

## ***Pteridium aquilinum* NA ALIMENTAÇÃO HUMANA: UMA REVISÃO**

[*Pteridium aquilinum in human feeding: a review*]

**Carla Maria Vela Ulian<sup>1,\*</sup>, Ana Angelita Sampaio Baptista<sup>1</sup>, Rodolfo Françon Araújo Ventura<sup>1</sup>, Michiko Sakate<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Pós-graduandos do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, FMVZ, UNESP, Campus de Botucatu, SP.

<sup>2</sup> Docente do Departamento de Clínica Veterinária, FMVZ, UNESP, Campus de Botucatu, SP.

**RESUMO** - *Pteridium aquilinum* ou samambaia do campo, como é conhecida popularmente, está presente na maioria das propriedades rurais de criação extensiva e semi-extensiva do mundo. Sua presença está relacionada com a intoxicação aguda denominada hematuria enzoótica, após ingestão de grandes quantidades em pouco tempo. Possui relação, também, com a presença de neoplasias de trato digestório superior quando ingerida constantemente por longos períodos. As alterações por cronicidade de ingestão estão ligadas ao princípio tóxico mais importante do *Pteridium*, o ptaquilosídeo, um agente cancerígeno distribuído por toda estrutura vegetal. Este atua de forma deletéria quando consumido, tanto *in natura* quanto seco. Seus brotos e rizomas contêm as maiores concentrações tóxicas sendo os mais procurados para compor pratos culinários, principalmente no Japão aonde é comum encontrar brotos em conserva. Estudos demonstraram que este metabólito é liberado no leite de vacas que pastam constantemente em terrenos com a presença da samambaia. Sabe-se que a liberação no leite se inicia após 38 horas do consumo da samambaia e cessa somente depois de dois dias sem a ingestão. Assim sendo, pode ser considerado um agente de importância para saúde pública humana e veterinária. A quantidade de planta ou leite ingerido é o ponto crucial para estabelecer o desenvolvimento neoplásico a curto ou longo prazo do trato digestório superior, principalmente esôfago e estômago. Mesmo após o processo de pasteurização, há volume efetivo de ptaquilosídeo para causar danos. Este fato se deve a capacidade do metabólito em alterar permanentemente genes ligados a apoptose celular e supressão de tumores.

**Palavras-Chave:** Ruminantes, saúde pública, samambaia, intoxicação.

**ABSTRACT** - *Pteridium aquilinum* or bracken fern, as it is popularly known, is present in most extensive and semi-extensive farms of the world. Its presence is related to acute intoxication called enzootic hematuria, caused after ingestion of large quantities in a short time. It is also related to the upper digestive tract cancer when ingested continuously over long periods. Changes by chronic intake are linked to the most important toxic principle of *Pteridium*, the ptaquilosides, carcinogen agents distributed throughout plant structure. It acts deleteriously when consumed both fresh and dry. His shoots and rhizomes contain the highest toxic concentrations and it is much wanted for culinary recipes, particularly in Japan where it is common to find canned shoots. Studies have shown that this metabolite is released into the cow's milk that often graze on land with the presence of the fern. It is known that the release in the milk starts after 38 hours of the consumption of the fern and ends only after two days without eating it. Thus, it can be considered an agent of importance for human and veterinary public health. The amount of plant or milk intake is crucial to establish tumor development in the short or long-term upper digestive tract, especially esophagus and stomach. Even after the pasteurization process, there is effective volume of ptaquilosides to cause damage. This fact is due to the ability of the metabolite to permanently alter genes linked to apoptosis and suppression of tumors.

**Keywords:** Ruminants, public health, bracken fern, poisoning.

### **REVISÃO DE LITERATURA**

*Pteridium aquilinum* pertence ao filo Pteridophyta e à família Dennstaedtiaceae (anteriormente conhecida como Polypodiaceae). De acordo com recentes classificações taxonômicas possui nove subespécies

com distribuição mundial (Vetter, 2009; Yamada et al., 2007).

Os principais aspectos botânicos da planta incluem alta taxa de reprodução, re-crescimento e rápida adaptação às condições ecológicas. Os metabólitos

\* Autor para correspondência. E-mail: carla.ulian@yahoo.com.br.

secundários da samambaia podem causar graves problemas em diversas espécies animais e até mesmo em humanos (Vetter, 2009).

