

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE FORMIGA – UNIFOR-MG**  
**CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**  
**SUÉLLEN CRISTINA DA SILVA**

**ADENOCARCINOMA UTERINO EM COELHAS:**  
**REVISÃO SISTEMÁTICA**

**FORMIGA – MG**  
**2019**

SUÉLLEN CRISTINA DA SILVA

ADENOCARCINOMA UTERINO EM COELHAS:  
REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Formiga – UNIFOR-MG como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Medicina Veterinária.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Msc. Priscila Mara Rodarte Lima e Pieroni

FORMIGA – MG

2019

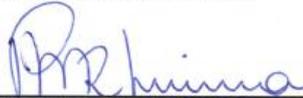
Suellen Cristina da Silva

ADENOCARCINOMA UTERINO EM COELHAS:  
REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Formiga – UNIFOR-MG, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador (a): Prof<sup>a</sup>. Msc. Priscila Mara Rodarte Lima e Pieroni

BANCA EXAMINADORA



---

Prof<sup>a</sup>. Msc. Priscila Mara Rodarte Lima e Pieroni  
Orientadora



---

Prof. Msc. Diogo Joffily  
UNIFOR-MG



---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Mariana André Pompeu  
UNIFOR-MG

Formiga, 10 de Julho de 2019.

## AGRADECIMENTOS

Como todo final de algum feito, devemos agradecer pelos resultados obtidos que conseguimos no final de nossas conquistas, independente da dificuldade das batalhas, dos erros e falhas, como também até dos medos e desânimos. Então, venho por nota agradecer todos aqueles que me ajudaram e me deram o verdadeiro apoio para com este trabalho de conclusão de curso. Meu primeiro ato de agradecimento e palavras de gratidão vão para Deus, já que Ele que me fornece a verdadeira sabedoria entre os homens e me concedeu a graça e a força de ter concluído esses cinco anos de faculdade e finalizado esse trabalho.

Meu muitíssimo obrigado, principalmente, aos meus pais Donizeti e Denise que são minha maior base e sempre estiveram comigo, me apoiando, me incentivando e me aconselhando a sempre erguer a cabeça e independente de tudo, a ter o otimismo comigo juntamente com a felicidade, já que quando estamos sorrindo, vamos estar também transmitindo a nossa maior paz e alegria. Sou grata por me educarem por ser quem eu sou, contudo, a minha gratidão vai também por toda a minha família que esteve presente me apoiando e orando por mim.

Por todo o apoio que também tive do meu namorado e sempre fiel amigo, Pablo Felipe, agradeço-o por todas as palavras de incentivos, de aconchego e carinho mais amor que tens por mim. Como também agradeço por ser meu braço esquerdo, quando meu braço direito está cansado, no qual é meus melhores amigos.

Esses velhos e grandes amigos que agradeço por fim, são Samuel e Ana Carolina, como dito, meu braço direito, que me auxiliam sempre no que precisar, me criticam sempre ao ver algum erro feito por mim e principalmente, me amam e trazem para mim os motivos de risos. Além da minha fiel escudeira e companheira há mais de 6 anos, Daniele Valente, que sempre esteve comigo, me abraçando simbolicamente e me dando a maior força, mesmo que 1.253,7 km esteve entre a gente, e como já diz no próprio nome, significa a real valentia para mim, além de amor, honestidade, compreensão e todos os adjetivos que existe nessa face da terra.

Os meus agradecimentos também são dados a todos os meus professores, mestres e doutores, contudo, primeiramente à Prof. Ma. Priscila Mara Rodarte Lima e Pieroni que foi uma grande orientadora e mesmo com o seu novo papel de ser mãe, manteve sua disponibilidade e ajuda para com este trabalho. Ao Prof. Me. Diogo Joffily que se dispôs a me co-orientar, me ajudar, me acalmar e incentivar para que sempre

eu doasse o melhor de mim neste presente trabalho apresentado. Assim, toda a minha gratidão e meus motivos de felicidade por ver que o meu objetivo final chegou, vão para essas duas pessoas que tanto ganharam na vida profissionalmente quanto pessoalmente, e com isso, tentam nos oferecer como alunos todo o conhecimento baseado em suas vidas acadêmicas.

Aos meus colegas e melhores colegas, Tayná Bonaccorsi e Luiza Camattari que estiveram junto comigo por todo esse período acadêmico.

Aos demais colegas internos, amigos que sempre estiveram em minha vida, e aqueles que apareceram no decorrer do meu trabalho em estágios, desculpa pela falta de citação, mas toda a gratidão também carrego por vocês e espero que cada um saiba do seu valor para mim.

Por fim, obrigada a todos que por alguma razão e circunstância, me fizeram crescer e amadurecer nesses anos, me fortaleceram com orações e manifestaram seu apoio por mim de alguma forma para que eu realizasse todo esse sonho transformado agora, em realidade.

