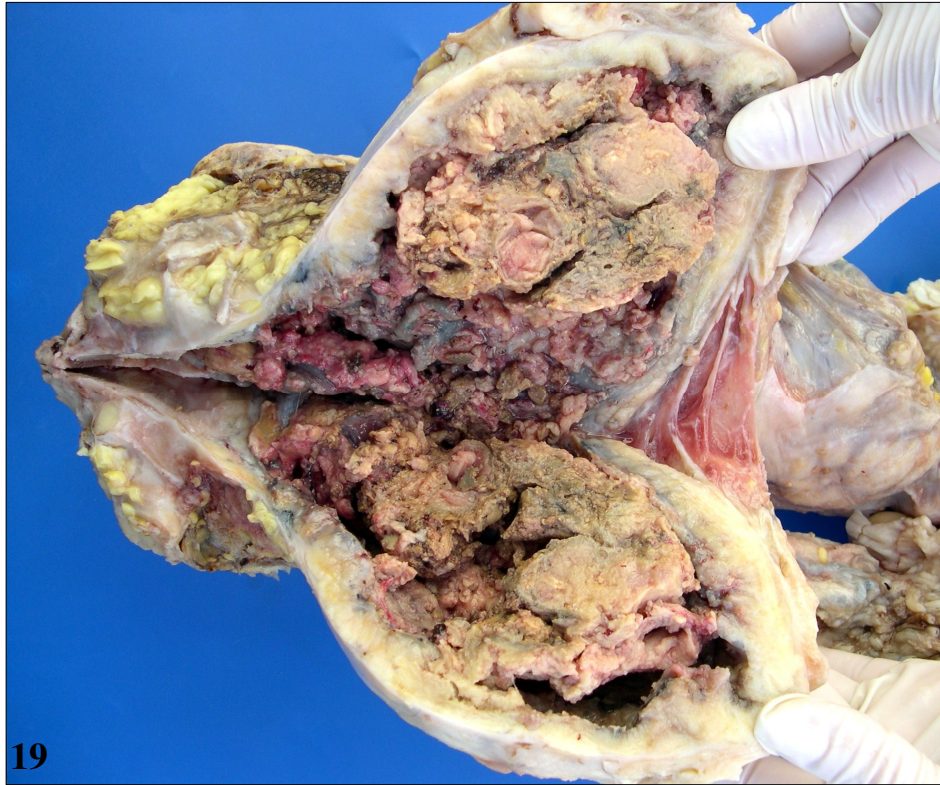


Figura 19 - Hemangiossarcoma; bexiga; Bovino 63; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). A luz vesical está preenchida por uma massa exofítica amarela e necrótica (peça fixada).

Figura 20 - Metástase de hemangiossarcoma; linfonodo da cavidade pélvica; Bovino 63; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Observam-se áreas branco-amareladas extensas que obliteram parcialmente a arquitetura nodal de um linfonodo da cavidade pélvica (peça fixada).



19



20

Figura 21 - Cistite polipóide; bexiga; Bovino 68; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Há projeções multifocais, alongadas e de consistência gelatinosa na mucosa vesical.

Figura 22 - Cistite polipóide/hemangiossarcoma; bexiga; Bovino 68; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Observam-se as mesmas projeções da Figura 21, adjacentes ao hemangiossarcoma (peça fixada).

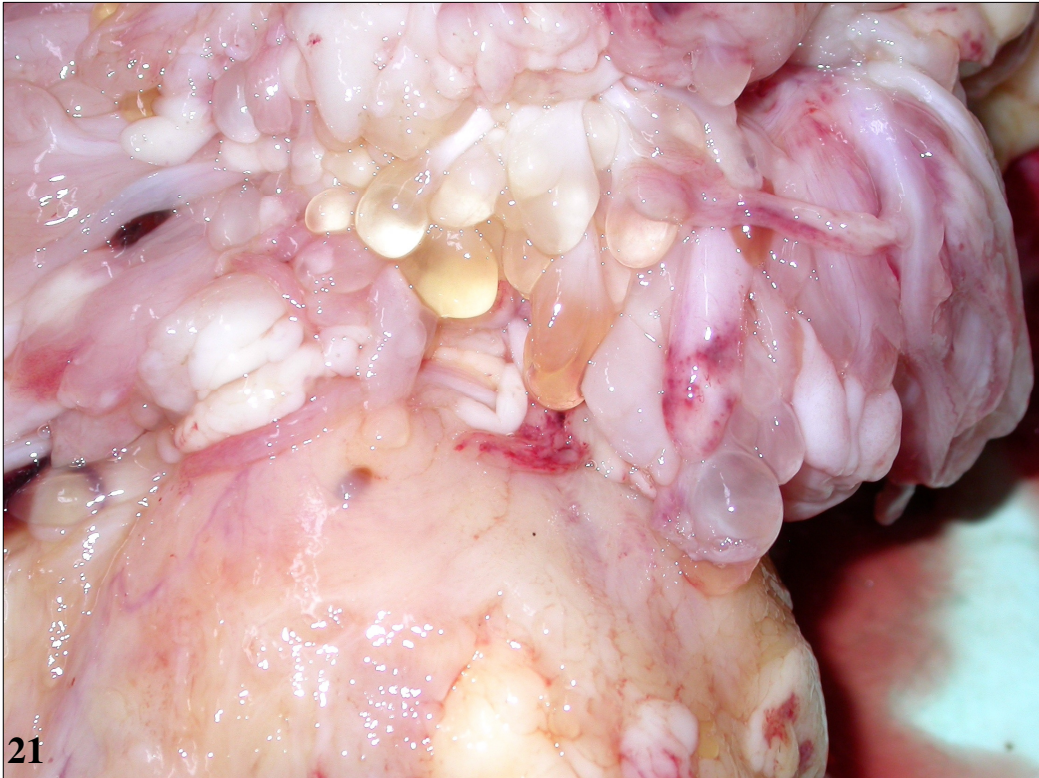


Figura 23 - Hidronefrose e hidroureter; bexiga, ureteres e rins; Bovino 68; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). A bexiga está repleta de urina e os ureteres estão acentuada e difusamente dilatados. Note aumento de volume que se projeta por sobre a uretra.

Figura 24 - Hidronefrose; rim; Bovino 63; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Os cálices renais estão multifocalmente dilatados.

Figura 25 - Hidronefrose; rim; Bovino 78; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Cálices acentuadamente dilatados com atrofia da região medular renal.



Figura 26 - Pielonefrite; rim; Bovino 78; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). A cápsula renal está espessada e aderida. Há exsudato purulento sobre a superfície capsular do rim.

Figura 27 - Pielonefrite; rim; Bovino 78; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Na superfície capsular observam-se áreas multifocais ou coalescentes branco-amareladas.

Figura 28 - Pielonefrite/hidronefrose; rim; Bovino 78; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Ao corte, o rim está repleto de líquido branco-amarelado e turvo (pus). Observam-se áreas branco-amareladas na cortical.

Figura 29 - Carcinoma de células de transição; bexiga; Bovino 78; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Pressionando-se o ureter correspondente ao rim da Figura 28, o líquido turvo fluía, misturando-se ao conteúdo sanguinolento da luz vesical.

Figura 30 - Urina vermelha (bexiga)/urina turva (rim); Bovino 78; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Observa-se a urina vermelha contida na luz vesical e a urina turva contida no rim (com pielonefrite) nos tubos de ensaio.

Figura 31 - Urina turva pós-centrifugação; Bovino 78; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Após a centrifugação da urina, observou-se a formação de grande quantidade de sedimento amarelado-acinzentado.

Figura 32 - Sedimento urinário; Bovino 78; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Através do exame do sedimento urinário observado na figura 31, evidencia-se grande quantidade de neutrófilos degenerados (indicativo de piúria) e células epiteliais descamadas. Note que algumas células epiteliais são alongadas (setas), um aspecto morfológico típico de células da pelve renal (Obj. 40X).

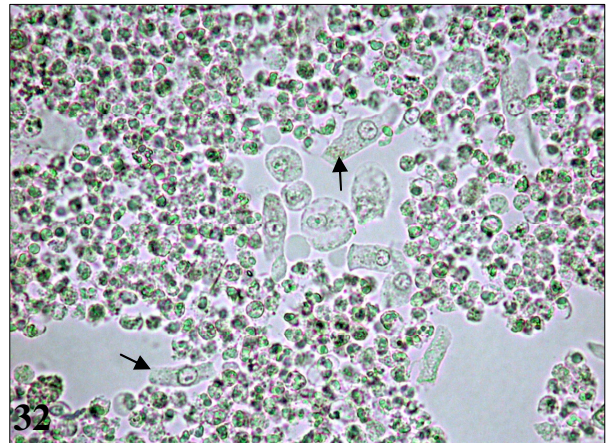
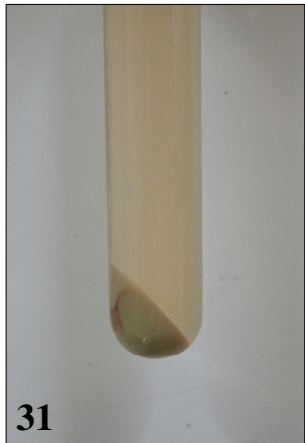
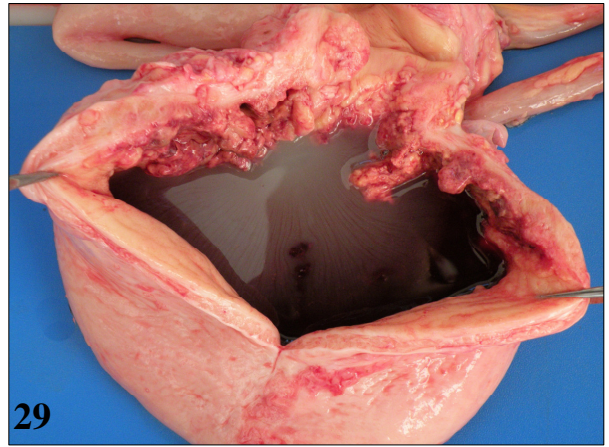


Figura 33 - Fibroma; bexiga; Bovino 6; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Há proliferação de células fusiformes em feixes dispostos em várias direções formando um nódulo discreto na lâmina própria delimitado por cápsula delicada. Hematoxilina-eosina (Obj. 4X).

Figura 34 - Hemangioma cavernoso; bexiga; Bovino 76; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Há proliferação de células endoteliais neoplásicas formando numerosos espaços vasculares repletos de eritrócitos na lâmina própria. Hematoxilina-eosina (Obj. 10X).

Figura 35 - Hemangioma cavernoso; bexiga; Bovino 76; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Magnificação da Figura 34. Observam-se células endoteliais neoplásicas bem diferenciadas, revestindo os espaços vasculares separados por septos conjuntivos. Hematoxilina-eosina (Obj. 20X).

Figura 36 - Papiloma; bexiga; Bovino 30; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Papiloma na bexiga. Hematoxilina-eosina. Aspecto submacroscópico.

Figura 37 - Papiloma; bexiga; Bovino 30; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Proliferação de células epiteliais bem diferenciadas formando projeções arrançadas sobre um delicado estroma fibrovascular. Hematoxilina-eosina (Obj. 4X).

Figura 38 - Papiloma; bexiga; Bovino 30; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Magnificação de uma das projeções observadas na Figura 37. As células proliferadas são muito semelhantes às células do epitélio de transição (urotélío) normal. Hematoxilina-eosina (Obj. 40X).

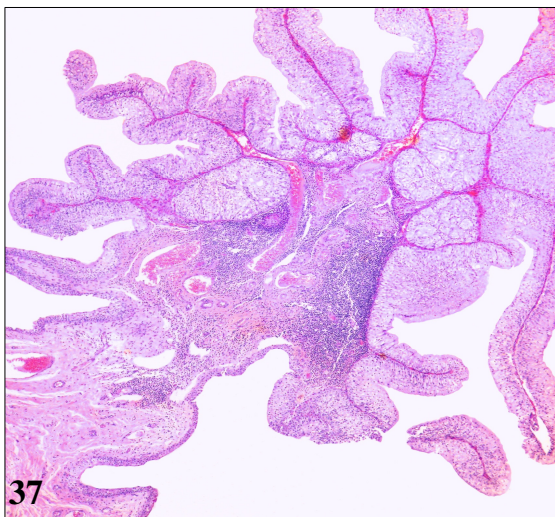
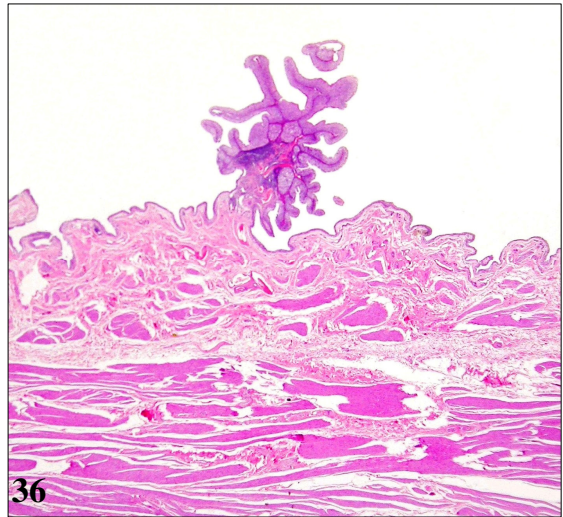
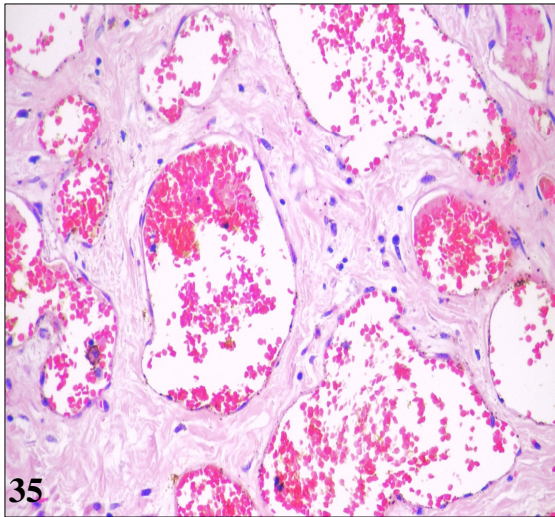
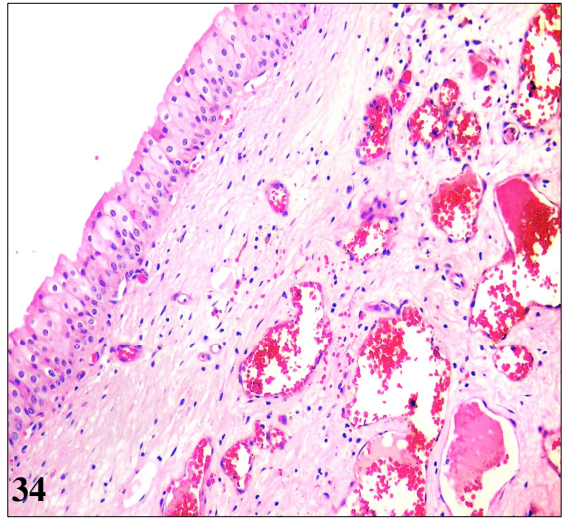
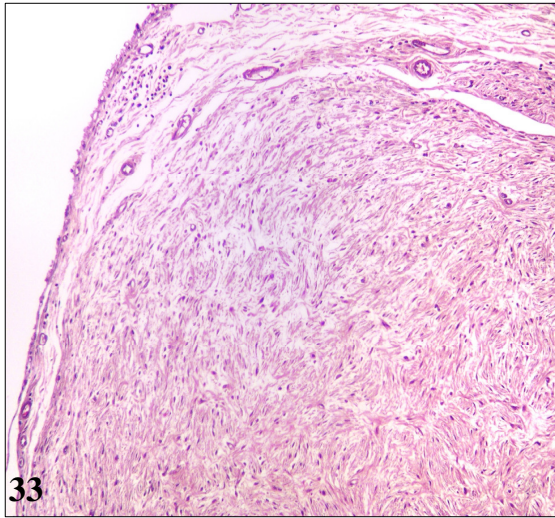


Figura 39 - Hemangiossarcoma; bexiga; Bovino 67; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Proliferação de células endoteliais moderadamente diferenciadas formando projeções para o interior dos vasos neoplásicos. Hematoxilina-eosina (Obj. 20X).

Figura 40 - Carcinoma de células de transição (CCT) tipo não-papilífero e infiltrativo; bexiga; Bovino 73; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Proliferação de células epiteliais neoplásicas, as quais invadem a lâmina própria subjacente. Há edema acentuado e infiltrado linfoistioplasmocítico na lâmina própria. Hematoxilina-eosina (Obj. 10X).

Figura 41 - Carcinoma de células de transição (CCT) tipo não-papilífero e infiltrativo; bexiga; Bovino 73; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Magnificação da Figura 40. Células neoplásicas acentuadamente pleomórficas, com núcleos grandes ou pequenos, de formas variadas com um ou dois nucléolos evidentes e citoplasma eosinofílico abundante, às vezes vacuolizado. Hematoxilina-eosina (Obj. 40X).

Figura 42 - Displasia; bexiga; Bovino 75; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Há aumento do número de camadas e perda da orientação das células uroteliais, com vacuolização citoplasmática em algumas delas e núcleos de tamanhos e padrões de cromatina diferentes. Hematoxilina-eosina (Obj. 20X).

Figura 43 - Bexiga controle; Bovino 95. Epitélio de transição sem alteração, para comparação com as Figuras 42 e 44. Hematoxilina-eosina (Obj. 40X).

Figura 44 - Vacúolos intraepiteliais; bexiga; Bovino 73; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Há numerosos vacúolos no epitélio de transição. Hematoxilina-eosina (Obj. 40X).