Samambaia é o nome comum usado para todas as subespécies. Evidências fósseis sugerem que a planta tenha aproximadamente 55 milhões de anos (Vetter, 2009). É uma planta perene, rizomatosa, herbácea, ereta e ramificada, medindo entre 50 e 180 cm de altura (Marçal, 2003). As folhas formam touceiras densas ou se estendem esparsamente ao longo dos rizomas que, por estarem profundamente enterrados, possibilitam resistência às queimadas (Cruz & Bracarense, 2004). Os rizomas podem atingir de 2 a 2,5 cm de diâmetro, atuam também como órgãos de armazenamento de carboidratos. As raízes que se originam desta estrutura podem atingir aproximadamente 50 cm de profundidade no solo (Vetter, 2009). *Pteridium* pode crescer em uma ampla faixa de pH de 2,8 a 8,6. No entanto, é descrito que a planta possui predileção em desenvolver-se principalmente em solos ácidos e de baixa fertilidade, infestando pastagens, solos cultivados, beira de estradas e terrenos baldios (Cruz & Bracarense, 2004; Marçal, 2003; Rasmussen, 2003). A literatura relata que a altura das folhas não é em função do pH, embora nos extremos estas se apresentam pequenas (Marrs & Watt, 2006).

As plantas possuem, além da grande resistência frente a diversos ambientes, capacidade invasiva muito alta em decorrência de seus esporos. Em épocas secas estes são lançados para a atmosfera podendo viajar centenas de quilômetros e colonizar outras áreas (Cruz & Bracarense, 2004).

Várias substâncias compõem a samambaia, as mais conhecidas e já estudadas são: ácido chiquímico, quercitina, taninos e ptaquilosídeo. Estudos têm demonstrado que se torna difícil a intoxicação por atuação de todos os princípios, já que cada um apresenta características diferentes, no que tange a administração e manipulação. O ácido chiquímico não causa nenhuma alteração carcinogênica quando ingerido, mas se administrado via intraperitoneal conduz ao desenvolvimento de neoplasias. A quercitina parece não ter efeito carcinogênico, mas muitos estudos a indicam como indutora de neoplasias em bexiga e intestino. Os taninos possuem ação cancerígena, mas quando administrados via oral não levam a nenhuma consequência (Hirono et al., 1977; Pamukcu et al., 1980; França et al., 2002).

O principal agente cancerígeno e princípio tóxico da samambaia é o glicosídeo ptaquilosídeo (PT), que apresenta concentrações variáveis podendo atingir

12.945 µg/g de planta seca, contudo esta característica depende do genótipo de *Pteridium* (Roperto et al., 2009). Todas as partes da planta contêm o princípio tóxico na forma ativa, cujas concentrações variam com a idade e o segmento da planta (Cruz & Bracarense, 2004), sendo o broto a porção mais tóxica em suas partes aéreas e o rizoma a parte que possui maior atividade carcinogênica (Marçal, 2003).

O glicosídeo é estável à temperatura ambiente por mais de uma semana e a baixas temperaturas (entre -20 e 0° C) por mais de seis meses. A meia-vida varia de 1,2 minutos a 2,9 horas dependendo das condições em que se encontra (Yamada et al., 2007). Todavia, é um composto instável quando em solução aquosa na presença de ácido, base ou calor, degrada-se muito rapidamente em pterossina B e D-(+) glicose devido a eliminação da D-(+) glicose seguida por uma aromatização em soluções ácidas fracas. Em condições alcalinas, o ptaquilosídeo pode dar origem a um conjugado denominado dienona, a qual sob condições ácidas decompõe-se em pterossina B. Estudos demonstraram que o anel ciclopropil da dienona se abre e promove o aparecimento de uma terminação livre (OH) que interage preferencialmente com um átomo de nitrogênio da base adenina do DNA. A dienona é considerada, atualmente, o verdadeiro componente tóxico (Cruz & Bracarense, 2004).