## RESUMO

O coelho doméstico tem por descendência, o coelho bravo europeu, cuja espécie é *Oryctolagus cuniculus*, sendo natural do norte da África e Península Ibérica. Os coelhos são animais pertencentes à ordem *Lagomorpha* e família *Laporidae*, sendo que estimativa de sobrevida é de 8 a 10 anos, com registros comprovando que a longevidade pode durar até os 15 anos de idade. Dentre os mais variados tumores de importância médica e, também, veterinária existentes, destacam-se os adenocarcinomas – tumores malignos que se originam de epitélios glandulares e apresentam, geralmente, crescimento lento e ocorrência de metástases avançadas. A ocorrência de adenocarcinomas uterinos é consideravelmente rara nos animais de companhia, e mais comumente diagnosticado em vacas, éguas, cabras e coelhas – na qual as raças Holland Lop, Tan, Champagne D'Argent e Havana são as de maior ocorrência. Diante do crescimento exponencial da população de coelhos domésticos e de sua atual importância para o mercado *pet*, bem como para a medicina veterinária. Este estudo teve por objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura a fim de reunir as principais características da ocorrência de adenocarcinomas uterinos em coelhas. O entendimento dos sintomas e da forma de evolução da doença são de suma importância para determinar tanto o diagnóstico conclusivo quanto o método de tratamento. Sendo assim, os principais achados sobre a ocorrência de adenocarcinomas uterinos em coelhas foram a alteração do ciclo estral, a infertilidade, o sangramento e/ou corrimento vaginal, bem como a presença de massas linfáticas e o aumento abdominal da região uterina. A anorexia está presente em alguns casos e pode, também, apontar a ocorrência de uma neoplasia maligna. A ovariosalpingohisterectomia é determinante para a qualidade de vida de coelhas diagnosticadas com o adenocarcinoma uterino, já que a quimioterapia, não se torna alternativa de escolha para esse tipo de patologia, por ter uma alta chance de ocorrer um desenvolvimento de metástases por todo o organismo. Com isso, utilizando a cirurgia como método de prevenção da doença, também pode trazer maior expectativa de vida, para aquelas coelhas destinadas ao convívio doméstico.

Palavras-chave: Coelhas. Neoplasias malignas. Endométrio.

## ABSTRACT

The domestic rabbit has as its offspring the European brave rabbit whose species is *Oryctolagus cuniculus*, being native to North Africa and the Iberian Peninsula. Rabbits are animals belonging to the order *Lagomorpha* and family *Laporidae*, and the estimated survival is 8 to 10 years, with records proving that longevity can last up to 15 years of age. Adenocarcinomas - malignant tumors that originate from glandular epithelia and usually present with slow growth and occurrence of advanced metastases are among the most varied tumors of medical and veterinary importance. The occurrence of uterine adenocarcinomas is considerably rare in companion animals, and is most commonly diagnosed in cows, mares, goats and rabbits - in which the Holland Lop, Tan, Champagne D'Argent and Havana breeds are the most frequent. Faced with the exponential growth of the population of domestic rabbits and their current importance to the pet market as well as to veterinary medicine. This study aimed to perform a systematic review of the literature in order to gather the main characteristics of the occurrence of uterine adenocarcinomas in rabbits. Understanding the symptoms and the way the disease develops is of paramount importance in determining both the conclusive diagnosis and the treatment method. Therefore, the main findings on the occurrence of uterine adenocarcinomas in rabbits were altered estrous cycle, infertility, bleeding and / or vaginal discharge, as well as the presence of lymphatic masses and abdominal enlargement of the uterine region. Anorexia is present in some cases and may also point to the occurrence of a malignant neoplasm. Ovarian aldosteronectomy is a determinant of the quality of life of rabbits diagnosed with uterine adenocarcinoma, since chemotherapy is not an alternative of choice for this type of pathology, because it has a high chance of developing metastases throughout the body. With this, using surgery as a method of preventing the disease, can also bring greater life expectancy, for those rabbits destined to domestic life.

**Keywords:** Rabbits. Malignant neoplasms. Endometrium.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

TNM – Tumor, Nódulo linfático e Metástases

UICC – União Internacional Contra o Câncer

UNICAMP – Universidade de Campinas

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Maneira correta para visualização do sexo de láparo.....15
- Figura 2 – Diferença microscópica entre os dois tipos de neoplasias, ou tumores em um organismo.....21

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Principais diferenças entre os dois tipos de tumores existentes e de prevalência num organismo animal ou humano.....	21
Quadro 2 – Nomenclatura dos principais tipos de tumores existentes de acordo com sua classificação básica e região de origem.....	23
Quadro 3 – Casos de adenocarcinomas uterinos em coelhas.....	32

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	11
2	MATERIAL E MÉTODOS .....	13
3	REVISÃO DE LITERATURA .....	14
3.1	Coelho doméstico .....	14
3.2	Neoplasias .....	16
3.2.1	Classificação das neoplasias .....	20
3.2.1.1	Adenocarcinoma .....	23
3.3	Oncologia de pequenos animais .....	26
3.3.1	Coelhos e a ocorrência de neoplasias .....	29
3.3.1.1	Adenocarcinoma uterino em coelhas .....	30
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	35
	REFERÊNCIAS .....	36

## 1 INTRODUÇÃO

As neoplasias, popularmente chamadas de tumores, são acometimentos celulares que afetam diretamente a saúde de humanos e animais. Estas ocorrem através do processo de divisão celular, a mitose, de forma incorreta, o que afeta estruturalmente e funcionalmente tecidos e órgãos de um organismo (THOMSON *et al.*, 1988).