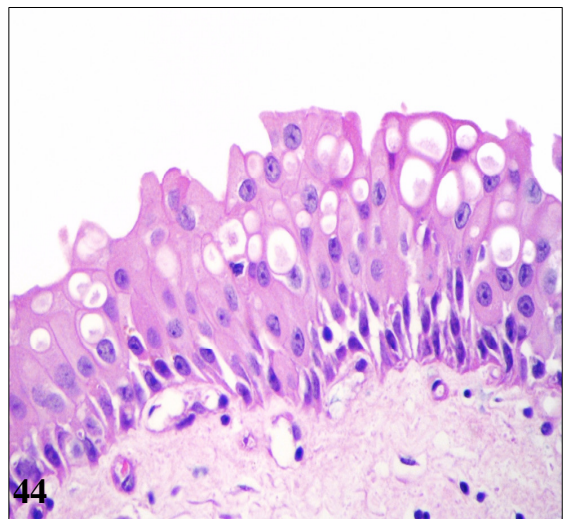
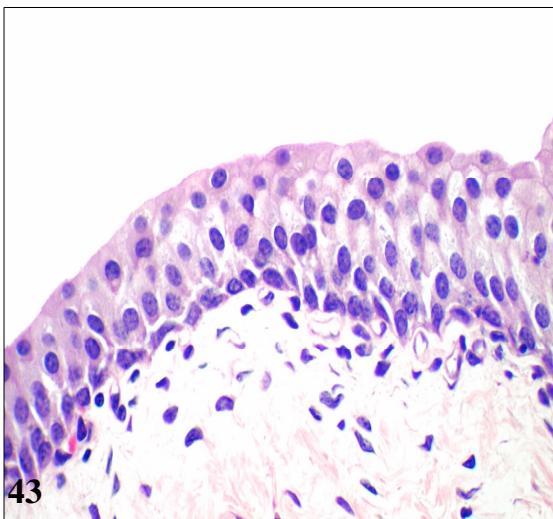
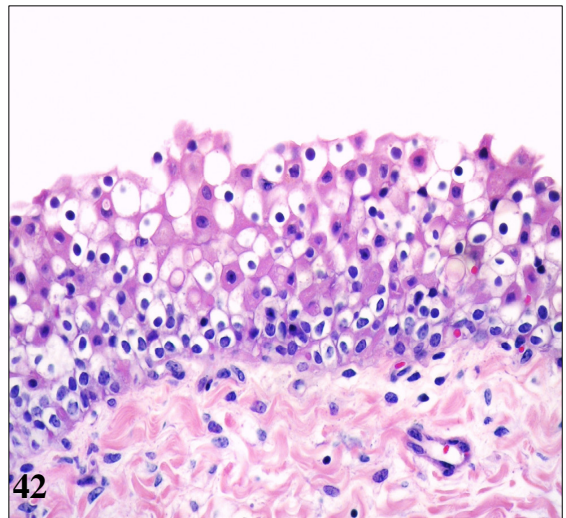
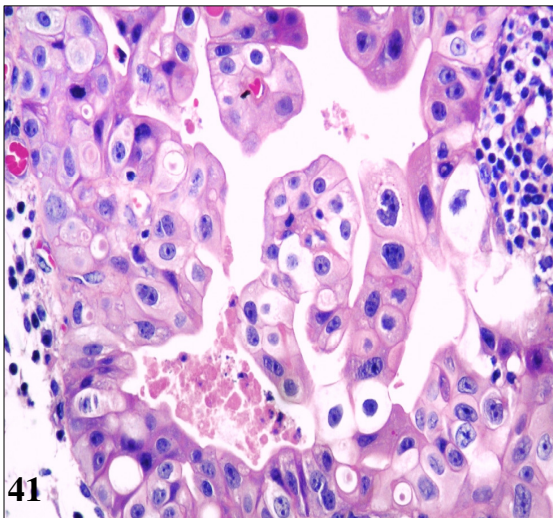
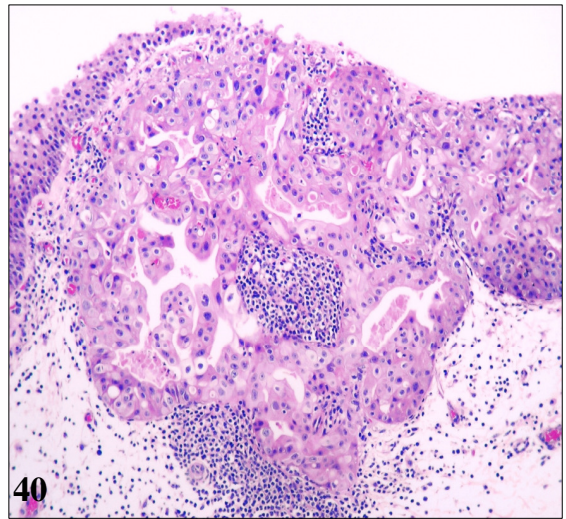
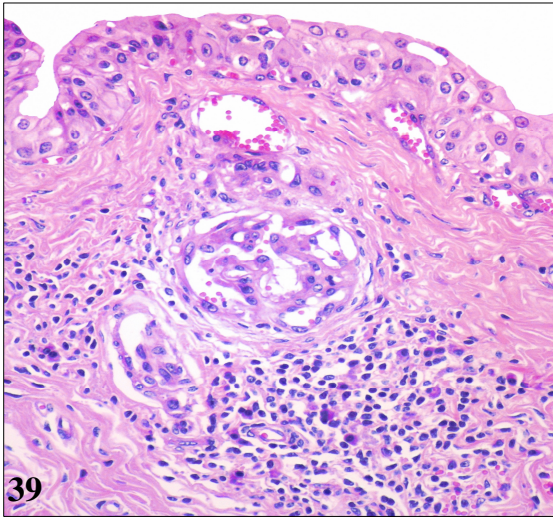


Figura 45 - Ninhos de Brunn; bexiga; Bovino 62; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Proliferação de células epiteliais formando ninhos na lâmina própria. Hematoxilina-eosina (Obj. 20X).

Figura 46 - Ninhos de Brunn; bexiga; Bovino 62; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Magnificação da Figura 45. As células epiteliais são muito semelhantes às células do urotélio normal. Hematoxilina-eosina (Obj. 40X).

Figura 47 - Ninhos de Brunn; bexiga; Bovino 40; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Formação de ninhos de Brunn na lâmina própria. Há edema acentuado e infiltrado inflamatório linfoplasmocítico moderado. Hematoxilina-eosina (Obj. 20X).

Figura 48 - Hiperplasia; bexiga; Bovino 62; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Observa-se um maior número de camadas de células no epitélio de transição (entre 15-20 camadas). Hematoxilina-eosina (Obj. 20X).

Figura 49 - Cistite cística; bexiga; Bovino 73; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Proliferação de células epiteliais formando cistos, contendo material amorfo eosinofílico intraluminal. Observam-se ainda ninhos de Brunn na lâmina própria (setas). Hematoxilina-eosina (Obj. 10X).

Figura 50 - Cistite cística; bexiga; Bovino 40; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). A parede do cisto é formada por duas a três camadas de células epiteliais achatadas e contém material eosinofílico amorfo intraluminal. Hematoxilina-eosina (Obj. 40X).

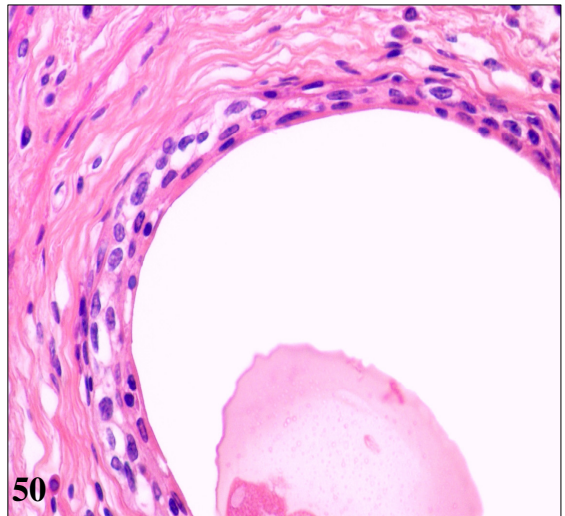
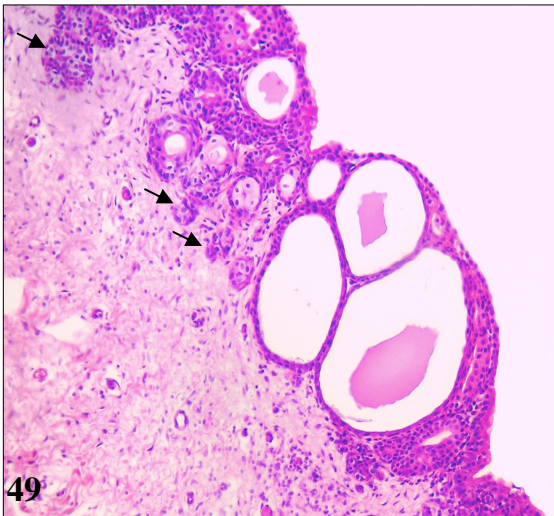
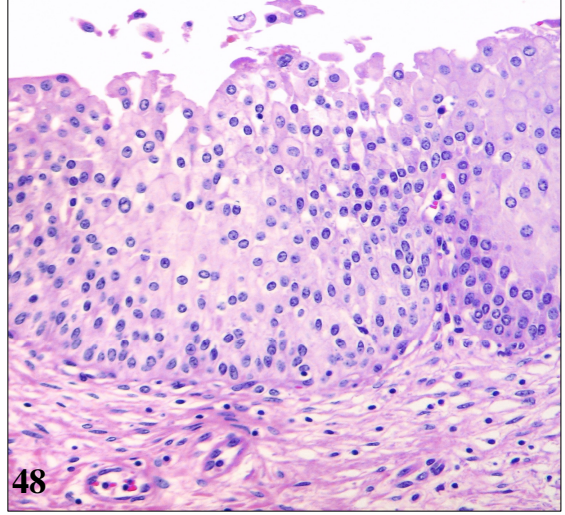
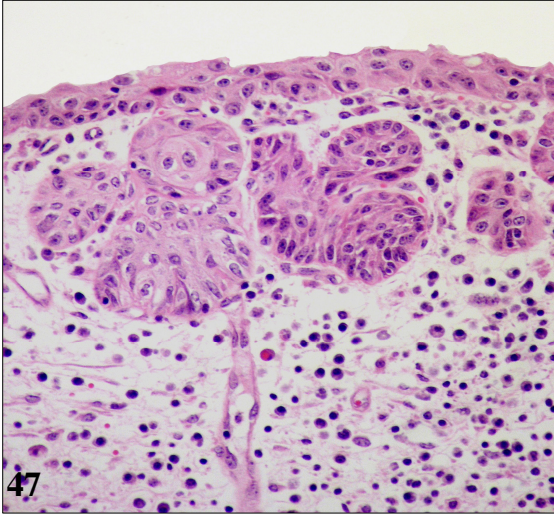
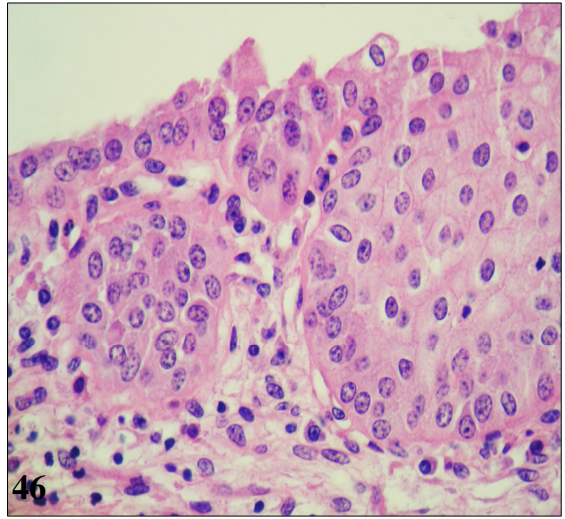
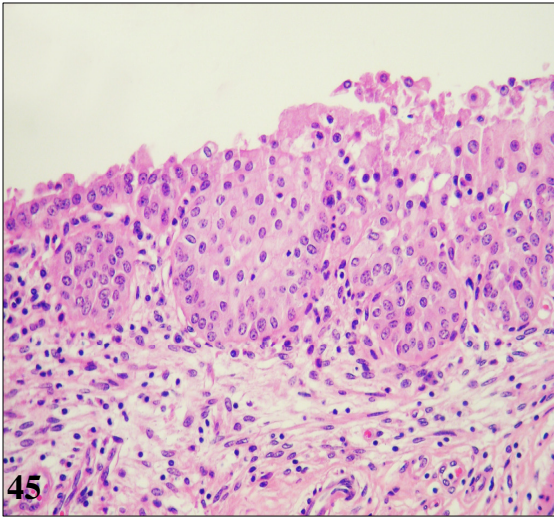


Figura 51 - Cistite cística; bexiga; Bovino 40; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Os cistos contêm material fortemente PAS-positivo intraluminal. Técnica do PAS (Obj. 20X).

Figura 52 - Dilatação de vasos linfáticos; bexiga; Bovino 74; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Observa-se acentuada dilatação de um vaso linfático na lâmina própria. Hematoxilina-eosina (Obj. 10X).

Figura 53 - Tumefação de células endoteliais; bexiga; Bovino 22; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). As células endoteliais de vasos da lâmina própria estão marcadamente tumefeitas. Hematoxilina-eosina (Obj. 40X).

Figura 54 - Hemorragia; bexiga; Bovino 76; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Há hemorragia acentuada na lâmina própria. Observa-se diapedese de eritrócitos pelo urotélio. Hematoxilina-eosina (Obj. 20X).

Figura 55 - Estroma mixóide; bexiga; Bovino 41; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Estroma mixóide azul alciano-positivo observado na lâmina própria da bexiga. Técnica do azul alciano. Aspecto submacroscópico.

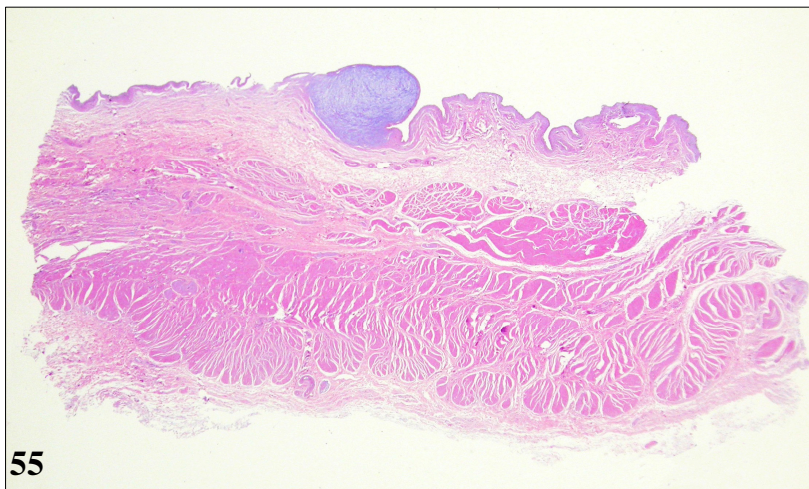
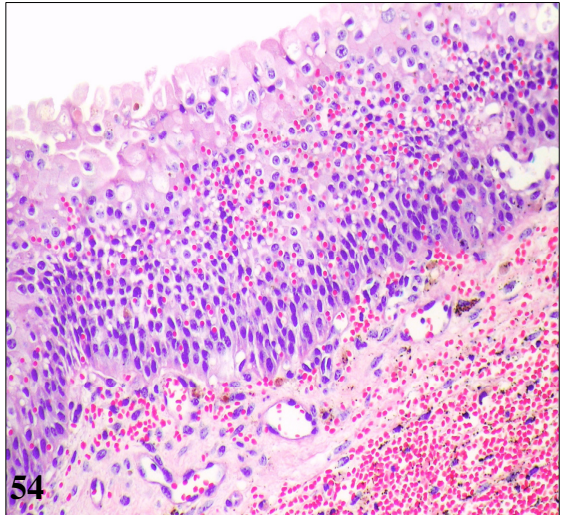
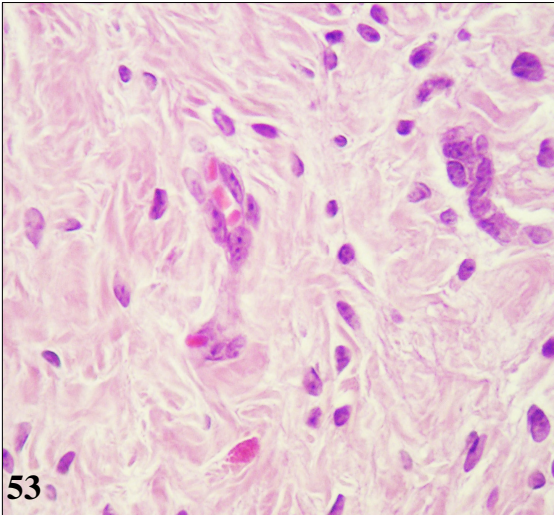
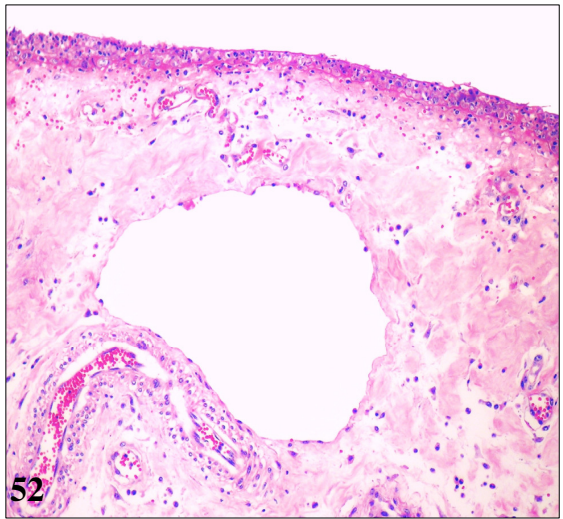
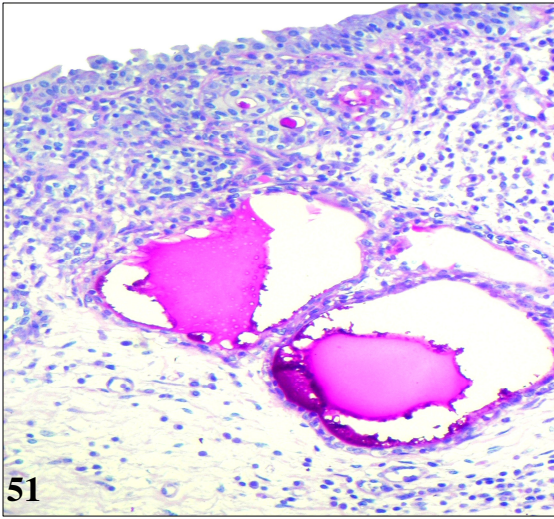


Figura 56 - Estroma mixóide; bexiga; Bovino 41; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Há proliferação de células fusiformes ou estreladas arrançadas frouxamente e envoltas por matriz eosinofílica, formando um nódulo bem delimitado na lâmina própria. Hematoxilina-eosina (Obj. 4X).

Figura 57 - Estroma mixóide; bexiga; Bovino 41; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). A matriz que envolve as células é fortemente azul alciano-positivo. Técnica do azul alciano (Obj. 4X).

Figura 58 - Infiltrado linfoistioplasmocítico; bexiga; Bovino 62; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Há acentuado infiltrado inflamatório, composto por linfócitos, plasmócitos e histiócitos na lâmina própria. Hematoxilina-eosina (Obj. 20X).

Figura 59 - Folículos linfóides; bexiga; Bovino 76; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Observam-se agregados de linfócitos, plasmócitos e histiócitos organizados, formando folículos linfóides na lâmina própria. Hematoxilina-eosina (Obj. 20X).