Este conjugado é capaz de associar-se quimicamente com uma infinidade de proteínas com terminais amino expostos, como o DNA, já que o ptaquilosídeo atravessa a membrana celular e nuclear das células (Alonso-Amelot, 1999). É responsável por alterações permanentes e irreparáveis em determinados genes, sendo que alguns destes atuam regulando a apoptose e a supressão de tumores, assim a dienona propicia a formação e multiplicação de um tecido afuncional e canceroso (Alonso-Amelot, 1999; Cruz & Bracarense, 2004). A alquilação de moléculas de DNA é teoricamente o primeiro passo na carcinogênese. A estrutura modificada dos códons leva a mutações de diferentes pontos, que podem produzir moléculas proteicas com efeitos deletérios (Vetter, 2009).

Os estudos epidemiológicos no homem têm demonstrado uma estreita associação entre o consumo de samambaia e neoplasias. Recouso et al. (2003), demonstraram que aumentou significativamente os níveis de anormalidades cromossômicas, nos linfócitos circulantes de pessoas que consumiam brotos ou folhas jovens de samambaia (*Pteridium aquilinum* var. *arachnoideum*) (Roperto et al., 2009). A relação

entre samambaia do campo e saúde humana é um assunto que tem chamado a atenção de pesquisadores, devido ao consumo seja direto ou indireto deste tipo de planta por parte dos humanos (Yamada et al., 2007).

Existem três meios de exposição humana aos princípios tóxicos do *Pteridium aquilinum*, ingestão direta da planta, contato físico com o esporo e a ingestão do leite provindo de animais que ingeriram a samambaia. Outro meio em potencial é a ingestão de carne contaminada, mas que necessita de mais estudos para sua confirmação (Potter & Baird, 2000). Cruz e Bracarense (2004) também relatam intoxicação por ingestão da planta, contato físico (ingestão de água e inalação de esporos) e ingestão de leite cru de animais que ingeriram samambaia. Já Wilson et al. (1998), descrevem a intoxicação humana através da ingestão de leite e carne obtidos de animais que pastejaram em áreas com a samambaia, ingestão de água contendo derivados tóxicos e ingestão direta do broto, inalação ou ingestão dos esporos, contato com a pele e contato com vetores/insetos que vivam na touceira, como o carrapato *Ixodes ricinus* (vetor da doença de Lyme causada pela *Borrelia burgdorferi*).

Há relatos do uso da samambaia na alimentação dos ingleses desde a 1ª Guerra Mundial. Na Rússia, China, Japão, Canadá e EUA, existe um comércio bem estruturado do broto de *P. aquilinum* para alimentação diária. O processo de cozimento com água e condimentos não retira todos os princípios carcinogênicos da planta, mas reduz significativamente. Assim sendo, existe uma relação estreita entre o consumo constante do broto e o aumento da incidência de câncer do trato digestório superior. Pessoas que consomem esse tipo de alimento têm entre 5 e 8% mais chances de desenvolverem câncer de esôfago e estômago do que os que não consomem (Alonso-Amelot & Avendano, 2002).

Um risco inerente seria a passagem de compostos cancerígenos para produtos de origem animal (Vetter, 2009). Estudos evidenciam que tais agentes são facilmente transferidas para o leite, Shahin et al. (1999) demonstraram que o leite de vacas que consomem samambaia contém quantidades significativas de ptaquilosídeo e isto representa um risco para saúde pública, em virtude de suas propriedades cancerígenas.

Estudos têm mostrado que até 8,6% do consumido pelas vacas foi excretado através do leite, sendo que esta começa após 38 horas (Alonso-Amelot et al., 1996). A pessoa que consome 0,5 litros de leite/dia,

provindo de um animal que se alimenta de samambaia, pode ingerir cerca de 10mg diários do princípio tóxico (Vetter, 2009).

Os esporos produzidos no período de reprodução, também possuem princípios tóxicos carcinogênicos e/ou mutagênicos diferentes do ptaquilosídeo, e quando consumidos diretamente ou através do leite de vaca, causam alteração no DNA celular levando a alterações cromossomais (Recouso et al., 2003).

Pouco se sabe da passagem do princípio tóxico carcinogênico para os produtos cárneos de animais de produção, mas muito se têm estudado sobre a passagem deste pelo leite. Estudo feito na Costa Rica relataram um aumento de duas a três vezes na presença de carcinoma gástrico em crianças alimentadas com leite bovino de região endêmica de samambaia (Villalobos-Salazar, 1985).