Estas neoplasias podem ser subdivididas facilmente de acordo com seu potencial de ação em benignas e malignas. As neoplasias benignas, destacadas como as mais comuns em todo o mundo, se encontram comumente no local de origem e se apresentam rodeadas por uma cápsula de tecido fibroso que delimita as margens do tumor em questão. Já as neoplasias malignas, menos comuns e de grande variedade, apresentam características invasivas, o que pode vir a destruir tecidos próximos e desenvolver metástases regionais e à distância (MEIRELES; POLLINI, 2017).

Os principais fatores da ocorrência de neoplasias são de origem genética e epigenética, os processos de crescimento, proliferação, diferenciação e morte celular são os de maior importância. Traumas ambientais externos variados também estão relacionados, bem como a exposição demasiada a raios ultravioleta e o envelhecimento do organismo, por exemplo (RAMOS *et al.*, 2007; KRAEGEL; MADEWELL, 2004).

Dentre os tumores de grande importância médica, destacam-se os adenocarcinomas – tumores malignos que se originam de epitélios glandulares, ou seja, regiões responsáveis por secreções de hormônios e substâncias singulares. Este tipo de neoplasia apresenta, geralmente, crescimento lento e ocorrência de metástases (QUEVEDO *et al.*, 2015).

Segundo o INCA (2018), o câncer de colo do útero é o sexto tipo de tumor que mais cresce entre as mulheres no Brasil, com os adenocarcinomas como os maiores representantes – cerca de 90% de todos os casos diagnosticados. Este mesmo é consideravelmente raro nos animais de companhia (BONFITTO; ANDRADE, 2003), sendo mais comumente diagnosticado em vacas, éguas, cabras e coelhas (MACLACHLAN; KENNEDY, 2002); na qual as raças Holland Lop, Tan, Champagne D'Argent e Havana são as de maior ocorrência (HARCOURT-BROWN, 2002).

A criação de coelhos como animais de estimação aumentou drasticamente no Brasil nos últimos anos, o que, em conjunto com a elevada expectativa de vida destes

animais e suas características biológicas singulares, propicia uma elevada taxa de ocorrência de várias doenças, principalmente as neoplasias (QUEVEDO *et al.*, 2015).

Diante do crescimento exponencial da população de coelhos domésticos e de sua atual importância para o mercado *pet* e para a medicina veterinária, essencialmente na área da oncologia, o presente estudo teve por objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura a fim de reunir as características da ocorrência de adenocarcinomas uterinos em coelhas.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

O levantamento dos artigos científicos utilizados nesta pesquisa realizou-se a partir de uma busca nas bases de dados Scielo, Biblioteca virtual e Saúde (BVS-VET), Periódicos Capes, Medline e Google acadêmico. Foram utilizados, para busca dos artigos as palavras-chave, e suas combinações na língua portuguesa e inglesa, “Adenocarcinoma”, “Uterino” e “Coelhas”, além dos indicadores booleanos “and”, “or” e “and not”, para combinação das palavras chave e auxílio na pesquisa.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos e dissertações foram: artigos e dissertações publicados em português e em inglês; na íntegra; nas bases de dados eletrônicas citadas acima; e que retratassem a ocorrência de adenocarcinoma. E os critérios de exclusão foram: artigos e dissertações de análises éticas e filosóficas; e resumos, revisões, cartas técnicas.

A seleção inicial, a partir dos critérios anteriormente citados, contou com 20 artigos, que, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram pré-selecionados e se tornaram 15, que passaram para a parte de análise dos resumos. Após análise criteriosa dos resumos, aqueles trabalhos que se relacionavam diretamente com a ocorrência de adenocarcinoma uterino em coelhas foram analisados na íntegra. Ao final desta seleção, 10 trabalhos (destacados no Quadro 3) foram selecionados para a análise e discussão, e foram destacados ao longo da revisão bibliográfica sistemática para elucidar possíveis características e resoluções da ocorrência de adenocarcinoma uterino em coelhas.

Sendo então, para a realização completa da revisão sistemática ao todo, foram analisados 71 trabalhos, publicados em periódicos na língua portuguesa, inglesa ou espanhola com período de publicações destes, datados de 1977 a 2019, com disponibilidade na íntegra.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Coelho doméstico

Os coelhos são animais pertencentes à ordem *Lagomorpha*. Dada por essa razão, são comumente confundidos com as lebres, já que são mamíferos semelhantes e pertencem à mesma família *Leporidae*. Apesar dessas características biológicas, fisicamente, os coelhos são menores e possuem as orelhas em tamanho mais reduzido, sendo mais curtas que as das lebres (RIOS *et al.*, 2011).

O coelho doméstico tem por descendência, o coelho bravo europeu, cuja espécie é *Oryctolagus cuniculus*, sendo natural do norte da África e Península Ibérica. A domesticação da espécie começou nos Antigos Romanos e a partir dos anos, foi sendo introduzida ao redor do mundo como animal de companhia, exceto na América do Norte, já que nos EUA e países do continente europeu, a prática do abate de coelhos para consumo humano é mais frequente, por serem umas das principais fontes de proteína animal nesses países (Couto, 2002).

