Brit. Vet. J.* 137:21-30.
- McDonald J.W. & Leaver D.D. 1965. Adenocarcinoma of the small intestine of Merino Sheep. *Aust. Vet. J.* 41:269-271.
- McKenzie, R.A. 1978. Bovine enzootic haematuria in Queensland. *Aust. Vet. J.* 54:61-64.
- Miyamoto T. 1929. Urocystitis haemorrhagica of native cattle in Formosa. *Trans. for East Assoc. Trop. Med.* 3:667-685. (Cit. Heesch 1959)
- Moon F.E. & Raafat M.A. 1951. The experimental production of bracken "poisoning" in sheep. *J. Comp. Path.*, 61:88-100.
- Morino K., Matsukura N., Kawachi T., Ohgaki H., Sugimura T. & Hirono I. 1982. Carcinogenicity test of quercetin and rutin in golden hamster by oral administration. *Carcinogenesis* 3:93-95.
- Moura J.W. 1989. Aberrações cromossômicas em bovinos intoxicados crônica e naturalmente pela samambaia *Pteridium aquilinum*. Tese de Mestrado, Inst. Biociências, Univ. São Paulo, São Paulo. 49 p.
- Mugera G.M. & Nerite P. 1968. Tumours of the urinary bladder and liver associated with enzootic haematuria in Kenyan cattle. *Vet. Rec.* 83:457-458.
- Muller S.B.K., Madureira F.R., Alencar Filho R.A., Ribeiro L.O.C. & Souza J.A. 1975. Tentativa de reprodução experimental da hematuria enzoótica em bovinos pela administração de samambaia. *Arqs Inst. Biológico, S. Paulo*, 42:203-212.
- Naftalin J.M. & Cushnie G.H. 1954. Pathology of bracken poisoning in cattle. *J. Comp. Pathol. Therap.* 64:54-74.
- Olson C., Pamukcu A.M., Brobst D.F., Satter E.J. & Price J.M. 1959a. A urinary bladder tumor induced by a bovine cutaneous papillomatosis. *Am. J. Path.* 35:672.
- Olson C., Pamukcu A.M., Brobst D.F., Kowalczyk T., Satter E.J. & Price J.M. 1959b. A urinary bladder tumor induced by a bovine cutaneous papilloma agent. *Cancer Res*, 19(7):779-782.
- Olson C., Gordon D.E., Robl M.G. & Lee K.P. 1969. Oncogenicity of bovine papilloma virus. *Arch. Environ. Health* 19: 827-837.
- Oshima D. & Ono H. 1957. Pathological study on a case of bladder carcinoma accompanied by chronic cystitis in cow. *Jap. J. Vet. Sci.* 5:19. (Cit. Heesch 1959)
- Pamukcu A.M. 1955. Investigations on pathology of enzootic bovine haematuria in Turkey. *Zentbl. Vet. Med.* 2:409-429.
- Pamukcu A.M., Göksöy S.K. & Price J.M. 1967. Urinary bladder neoplasms induced by feeding bracken fern (*Pteris aquilina*) to cows. *Cancer Res.* 27(1):917-924.
- Pamukcu A.M. & Price J.M. 1969. Induction of intestinal and urinary bladder cancer in rats by feeding bracken fern (*Pteris aquilina*). *J. Nat. Cancer Inst.* 43(1):275-281.
- Pamukcu A.M., Price J.M. & Bryan G.T. 1976. Naturally occurring and bracken-fern-induced bovine urinary bladder tumors. *Vet. Path.* 13:110-122.
- Pamukcu A.M., Yalciner S., Hatcher J.F. & Bryan G.T. 1980a. Quercetin, a rat intestinal and bladder carcinogen present in bracken fern (*Pteridium aquilinum*). *Cancer Res.* 40:3468-3472.
- Pamukcu A.M., Wang C.Y., Hatcher J. & Bryan G.T. 1980b. Carcinogenicity of tannin and tannin-free extracts of bracken fern (*Pteridium aquilinum*) in rats. *J. Natl Cancer Inst.* 65:131-136.