Quando o princípio ativo é ingerido pelo homem, parte dele é degradado pelo ácido clorídrico do suco gástrico, mas em grande quantidade, por exemplo 10mg, parte é destruído e parte é absorvido pelo trato digestório. Será desta última parte a conseqüente propensão ao desenvolvimento de câncer, a longo prazo (Alonso-Amelot, 1999). A neoplasia se instala a partir da associação com fibroblastos e sua proliferação descontrolada. Estes produzem enzimas e fatores de crescimento estimulados pelas células cancerígenas. Ocorre uma aceleração e progressão do carcinoma, além de facilitar a mobilidade das células tumorais, ou seja, ajuda na dispersão metastática (Cullen et al., 2002).

De acordo com Pereira (2006), após o tratamento experimental com extrato aquoso de *Pteridium* em células da glândula submandibular e epitélio bucal de seres humanos, foram observadas alterações de características citotóxicas, ou seja, alterações celulares como condensação de cromatina, picnose nuclear, diminuição no volume celular, ruptura de envoltório nuclear, formação de numerosos e variados vacúolos e corpos apoptóticos.

Na região de Ouro Preto/MG, foi realizado um levantamento de casos de câncer de trato gastrointestinal superior (esôfago e estômago) relacionado ao hábito das pessoas de ingerir a planta, e a taxa obtida foi de 3,63% (Marlière et al., 1999). Em estudos realizados no Japão com homens e mulheres que consumiam regularmente o broto de samambaia como salada, observou-se um maior índice de câncer de esôfago nas mulheres do que nos homens (3,7 contra 2,1 vezes) (Potter & Baird, 2000).

Hirono et al. (1970) realizaram estudos com brotos imersos em água fervida por 5 a 10 minutos como dieta de ratos e observou-se uma diminuição de 75% na incidência de câncer de fígado, mas houve um aumento na taxa de tumores de bexiga. Rasmussen (2003) estudou o efeito da pasteurização do leite e concluiu que ocorre uma diminuição de 50 a 75% na presença do ptaquilosídeo, mas isso não o torna menos perigoso ao organismo humano, já que há um acúmulo do princípio tóxico no organismo.

Em outro experimento, envolvendo ratos alimentados com 30g/kg/dia, observou-se não apenas o aumento no índice de tumores, mas também a alteração na morfologia de vários órgãos como baço, timo, linfonodos mesentéricos e placas de Peyer. Isso demonstra que os princípios ativos presentes no *Pteridium* podem ser cancerígenos e também alteram o sistema imunológico dos animais e, provavelmente, dos humanos que venham a ingerir de alguma forma a toxina (Latorre, 2006). Similarmente Rasmussen (2003) afirma a existência de uma imunossupressão a partir de doses consideradas menos letais, propiciando a invasão do organismo de homens e animais por vírus e bactérias.

Através de análise citogenética do sangue periférico de animais acometidos por intoxicação por samambaia, Santos et al. (1998) relataram que há uma possível associação entre neoplasias causadas por papilomavírus (PV) e as toxinas providas do *Pteridium*. Tanto homens quanto em animais que possuem o vírus em sua forma latente, quando ingerem a samambaia, liberam suas toxinas permitindo que o PV se desenvolva. Isso ocorre devido à preferência das toxinas pelos linfócitos, causando alteração cromossomal e intensa proliferação de fatores de crescimento e progressão tumoral. Esse fato permite que os vírus em latência, dentro da célula, se repliquem com maior intensidade e causem maiores danos ao organismo.

Corroborando com este relato, Marçal (2003) comenta que a ingestão da substância cancerígena causaria uma imunodeficiência, limitando o organismo na defesa contra vírus tumorais. Essa supressão imunológica é consequência da redução do tecido hemtopoiético da medula óssea, com consequente trombocitopenia, leucopenia, diminuição da série megacariocítica e granulocítica.