A estimativa de sobrevivência dos lagomorfos é de 8 a 10 anos, com registros comprovando que a longevidade pode durar até aos 15 anos de idade.

De um modo geral, os coelhos são docéis, mas devido ao processo de domesticação que os coelhos selvagens sofreram, os animais domésticos possuem hábitos diurnos e noturnos, no entanto, os comportamentos de ambos são de hierarquia e altamente dominantes em seu território (MOURA, 2007).

Por ser um mamífero com um metabolismo extremamente rápido, a sua sensibilidade ao calor é maior do que em comparação ao frio, já que suas características anatômicas e fisiológicas contribuem para esse fato – temperatura corporal média equivalente a 38°C a 39°C. Assim, como Couto (2002) relata, a temperatura recomendada para manter um coelho em cativeiro ou ambiente agradável a este sem que sofra stress calórico, deve variar entre 17°C a 21°C, com umidade relativa de 40% a 60%.

Couto (2002) ressalta ainda, a concentração de pH da urina, sendo normalmente muito alcalina, podendo estar presentes elevado teor de cristais de fosfato e carbonatos, com coloração variando de amarelado intenso para um turvo-pardo.

A nutrição de um coelho, é baseada fundamentalmente em frutas, verduras de folhas verdes escuras e fibras, por ser animal herbívoro. A complementação de ração

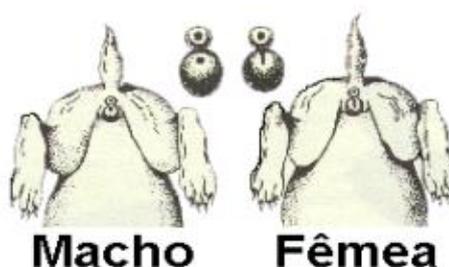
peletizada de boa qualidade e bem balanceada no manejo nutricional, auxilia numa melhor digestão gastrointestinal dos alimentos, conseqüentemente, ajudando em uma maior absorção nutricional dos alimentos vegetais. O fornecimento de fibras, através do feno, colabora com a saúde do seu trato digestivo e com o desgaste de seus dentes incisivos (FERREIRA; W, N. et al, 2012).

O cuidado maior ao adotar alimentação racionada na dieta nutricional do coelho doméstico, é o ressalve de que a farelada, pode contribuir para uma diminuição da qualidade sanitária desse animal, provocando ocorrência de pneumonia por inalação, ao inalar acidentalmente, partículas suspensas de ração (MOURA, 2007).

Por ser um animal doméstico de hábito noturno, é normal que pratique a coprofagia – ingestão direta de fezes do próprio anus, nesse período de tempo. Essa estratégia alimentar, para Ferreira *et al.*, (2012) pode ser dada como a única para os lagomorfos se comparado com todas as espécies de animais domésticas, já que envolve a ingestão de cecótrofos – fezes moles, que são excretadas diariamente. Os cecótrofos tem alto valor protéico, principalmente relacionado à Vitamina C, K e do complexo B produzidos no ceco do animal.

O coelho doméstico em relação a sexagem, quando fêmea, atinge seu período de maturidade entorno de 4 meses, já o macho é um pouco mais tardio, estando apto para a reprodução quando atinge aos seus 5 meses de idade a sua maturidade sexual. Quando ainda filhotes – láparos, a nutrição é baseada totalmente por ingestão de leite materno e apenas em torno de 20 dias, a conversão de matéria líquida para seca é feita. A sexagem de cada láparo é feita através da exposição da genitália de cada animal (MOURA, 2007).

**Figura 1** – Maneira correta para visualização do sexo de láparo



Fonte: Moura, (2007)

### 3.2 Neoplasias

Termo originado do grego *neo* = novo e *plasia* = crescimento – mais especificamente o celular – as neoplasias, ou tumores, são considerados crescimentos irregulares e desenfreados de células que acometem a maioria dos animais já estudados. Estas são consideradas, também, um grande problema de saúde pública para o ser humano e para os animais domésticos em geral (THOMSON *et al.*, 1988).

O crescimento das células cancerosas é diferente do crescimento das células normais. As células cancerosas, em vez de morrerem, continuam crescendo incontrolavelmente, formando outras novas células anormais. Diversos organismos vivos podem apresentar, em algum momento da vida, anormalidade no crescimento celular – as células se dividem de forma rápida, agressiva e incontrolável, espalhando-se para outras regiões do corpo – acarretando transtornos funcionais (INCA, 2012, p. 18).

De acordo com o INCA (2012), as neoplasias são, então, acometimentos celulares caracterizados pela perda do controle da divisão e da morte celular, principalmente. Uma característica marcante de neoplasias diretamente importantes para a saúde e o bem-estar da maioria dos animais vivos é a capacidade de invadir outros tecidos – ou capacidade de metástase.

Existem várias teorias para a carcinogênese ou oncogênese – nomes específicos dados ao processo de origem e desenvolvimento de uma neoplasia – na qual se destacam as do desvio e da diferenciação embrionária, do desvio metabólico, da irritação crônica e das mutações diretas, por exemplo (TANNOCK, 2005).