Figura 60 - Cistite fibrinossupurativa; bexiga; Bovino 74; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Há necrose do epitélio de transição, acúmulo de fibrina, infiltrado neutrofílico acentuado e agregados bacterianos basofílicos intralesionais. Hematoxilina-eosina (Obj. 10X).

Figura 61 - Hemangioma capilar; bexiga; Bovino 4; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Proliferação de células endoteliais neoplásicas bem diferenciadas que formam espaços vasculares irregulares, às vezes contendo eritrócitos, separados por um fino estroma conjuntivo. Hematoxilina-eosina (Obj. 4X).

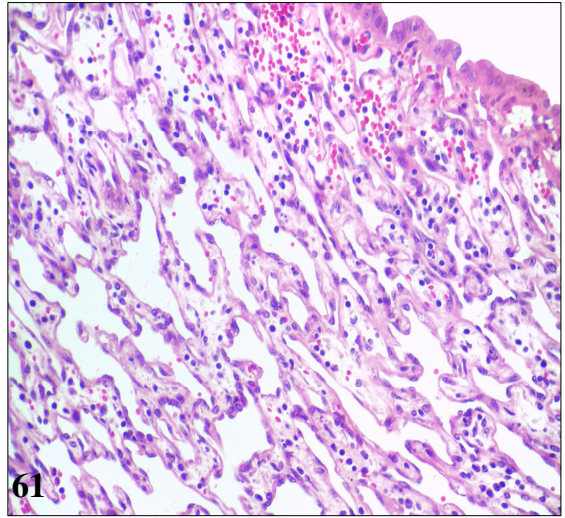
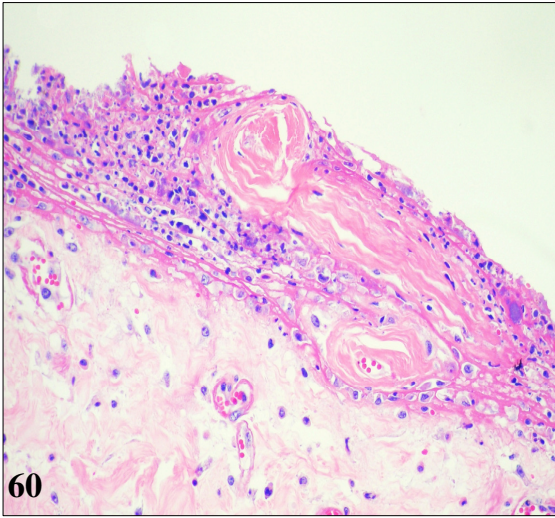
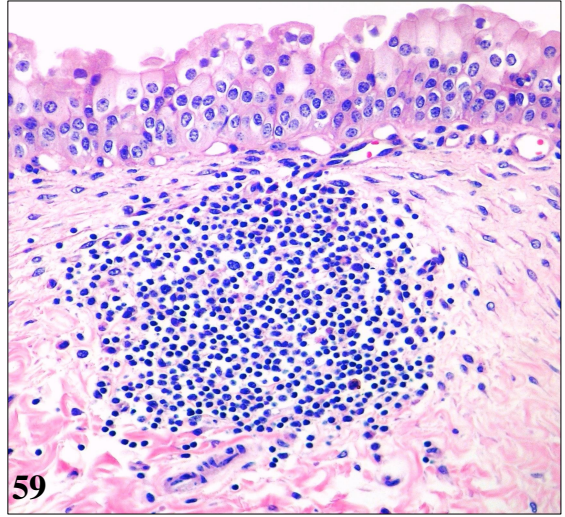
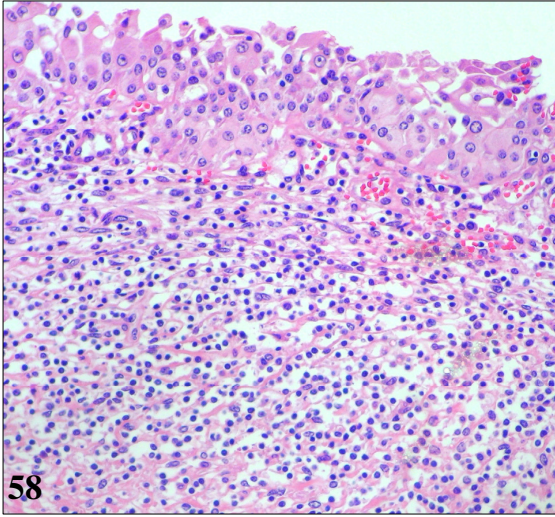
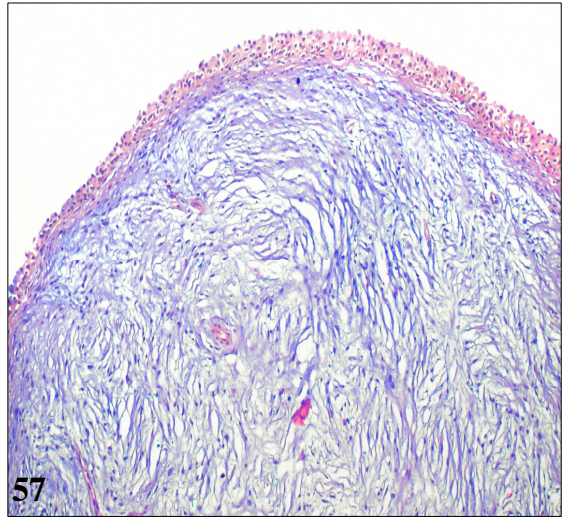
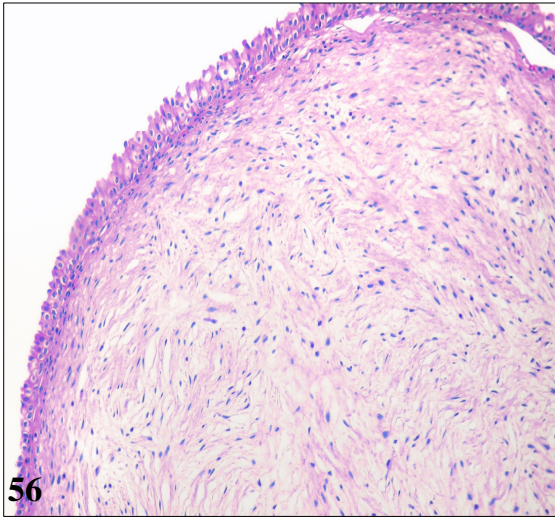


Figura 62 - Hemangiossarcoma; bexiga; Bovino 64; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Há proliferação de células endoteliais formando projeções para o interior dos espaços vasculares neoplásicos. As células neoplásicas têm núcleos grandes redondos ou ovais com cromatina periférica e um ou dois nucléolos evidentes e citoplasma eosinofílico com limites citoplasmáticos indistintos. Hematoxilina-eosina (Obj. 40X).

Figura 63 - Carcinoma de células escamosas; bexiga; Bovino 5; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Proliferação de ceratinócitos neoplásicos formando ilhas com ceratinização lamelar concêntrica central (pérolas de ceratina). Hematoxilina-eosina (Obj. 20X).

Figura 64 - Carcinoma de células de transição tipo não-papilífero e infiltrativo; bexiga; Bovino 78; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Proliferação de células neoplásicas formando ninhos, fitas, cordões e pequenos agregados que invadem a submucosa. Há moderada reação desmoplásica entre as células neoplásicas. Hematoxilina-eosina (Obj. 20X).

Figura 65 - Carcinoma de células de transição tipo não-papilífero e infiltrativo; bexiga; Bovino 78; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Observam-se células neoplásicas no interior de um vaso linfático da submucosa. Hematoxilina-eosina (Obj. 20X).

Figura 66 - Metástase de carcinoma de células de transição tipo não-papilífero e infiltrativo; linfonodo renal; Bovino 78; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Há células epiteliais neoplásicas nos seios trabeculares do linfonodo. As células neoplásicas são acentuadamente pleomórficas e observam-se mitoses. Hematoxilina-eosina (Obj. 40X)

Figura 67 - Hemangiossarcoma; bexiga; Bovino 4; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Proliferação de células endoteliais neoplásicas na lâmina própria formando espaços vasculares contendo poucos eritrócitos e áreas sólidas. Há ainda vacuolização do epitélio de transição. Hematoxilina-eosina (Obj. 10X).

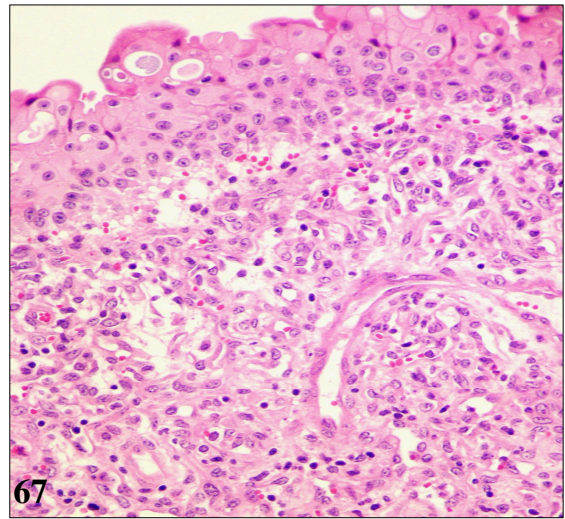
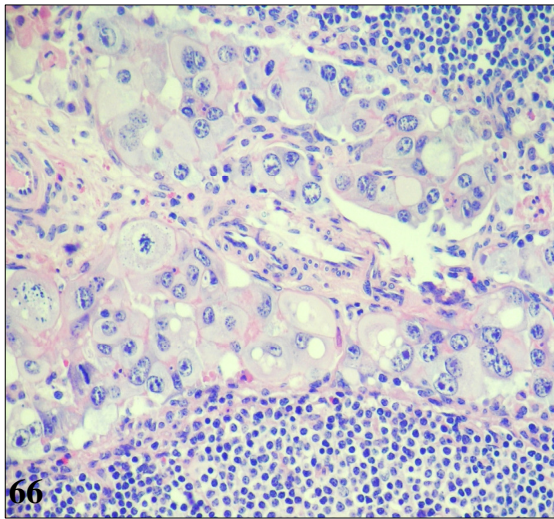
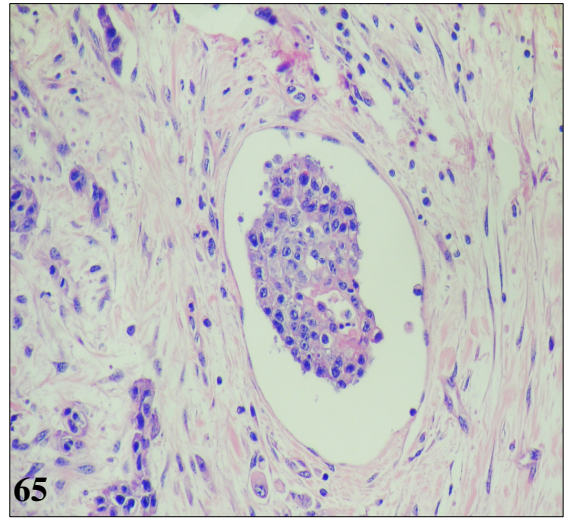
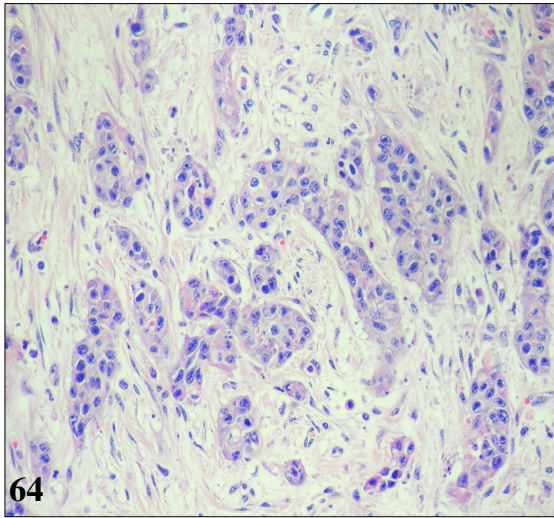
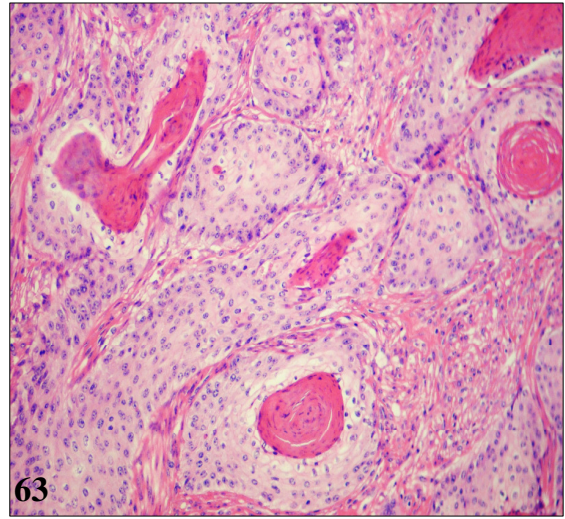
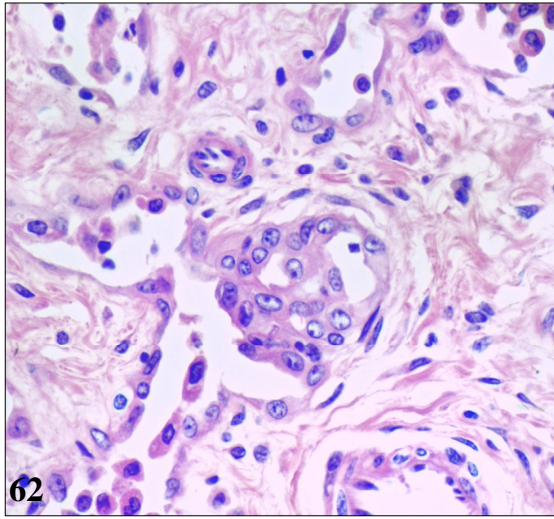


Figura 68 - Hemangiossarcoma pouco diferenciado; bexiga; Bovino 63; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Proliferação de células neoplásicas altamente pleomórficas. Os núcleos têm tamanhos e formatos variados com cromatina frouxa e nucléolos pouco evidentes. O citoplasma é eosinofílico e escasso, com limites citoplasmáticos indistintos. Observa-se uma mitose (seta). Hematoxilina-eosina (Obj. 40X).

Figura 69 - Metástase de hemangiossarcoma pouco diferenciado; linfonodo da cavidade pélvica; Bovino 63; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Proliferação de células neoplásicas nos seios subcapsulares do linfonodo. Hematoxilina-eosina (Obj. 20X).

Figura 70 - Vacúolos intraepiteliais; bexiga; Bovino 4; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Há vacúolos no epitélio de transição. Hematoxilina-eosina (Obj. 40X).

Figura 71 - Cistite polipóide; bexiga; Bovino 68; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Observam-se projeções recobertas por epitélio de transição, com edema acentuado na lâmina própria. Hematoxilina-eosina. Aspecto submacroscópico.

Figura 72 - Cistite glandular; bexiga; Bovino 78; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Proliferação de células epiteliais formando estruturas glandulares na lâmina própria. Hematoxilina-eosina (Obj. 10X).

Figura 73 - Cistite glandular; bexiga; Bovino 78; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Magnificação da Figura 72. As células epiteliais contêm no citoplasma vacúolos repletos de um conteúdo fracamente basofílico. Hematoxilina-eosina (Obj. 40X).

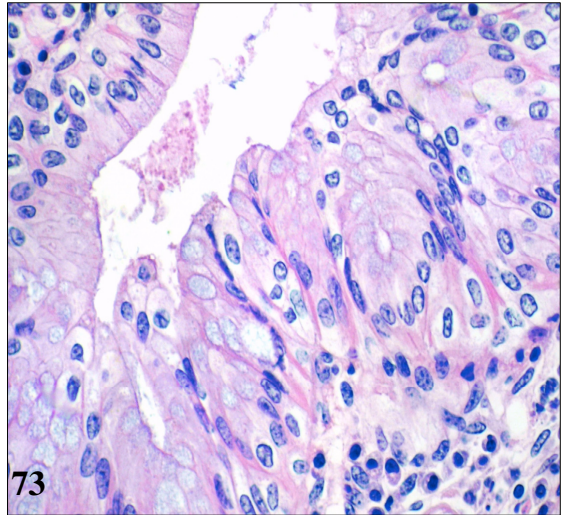
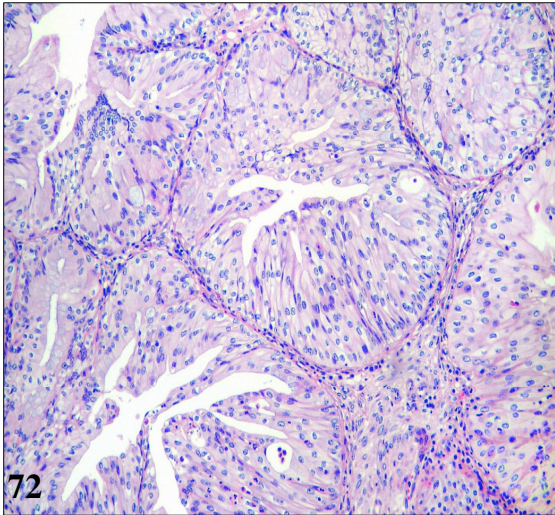
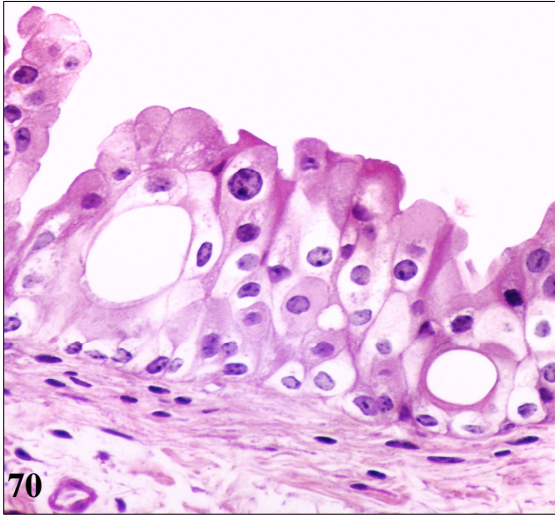
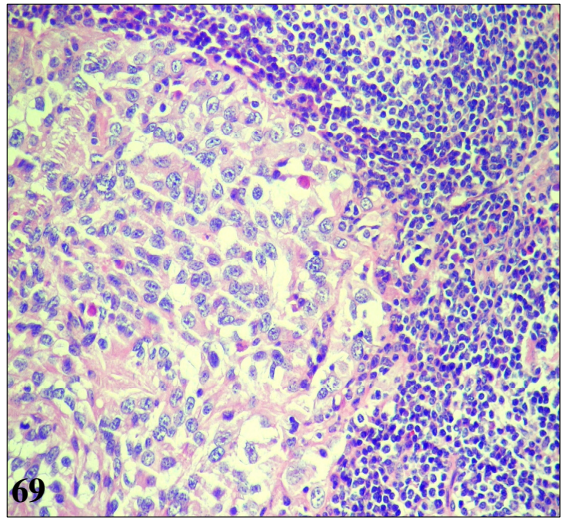
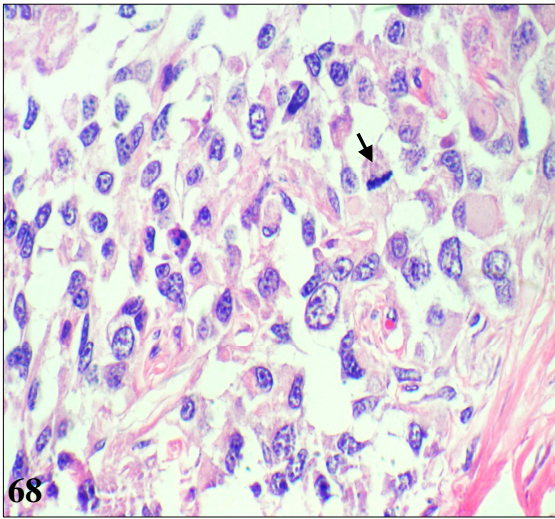


Figura 74 - Cistite glandular; bexiga; Bovino 78; forma clínica de hematuria enzoótica bovina (HEB). O material fracamente basofílico, observado no citoplasma das células epiteliais da Figura 73, apresenta-se fortemente azul alciano-positivo. Técnica do azul alciano (Obj. 10X).