O papilomavírus bovino, um dos mais relatados, leva a formação de fibropapilomas pelo trato alimentar e urinário. Quando associado aos componentes prejudiciais da samambaia, substâncias carcinogênicas, mutagênicas e imunossupressoras,

causa lesões na parede da bexiga, sinal clássico da intoxicação, denominado hematuria. Este ocorre mais rapidamente do que se fosse causado apenas pela planta. Sabe-se que ocorre essa ligação de fatores degradantes através da identificação, em fragmentos teciduais, do DNA viral. As técnicas mais utilizadas são PCR (reação em cadeia de polimerase) e Southern blot (Wosiacki et al., 2005; Borzacchiello et al., 2003).

Wosiacki et al. (2006) estudaram 62 bexigas com lesões macroscópicas, providas de vacas abatidas no estado do Paraná, com o objetivo de detectar a presença do BPV-2 (papilomavírus bovino tipo 2) e associá-la a ingestão de *Pteridium*. Foi utilizada SN-PCR (semi-nested PCR) para detectar fragmentos de DNA que comprovassem a existência do vírus. Em 36 amostras, o resultado foi positivo sugerindo que a ingestão prolongada da planta em questão está associada a presença de maior taxa de hematuria enzoótica (lesões papilomatosas hemorrágicas) dentro do rebanho.

O organismo não consegue debelar tal invasão, pois o vírus persiste dentro das células tumorais em formato episomal (livre no núcleo) ou integrado ao DNA. Quando o corpo sofre alguma alteração imunológica, esses fragmentos passam a se replicar e produzir uma “progênie” infecciosa. Em humanos com câncer cervical a forma presente é a ligada ao DNA nuclear, tendo essa inserção ocorrida durante o desenvolvimento tumoral. Esse fato está fortemente relacionado a transformação maligna da neoplasia (Klimov et al., 2002; Borzacchiello & Roperto, 2008).

Na medicina humana, os estudos feitos com bovinos acometidos por tumores vesicais e gástricos são tidos como modelos relevantes para o entendimento do HPV (papilomavírus humano). Esses vírus são espécie-específicos, mas a atuação infecciosa, a interação com o hospedeiro e os co-fatores ambientais são muito semelhantes dentro do gênero (Borzacchiello & Roperto, 2008). A descoberta de genes hospedeiros, carcinogênese química e imunossupressão para ativação do PV, levam ao entendimento de como lesões macroscópicas não relacionadas a tumores tornam-se neoplasias malignas (Wosiacki et al., 2006).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As perdas econômicas ocasionadas pelas intoxicações por plantas incluem a mortes de animais, diminuição dos índices reprodutivos (abortos, infertilidade, malformações), redução da

produtividade nos animais sobreviventes e outras alterações devido a doenças transitórias, enfermidades subclínicas com diminuição da produção de leite, carne ou lã, e aumento à susceptibilidade a outras doenças devido à depressão imunológica. Também deve-se ressaltar as perdas indiretas que incluem os custos para controlar as plantas tóxicas nas pastagens, as medidas de manejo para evitar as intoxicações como a utilização de cercas e o pastoreio alternativo, a redução do valor da forragem devido ao atraso na sua utilização, a redução do valor da terra, a compra de gado para substituir os animais mortos, e os gastos associados ao diagnóstico das intoxicações e ao tratamento dos animais afetados (Riet-Correa & Medeiros, 2001). Todos os custos e prejuízos associados aos itens citados anteriormente, fazem das plantas tóxicas, um relevante problema para a produção animal.

A *Pteridium aquilinum* destaca-se como uma planta que possui propriedades tóxicas e alta distribuição em diferentes regiões dos pais e do mundo. Similarmente a outras plantas tóxicas é responsável por perdas consideráveis na produção animal. Contudo, apresenta uma segunda característica importante: o risco que pode ocasionar a saúde pública, já que, de acordo com diversos estudos o princípio tóxico da mesma pode ser secretado no leite dos animais (Vetter, 2009; Alonso-Amelot et al., 1996) e há relatos da possibilidade de depositar-se na musculatura dos animais (Marçal, 2003).

Estudo tem correlacionado o consumo de samambaia com carcinoma em humanos (Alonso-Amelot & Avedaño, 2001), dessa forma a transmissão via leite do princípio tóxico, torna-se um grave problema de saúde pública, devendo ser mais bem estudado para que se tenha conhecimento da real situação existente, bem como servir de alicerce científico para a realização de programas de profilaxia, controle e orientação da população.