De forma mais popular, acometimentos como traumas ambientais externos variados, má alimentação, consumo de álcool, drogas e cigarros pelo humano, exposição demasiada a raios ultravioleta e o envelhecimento do organismo, assim como todos estes anteriormente citados no período de gravidez, estão diretamente relacionados com a ocorrência de neoplasias (RAMOS *et al.*, 2007; KRAEGEL; MADEWELL, 2004).

Para Onuchic; Chammas (2010), todas estas ocorrências anteriormente destacadas acarretam numa sequência de mutações e alterações genéticas em células específicas que darão origem ao tumor.

Tais alterações podem ser resultados de uma variedade de fatores, tanto intrínsecos, como mutações genéticas herdadas ou erros aleatórios na replicação do

DNA, quanto extrínsecos por exemplo: dano e instabilidade genética induzida por radiação, por substâncias químicas ou por infecção viral (ONUCHIC; CHAMMAS, 2010, p. 21).

Os genes – componentes ativos do DNA – são os controladores diretos da hereditariedade e das atividades celulares durante o funcionamento de um organismo; e são de grande importância no entendimento molecular da oncogênese. Na grande parte dos casos os genes atuam intimamente na ocorrência de neoplasias, seja por mutação direta, indireta ou infecção viral. Essas ocorrências afetam atividades básicas como a proliferação, a diferenciação, a morte e a interação das células com o meio extracelular, além de atividades metabólicas de produção de hormônios e enzimas (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2000).

Lodish *et al.*, (2004) afirmaram que, uma única mutação genética sozinha dificilmente será capaz de gerar um tumor. Os autores destacaram que na verdade seriam necessárias várias modificações genéticas consecutivas – algo que varia de duas a seis, ou mais, mutações – que, progressivamente, irão alterar o metabolismo celular e afetar diretamente mecanismos celulares de suma importância, como as anteriormente destacadas.

Dentre os genes estudados até então, aqueles que se relacionam mais diretamente com a ocorrência de neoplasias são os oncogenes e os proto-oncogenes – responsáveis pelo crescimento, multiplicação mitótica e diferenciação celular – os genes supressores tumorais e os genes que determinam a morte celular, ou apoptose (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2000).

Segundo estudos específicos, o potencial de ocorrência de metástases – migração por via sanguínea ou linfática das células tumorais – e sua consequente transformação maligna estão diretamente relacionados com os genes que controlam a apoptose celular. Os genes que impedem ou induzem a apoptose são muito importantes para o estudo da oncogênese, visto que os mesmos propiciam ou impedem a proliferação de células mutantes (LOURO, 2000).

A ocorrência das neoplasias depende, então, de vários fatores que, em comum, irão agir diretamente na atividade celular. Para que este processo seja real, os estudiosos determinam a ocorrência de duas causas – a necessária, representada por agentes externos específicos, e a predisponente, representada por agentes internos que predispõe à ocorrência de neoplasias. A soma destas duas causas gera a causa suficiente, que, por sua vez, representa o estímulo necessário

para a ocorrência das neoplasias. Sendo assim, consideram-se os tumores como doenças multicausais, ou seja, que podem apresentar distintas causas suficientes (INCA, 2012).

Desta forma, o funcionamento celular depende diretamente de atividades básicas já destacadas como multiplicação, diferenciação e morte celular, por exemplo, o que determina a importância de se manter a homeostase celular. Isto faz dos hormônios um dos principais reguladores corporais e, conseqüentemente, promotores da oncogênese. Qualquer descontrole da secreção hormonal gera várias alterações, dentre elas as neoplasias (HENDERSON; FEIGELSON, 2000).

De forma sucinta, a oncogênese é caracterizada diretamente por mutações genéticas herdadas ou adquiridas pela ação de vários agentes como os ambientais, os químicos, os hormonais, os radioativos e os virais. Estes agentes causadores das neoplasias são denominados pela oncologia como carcinógenos (SILVA; SERAKIDES; CASSALI, 2004).

A então oncogênese é dividida em 4 etapas específicas: a iniciação, a promoção, a progressão e a conversão maligna. A iniciação é caracterizada pela exposição das células corporais a um determinado carcinógeno e a conseqüente mutação e formação de clones atípicos destas células; a promoção se caracteriza pela multiplicação em massa dos clones atípicos produzidos anteriormente; a progressão ocorre a partir da perda da coesão entre estas células, o que as permite ter autonomia para a migração celular; e a conversão maligna se caracteriza pela mobilidade destas células, que se tornam invasivas e passíveis de metástases (MAREEL; LEROY, 2003).

Atualmente existem estudos específicos que demonstram que, apesar de ocorrer em determinadas células e transformá-las diretamente, os tumores devem ser compreendidos como microambientes onde interagem células variadas além daquelas geneticamente alteradas. Todas as células e tecidos não alterados diretamente modificam suas funções em combate ao tumor presente em suas redondezas – o entendimento de todas estas alterações deve fazer parte do estudo prospectivo e da conseqüente metodologia de tratamento dos mais variados tipos de neoplasias existentes na natureza (HANAHAN; WEINBERG, 2000).