Figura 75 - Cistite glandular; bexiga; Bovino 78; forma clínica de hematuria enzoótica bovina (HEB). O material observado nos vacúolos das células epiteliais proliferadas é fortemente PAS-positivo. Técnica do PAS (Obj. 40X).

Figura 76 - Metaplasia escamosa; bexiga; Bovino 78; forma clínica de hematuria enzoótica bovina (HEB). Observa-se a proliferação de células do urotélio, as quais sofrem diferenciação escamosa à medida que se aproximam da luz vesical. Hematoxilina-eosina (Obj. 20X).

Figura 77 - Pielonefrite; rim; Bovino 78; forma clínica de hematuria enzoótica bovina (HEB). Há acentuado infiltrado neutrofílico na luz tubular e no interstício renal, necrose tubular multifocal, espessamento da cápsula de Bowman e fibrose moderada. Hematoxilina-eosina (Obj. 10X).

Figura 78 - Pielonefrite; rim; Bovino 78; forma clínica de hematuria enzoótica bovina (HEB). Há infiltrado neutrofílico acentuado na luz tubular e fibrose intersticial. Hematoxilina-eosina (Obj. 20X).

Figura 79 - Papiloma; bexiga; Bovino 30; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Imuno-histoquímica, anticorpo anti-pancitoceratina bovina. Há forte imunomarcagem das células epiteliais proliferadas. Método da estreptavidina-biotina-peroxidase (Obj. 40X).

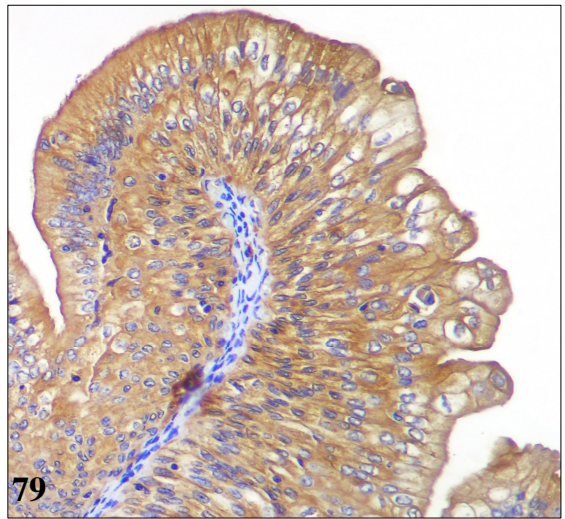
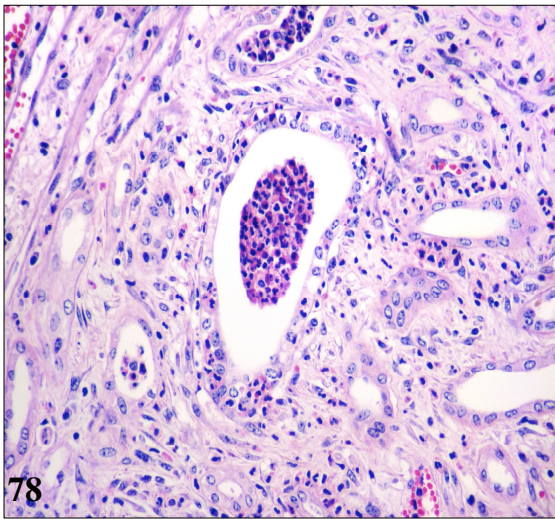
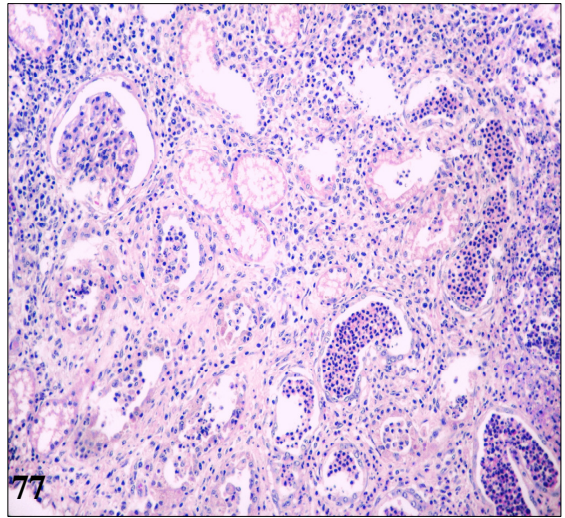
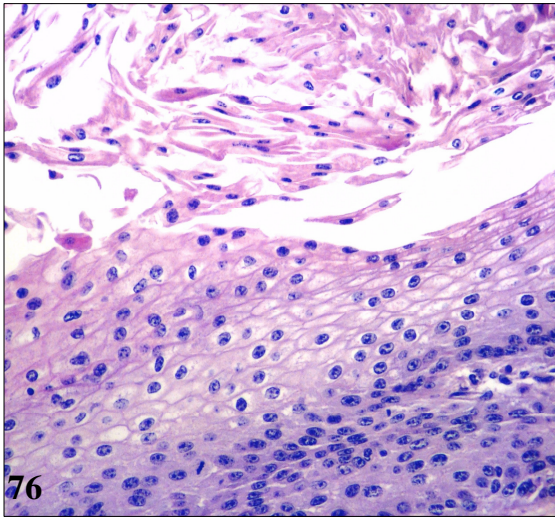
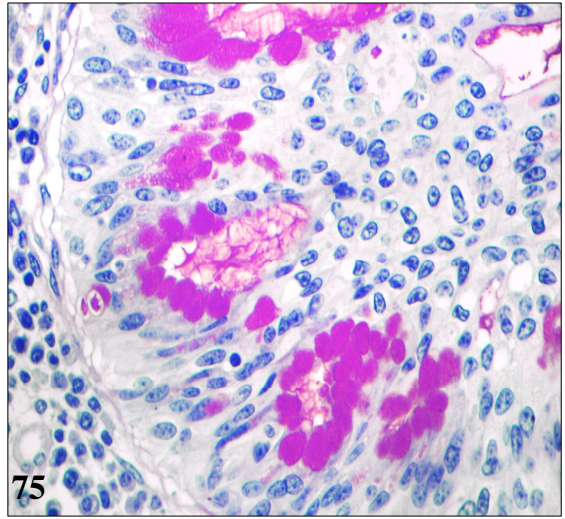
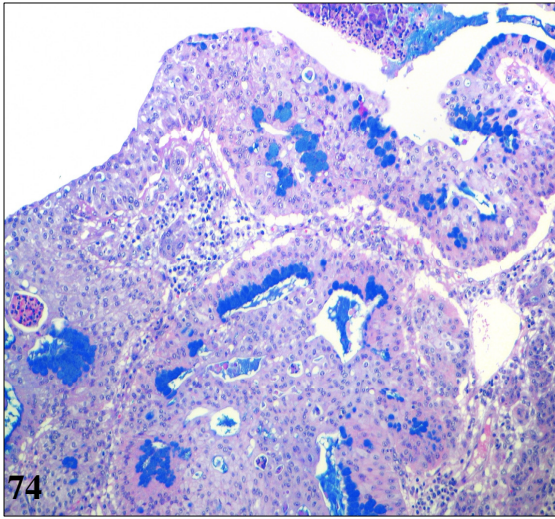


Figura 80 - Carcinoma de células escamosas; bexiga; Bovino 5; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Imuno-histoquímica, anticorpo anti-pancitoceratina bovina. Observa-se forte imunomarcção das células neoplásicas. Método da estreptavidina-biotina-peroxidase (Obj. 20X).

Figura 81 - Carcinoma de células de transição tipo não-papilífero e infiltrativo; bexiga; Bovino 40; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Imuno-histoquímica, anticorpo anti-pancitoceratina bovina. Moderada imunomarcção das células epiteliais neoplásicas na lâmina própria. Método da estreptavidina-biotina-peroxidase (Obj. 20X).

Figura 82 - Carcinoma de células de transição tipo não-papilífero e infiltrativo; bexiga; Bovino 78; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Imuno-histoquímica, anticorpo anti-pancitoceratina bovina. Observam-se ninhos, fitas, pequenos agregados e células individuais fortemente imunomarcadas na submucosa. Método da estreptavidina-biotina-peroxidase (Obj. 20X).

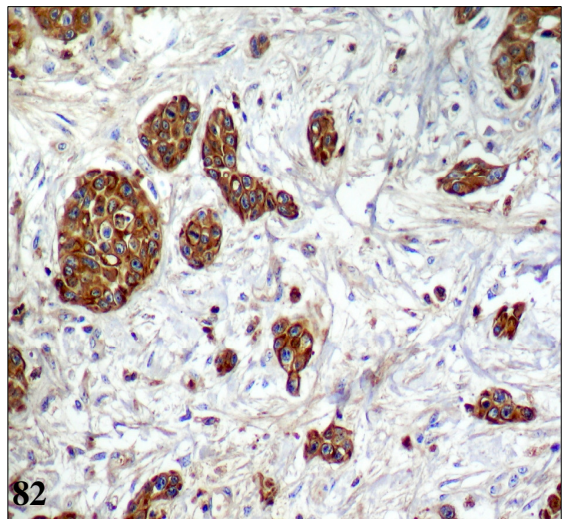
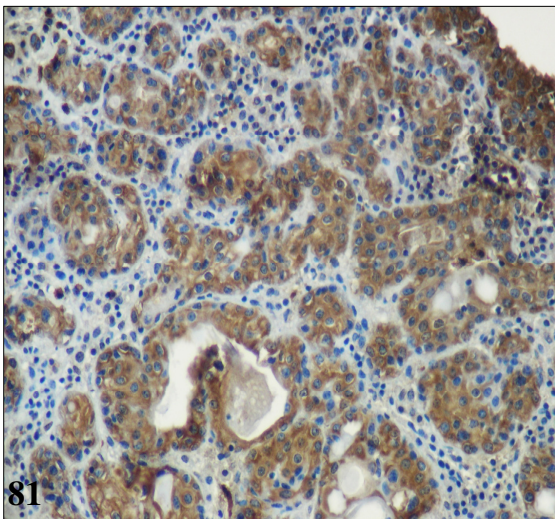
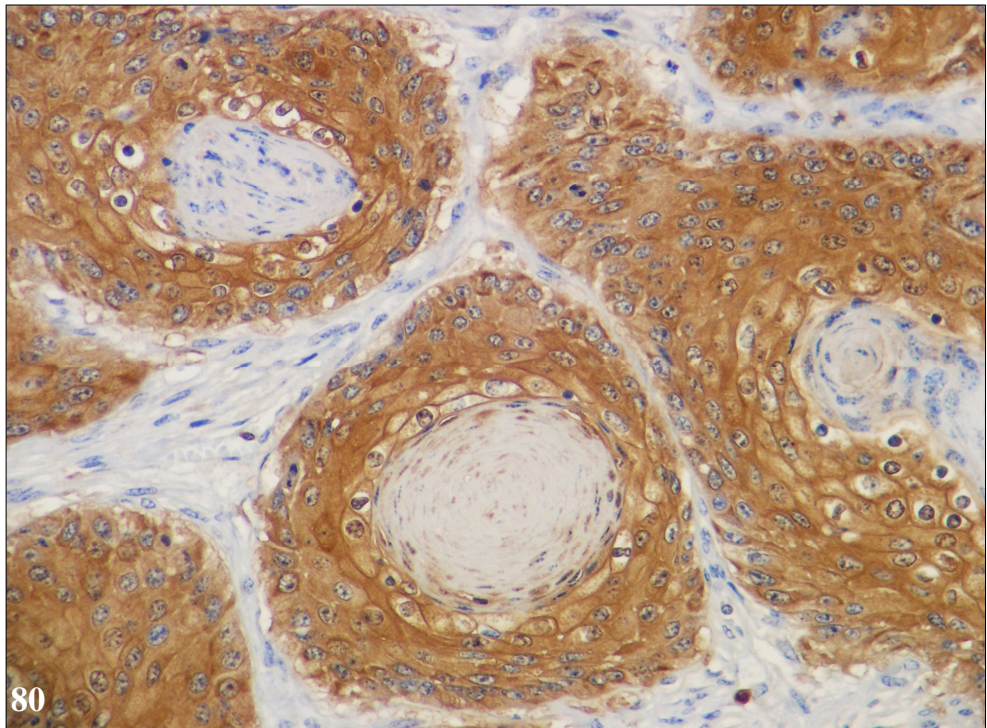


Figura 83 - Ninhos de Brunn; bexiga; Bovino 40; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Imuno-histoquímica, anticorpo anti-pancitoceratina bovina. Observa-se imunomarcção das células epiteliais dos ninhos de Brunn e do epitélio de revestimento. Método da estreptavidina-biotina-peroxidase (Obj.20X).

Figura 84 - Ninhos de Brunn; bexiga; Bovino 40; forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS). Imuno-histoquímica, anticorpo anti-pancitoceratina bovina. Magnificação da Figura 83. Método da estreptavidina-biotina-peroxidase (Obj. 40X).

Figura 85 - Metaplasia escamosa; bexiga; Bovino 78; forma clínica de hematuria enzoótica bovina (HEB). Imuno-histoquímica, anticorpo anti-pancitoceratina bovina. Observa-se forte imunomarcção das células do urotélio. Método estreptavidina-biotina-peroxidase (Obj. 20X).

Figura 86 - Cistite glandular; bexiga; Bovino 78; forma clínica de hematuria enzoótica bovina (HEB). Imuno-histoquímica, anticorpo anti-pancitoceratina bovina. Há forte imunomarcção das células epiteliais, com conteúdo intracitoplasmático fortemente azul alciano-positivo. Método da estreptavidina-biotina-peroxidase, contracorado com azul alciano e hematoxilina de Harris (Obj. 10X).

Figura 87 - Cistite glandular e carcinoma de células de transição (CCT) tipo não-papilífero e infiltrativo; bexiga; Bovino 78; forma clínica de hematuria enzoótica bovina (HEB). Imuno-histoquímica, anticorpo anti-pancitoceratina bovina. Há proliferação de células epiteliais bem diferenciadas formando estruturas semelhantes a glândulas, contendo material azul alciano-positivo intracitoplasmático (cistite glandular). Subjacente, observa-se a proliferação de células epiteliais neoplásicas, formando ninhos que invadem a lâmina própria (CCT). Método da estreptavidina-biotina-peroxidase, contracorado com azul alciano e hematoxilina de Harris (Obj. 20X).

Figura 88 - cistite glandular; bexiga; Bovino 78; forma clínica de hematuria enzoótica bovina (HEB). Imuno-histoquímica, anticorpo anti-pancitoceratina bovina. Magnificação da Figura 87. Método da estreptavidina-biotina-peroxidase, contracorado com azul alciano e hematoxilina de Harris (Obj. 40X).