Existem grandes evidências quanto a possibilidade de homens que ingerem constantemente grandes quantidades de samambaia terem a mesma etiologia e etiopatogenia dos cânceres gástrico causados pela associação *Pteridium*-BPV. Muitos estudos ainda precisam ser feitos com base nessa associação para, assim, sanar a dúvida se a alimentação baseada em samambaia-do-campo é realmente perigosa à saúde humana. (Borzacchiello & Roperto, 2008).

## REFERÊNCIAS

Alonso-Amelot, M.E. 1999. Helecho macho, salud animal y salud humana. Rev. Fac. Agron. (LUZ). 16: 528-47.

Alonso-Amelot, M.E. & Avendano, M. 2001. Possible association between gastric cancer and bracken fern in Venezuela: an epidemiologic study. Int. J. Câncer. 91: 252-259.

Alonso-Amelot, M.E. & Avendano, M. 2002. Human carcinogenesis and bracken fern: a review of the evidence. Cur. Med. Chem. 9: 675-686.

Alonso-Amelot, M.E.; Castillo, U.; Smith, B.L.; Lauren, D.R.; Amelot, M.E. 1996. Bracken ptaquiloside in milk. Nature. 382: 587.

Borzacchiello, G.; Iovane, G.; Marcante, M.L.; Poggiali, F.; Roperto, F.; Roperto, S.; Venuti, A. 2003. Presence of bovine papillomavirus type 2 DNA and expression of viral oncoprotein E5 in naturally occurring urinary bladder tumours in cows. J. Gen. Virol. 84: 2921-2926.

Borzacchiello, G. & Roperto, F. 2008. Bovine papillomaviruses, papillomas and cancer in cattle. Vet. Res. 39: 45.

Cruz, G.D. & Bracarense, A.P.F.R.L. 2004. Toxicidade da samambaia (*Pteridium aquilinum* (L.) Kuhn) para a saúde animal e humana. Semina: Ciências Agrárias, Londrina. 25(3): 249-258.

Cullen, J.M.; Page, R.; Misdorp, W. 2002. An overview of cancer pathogenesis, diagnosis, and management, p.3-44. In: Meuten, D. J. (ed.) Tumours of domestic animals. 4ed. Iowa: Iowa State Press.

França, T.N.; Tokarnia, C.H.; Peixoto, P.V. 2002. Enfermidades determinadas pelo princípio radiomimético de *Pteridium aquilinum* (Polypodiaceae). Pesq. Vet. Bras. 22(3): 85-96.

Hirono, I.; Fushimi, K.; Matsubara, N. 1977. Carcinogenicity test of shikimic acid in rats. Toxicol. Lett. 1: 9-10.

Hirono, I.; Shibuya, C.; Fushimi, K.; Haga, M. 1970. Studies on carcinogenic properties of bracken, *Pteridium aquilinum*. J. Nat. Cancer Inst. 45: 179-188.

Klimov, E.; Vinokourova, S.; Mojsjak, E.; Rakhmanaliev, E.; Kobseva, V.; Laimins, L.; Kisseljov, F.; Sulimova, G. 2002. Human papillomaviruses and cervical tumours: mapping of integration sites and analysis of adjacent cellular sequences. BMC Cancer. 2: 24.

Latorre, A.O. 2006. Avaliação dos efeitos imunotóxicos da *Pteridium aquilinum*. Estudo em camundongos. Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Marçal, W.S. 2003. A intoxicação por samambaia em bovinos criados no Estado do Paraná. Semina: Ciências Agrárias. 24(1): 197-208.

Marlière, C.A.; Wathern, P.; Freitas, S.N.; Castro, M.C.F.M.; Galvão, M.A.M. 1991. Bracken fern (*Pteridium aquilinum*) consumption and oesophageal and stomach cancer in the Ouro Preto region, Minas Gerais, Brazil. p.144-149. In: Taylor, J.A. & Smith, R.T. (ed.) Bracken Fern: Toxicity, Biology and Control. International Bracken Group: Wales.