Dessa forma, o tumor pode ser visto como um tecido complexo, com distorção da homeostasia tecidual original, e em que células “normais” são cooptadas a

funcionar de acordo com essa nova dinâmica tecidual, ditada principalmente pelas células cancerígenas (ONUCHIC; CHAMMAS, 2010, p. 22).

A longevidade adquirida principalmente pelo desenvolvimento tecnológico dos últimos anos atinge tanto o ser humano quanto os animais domésticos, o que faz com que, a cada ano, cresça o número de casos variados de algum tipo de neoplasia. Todos os fatores ambientais, nutricionais, químicos e hormonais potencialmente carcinogênicos anteriormente citados são potencializados tanto pelo envelhecimento quanto pelo estilo de vida pouco saudável das sociedades modernas (SILVA; SERAKIDES; CASSALI, 2004).

Para que uma neoplasia seja prevista ou identificada antes que hajam problemas fisiológicos severos, é necessário entender todos os mecanismos anteriormente destacados neste capítulo, bem como entender a forma como evoluem e crescem os tumores. Esta evolução depende diretamente da velocidade do crescimento tumoral, do órgão onde o tumor está localizado, de fatores ambientais e de fatores individuais de cada organismo (MEIRELES; POLLINI, 2017).

Diante disto, e segundo o INCA (2012), os tumores podem se apresentar em três diferentes fases clínicas:

- A fase pré-neoplásica: caracterizada pelo início das mitoses mutantes antes da doença propriamente dita se desenvolver;
- A fase pré-clínica ou microscópica: quando já existe a formação de um tumor que ainda não desenvolveu sintomas fisiológicos visíveis;
- E a fase clínica: quando ocorre a presença de sintomas fisiológicos aparentes.

Conhecido como estadiamento clínico, este processo de classificação do estágio de evolução dos tumores é um método eficaz para que os profissionais responsáveis possam determinar um tratamento adequado para cada caso. As regras internacionalmente estabelecidas são determinadas pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) – denominado Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos. Esse sistema baseia-se na extensão anatômica dos tumores em questão, e deve ser levado em conta as características do tumor primário (T), as características dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza (N) e a presença ou ausência de metástase a distância (M). Esses parâmetros recebem graduações, geralmente de T0 a T4; N0 a N3; e de M0 a M1, respectivamente (UICC, 2010).

### 3.2.1 Classificação das neoplasias

Como destacado por Meireles; Pollini (2017), as neoplasias são subdivididas de acordo com seu potencial de ação, ou sua capacidade invasiva e locomotora; e se são benignas ou malignas. De forma mais simples – as neoplasias benignas não possuem capacidade de locomoção ou de invasão em outros tipos de tecidos e são caracterizadas essencialmente por se apresentarem rodeadas por uma cápsula de tecido fibroso que delimita as margens do tumor que são desenvolvidas; e as neoplasias malignas possuem alto índice de metástase, e podem até destruir tecidos próximos.

As neoplasias benignas ou tumores benignos têm seu crescimento de forma organizada, geralmente lento, expansivo e apresentam limites bem nítidos. Apesar de não invadirem os tecidos vizinhos, podem comprimir os órgãos e tecidos adjacentes. O lipoma (que tem origem no tecido gorduroso), o mioma (que tem origem no tecido muscular liso) e o adenoma (tumor benigno das glândulas) são exemplos de tumores benignos. As neoplasias malignas ou tumores malignos manifestam um maior grau de autonomia e são capazes de invadir tecidos vizinhos e provocar metástases, estes podem ser resistentes ao tratamento e causar a morte do hospedeiro (INCA, 2012, p. 19).

Os tumores benignos são, então, ocorrências mais brandas e possivelmente mais fáceis de serem controladas. Autores como Moulton (1990) e Meireles; Pollini (2017) destacaram que a ocorrência de neoplasias benignas em um organismo vivo é algo provavelmente constante – no entanto ocorrências na qual o organismo de um animal consideravelmente evoluído é capaz de se recuperar e sobreviver sem sequelas fisiológicas significativas.

A Figura 2 ilustra nitidamente a diferença microscópica dos dois tipos de neoplasias destacadas – as benignas limitadas por tecidos fibrosos ao seu redor e as malignas espalhadas entre células e tecidos saudáveis.

**Figura 2** – Diferença microscópica entre os dois tipos de neoplasias, ou tumores em um organismo



Fonte: INCA (2012)

O Quadro 1 sintetiza, por sua vez, as diferenças básicas entre os dois tipos de tumores anteriormente destacados. Seguindo os preceitos de Meireles; Pollini (2017); e principalmente do Atlas ABC do Câncer desenvolvido pelo INCA (2012) – 7 características essenciais podem diferenciar os tumores em benignos ou malignos.

**Quadro 1** – Principais diferenças entre os dois tipos de tumores existentes e de prevalência num organismo animal ou humano

<b>Tumor Benigno</b>	<b>Tumor Maligno</b>
Formado por células diferenciadas – ou semelhantes às dos tecidos originais;	Formado por células anaplásicas – ou diferentes das dos tecidos originais;
Estrutura tecidual mantida;	Células sem diferenciação – estrutura tecidual não determinada;
Crescimento progressivo;	Crescimento rápido e exponencial;
Pode regredir;	Não tende a regredir;
Mitoses normais;	Mitoses aceleradas e constantes;
Massa bem delimitada por tecido fibroso;	Massa não delimitada com células localmente invasivas;
Capacidade expansiva, porém, não invasiva.	Capacidade de infiltrar tecidos adjacentes – ou capacidade de metástases.