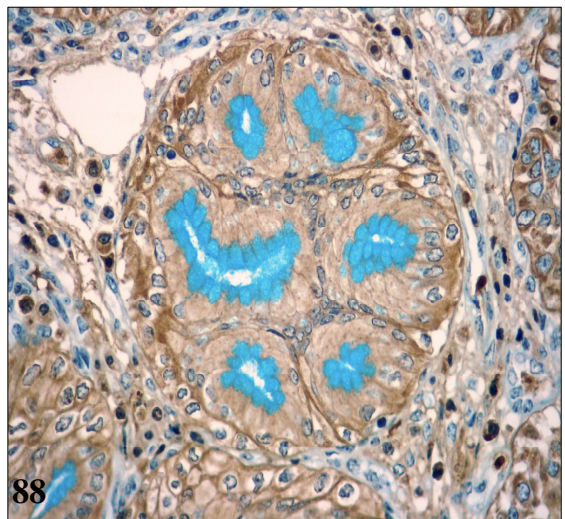
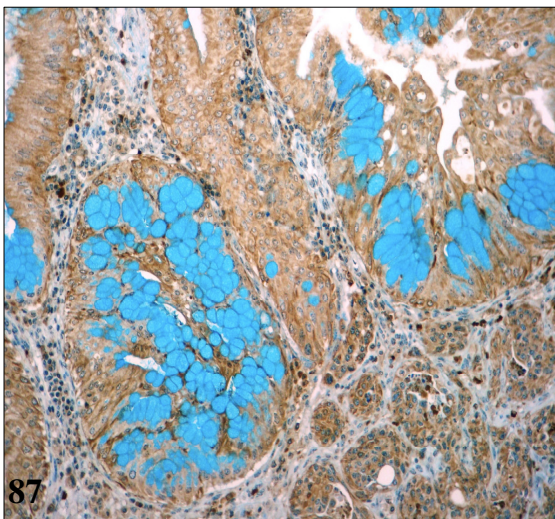
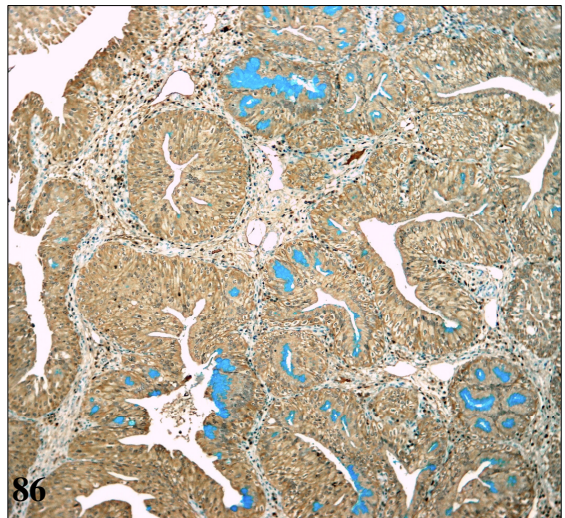
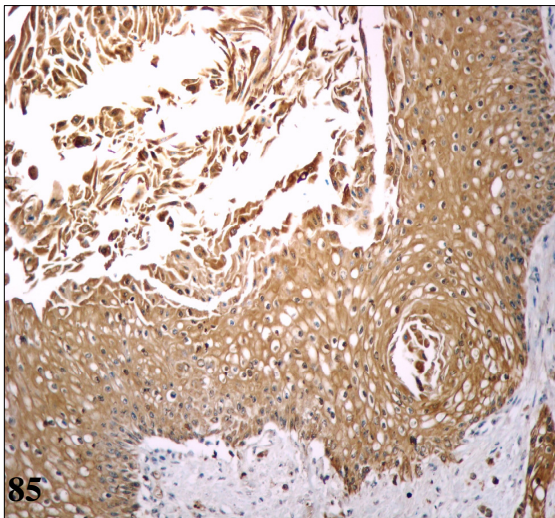
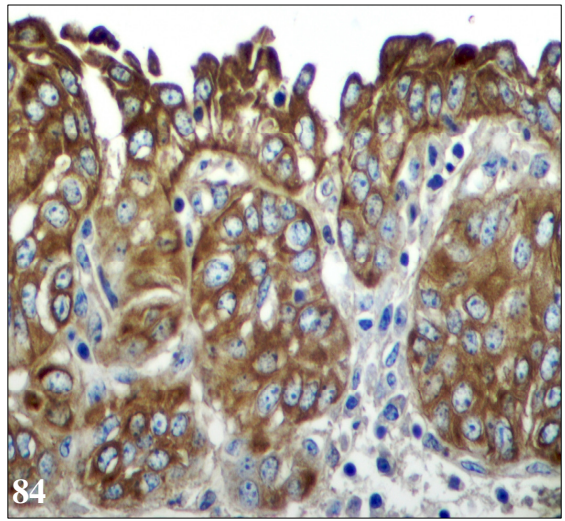
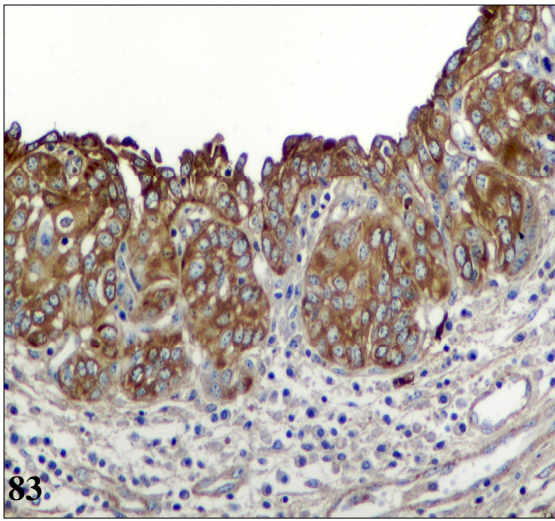
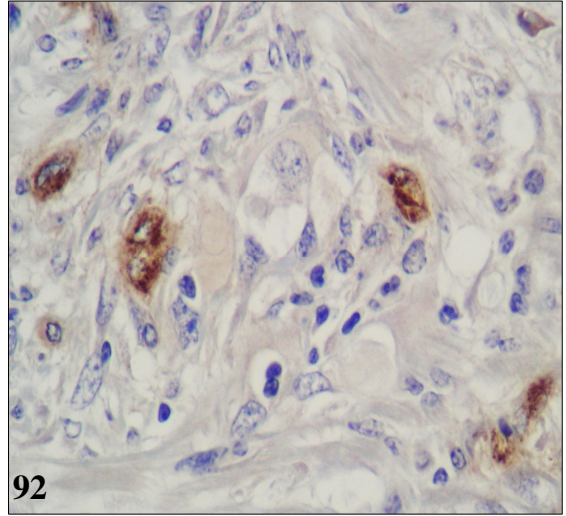
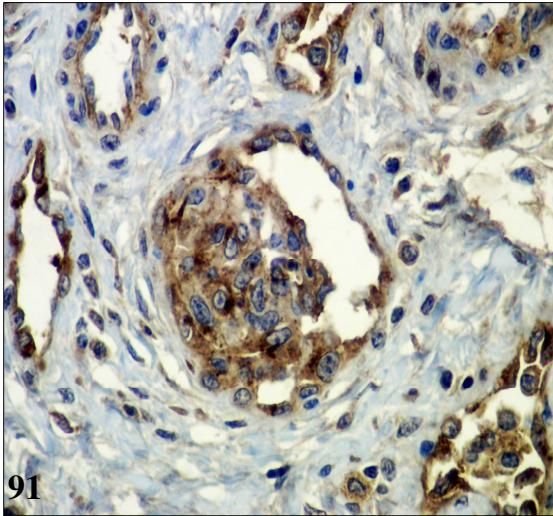
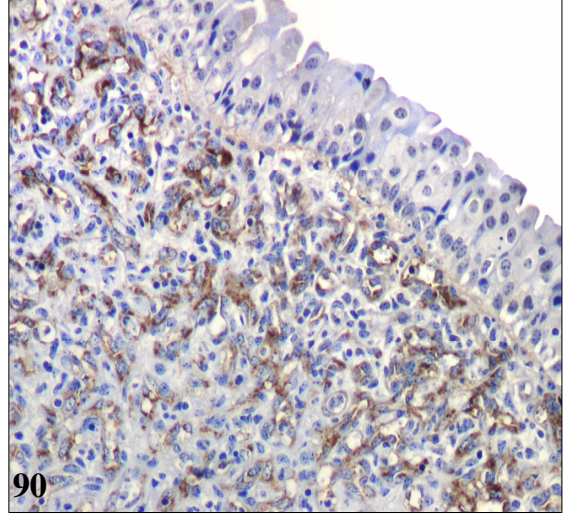
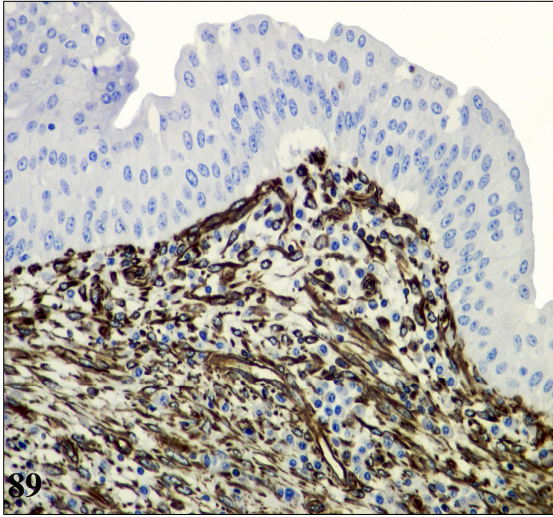


Figura 89 - Hemangiossarcoma; bexiga; Bovino 68; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Imuno-histoquímica, anticorpo anti-vimentina. Observa-se forte imunomarcção das células neoplásicas. Método da estreptavidina-biotina-peroxidase (Obj. 20X).

Figura 90 - Hemangiossarcoma; bexiga; Bovino 4; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Imuno-histoquímica, anticorpo anti-fator de von Willebrand. Há imunomarcção de células endoteliais neoplásicas. Método da estreptavidina-biotina-peroxidase (Obj. 20X).

Figura 91 - Hemangiossarcoma; bexiga; Bovino 64; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Imuno-histoquímica, anticorpo anti-fator de von Willebrand. Há forte imunomarcção das células endoteliais neoplásicas. Método da estreptavidina-biotina-peroxidase (Obj. 40X).

Figura 92 - Hemangiossarcoma pouco diferenciado; bexiga; Bovino 63; forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB). Imuno-histoquímica, anticorpo anti-fator de von Willebrand. Observa-se imunomarcção de poucas células neoplásicas. Método da estreptavidina-biotina-peroxidase (Obj. 40X).



4.2 Discussão

Quanto ao perfil das propriedades onde as formas crônicas de intoxicação por *Pteridium aquilinum* tem sido observadas vários aspectos foram considerados.

A grande maioria das propriedades que tiveram casos de intoxicação crônica por samambaia, tanto hematúria enzoótica bovina (HEB) quanto carcinomas de células escamosas no trato alimentar superior (CCEs no TAS), tinham a finalidade de reprodução, seja ela relacionada ao ciclo completo de criação (cria/recria/engorda) ou apenas à cria e/ou recria dos bezerros. Propriedades que criam bovinos com essa finalidade mantêm as fêmeas por maior tempo nos pastos, aumentando as chances de ingestão prolongada de pequenas quantidades da planta. O tempo em que os animais permanecem ingerindo a planta e a quantidade consumida estão diretamente ligados à ocorrência das formas crônicas da intoxicação (DÖBEREINER et al., 1967), que é considerada dose-dependente (TOKARNIA et al., 2000).

Aproximadamente metade das propriedades analisadas, tanto com HEB quanto com CCEs no TAS, tinham a pecuária como principal atividade econômica. As outras associavam a pecuária a outro tipo de atividade, principalmente com agricultura. A HEB tem sido descrita tanto em bovinos criados extensivamente como naqueles confinados, porém sempre limitada a determinadas áreas do mundo. Uma característica comum é que a doença ocorre em campos que não têm sido utilizados por longos períodos para a agricultura, afetando geralmente bovinos criados em campo nativo não-cultivado ou áreas de florestas que foram devastadas, sejam elas planas ou montanhosas. Em campos que começam a ser utilizados também para a agricultura, dependendo da intensidade dessa utilização, em dez anos ou mais a doença diminui ou desaparece completamente (ROSENBERGER, 1971).

As propriedades estudadas se localizavam principalmente entre poucos metros de altitude até 400 metros acima do nível do mar, apenas três propriedades com CCEs no TAS e uma com HEB estavam no intervalo entre 400-800 metros. A intoxicação crônica por samambaia tem sido relatada em várias altitudes (CAMPOS NETO et al., 1975). A concentração de ptaquilosídeo em *P. aquilinum* subespécie *caudatum* variedade *arachnoideum* varia de acordo com a altitude. Plantas que estão à 1.800 metros acima do nível do mar têm maior concentração desse princípio tóxico quando comparado com plantas da mesma variedade localizadas entre 1.000 e 1.400 metros de altitude (VILLALOBOS-SALAZAR, 1999). Um trabalho realizado na ilha de São Miguel, em Açores, Portugal, demonstrou que a altitude também interferiu na infestação dos pastos pela planta. Terras

localizadas em baixas altitudes (abaixo de 500 metros) têm aproximadamente 3,7 vezes mais *P. aquilinum* que em terras localizadas em altitudes maiores. Este fato pode ocorrer devido ao efeito combinado de temperatura mais baixa no inverno, maior umidade e maior dificuldade de drenagem nas terras mais elevadas, o que não favorece o crescimento da samambaia, reduzindo assim a invasão dos pastos pela planta (PINTO et al., 1999).

Todas as propriedades estudadas tinham, na área de pastoreio, até cerca de 30% de infestação pela planta, presumindo-se que os bovinos consumiram pequena quantidade de samambaia durante meses ou anos, estando de acordo com o descrito na literatura para as formas crônicas da intoxicação (TOKARNIA et al., 2000).

Apesar das pequenas diferenças observadas entre as propriedades com casos de CCEs no TAS ou HEB, não foram encontradas características que expliquem a ocorrência de uma ou outra forma crônica de intoxicação por samambaia, dentro dos parâmetros analisados.

Os bovinos afetados pela forma crônica de CCEs no TAS se enquadraram na faixa etária de idosos (32/60) e adultos (28/60) e os afetados pela HEB, na grande maioria, eram adultos (15/18), observando-se apenas três idosos. Nenhum bovino, das duas formas crônicas estudadas, estava na faixa etária considerada jovem (até dois anos de idade). Esses achados estão de acordo com o descrito na literatura, sendo que os CCEs no TAS são observados principalmente em bovinos mais velhos, de seis anos ou mais, enquanto a HEB afeta principalmente bovinos com idade superior a 2 anos (TOKARNIA et al., 2000).

A maioria dos bovinos afetados com qualquer das formas clínicas analisadas eram vacas. A intoxicação crônica por samambaia afeta principalmente vacas devido à maior permanência dessa categoria animal nas propriedades (CAMPOS NETO et al., 1975; SOUTO, 2005).

Não foi observada predisposição racial, sendo que a maioria dos bovinos afetados eram de raça mista. Todas as raças de bovinos podem ser acometidas pela intoxicação crônica por samambaia (PAMUKCU et al., 1976).

Os sinais clínicos observados nos bovinos com CCEs no TAS estão de acordo com os descritos na literatura (DÖBEREINER et al., 1967; TOKARNIA et al., 1969; TOKARNIA et al., 2000) e já foram discutidos em outros estudos, os quais utilizaram bovinos da mesma região (SOUTO, 2005; MASUDA, 2007).

Em relação à HEB, a hematúria foi o sinal clínico observado em todos os casos e foi o parâmetro utilizado para a inclusão dos nove casos clínicos de HEB do presente estudo. Este achado clínico é considerado o sinal cardinal dessa doença (PAMUKCU et al., 1976), e inicia com micro-hematúria, situação em que os eritrócitos na urina são observados apenas

microscopicamente (ROSENBERGER, 1971). A micro-hematúria vista na HEB pode estar associada a petéquias, equimoses e sufusões no urotélio dos cálices renais, pelve renal, ureter e bexiga, ou ocorrer antes mesmo de surgirem lesões macroscopicamente visíveis (MAXIE; NEWMANN, 2007). Semanas ou meses após, já se pode observar macro-hematúria, situação em que a urina fica tingida de vermelho e, após a centrifugação, ocorre a formação de um sedimento de eritrócitos (ROSENBERGER, 1971). A hematúria pode ser intermitente ou contínua (GAVA, 1993), durando poucas semanas a meses (PAMUKCU et al., 1976). Neste estudo, em apenas três casos foi possível obter a informação da duração da hematúria (40 e 180 dias) e em um dos casos clínicos estudados, a hematúria era intermitente.

O segundo sinal clínico mais observado em bovinos com HEB foi o emagrecimento progressivo, também descrito por outros autores, que dizem que à medida que a doença avança, ocorre a morte dos animais por caquexia (GAVA, 1993; TOKARNIA et al., 2000). Os outros sinais clínicos também foram relatados, por outros autores, como de ocorrência menos freqüente (TOKARNIA, et al., 1969; HOPKINS, 1986; SCHOTT et al., 2002). Em um dos bovinos, através da palpação retal, detectou-se uma massa na cavidade pélvica, achado também descrito na literatura (RADOSTITS et al., 2002).

Apesar da marcada sobreposição das lesões vesicais das duas formas crônicas da intoxicação, que será discutida mais adiante, clinicamente apenas o bovino 40 apresentou sinais clínicos das duas formas, detectados clinicamente. Este caso foi incluído, em todos os parâmetros avaliados, como um caso de CCEs no TAS, pois a lesão mais grave observada nesse bovino se localizava no TAS, indo ao encontro do que já foi descrito (DÖBEREINER et al., 1967; TOKARNIA et al., 1969).

Através dos hemogramas, pode-se observar que 33,33% dos bovinos com CCEs no TAS apresentaram anemia arregenerativa leve. Apenas um trabalho experimental, dentre os consultados, relata as alterações hematológicas relacionadas a essa forma de intoxicação crônica por *P. aquilinum*, sendo que as alterações são descritas apenas no leucograma (CAMPO et al., 1994). Os resultados obtidos no eritrograma destes bovinos serão discutidos posteriormente. No presente estudo, 20% dos bovinos apresentaram alterações no leucograma, as quais foram desvio à esquerda regenerativo (5/30) e degenerativo (1/30), linfopenia (1/30), eosinofilia (1/30) e monocitose (1/30). O desvio à esquerda, aqui observado, não foi descrito na literatura. Linfopenia é um achado hematológico importante em bovinos cronicamente e experimentalmente intoxicados (CAMPO et al., 1994), porém foi observado em apenas um bovino deste estudo. Eosinofilia e monocitose também foram descritos na literatura (DAWRA et al., 1999; FALBO et al., 2005), porém em bovinos com HEB. É importante salientar que

neste estudo os hemogramas foram realizados com o objetivo de determinar o perfil hematológico da fase terminal da intoxicação, com a doença clinicamente bem estabelecida, e talvez isso explique as diferenças de alguns resultados aqui obtidos dos descritos na literatura, nos quais a doença foi reproduzida experimentalmente e os animais foram acompanhados periodicamente por longos períodos (CAMPO et al., 1994). Todos os bovinos deste estudo que apresentaram desvio à esquerda tinham CCEs ulcerados no TAS e/ou abscessos adjacentes aos CCEs. Em 50% dos casos em que ocorreu anemia, observou-se morfológicamente hemorragia na lâmina própria e/ou hemangiomas, o que talvez tenha permitido a perda de sangue pela urina.

Em relação aos bovinos com HEB, 66,67% apresentaram anemia arregenerativa. Os demais (33,33%) não apresentaram alteração no eritrograma. As alterações no eritrograma observadas em bovinos com HEB incluem a diminuição dos valores do hematócrito (Ht), hemoglobina, número de eritrócitos e volume corpuscular médio (VCM) (SÁNCHEZ-VILLALOBOS et al., 2004). No presente estudo houve diminuição no número de eritrócitos e no valor do Ht, porém não houve alteração no VCM, caracterizando morfológicamente a anemia como normocítica e, conseqüentemente como arregenerativa. A anemia observada em bovinos com HEB tem sido relacionada à contínua perda de sangue pela urina (SINGH et al., 1973), no entanto, as anemias hemorrágicas se caracterizam por serem bastante regenerativas (FIGHERA, 2001), característica essa que não foi observada no presente estudo, nas duas formas crônicas da intoxicação. A presença de hematúria evidencia a perda de sangue, que com certeza estava ocorrendo nestes bovinos, porém outro fator interferiu, impedindo a regeneração do tecido eritróide, regeneração esta esperada nas anemias por perda de sangue. Existe um tipo de anemia, denominada anemia por doença crônica, associada a uma redução na proliferação eritróide e à utilização inadequada do ferro (COTRAN et al., 2000). Talvez este tipo de anemia possa explicar os resultados aqui obtidos. Outra hipótese para os achados aqui descritos é que o princípio ativo da planta estivesse agindo diretamente na medula óssea, já que na forma aguda da intoxicação ocorre rarefação do tecido hematopoético (TOKARNIA et al., 2000). Porém, alterações na hematopoese nas formas crônicas da intoxicação não foram descritas na literatura consultada.