- Parker W.H. & McCrea C.T. 1965. *Bracken (Pteris aquilina)* poisoning of sheep in the North York Moors. *Vet. Rec.* 77(30):861-865.
- Penberthy J. 1893. Vegetable poisoning (?) simulating anthrax in cattle. *J. Comp. Pathol. Therap.* 6:266-275. (Cit. Fenwick 1988)
- Pirie H.M. 1973. Unusual occurrence of squamous carcinoma of the upper alimentary tract in cattle in Britain. *Res. Vet. Sci.* 15:135-138.
- Plowright W. 1955. Malignant neoplasia of the oesophagus and rumen of cattle in Kenya. *J. Comp. Pathol. Therap.* 65:108-114.
- Plowright W., Linsell C.A. & Peers F.G. 1971. A focus of rumenal cancer in Kenyan cattle. *Brit. J. Cancer* 25:72-80.
- Price J.M. & Pamukcu A.M. 1968. The induction of neoplasms of the urinary bladder of the cow and the small intestine of the rat by feeding bracken fern (*Pteris aquilina*). *Cancer Res.* 28:2247-2251.
- Rave V.G., Sánchez F.O. & Luque F.E. 1978. Estudio clinicopatológico de la hematuria vesical bovina. *Revta ICA, Bogotá*, 13(4):671-679.
- Rosenberger G. 1965. Längere Aufnahme von Adlerfarn (*Pteris aquilina*) - die Ursache der chronischen vesikalen Haematurie des Rindes. *Wiener Tierärztl. Mschr.* 52(5):415-421.
- Rosenberger G. & Heesch W. 1960. Adlerfarn (*Pteris aquilina*) - die Ursache des sog. Stallrotes der Rinder (Haematuria vesicalis bovis chronica). *Dtsch. Tierärztl. Wschr.* 67(8):201-208.
- Ross A.D. 1980. Small intestinal carcinoma in sheep. *Aust. Vet. J.* 56:25-28.
- Rymer L. 1976. The history and ethnobotany of bracken. *Bot. J. Linnean Soc.* 73:151-176.
- Saito D., Shirai A., Matsushima T., Surgimura T. & Hirono I. 1980. Test of carcinogenicity of quercetin, a widely distributed mutagen in food. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 1:213-217 (Cit. Moura 1989)
- Santos R.C., Hojo E.S. & Brasileiro-Filho G. 1986. Studies on the possible carcinogenicity of bracken fern (*Pteridium aquilinum*) from Ouro Preto, MG, Brazil. *Cienc. Tecnol. Aliment., Campinas*, 6(1):93-98.
- Santos R.C., Brasileiro-Filho G. & Hojo E.S. 1987. Induction of tumors in rats by bracken fern (*Pteridium aquilinum*) from Ouro Preto (Minas Gerais, Brazil). *Braz. J. Med. Biol. Res.* 20(1):73-7.
- Simpson B.H. 1972. The geographic distribution of carcinomas of the small intestine in New Zealand sheep. *N.Z. Vet. J.* 20(3):24-28.
- Singh A.K., Joshi H.C. & Ray S.N. 1973. Studies on bovine haematuria. I. Haematological and biochemical observations on the blood of cattle suffering from haematuria. *Indian J. Anim. Sci.* 43(4):296-299.
- Sippel L. 1952. Bracken fern poisoning. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 121:9-13.
- Smith B.L. & Beatson N.S. 1970. Bovine enzootic haematuria in New Zealand. *N.Z. Vet. J.* 18(6):115-120.
- Souza M.V. & Graça D.L. 1993. Intoxicação crônica por *P. aquilinum* (L.) Kuhn (Polypodiaceae) em bovinos. *Ciência Rural, Santa Maria*, 23(2):203-207.
- Stamatovic S., Bratanovic U. & Sofrenovic D. 1965. Das klinische Bild der durch Verfütterung von Adlerfarn (*Pteris aquilina*) experimentell hervorgerufenen Haematuria vesicalis der Rinder. *Wiener Tierärztl. Mschr.* 52(6):589-596.