Fonte: INCA (2012)

Segundo o INCA (2012), a denominação câncer – conjunto de mais de 100 doenças conhecidas até hoje – é dada as neoplasias malignas.

Estruturalmente, as neoplasias malignas são compostas por duas estruturas básicas: o parênquima – constituído por células neoplásicas e invasoras – e o estroma – que é composto por tecido conjuntivo de sustentação e vasos sanguíneos (UNICAMP, 2010).

Estas neoplasias malignas apresentam duas etapas distintas que influenciam diretamente nas consequências e na letalidade das mesmas. As neoplasias malignas em estágio não invasivo, denominadas de carcinomas *in situ* – que significa no lugar – são caracterizadas pela presença de células cancerosas apenas na camada de tecido na qual se desenvolveram, não tendo, ainda, se espalhado para outras camadas do órgão de origem ou de órgãos adjacentes. Já nas neoplasias malignas em estágio invasivo, as células cancerosas invadem diferentes camadas celulares do órgão de origem, ou de outros, e conseguem alcançar a corrente sanguínea ou linfática – desenvolvendo a capacidade de se disseminar para outras partes do corpo (INCA, 2012).

Essa capacidade de invasão e disseminação que os tumores malignos apresentam e de produzir outros tumores, em outras partes do corpo, a partir de um já existente, é a principal característica do câncer. Esses novos focos de doença são chamados de metástases (INCA, 2012).

Quando as neoplasias malignas atingem o estágio invasivo, a ocorrência destas células nos sistemas sanguíneos e linfáticos, assim como em vários tecidos do organismo, dificultam diretamente a erradicação da doença de forma cirúrgica, o que determina, na maioria dos casos, a utilização da quimioterapia em humanos – método que faz uso de medicamentos denominados quimioterápicos, ou seja, que combatem as células que estão produzindo o câncer, destruindo seus rastros e impedindo que estas células se espalhem no organismo (INCA, 2012).

De forma mais específica, e após a classificação básica das neoplasias, uma nomenclatura é desenvolvida para destacar cada tipo de tumor ou neoplasia. Esta nomenclatura está diretamente relacionada com a classificação previamente destacada neste capítulo, assim como as células e tecidos que deram origem ao tumor em questão (INCA, 2012).

O Quadro 2 destaca a nomenclatura dos principais tumores existentes que acometem a saúde humana, o que leva em consideração a classificação básica e a região de origem das neoplasias.

Exemplificado pela UNICAMP (2010) em seu Caderno de Patologia Geral, as neoplasias benignas são denominadas com o sufixo OMA após o nome da região de origem (com exceção dos linfoma, melanoma e mieloma – que são tumores malignos); e as neoplasias malignas são denominadas com o sufixo SARCOMA após o nome da

região de origem para neoplasias de origem mesenquimal e CARCINOMA para neoplasias de origem epitelial.

**Quadro 2** – Nomenclatura dos principais tipos de tumores existentes de acordo com sua classificação básica e região de origem

<b>Tecido de origem</b>	<b>Benignos</b>	<b>Malignos</b>
<b>Mesenquimal</b>		
Fibroblasto	Fibroma	Fibrossarcoma
Tecido adiposo	Lipoma	Lipossarcoma
Osso	Osteoma	Osteossarcoma
Cartilagem	Condroma	Condrossarcoma
Vasos Sanguíneos	Hemenangioma	Hemangiossarcoma
Vasos Linfáticos	Linfangioma	Linfagiossarcoma
Músculo Liso	Leiominoma	Leiomiossarcoma
Músculo Estriado	Rabdomioma	Rabdomiossarcoma
<b>Epitelial</b>		
Projeções epiteliais	Papiloma	Carcinoma
Projeções glandulares	Adenoma	Adenocarcinoma

Fonte: UNICAMP (2010)

Para Cullen *et al.*, (2002), a maior parte das classificações é baseada na combinação de critérios histogenéticos (órgãos ou tecidos de origem), critérios histológicos (anatomia microscópica) e comportamento biológico (benignos ou malignos) – tanto para seres humanos quanto para animais domésticos.

### 3.2.1.1 Adenocarcinoma

O adenocarcinoma, já destacado segundo o Quadro 2, é um tumor, ou neoplasia, maligno que se origina em tecido epitelial glandular – suas células não precisam necessariamente fazer parte de uma glândula, contanto que elas tenham características secretórias (VISCOMI *et al.*, 2002).

Dentre os principais fatores de risco para o desenvolvimento de um adenocarcinoma, as terapias estrogênicas prolongadas sem oposição por progestógenos são as de maior importância – essencialmente se for levado em conta que as várias síndromes ovarianas, a nuliparidade e a alteração de qualquer ciclo hormonal de um animal, por exemplo, alteram diretamente os níveis de progesterona e estrógeno de um organismo (GORDON *et al.*, 1977).