A anemia por doença crônica ocorre associada a doenças crônicas infecciosas, inflamatórias, traumáticas e a neoplasmas (LEE et al., 1998) e caracteriza-se por ser arregenerativa e leve (MEUTEN, 2002; THRALL, 2006). Existem três teorias para explicar a patogênese dessa alteração, todas elas pela influência de citocinas liberadas em conseqüência da doença crônica subjacente (LEE et al., 1998). Acredita-se que há uma redução na

sobrevida dos eritrócitos (LEE et al., 1998), um defeito na reutilização do ferro devido a um bloqueio na transferência do ferro do reservatório de armazenamento para os precursores eritróides (COTRAN et al., 2000), ocorrendo anemia pela falta de disponibilidade de ferro para os precursores eritróides (THRALL, 2006) e uma hipoproliferação medular, causada pela diminuição na produção de eritropoetina renal pela ação da interleucina 1 (IL-1), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e do interferon- γ secretados pela condição crônica subjacente (COTRAN et al., 2000) e pela menor resposta medular à eritropoetina (THRALL, 2006).

Em cinco bovinos com HEB não houve anemia, resultado também descrito na literatura, em bovinos com micro-hematúria (FALBO et al., 2005). A ausência de anemia em animais que já desenvolveram macro-hematúria não foi relatada nos trabalhos revisados.

As alterações no leucograma ocorreram em apenas quatro bovinos com HEB. Alterações na contagem total de leucócitos não foram observadas por alguns autores em bovinos com HEB (SINGH et al., 1973; FALBO et al., 2005), porém outros, descreveram leucopenia como um achado freqüente (HOPKINS, 1986; MARRERO et al., 2001). Nos bovinos do presente estudo não foi observada leucopenia, e sim leucocitose por neutrofilia, sendo que nesses casos havia ulceração epitelial vesical, cistite ou pielonefrite, o que explica esse achado. Em apenas dois bovinos com HEB observou-se linfopenia, sendo este um achado importante em bovinos de um estudo experimental (CAMPO et al., 1992).

Na avaliação macroscópica, 34,78% das bexigas de bovinos com CCEs no TAS apresentavam lesões macroscopicamente visíveis na mucosa vesical. As lesões se caracterizavam principalmente por nódulos vermelhos e hemorragias multifocais na mucosa vesical, muito semelhantes às observadas nos casos de HEB. Este achado está de acordo com o relatado anteriormente, no qual 30% dos casos de CCEs no TAS tinham também neoplasmas na bexiga (JARRETT et al., 1978). A coexistência de lesões no TAS e na bexiga ocorre nos bovinos, e a lesão mais acentuada, responsável pelo surgimento dos sinais clínicos, é o que determina o quadro clínico apresentado pelo animal (TOKARNIA et al., 1969). No presente estudo, em relação ao histórico clínico, apenas o Bovino 40 desenvolveu sinais clínicos das duas formas da intoxicação crônica por samambaia, porém, no exame macroscópico, mais dois bovinos tinham urina vermelha na bexiga, que depois de centrifugada revelou um sedimento de eritrócitos, o que caracteriza a hematúria. Nestes casos, talvez o proprietário não tenha visto o bovino apresentar hematúria e por isso não relatou este sinal clínico ao veterinário.

As alterações macroscópicas observadas nas bexigas de bovinos com HEB foram diversas e estão de acordo com o descrito na literatura (PAMUKCU et al., 1967;

CARVALHO et al., 2006). Hidronefrose com hidroureter foi observada em três casos e ruptura da bexiga e pielonefrite foram observadas em apenas um caso. Essas alterações ocorrem como complicações graves dos neoplasmas vesicais, causadas por obstrução do fluxo urinário e infecção bacteriana ascendente (ROSENBERGER, 1971) e são pouco observadas na HEB (TOKARNIA et al., 2000). Em apenas um dos casos, macroscopicamente observou-se metástase para os linfonodos regionais. Metástases são descritas eventualmente em bovinos com HEB e geralmente ocorrem para os linfonodos regionais e órgãos adjacentes ao neoplasma (TOKARNIA et al., 2000).

Histologicamente, 44/46 casos com CCEs no TAS apresentaram algum tipo de alteração. Este resultado é interessante quando comparado com as alterações observadas macroscopicamente (vistas em apenas 16 bexigas), conforme foi discutido anteriormente nas alterações macroscópicas. As lesões microscópicas vesicais apenas histologicamente visíveis, não foram descritas em casos de CCEs no TAS na literatura consultada.

Os neoplasmas observados neste estudo, nos casos de CCEs no TAS, foram benignos ou malignos, epiteliais ou mesenquimais. Hemangiomas, fibromas, carcinomas de células de transição e adenocarcinomas também foram observados nas bexigas de bovinos com CCEs no TAS (JARRETT et al., 1978).

As alterações epiteliais não-neoplásicas observadas nos bovinos com CCEs no TAS englobaram uma série de alterações histológicas, dessas, as displásicas foram vistas em um grande número de bexigas. Displasias são consideradas alterações pré-neoplásicas, porém, nem todas elas necessariamente vão evoluir para uma neoplasia (CULLEN et al., 2002).

As alterações na lâmina própria e as inflamatórias, conforme observadas neste estudo, podem anteceder ou ocorrer concomitantemente aos neoplasmas vesicais (MEUTEN, 2002). A tumefação de células endoteliais foi um achado freqüente. Alterações vasculares descritas em casos de HEB variam desde a proliferação de vasos sanguíneos bem diferenciados até a proliferação de células endoteliais da íntima das artérias, formando pequenas papilas no lúmen vascular (PEIXOTO et al., 2003). Alguns autores sugerem que a samambaia possui um “fator sangrante”, de estrutura desconhecida. Vasos sanguíneos alterados provocam hemorragias para a parede ou lúmen vesical e alterações hemangiomasas podem se desenvolver nessas áreas, ocasionando macro-hematúria, que em alguns casos ocorre sem o desenvolvimento de lesões neoplásicas (NEWMAN et al., 2007). Neste estudo foram observados casos com macro-hematúria, sem lesões neoplásicas vesicais, tanto nos casos de CCEs no TAS quanto nos casos de HEB.

Aproximadamente 30% das alterações observadas nas bexigas de bovinos com HEB eram neoplásicas, dessas, os neoplasmas mesenquimais foram mais observados (61,53%) que os epiteliais (38,46%). Outros estudos descrevem maior quantidade de neoplasmas epiteliais (CARVALHO et al., 2006) e de neoplasmas mistos, isto é, com a coexistência de células mesenquimais e epiteliais num mesmo tumor (PAMUCKU et al., 1976). Neoplasmas mistos não foram observados neste estudo, porém em três animais havia mais de um tipo histológico de neoplasma no mesmo bovino, achado também descrito na literatura (CARVALHO et al., 2006).

Muitas vezes há dificuldade de comparar os resultados aqui obtidos com trabalhos publicados. As diferenças observadas nos trabalhos consultados podem ser explicadas devido a diferentes critérios de classificação ou metodologia utilizada. Lesões interpretadas como displasia acentuada por alguns autores podem ser interpretadas como alterações neoplásicas por outros e ainda, estudos que consideram somente lesões neoplásicas tem resultados diferentes de trabalhos que utilizam lesões neoplásicas e não-neoplásicas nos cálculos de frequência de alterações vesicais na HEB (PEIXOTO et al., 2003).

Em relação ao comportamento biológico, a maior parte dos neoplasmas eram malignos (61,53%), achado que está de acordo com o descrito na literatura (CARVALHO et al., 2006).

Em dois casos (Bovinos 63 e 78), observou-se metástase para os linfonodos da cavidade pélvica e linfonodo renal, desses, no Bovino 78 não havia alteração macroscópica, porém histologicamente observou-se acentuada invasão dos seios subcapsulares e trabeculares pelas células neoplásicas. Em um estudo, 10% dos carcinomas metastatizaram para os linfonodos ilíacos e em três animais houve ainda a disseminação para os pulmões (PAMUCKU et al., 1976). Metástases raramente ocorrem em casos de HEB, mesmo naqueles em que os neoplasmas são acentuadamente pleomórficos e com caráter invasivo. Esses achados sugerem a existência de alguns fatores ainda não determinados que impedem a disseminação das células neoplásicas (PEIXOTO et al., 2003).

Aproximadamente 70% das alterações vesicais observadas em bovinos com HEB eram não-neoplásicas e, apesar de não terem a mesma prevalência aqui observada, foram também descritas por outros autores (PEIXOTO et al., 2003; SARDON et al., 2005; CARVALHO et al., 2006). Essas alterações muitas vezes estão associadas a neoplasmas vesicais e também contribuem para o diagnóstico histológico da doença (BORZACCHIELLO; ROPERTO, 2008).

As alterações epiteliais foram as mais prevalentes das alterações não-neoplásicas observadas nos casos de HEB. Esses achados são relevantes, pois podem significar alterações

iniciais, as quais antecedem alterações neoplásicas. Neoplasmas epiteliais parecem se desenvolver a partir de alterações hiperplásicas e metaplásicas (escamosas e glandulares) no urotélio, frequentemente acompanhadas de alterações vasculares (NEWMAN et al., 2007). Os carcinógenos químicos em geral, induzem neoplasias após uma série de eventos celulares e histológicos, que iniciam com hiperplasia focal do urotélio e metaplasia escamosa, as quais evoluem para displasias, que por sua vez se transformam em neoplasias (MEUTEN, 2002). As mais diversas alterações aqui observadas talvez tenham sido induzidas pelos princípios tóxicos da planta, os quais são eliminados de forma ativa pela urina (LIOI et al., 2004), principalmente porque muitas destas alterações vesicais se repetiram nos casos de CCEs no TAS e são descritas em outros trabalhos de HEB. A avaliação de uma possível participação do papilomavírus bovino tipo 2 (BPV-2) na gênese das lesões vesicais não foi alvo deste estudo.

Os ninhos de Brunn, observados em seis casos de HEB e em oito casos de CCEs no TAS, são considerados lesões pré-neoplásicas em humanos, também têm sido relatados adjacentes a neoplasmas vesicais em animais (MEUTEN, 2002), e parecem ser o local de origem de neoplasmas epiteliais (NEWMAN et al., 2007). Alterações metaplásicas são consideradas uma resposta do urotélio frente a um estímulo constante, e é comum a ocorrência de mais de um tipo de metaplasia, ou a coexistência de alterações metaplásicas com lesões proliferativas (MURPHY et al., 2004). Neste estudo, observaram-se metaplasia glandular e escamosa, as quais ocorreram concomitantemente em um caso e metaplasia glandular com ninhos de Brunn, que ocorreu em três casos. Alguns autores utilizam o termo metaplasia intestinal ao invés de metaplasia glandular, porém esse termo é mais utilizado para descrição de lesões em humanos (MEUTEN, 2002).

O termo cistite tem sido utilizado para uma grande variedade de hiperplasias, metaplasias e processos reativos da bexiga (MURPHY et al., 2004). Neste estudo observou-se cistite cística, cistite glandular e cistite polipóide. As cistites cística e glandular se originam dos ninhos de Brunn, a partir da obstrução dos poros desses ninhos (MURPHY et al., 2004). A cistite polipóide ocorre quando há edema na lâmina própria formando uma projeção na mucosa (CARVALHO et al., 2006), porém alguns autores descrevem a necessidade da presença de tecido fibroso e inflamação na lâmina própria para a classificação desta alteração (MURPHY et al., 2004).

Dilatação de vasos linfáticos e edema, observados neste estudo, também foram descritos em bovinos com HEB (SARDON et al., 2005). Edema na lâmina própria é um achado inespecífico, mas tem sido associado com neoplasmas, reação a terapias com radiação

e irritação crônica (MURPHY et al., 2004). Estroma mixóide foi observado nos bovinos com CCEs no TAS. Essa alteração também é denominada em humanos de pseudotumor inflamatório ou tumor fibromixóide pseudossarcomatoso (MURPHY et al., 2004). Hemorragias vesicais foram observadas em sete casos de HEB e estão de acordo com o descrito na literatura (SARDON et al., 2005).

As alterações inflamatórias observadas em casos de HEB foram: formação de folículos linfóides e infiltrado inflamatório na submucosa. Os folículos linfóides geralmente são associados a infecções do trato urinário (MURPHY et al., 2004) e a ocorrência acentuada deles na lâmina própria da bexiga tem sido denominada por alguns autores como cistite folicular (MURPHY et al., 2004; CARVALHO et al. 2006). Porém, devido ao pequeno número de folículos linfóides observados na lâmina própria de cada caso, optou-se por apenas descrever a presença de folículos linfóides e não chamar essa alteração de cistite folicular. O infiltrado inflamatório observado geralmente estava adjacente a neoplasmas e era composto principalmente por linfócitos, histiócitos e plasmócitos. Os casos com inflamação neutrofílica tinham ulceração do epitélio de transição e infecção bacteriana secundária, caracterizada por agregados bacterianos basofílicos intralesionais.

A técnica de imuno-histoquímica mostrou ser eficiente no diagnóstico de neoplasmas pouco diferenciados. A utilização dos anticorpos anti-pancitoceratina e anti-vimentina possibilitaram a diferenciação entre células neoplásicas epiteliais e mesenquimais, respectivamente. Em dois casos, a utilização de anticorpo anti-fator de von Willebrand, permitiu o diagnóstico de dois hemangiossarcomas, que tinham sido previamente classificados como sarcomas indiferenciados. Nos dois neoplasmas obteve-se a imunomarcagem de poucas células neoplásicas. O fator de von Willebrand está localizado no interior de corpúsculos, chamados corpúsculos de Weibel-Palade, nas células endoteliais, e a imunoreatividade ocorre pela presença destas estruturas nas células. Esses corpúsculos são raros nos neoplasmas pouco diferenciados, e isso explica a baixa imunomarcagem (aproximadamente 10-15%) observada nesses casos (CERILLI; WICK, 2006).

5 CONCLUSÕES

1. Através dos parâmetros analisados, não foram observadas características diferentes no perfil das propriedades afetadas pelas formas crônicas da intoxicação (CCEs no TAS e HEB) por *Pteridium aquilinum* que possam indicar fatores determinantes para a ocorrência de uma ou outra forma clínica.
2. A intoxicação por samambaia afetou bovinos que pastoreavam em campos com até 30% de infestação por *P. aquilinum*, o que provavelmente, favoreceu a ocorrência das formas crônicas.
3. A HEB afetou principalmente bovinos adultos e a forma de CCEs no TAS afetou mais bovinos idosos do que adultos.
4. Cada uma das formas crônicas da intoxicação por *P. aquilinum* apresentou sinais clínicos bastante definidos, a sobreposição dos sinais foi raramente observada neste estudo.
5. A principal alteração hematológica observada nas formas crônicas da intoxicação foi anemia arregenerativa. Alterações do leucograma ocorreram em alguns casos, mas linfopenia foi um achado infreqüente em ambas as formas de intoxicação.
6. Através do estudo morfológico, concluiu-se que é comum a ocorrência de lesões vesicais em bovinos concomitantemente com a forma crônica de CCEs no TAS.
7. As lesões macroscópicas e histopatológicas observadas nas bexigas dos bovinos com CCEs no TAS foram idênticas às encontradas nos bovinos com HEB.
8. Em relação aos achados histológicos, além das alterações neoplásicas, diversas alterações não-neoplásicas foram observadas nas bexigas dos bovinos, tanto com CCEs no TAS quanto com HEB, demonstrando que essas alterações são comumente

observadas na intoxicação crônica por samambaia e devem ser consideradas no diagnóstico da doença.

9. A hematúria enzoótica pode ocorrer em bovinos associada a lesões não-neoplásicas na bexiga.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALONSO-AMELOT M. E. et al. Milk as a vehicle for the transfer of ptaquiloside a Bracken carcinogen. In: INTERNATIONAL BRACKEN GROUP CONFERENCE – BRACKEN FERN: TOXICITY, BIOLOGY AND CONTROL, 1999, **Proceedings...** Manchester. International Bracken Group, 1999. p. 86-90.

ANJOS, B. L. et al. Intoxicação aguda por samambaia (*Pteridium aquilinum*) em bovinos na região central do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 10, p. 501-507, out. 2008.

BACHA, W. J.; WOOD, L. M. **Color atlas of veterinary histology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990. 269 p

BALCOS, L. G. F. et al. Association of bovine papillomavirus type-2 and urinary bladder tumours in cattle from Romania. **Research in Veterinary Science**, n. 85, p. 145-148, 2008.

BANKS, W. J. **Histologia veterinária aplicada**. 2. ed. São Paulo: Ed. Manole, 1992. 629 p.

BARROS, C. S. L. et al. Intoxicação aguda por samambaia (*Pteridium aquilinum*) em bovinos no Rio Grande do Sul. **A Hora Veterinária**, n. 37, p. 33-39, maio/jun. 1987.

BENISTON, R. G. et al. Quercetin, E7 and p53 in papillomavirus oncogenic cell transformation. **Carcinogenesis**, v. 22, n. 7, p. 1069-1076, 2001.

BENTO, C. et al. Bovine enzootic haematuria in Madeira Island Portugal. In: INTERNATIONAL BRACKEN GROUP CONFERENCE – BRACKEN FERN: TOXICITY, BIOLOGY AND CONTROL, 1999. **Proceedings...** Manchester. International Bracken Group, 1999. p. 141-143.

BORZACCHIELLO, G. et al. Bovine papillomavirus type-2 DNA and expression of E5 and E7 oncoproteins in vascular tumours of the urinary bladder in cattle. **Cancer Letters**, n. 250, p. 82-91, 2007.

BORZACCHIELLO, G. & ROPERTO, F. Bovine papillomaviruses, papillomas and cancer in cattle. **Veterinary Research**, v. 39, n. 5, 45 p., sept/oct. 2008.

CAMPO, M. S. et al. Association of bovine papillomavirus type 2 and bracken fern with bladder cancer in cattle. **Cancer Research**, v. 52, p. 6898-6904, December.1992.

CAMPO, M. S. et al. Experimental reproduction of the papiloma-carcinoma complex of the alimentary canal in cattle. **Carcinogenesis**, v. 15, n. 8, p. 1597-1601, 1994.

CAMPO, M. S. Animal models of papillomavirus pathogenesis. **Virus Research**, n. 89, p. 249-261, 2002.

CAMPOS NETO, O.; BARROS, H. M.; BICUDO, P. L. Estudo do carcinoma do trato digestivo superior e da hematúria enzoótica dos bovinos na região de Botucatu, Estado de São Paulo. **Arquivos da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais**, Minas Gerais, v. 27, p. 125-133, 1975.