- Stöber M. 1970. Adlerfarn (*Pteridium aquilinum*), p. 1260-1265. In: Rosenberger G. (ed.) *Krankheiten des Rindes*. Paul Parey, Berlin.
- Storror D.M. 1893. Cases of vegetable poisoning in cattle. *J. Comp. Pathol. Therap.* 6:276-279. (Cit. Fenwick 1988)
- Sunderman F.M. 1987. Bracken poisoning in sheep. *Aust. Vet. J.* 64(1):25-26.
- Thomas B. & Walker H.F. 1949. The inactivation of thiamine by bracken (*Pteris aquilina*). *J. Soc. Chem. Ind.* 68:6-9. (Cit. Evans 1976)
- Tokarnia C.H., Döbereiner J. & Canella C.F.C. 1967. Ocorrência da intoxicação aguda pela "samambaia" (*Pteridium aquilinum* (L.) Kuhn) em bovinos no Brasil. *Pesq. Agropec. Bras., Seção Vet.*, 2:329-336.
- Tokarnia C.H., Döbereiner J. & Canella C.F.C. 1969. Ocorrência da hematuria enzoótica e de carcinomas epidermóides no trato digestivo superior em bovinos no Brasil. II. Estudos complementares. *Pesq. Agropec. Bras., Seção Vet.*, 4:209-224.
- Tokarnia C.H., Döbereiner J. & Peixoto P.V. 2000 *Plantas Tóxicas do Brasil*. Editora. Helianthus, Rio de Janeiro. 320p.
- Tsumura I., Yamane O., Maeda T., Sasaki H., Sako S. & Hayashi T. 1972. Clinicopathologic studies on tumefacient haematuria in cattle. *Bull. Agric., Tottori Univ.*, 25:275-280.
- Tustin R.C., Adelaar T.F. & Meldal-Johnsen C.M. 1968. Bracken poisoning in cattle in the Natal Midlands. *J. S. Afr. Vet. Med. Assoc.* 39(3):91-99.
- Villalobos-Salazar J. 1985. Carcinogenicidad del *Pteridium aquilinum* y alta incidencia del cancer gastrico en Costa Rica. *Revta Costa Rica Cienc. Med.* 6:131-139.

- Wang C.Y., Chiu C.W., Pamukçu A.M. & Bryan G.T. 1976a. Identification of carcinogenic tannin isolated from bracken fern (*Pteridium aquilinum*) in rats. *J. Nat. Cancer Inst.* 56:33-36.
- Wang C.Y., Pamukcu A.M. & Bryan G.T. 1976b. Bracken fern, a naturally occurring carcinogen. *Medicine Biologie Environnement* 4:565-572.
- Watson W.A., Barlow R.M. & Barnett C. 1965. Bright blindness - a condition prevalent in Yorkshire hill sheep. *Vet. Rec.* 77:1060-1069.
- Watson W.A., Barnett K.C. & Terlecki S. 1972. Progressive retinal degeneration (Bright blindness) in Sheep: a review. *Vet. Rec.* 91:665-670.
- Wedderburn J.F. 1972. Selenium and cancer. *N. Z. Vet. J.* 20(11):224 (Cit. Simpson 1972b)
- Weswig P.H., Freed A.M. & Haag J.R. 1946. Antithiamine activity of plant materials. *J. Biol. Chem.* 165:737-738.
- Widdop B. 1967. Separation and characterisation of various toxicological components of bracken. PhD thesis, Univ. of Wales, Bangor (Cit. Evans 1982)
- Xu L. 1992. Bracken poisoning and enzootic haematuria in cattle in China. *Res. Vet. Sci.*, 53(1):116-21.
- Zaderyi J.J. & Mechtchenko V.M. 1953. A propos de l'étiologie de l'hématurie des bovidés en Russie transcarpathique. *Rec. Med. Vet.* 9:581. (Cit. Heesch 1959)