Marrs, R.H. & Watt, A.S. 2006. Biological Flora of the British Isles: *Pteridium aquilinum*(L.) Kuhn. Journal of Ecology. 94: 1272-1321.

Pamukcu, A.M.; Yalciner, S.; Hatcher, J.F.; Bryan, G.T. 1980. Quercetin, a rat intestinal and bladder carcinogen present in bracken fern (*Pteridium aquilinum*). Cancer Res. 40: 3468-3472.

Pereira, L.O. 2006. Apoptose induzida por extrato aquoso de *Pteridium aquilinum* em células de glândula submandibular

humana (HSG) e epitélio bucal (OSCC – 3). Dissertação de Mestrado, Universidade de Brasília, Brasília.

Potter, D.M. & Baird, M.S. 2000. Carcinogenic effects of ptaquiloside in bracken fern and related compounds. *British Journal of Cancer*. 83(7): 914–920.

Rasmussen, L.H. 2003. Ptaquiloside – an environmental hazard? Occurrence and fate of a Bracken (*Pteridium* sp.) toxin in terrestrial environments. Thesis conducted under the Ph.D, The Royal Veterinary and Agricultural University, Denmark.

Recouso, R.C.; Stocco Dos Santos, R.C.; Freitas, R.; Santos, R.C.; De Freitas, A.C.; Brunner, O.; Becak, W.; Lindsey, C.J. 2003. Clastogenic effect of bracken fern (*Pteridium aquilinum* v. *arachnoideum*) in peripheral lymphocytes of human consumers: preliminary data. *Vet. Comp. Oncol.* 1: 22–29.

Riet-Correa, F. E & Medeiros, R.M.T. 2001. Intoxicações por plantas em ruminantes no Brasil e no Uruguai: importância econômica, controle e riscos para a saúde pública. *Pesq. Vet. Bras.* 21(1): 38-42.

Roperto, S.; Borzacchiello, G.; Brun, R.; Leonardi, L.; Maiolino, P., Martano, M.; Paciello, O.; Papparella, S.; Restucci, B.; V. Russo, V.; Salvatore, G.; Urraro, C. E Roperto, F. 2009. A Review of Bovine Urothelial Tumours and Tumour-Like Lesions of the Urinary Bladder, *J. Comp. Pathol. in press*.

Santos, R.C.S.; Lindsey, C.J.; Ferraz, O.P.; Pinto, J.R.; Miranda, R.S.; Benesi, F.J.; Birgel, E.H.; Pereira, C.A.B.; Beçak, W. 1998. Bovine papillomavirus transmission and chromosomal aberrations: on experimental model. *J. Gen. Virol.* 79(9): 2127- 2135.

Shahin, M.; Smith, B.L.; Prakash, A.S. 1999. Bracken carcinogens in the human diet. *Mutation Research*. 443: 69–79.

Vetter, J. 2009. A biological hazard of our age: Bracken fern [*Pteridium aquilinum* (L.) Kuhn] – A review. *Acta Veterinaria Hungarica*. 57(1): 183–196.

Villalobos-Salazar, J. 1985. Carcinogenicidad del *Pteridium aquilinum* y alta incidencia del cancer gastrico en Costa Rica. *Rev. Cost. Cienc. Med.* 6: 131–139.

Wilson, D.; Donaldson, L.J.; Sepai, O. 1998. Should we be frightened of bracken? A review of the evidence. *J Epidemiol Community Health*. 52: 812-817.

Wosiacki, S.R.; Claus, M.P.; Alfieri, A.F.; Alfieri, A.A. 2006. Bovine papillomavirus type 2 detection in the urinary bladder of cattle with chronic enzootic haematuria. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 101(6): 635-638.

Wosiacki, S.R.; Claus, M.P.; Alfieri, A.F.; Alfieri, A.A. 2005. Semi-nested-PCR for detection and typing of bovine papillomavirus type 2 in urinary bladder and whole blood from cattle with enzootic haematuria. *J. Virol. Meth.* 126: 215-219.

Yamada, K.; Ojika M.; Kigoshi, H. 2007. Ptaquiloside, the major toxin of bracken, and related terpene glycosides: chemistry, biology and ecology. *Nat. Prod. Rep.* 24: 798–813.