CARVALHO, T.; PINTO, C.; PELETEIRO, M. C. Urinary bladder lesions in bovine enzootic haematuria. **Journal of Comparative Pathology**, v. 134, p. 336-346, 2006.

CERILLI, L. A.; WICK, M. R. Immunohistology of soft tissue and osseous neoplasms. In: DABBS, D.J. (Ed.) **Diagnostic immunohistochemistry**. 2nd ed., Pittsburgh: Elsevier, 2006. cap. 3, p. 65-120.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. Neoplasia. In: _____. (Ed.) **Robbins: patologia estrutural e funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 233-295.

CULLEN, J. M.; PAGE, R.; MISDORP, W. An overview of cancer pathogenesis, diagnosis, and management. In: MEUTEN, D. J. (Ed.) **Tumours in domestic animals**. 4th ed. Iowa: Iowa State Press, 2002, cap.1, p. 3-44.

DAWRA, R. K.; SHARMA, O. P.; SOMVANSHI, R. Experience with enzootic bovine haematuria in India. In: INTERNATIONAL BRACKEN GROUP CONFERENCE – BRACKEN FERN: TOXICITY, BIOLOGY AND CONTROL, 1999. **Proceedings...** Manchester. International Bracken Group, 1999. p. 150-154.

DÖBEREINER, J et al. Metabolites in urine of cattle with experimental bladder lesions and fed bracken fern. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 1, p. 189-199, 1966.

DÖBEREINER, J.; TOKARNIA, C. H.; CANELLA, C. F. C. Ocorrência da hematúria enzoótica e de carcinomas epidermóides no trato digestivo superior em bovinos no Brasil. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 2, p. 489-504, 1967.

EVANS, I. A. et al. Studies on bracken poisoning in cattle. Part V. **British Veterinary Journal**, v. 114, p. 235-267, 1958.

EVANS, I. A. The radiomimetic nature of bracken toxin. **Cancer Research**, v. 28, p. 2252-2261, November 1968.

FALBO, M. K. et al. Alterações hematológicas, bioquímicas, urinárias e histopatológicas na intoxicação natural em bovinos pela samambaia *Pteridium aquilinum* (L.) Kühn. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 26, n. 4, p. 547-558, out./dez. 2005.

FENWICK, G. R. Bracken (*Pteridium aquilinum*) toxic effects and toxic constituents. **Journal Science Food and Agriculture**, v. 46, p. 147-173, 1988.

FIGHERA, R. A. **Anemia em medicina veterinária**. Santa Maria: Ed. Pallotti, 2001. 214 p.

FRANÇA, T. N.; TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V. Enfermidades determinadas pelo princípio radiomimético de *Pteridium aquilinum* (Polypodiaceae). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 22, n. 3, p. 85-96, jul./set. 2002.

GAVA, A. Intoxicações por plantas de ação anti-hematopoética e mutagênica. In: RIET-CORREA, F.; MÉNDEZ, M. D. C.; SCHILD, A. L. **Intoxicações por plantas e micotoxícoses em animais domésticos**. Pelotas: Hemisfério Sul, 1993. cap. 12, p. 247-258.

GAVA, A.; SCHILD, A. L.; RIET-CORREA, F. Bracken fern (*Pteridium aquilinum*) poisoning in cattle in southern Brazil. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 44, n. 6, p. 362-365, 2002.

HIRONO, I. et al. Comparative study of carcinogenic activity in each part of bracken. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 50, n. 5, p. 1367-1371, 1973.

HOPKINS, N. C. G. Aetiology of enzootic haematuria. **The Veterinary Record**, v. 118, p. 715-717, June 1986.

JAIN, N.C. Cattle: Normal hematology with comments on response to disease. In: _____. **Schalm's – Veterinary hematology**. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. Cap. 7, p.178-207.

JARRETT, W. F. H. Transformation of warts to malignancy in alimentary carcinoma in cattle. **Bull Cancer**, v. 65, p. 191-194, 1978.

JARRETT, W. F. H. et al. High incidence area of cattle cancer with a possible interaction between an environmental carcinogen and a papilloma virus. **Nature**, v. 274, n. 20, p. 215-217, 1978.

LANCASTER, W. D. Physical maps of bovine papillomavirus type 1 and type 2 genomes. **Journal of Virology**, v. 32, p. 684-687, 1979.

LEE, J. M. et al. Hematúria em bovinos no estado de São Paulo. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v. 33, n. 2, p. 27-37, 1966.

LEE, G. R. et al. **Wintrobe hematologia clínica**. 1st. São Paulo: Ed. Manole, 1998. v.1, 1424p.

LIOI, M. B. et al. Chromosome aberrations in cattle with chronic enzootic haematuria. **Journal Comparative Pathology**, v. 131, p. 233-236, 2004.

MARRERO, E. et al. *Pteridium aquilinum* (Bracken fern) toxicity in cattle in the Humid Chaco of Tarija, Bolivia. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 43, n. 3, p. 156-158, June 2001.

MASUDA, E. K. **Morfologia e imunoistoquímica dos carcinomas de células escamosas alimentares associados ao consumo de *Pteridium aquilinum* em bovinos**. 2007. 127 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria.

MAXIE, M. G.; NEWMAN, S. J. Urinary system. In: MAXIE, M. G. (Ed.) **Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals**. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. cap. 4, v. 2, p. 425-522.

MEUTEN, D. J. Tumors of the Urinary system. In: _____. (Ed.) **Tumours in domestic animals**. 4th ed. Iowa: Iowa State Press, 2002, cap.1, p. 509-573.

MURPHY, W. M.; GRIGNON, D. J.; PERLAN, E. J. **Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures (AFIP atlas of tumor pathology)**. 4th ed. Philadelphia: Armed Forces Institute of Pathology, 2004, 394 p.

MUSONDA, C.A.; CHIPMAN, J. K. Carcinogenic and anti-carcinogenic potential of quercetin. In: INTERNATIONAL BRACKEN GROUP CONFERENCE – BRACKEN FERN: TOXICITY, BIOLOGY AND CONTROL, 1999. **Proceedings...** Manchester. International Bracken Group, 1999. p. 106-115.

NEWMAN, S. J.; CONFER, A. W.; PANCIERA, R. J. Urinary System. In: MCGAVIN, M. D. & ZACHARY J. F. **Pathologic basis of veterinary disease**. 4th ed. St. Louis: Mosby Elsevier, 2007. cap. 11, p. 613-691.

PAMUKCU, A. M.; GÖKSOY, S. K.; PRICE, J. M. Urinary bladder neoplasms induced by feeding bracken fern (*Pteris aquilina*) to cows. **Cancer Research**, n. 27, p. 917-924, 1967.

PAMUKCU, A.M.; PRICE, J.M.; BRYAN, G.T. Naturally occurring and Bracken-Fern-Induced bovine urinary bladder tumors-clinical and morphological characteristics. **Veterinary Pathology**, v. 13, p.110-122, May 1976.

PEIXOTO, P. V. et al. Histopathological aspects of bovine enzootic hematuria in Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 23, n. 2, p. 65-81, abr./jun. 2003.

PINTO, C. et al. Bracken fern-induced bovine enzootic haematuria in São Miguel Island, Azores In: INTERNATIONAL BRACKEN GROUP CONFERENCE – BRACKEN FERN: TOXICITY, BIOLOGY AND CONTROL, 1999. **Proceedings...** Manchester. International Bracken Group, 1999. p. 136-140.

POLACK, E. W. **Toxicidade da *Pteridium aquilinum* (L.) Kuhn no estado do Paraná: estudo epidemiológico e anátomo-patológico e utilização da técnica de peroxidase-antiperoxidase na pesquisa do papilomavírus em lesões atribuídas à ingestão da planta em bovinos**. 1990. 102 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

PLOWRIGHT, W. Malignant neoplasia of the oesophagus and rumen of cattle in Kenya. **Journal Comparative Pathology**, v. 65, p. 108-114, 1955.

RADOSTITS, O. M. et al. Doenças causadas por toxinas de plantas, fungos, cianofitas, clavibactéria e por venenos de carrapatos e animais vertebrados. In: _____. **Clínica veterinária**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2002. cap. 32, p. 1500-1501.

RIET-CORREA, F.; MEDEIROS, R. M. T. Intoxicações por plantas em ruminantes no Brasil e no Uruguai: importância econômica, controle e riscos para a saúde pública. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 21, n. 1, p. 38-42, jan./mar. 2001.

RIET-CORREA, F. et al. **Doenças de ruminantes e eqüinos**. 3. ed. Santa Maria: Palloti, 2007. v. 2, 691 p.

ROSENBERGER, G. Nature, manifestations, cause and control of chronic enzootic haematuria in cattle. **Veterinary Medical Review**, v. 2, p. 189-206, 1971.

SÁNCHEZ-VILALOBOS, A. et al. Observaciones clínico patológicas en vacas con hematuria enzoótica bovina. **Revista Científica FCV-LUZ**, v. 14, n. 4, p. 317-323, 2004.

SARDON, D. et al. H-*ras* immunohistochemical expression and molecular analysis of urinary bladder lesions in grazing adult cattle exposed to bracken fern. **Journal of Comparative Pathology**, v. 132, p. 195-201, 2005.

SCHOTT, H. C.; METRE, D. C. & DIVERS, T. J. Diseases of the renal system. In: SMITH, B. P. **Large animal internal medicine**. 3rd ed. Philadelphia: Mosby, 2002. p. 862-863. cap. 32.

SHAHIN, M. et al. Bracken fern carcinogenesis: Multiple intravenous doses of activated ptaquiloside induce DNA adducts, monocytosis, increased TNF α levels, and mammary gland carcinoma in rats. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 244, p. 192-197, 1998.

SHAHIN, M. et al. Molecular mechanism of Bracken carcinogenesis. In: INTERNATIONAL BRACKEN GROUP CONFERENCE – BRACKEN FERN: TOXICITY, BIOLOGY AND CONTROL. 1999. **Proceedings...** Manchester. International Bracken Group, 1999. p. 91-95.

SINGH, A. K.; JOSHI, H. C.; RAY, S. N. Studies on bovine haematuria. I. Haematological and biochemical observations on the blood of cattle suffering from haematuria. **Indian Journal of Animal Science**, v. 43, n. 4, p. 296-299, April 1973.

SMITH, B. L. et al. Carcinogenicity of bracken fern (*Pteridium esculentum*) in New Zealand. **New Zealand Veterinary Journal**, n. 36, p. 56-58, 1988.

SMITH, B. L.; LAUREN, D. R.; PRAKASH, A. S. Bracken fern (*Pteridium*): toxicity in animal and human health. In: INTERNATIONAL BRACKEN GROUP CONFERENCE – BRACKEN FERN: TOXICITY, BIOLOGY AND CONTROL, 1999. **Proceedings...** Manchester. International Bracken Group, 1999. p. 76-85.

SOUTO, M. A. **Neoplasias do trato alimentar superior de bovinos associadas ao consumo espontâneo de samambaia (*Pteridium aquilinum*)**. 2005. 139 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria.

SOUTO, M. A. M. et al. Neoplasias do trato alimentar superior de bovinos associadas ao consumo espontâneo de samambaia (*Pteridium aquilinum*). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 26, n. 2, p. 112-122, 2006a.

SOUTO, M. A. M. et al. Neoplasmas da bexiga associados à hematúria enzoótica bovina. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 36, n. 5, p. 1647-1650, 2006b.

SOUZA, M. V.; GRAÇA, D. L. Intoxicação crônica por *Pteridium aquilinum* (L.) kuhn (Polypodiaceae) em bovinos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 23, n. 2, p.203-207, 1993.

THRALL, M. A., et al. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. 1 ed. São Paulo: Ed. Roca, 2006. 582 p.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; CANELLA, C. F. C. Ocorrência da intoxicação aguda pela “samambaia” (*Pteridium aquilinum* (L.) Kuhn) em bovinos no Brasil. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 2, p. 329-336, 1967.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; CANELLA, C. F. C. Ocorrência da hematúria enzoótica e de carcinomas epidermóides no trato digestivo superior em bovinos no Brasil. II. Estudos complementares. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 4, p. 209-224, 1969.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; da SILVA, M. F. **Plantas tóxicas da Amazônia a bovinos e outros herbívoros**. Manaus: Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, 1979, 95p.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P. V. Plantas de ação radiomimética. In _____ . **Plantas tóxicas do Brasil**. Rio de Janeiro: Ed. Helianthus, 2000. p. 178-187.

VILLALOBOS SALAZAR, J. V. et al. Factors which may affect ptaquiloside levels in milk: effects of altitude, bracken fern growth stage, and milk processing. In: INTERNATIONAL BRACKEN GROUP CONFERENCE – BRACKEN FERN: TOXICITY, BIOLOGY AND CONTROL, 1999. **Proceedings...** Manchester. International Bracken Group, 1999, p. 68-74.

WOSIACKI, S. R. et al. Semi-nested PCR for detection and typing of bovine *Papillomavirus* type 2 in urinary bladder and whole blood from cattle with enzootic haematuria. **Journal of Virological Methods**, v. 126, n. 1-2, p. 215-219, 2005.

WOSIACKI, S. R. **Papilomavírus bovino tipo 2 em bexiga de bovinos com hematúria enzoótica**: detecção utilizando a reação de cadeia pela polimerase e estudo histopatológico.

2002. 102 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina.

YAMADA, K.; OJIKI, M.; KIGOSHI, H. Ptaquiloside, the major toxin of bracken, and related terpene glycosides: chemistry, biology and ecology. **Natural Product Reports.**, v. 24, p. 798-813, 2007.

Apêndice A – Casos de intoxicação crônica por samambaia (*P. aquilinum*), dados do bovino afetado e parâmetros avaliados.

Nº caso	Protocolo	Forma clínica	Dados do animal			Parâmetros avaliados			
			Raça	Sexo	Idade	Epidemiologia	Sinais clínicos	Hematologia	Morfologia
1	Vn263-03	CCEs no TAS	Mista	fêmea	4 anos	●	-	-	-
2	Vn264-03	CCEs no TAS	Mista	fêmea	7 anos	●	-	-	-
3	Vn357-03	CCEs no TAS	Mista	fêmea	13 anos	●	-	-	-
4	Vn399-03	HEB	Mista	fêmea	4 anos	●	●	-	●
5	Vn400-03	HEB	Mista	fêmea	7 anos	●	●	-	●
6	Vn401-03	CCEs no TAS	Mista	fêmea	7 anos	●	-	-	●
7	Vn029-04	CCEs no TAS	Mista	macho	8 anos	●	-	-	●
8	Vn030-04	CCEs no TAS	Holandesa	fêmea	8 anos	●	-	-	-
9	Vn051-04	CCEs no TAS	Mista	fêmea	5 anos	●	-	-	-
10	V138-04	CCEs no TAS	Mista	fêmea	11 anos	●	-	-	●
11	Vn050-04	CCEs no TAS	Mista	fêmea	5 anos	●	-	-	-
12	Vn078-04	CCEs no TAS	Mista	fêmea	6 anos	●	-	-	-
13	Vn080-04	CCEs no TAS	Mista	fêmea	8 anos	●	-	-	-
14	Vn113-04	CCEs no TAS	Mista	macho	7 anos	●	-	-	-
15	V495-04	CCEs no TAS	Mista	macho	3 anos	●	-	-	-
16	Vn185-04	CCEs no TAS	Mista	fêmea	7 anos	●	-	-	-
17	Vn226-04	HEB	Holandesa	macho	5 anos	●	●	-	●
18	V637-04	CCEs no TAS	Mista	Macho	11 anos	●	-	-	●
19	Vn300-04	CCEs no TAS	Mista	fêmea	7 anos	●	-	-	-
20	Vn302-04	CCEs no TAS	Mista	fêmea	10 anos	●	-	-	-
21	Vn305-04	CCEs no TAS	Mista	fêmea	8 anos	●	-	-	-
22	Vn366-04	CCEs no TAS	Mista	fêmea	10 anos	●	-	-	●
23	Vn367-04	CCEs no TAS	Mista	fêmea	8 anos	-	-	-	●
24	Vn373-04	CCEs no TAS	Mista	fêmea	9 anos	●	-	-	-
25	Vn428-04	CCEs no TAS	Mista	fêmea	9 anos	●	-	-	-

CCE = carcinoma de células escamosas; TAS = trato alimentar superior; HEB = hematuria enzoótica bovina; ● = parâmetro avaliado; - = parâmetro não avaliado.

Apêndice A – Casos de intoxicação crônica por samambaia (*P. aquilinum*), dados do bovino afetado e parâmetros avaliados (continuação).

Nº caso	Protocolo	Forma clínica	Dados do animal			Parâmetros avaliados			
			Raça	Sexo	Idade	Epidemiologia	Sinais clínicos	Hematologia	Morfologia
26	V431-05	CCEs no TAS	Jersey	fêmea	8 anos	●	-	-	-
27	V475-05	CCEs no TAS	Mista	fêmea	13 anos	●	-	-	●
28	V476-05	CCEs no TAS	Mista	fêmea	8 anos	●	-	-	●
29	V507-05	CCEs no TAS	Mista	fêmea	6 anos	●	-	-	●
30	V666-05	CCEs no TAS	Mista	fêmea	8 anos	●	-	-	●
31	V738-05	CCEs no TAS	Mista	fêmea	9 anos	●	-	-	-
32	V882-05	CCEs no TAS	Mista	fêmea	10 anos	●	-	-	●
33	V003-06	CCEs no TAS	Mista	fêmea	9 anos	●	-	-	●
34	V449-06	CCEs no TAS	Mista	fêmea	6 anos	●	●	●	●
35	V466-06	CCEs no TAS	Mista	fêmea	4 anos	●	●	●	●
36	V484-06	HEB	Mista	fêmea	7 anos	●	●	●	●
37	V544-06	CCEs no TAS	Mista	fêmea	8 anos	●	●	●	●
38	V545-06	CCEs no TAS	Mista	fêmea	8 anos	●	●	●	●
39	V574-06	HEB	Mista	fêmea	6 anos	●	●	●	●
40	V590-06	CCEs no TAS	Mista	fêmea	7 anos	●	●	●	●
41	V616-06	CCEs no TAS	Mista	fêmea	8 anos	-	●	●	●
42	V617-06	CCEs no TAS	Mista	fêmea	6 anos	●	●	●	-
43	V758-06	HEB	Jersey	fêmea	8 anos	●	●	●	●
44	V810-06	CCEs no TAS	Mista	fêmea	7 anos	●	●	●	●
45	V984-06	CCEs no TAS	Mista	fêmea	6 anos	●	●	●	●
46	V1052-06	CCEs no TAS	Mista	fêmea	8 anos	●	●	●	●
47	V1340-06	CCEs no TAS	Mista	fêmea	3 anos	●	-	-	●
48	V005-07	CCEs no TAS	Mista	fêmea	8 anos	●	●	●	●
49	V006-07	CCEs no TAS	Mista	fêmea	10 anos	●	●	●	-

CCE = carcinoma de células escamosas; TAS = trato alimentar superior; HEB = hematúria enzoótica bovina; ● = parâmetro avaliado; - = parâmetro não avaliado.

Apêndice A – Casos de intoxicação crônica por samambaia (*P. aquilinum*), dados do bovino afetado e parâmetros avaliados (continuação).

Nº caso	Protocolo	Forma clínica	Dados do animal			Parâmetros avaliados			
			Raça	Sexo	Idade	Epidemiologia	Sinais clínicos	Hematologia	Morfologia
50	V007-07	CCEs no TAS	Mista	fêmea	8 anos	●	●	●	●
51	V008-07	CCEs no TAS	Mista	fêmea	3 anos	●	●	●	●
52	V009-07	CCEs no TAS	Mista	fêmea	3 anos	●	●	●	●
53	V036-07	CCEs no TAS	Mista	fêmea	5 anos	●	●	●	●
54	V037-07	CCEs no TAS	Mista	fêmea	7 anos	●	●	●	●
55	V131-07	CCEs no TAS	Mista	fêmea	8 anos	●	●	●	●
56	V181-07	CCEs no TAS	Holandesa	fêmea	8 anos	●	●	●	●
57	V280-07	CCEs no TAS	Mista	fêmea	10 anos	●	●	●	●
58	V281-07	CCEs no TAS	Mista	fêmea	7 anos	●	●	●	●
59	V309-07	CCEs no TAS	Mista	fêmea	4 anos	●	●	●	●
60	V372-07	CCEs no TAS	Holandesa	fêmea	10 anos	●	●	●	●
61	V486-07	CCEs no TAS	Mista	fêmea	5 anos	●	-	-	●
62	V487-07	CCEs no TAS	Mista	fêmea	8 anos	●	-	-	●
63	V530-07	HEB	Mista	fêmea	7 anos	●	●	●	●
64	V612-07	HEB	Holandesa	fêmea	10 anos	●	●	●	●
65	V859-07	HEB	n.i.	fêmea	n.i.	-	-	-	●
66	V1025-07	CCEs no TAS	Mista	fêmea	9 anos	●	-	-	●
67	V1228-07	CCEs no TAS	Mista	fêmea	10 anos	●	-	-	●
68	Vn005-08	HEB	Mista	fêmea	15 anos	-	-	-	●
69	V091-08	CCEs no TAS	Mista	fêmea	5 anos	●	-	-	●
70	V233-08	CCEs no TAS	Mista	fêmea	6 anos	●	●	●	●
71	V234-08	CCEs no TAS	Mista	Fêmea	8 anos	●	●	●	●
72	V235-08	CCEs no TAS	Mista	fêmea	6 anos	●	●	●	●
73	V449-08	CCEs no TAS	Mista	fêmea	8 anos	-	-	-	●
74	V550-08	CCEs no TAS	Mista	fêmea	12 anos	-	●	●	●

CCE = carcinoma de células escamosas; TAS = trato alimentar superior; HEB = hematúria enzoótica bovina; ● = parâmetro avaliado; - = parâmetro não avaliado; n.i = não informado.

Apêndice A – Casos de intoxicação crônica por samambaia (*P. aquilinum*), dados do bovino afetado e parâmetros avaliados (continuação).

Nº caso	Protocolo	Forma clínica	Dados do animal			Parâmetros avaliados			
			Raça	Sexo	Idade	Epidemiologia	Sinais clínicos	Hematologia	Morfologia
75	V551-08	CCEs no TAS	Mista	fêmea	12 anos	-	●	●	●
76	V656-08	CCEs no TAS	Mista	fêmea	8 anos	-	●	●	●
77	V719-08	CCEs no TAS	Mista	fêmea	12 anos	-	●	●	-
78	V761-08	HEB	Mista	fêmea	7 anos	-	●	●	●
79	H-CL1	HEB clínica	Mista	fêmea	7 anos	●	●	●	-
80	H-CL2	HEB clínica	Mista	fêmea	6 anos	●	●	●	-
81	H-CL3	HEB clínica	Mista	fêmea	7 anos	●	●	●	-
82	H-CL4	HEB clínica	Mista	fêmea	11 anos	●	●	●	-
83	H-CL5	HEB clínica	Mista	fêmea	7 anos	●	●	●	-
84	H-CL6	HEB clínica	Mista	fêmea	10 anos	●	●	●	-
85	H-CL7	HEB clínica	Mista	macho	6 anos	●	●	●	-
86	H-CL8	HEB clínica	Mista	fêmea	6 anos	●	●	●	-
87	H-CL9	HEB clínica	Mista	fêmea	8 anos	●	●	●	-
88	Vn141-05	controle	Mista	macho	18 meses	-	-	-	●
89	Vn143-05	controle	Mista	macho	18 meses	-	-	-	●
90	Vn162-05	controle	Mista	macho	22 meses	-	-	-	●
91	Vn331-07	controle	Mista	fêmea	4 anos	-	-	-	●
92	Vn354-07	controle	Mista	fêmea	2 anos	-	-	-	●
93	Vn431-07	controle	Hereford	fêmea	adulta	-	-	-	●
94	Vn485-07	controle	Mista	fêmea	5 anos	-	-	-	●
95	Vn006-08	controle	Mista	fêmea	5 anos	-	-	-	●
96	Vn056-08	controle	Mista	macho	18 meses	-	-	-	●
97	Vn059-08	controle	Mista	macho	6 meses	-	-	-	●

CCE = carcinoma de células escamosas; TAS = trato alimentar superior; HEB = hematúria enzoótica bovina; ● = parâmetro avaliado; - = parâmetro não avaliado.

Apêndice B - Hemograma dos bovinos cronicamente intoxicados por samambaia, forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS).

Bovinos	Eritrograma			Leucograma							
	Ht ^a	Erit ^b	VCM ^c	Leuc ^d	Neu ^e	Bast ^f	Met ^g	Lin ^h	Mon ⁱ	Eos ^j	Bas ^l
VR	24-46	5,0-10,0	40,0-60,0	4.000-12.000	600-4.000	0-120	0	2.500-7.500	25-840	0-2.400	0-200
34	28	6,2	45,2	22.100	12.818	2.873	442	5.525	442	0	0
35	39	8,6	45,3	10.200	3.570	102	0	6.120	0	408	0
37	37	7,5	49,3	5.400	1.728	0	0	2.970	108	594	0
38	26	4,8	54,2	8.100	2.106	81	0	5.589	162	162	0
40	18	3,5	51,4	6.000	1.680	120	0	3.480	540	180	0
41	23	4,7	48,9	5.100	1.734	102	0	3.009	153	102	0
42	37	7,1	52,1	2.900	493	145	0	2.030	87	145	0
44	38	7,5	50,7	18.100	9.955	1.448	181	6.154	362	0	0
45	35	7,2	48,6	8.700	2.001	0	0	5.655	0	1.044	0
46	30	6,5	46,1	8.300	2.739	0	0	5.395	83	83	0
48	23	4,9	46,9	4.600	966	0	0	3.312	46	276	0
49	37	7,0	52,8	4.500	1.260	0	0	2.880	45	315	0
50	36	7,4	48,6	5.200	1.768	52	0	3.120	156	104	0
51	35	6,8	51,5	7.000	2.100	0	0	4.200	70	630	0
52	24	4,6	52,2	11.000	3.300	110	0	7.260	110	220	0
53	32	6,5	49,2	12.000	3.120	120	0	7.200	120	1.440	0
54	30	5,5	54,5	8.600	2.150	86	0	5.418	258	688	0
55	46	8,8	52,3	11.200	3.920	112	0	6.160	336	560	112
56	23	4,5	51,1	7.700	2.079	77	0	5.313	154	77	0
57	30	6,6	45,4	6.200	2.418	62	0	3.596	62	62	0
58	35	7,3	47,9	4.300	1.591	0	0	2.537	129	43	0
59	30	5,8	51,7	6.800	2.380	68	0	4.216	68	68	0
60	27	4,8	56,2	16.200	5.832	324	0	6.804	162	2.916	162

^aHematócrito (%), ^bEritrócitos ($\times 10^6/\text{mm}^3$), ^cvolume corpuscular médio (fentolitros), ^dLeucócitos ($/\text{mm}^3$), ^eNeutrófilos ($/\text{mm}^3$), ^fBastonetes ($/\text{mm}^3$), ^gMetamielócitos ($/\text{mm}^3$), ^hLinfócitos ($/\text{mm}^3$), ⁱMonócitos ($/\text{mm}^3$), ^jEosinófilos ($/\text{mm}^3$), ^lBasófilos ($/\text{mm}^3$) e VR = valores de referência.

Apêndice B - Hemograma dos bovinos cronicamente intoxicados por samambaia, forma clínica de carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS) (continuação).

Bovinos	Eritrograma			Leucograma							
	Ht ^a	Erit ^b	VCM ^c	Leuc ^d	Neu ^e	Bast ^f	Met ^g	Lin ^h	Mon ⁱ	Eos ^j	Bas ^l
VR	24-46	5,0-10,0	40,0-60,0	4.000-12.000	600-4.000	0-120	0	2.500-7.500	25-840	0-2.400	0-200
70	31	6,0	51,7	8.100	3.240	0	0	4.212	243	405	0
71	33	6,5	50,8	9.600	2.880	0	0	6.432	192	96	0
72	21	4,1	51,2	7.600	2.584	0	0	4.560	152	304	0
74	20	4,1	48,8	8.900	2.225	0	0	6.408	89	178	0
75	48	9,5	50,5	9.100	3.276	0	0	5.187	273	364	0
76	18	3,4	52,9	14.200	8.236	284	0	4.686	284	710	0
77	42	8,0	52,5	28.400	16.756	1.420	0	7.100	1.704	1.420	0

^aHematócrito (%), ^bEritrócitos ($\times 10^6/\text{mm}^3$), ^cvolume corpuscular médio (fentolitros), ^dLeucócitos ($/\text{mm}^3$), ^eNeutrófilos ($/\text{mm}^3$), ^fBastonetes ($/\text{mm}^3$), ^gMetamielócitos ($/\text{mm}^3$), ^hLinfócitos ($/\text{mm}^3$), ⁱMonócitos ($/\text{mm}^3$), ^jEosinófilos ($/\text{mm}^3$), ^lBasófilos ($/\text{mm}^3$) e VR = valores de referência.

Apêndice C - Hemograma dos bovinos cronicamente intoxicados por samambaia, forma clínica de hematúria enzoótica bovina (HEB).

Bovinos	Eritrograma			Leucograma							
	Ht ^a	Erit ^b	VCM ^c	Leuc ^d	Neu ^e	Bast ^f	Met ^g	Lin ^h	Mon ⁱ	Eos ^j	Bas ^l
VR	24-46	5,0-10,0	40,0-60,0	4.000-12.000	600-4.000	0-120	0	2.500-7.500	25-840	0-2.400	0-200
36	10	2,1	47,6	7.300	5.183	1.095	0	803	146	73	0
39	44	8,0	55,0	9.500	1.900	0	0	6.365	190	1.045	0
43	22	3,9	56,4	9.400	5.452	1.128	282	2.444	94	0	0
63	23	4,8	47,9	8.400	3.360	84	0	4.200	336	420	0
64	10	1,9	52,6	5.900	2.183	0	0	3.481	177	59	0
78	14	2,6	53,8	18.500	12.950	0	0	5.180	185	185	0
79	43	9,8	43,9	10.500	3.150	0	0	6.615	0	630	105
80	34	7,1	47,9	8.800	3.696	352	0	4.752	0	0	0
81	19	3,5	54,3	10.100	1.717	0	0	7.373	101	808	101
82	21	4,1	51,2	10.800	2.808	108	0	7.236	108	540	0
83	35	6,5	53,8	7.300	1.752	0	0	4.380	0	1.168	0
84	21	3,8	55,3	9.200	3.864	0	0	4.692	460	184	0
85	22	4,6	47,8	11.100	3.663	111	0	6.438	222	666	0
86	33	6,8	48,5	5.900	1.593	0	0	4.012	118	177	0
87	23	4,8	47,9	5.200	2.236	52	0	2.808	52	52	0

^aHematócrito (%), ^bEritrócitos ($\times 10^6/\text{mm}^3$), ^cvolume corpuscular médio (fentolitros), ^dLeucócitos ($/\text{mm}^3$), ^eNeutrófilos ($/\text{mm}^3$), ^fBastonetes ($/\text{mm}^3$), ^gMetamielócitos ($/\text{mm}^3$), ^hLinfócitos ($/\text{mm}^3$), ⁱMonócitos ($/\text{mm}^3$), ^jEosinófilos ($/\text{mm}^3$), ^lBasófilos ($/\text{mm}^3$) e VR = valores de referência.

Apêndice D – Alterações histopatológicas observadas nas bexigas dos bovinos com carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS).

Nº caso	Fibroma	Hemangioma	Papiloma	Hemangiossarcoma	CCT	Dilatação de vasos linfáticos	Hemorragia	Edema	Estroma mixóide	Tecido fibrovascular focal	Tumefação de células endoteliais
6	●	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	●
23	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	●
27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●
28	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-
32	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-
33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40	-	●	-	-	●	●	●	●	●	-	-
41	-	-	-	-	-	●	-	-	●	-	-
44	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
45	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	●
46	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
47	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●
50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
51	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
52	-	-	-	-	-	-	●	-	●	-	●
53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
54	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●
55	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●
56	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

● = presente; - = ausente; CCT = carcinoma de células de transição.

APÊNDICE D – Alterações histopatológicas observadas nas bexigas dos bovinos com carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS) (continuação).

Nº caso	Fibroma	Hemangioma	Papiloma	Hemangiossarcoma	CCT	Dilatação de vasos linfáticos	Hemorragia	Edema	Estroma mixóide	Tecido fibrovascular	Tumefação de células endoteliais
57	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-
58	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
59	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-
60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
61	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-
62	-	-	-	-	-	-	● D	-	-	-	●
66	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-
67	-	●	●	●	-	●	●	-	-	-	-
69	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
70	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
71	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-
72	-	-	-	-	-	-	● D	●	●	-	-
73	-	-	●	-	●	●	-	●	-	-	-
74	-	●	-	-	-	●	●	●	-	-	-
75	-	-	-	-	-	-	● D	●	-	-	-
76	-	●	-	-	-	●	● D H	●	-	●	-

● = presente; - = ausente; D = diapedese de eritrócitos pelo urotélio; H = hemossiderina; CCT = carcinoma de células de transição.

APÊNDICE D – Alterações histopatológicas observadas nas bexigas dos bovinos com carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS) (continuação).

Nº caso	Hiperplasia	Displasia	Vacúolos intraepiteliais	Ninhos de Brunn	Cistite polipóide	Cistite cística	Cistite fibrinosupurativa	Infiltrado linfoplasmocitário	Folículos linfóides	Cistite crônica	Mastócitos
6	-	-	-	-	-	-	-	●	●	-	-
7	-	-	●	●	-	-	-	●	●	-	-
10	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	-	●	-	●	-	-	-	●	-	●	-
23	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	●
27	-	●	-	-	-	-	-	●	-	-	●
28	-	●	●	-	-	-	-	●	-	-	●
29	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	-	●	-	-	-	-	-	●	-	-	-
32	-	●	-	-	-	-	-	●	-	-	-
33	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-
34	-	●	-	-	-	-	-	●	-	-	-
35	-	●	-	-	-	-	-	●	-	-	-
37	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	●
38	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	●
40	-	-	●	●	●	●	-	●	●	-	-
41	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-
44	●	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-
45	-	-	-	-	-	-	-	●	●	-	-
46	-	-	-	-	-	-	-	●	●	-	-
47	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-
48	-	●	-	-	-	-	-	●	●	-	-
50	-	-	-	-	-	-	-	●	●	-	-
51	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-
52	-	-	-	-	-	-	-	●	●	-	-
53	-	●	-	-	-	-	-	●	●	-	-
54	-	●	-	-	-	-	-	●	-	-	-
55	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-
56	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-
57	-	-	●	-	-	-	-	●	-	-	-

● = presente; - = ausente.

APÊNDICE D – Alterações histopatológicas observadas nas bexigas dos bovinos com carcinomas de células escamosas (CCEs) no trato alimentar superior (TAS) (continuação).

Nº caso	Hiperplasia	Displasia	Vacúolos intraepiteliais	Ninhos de Brunn	Cistite polipóide	Cistite cística	Cistite fibrinosupurativa	Infiltrado linfoplasmocitário	Folículos linfóides	Cistite crônica	Mastócitos
58	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
59	-	●	-	-	-	-	-	●	●	-	-
60	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-
61	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-
62	●	-	-	●	-	-	-	●	-	-	-
66	-	-	●	-	-	-	-	●	●	-	-
67	-	●	●	●	-	-	-	●	-	-	-
69	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-
70	-	-	-	-	-	-	-	●	●	-	-
71	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-
72	-	●	●	●	-	-	-	●	●	-	-
73	-	●	●	●	-	●	-	●	●	-	-
74	-	-	●	-	-	-	●	●	●	-	-
75	-	●	-	-	-	-	-	●	-	-	-
76	●	-	●	●	-	-	-	-	●	-	-

● = presente; - = ausente.

Apêndice E – Alterações histopatológicas observadas nas bexigas dos bovinos com hematúria enzoótica bovina (HEB).

Alterações	4	5	17	36	39	43	63	64	65	68	78
Papiloma	-	-	-	-	-	●	-	-	-	●	-
CCE	-	●	-	-	-	-	-	-	●	-	-
CCT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●M
Hemangioma	●	-	-	●	-	-	-	●	-	-	-
Hemangiossarcoma	●	-	●	-	-	-	●M	●	-	●	-
Hiperplasia	●	●	●	-	●	-	-	-	-	●	-
Displasia	●	●	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Ninhos de Brunn	●	●	-	-	●	-	-	●	-	●	●
Cistite polipóide	-	-	●	-	-	-	-	-	-	●	-
Cistite cística	-	●	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Cistite glandular	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●
Metaplasia glandular	-	●	-	-	-	-	-	-	-	●	●
Metaplasia escamosa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●
Vacúolos intraepiteliais	●	●	●	-	●	-	-	●	-	-	-
Dilatação de linfáticos	●	●	●	●	-	-	-	-	-	●	●
Hemorragia	●	●	●D	-	●D	-	●	-	-	●D	-
Edema	●	●	●	-	●	-	-	-	-	●	●
Infiltrado inflamatório	●	●	●	●	●	●	●	●	-	●	●
Folículos linfóides	●	●	●	-	●	-	-	●	-	●	-

● = alteração presente; - = alteração ausente; M = metástases; D = diapedese de eritrócitos pelo urotélio; CCE = carcinoma de células escamosas; CCT = carcinoma de células de transição.