Alguns outros casos, como neoplasias hormônio-dependentes, hipertensão arterial em mulher, características hormonais estimulantes, sejam elas individuais ou específicas, e uso de medicamentos à base de estrógenos e outros hormônios, também estão diretamente relacionados com a ocorrência de adenocarcinomas (VISCOMI *et al.*, 2002).

Para Henderson; Feilgelson (2000), as regiões secretoras de hormônios e substâncias análogas têm grande importância no funcionamento de um organismo, o que faz com que estas regiões estejam predispostas ao desenvolvimento de neoplasias, seja como indutor ou promotor da oncogênese. Qualquer alteração hormonal, seja endógena ou exógena, estimula a proliferação celular e às consequentes alterações genéticas – o que potencializado pode gerar um adenocarcinoma.

Segundo Meuten (2002), os hormônios em sua maioria têm como função básica a indução à proliferação celular, o que determina sua direta relação com a ocorrência de neoplasias – visto que se esta proliferação estiver desregulada ou sofrer influência de um carcinógeno, mesmo que seja postulado que na carcinogênese hormonal a proliferação celular não precisa de um agente iniciador específico, essa proliferação irá ocorrer descontroladamente e de forma negativa para o organismo.

As consequências pós ocorrência de um adenocarcinoma geram o que os oncologistas chamam de neoplasias hormônio-dependentes – os mecanismos hormonais das regiões afetadas são alterados drasticamente, o que faz com que sua regulação seja feita através de hormônios exógenos que serão administrados constantemente. Regiões específicas como as mamas, o útero como um todo, os ovários, os testículos, a próstata, a tireóide e os ossos são regiões com predisposição ao desenvolvimento deste tipo de neoplasias (VISCOMI *et al.*, 2002).

Os animais do sexo feminino, por apresentarem maior influência e dependência hormonal, apresentam maior ocorrência de neoplasias hormonais, principalmente os adenocarcinomas. As glândulas mamárias e a região uterina são as mais comumente

afetadas por este tipo de neoplasias; com infrequentes ocorrências em animais de companhia e maior ocorrência em animais de produção (QUEVEDO *et al.*, 2015).

Mulheres de todas as idades (INGVARSSON, 2001), cadelas (MEUTEN, 2002), coelhas (MACLACHLAN; KENNEDY, 2002) e principalmente vacas (RAMOS *et al.*, 2008) são consideravelmente destacadas na literatura como constantemente afetadas por estas ocorrências.

Mesmo que o número de relatos de casos específicos de adenocarcinomas seja relativamente baixo, a idade parece influenciar diretamente na ocorrência destes tumores em questão – que apresentam relatos esporádicos em animais domésticos e relatos variados em humanos. A incidência deste tipo de tumor aumenta de acordo como o desenvolvimento do organismo do animal e sua dependência hormonal, o que faz destes fatores os de maior influência para a ocorrência de adenocarcinomas (ASAKAWA *et al.*, 2008).

De acordo com Viscomi *et al.*, (2002), os adenocarcinomas têm características bastante invasivas, não respondem bem às terapias e apresentam prognóstico altamente desfavorável. Segundo estes autores, este tipo de tumor é bem menos comum que os papilomas e os carcinomas, e apresentam dados com números variados, como em Kurman *et al.*, (1985), Marabini (1995) e Tantini e Mencaglia (1995 e 1994, respectivamente), que estudaram neoplasias epiteliais em humanos. Estas pesquisas apresentaram dados de 23, 0,3 e 8%, respectivamente, de casos de adenocarcinomas.

A forma ideal de diagnóstico de um adenocarcinoma em uma mulher é a endoscopia regional associada à biopsia. Estes métodos em conjunto otimizam a sensibilidade, a especificidade e a eficácia do diagnóstico diante dos custos, ao mesmo tempo em que diminui os danos à paciente da melhor forma (COOPER; BRADY, 1999). Para Mencaglia (1995), esta associação de técnicas de diagnóstico propicia uma eficácia que se aproxima de 92% dos casos de hiperplasias endometriais atípicas e adenocarcinomas.

O adenocarcinoma apresenta grandes alterações da arquitetura do endométrio, com intensa irregularidade vascular, vasos anômalos com aparência arborescente circundando grupos de orifícios glandulares e áreas de necrose frequentes, muitas vezes se confundindo com o aspecto histeroscópico da hiperplasia atípica ou adenomatosa (VISCOMI *et al.*, 2002, p. 46).

Viscomi *et al.*, (2002) ainda destacaram que, segundo parâmetros definidos pela literatura oncológica, a extensão do tumor na cavidade uterina vai determinar o estágio e a importância terapêutica da doença. Os estágios são divididos em alfa, beta e gama – quando atingem, respectivamente, até 1/3 da cavidade uterina; até 2/3 da cavidade uterina; e quando toda a extensão da cavidade uterina esteja comprometida.

Na maioria dos casos, os sintomas dos adenocarcinomas tanto em mulheres como em animais são inespecíficos. No caso de adenocarcinomas endometriais, por exemplo, ocorre muito o sangramento uterino e o corrimento vaginal espesso e de cor branca ou amarelada (PLATZ; BENDA, 1995).

Na grande maioria dos casos oncológicos, tanto em seres humanos como em animais, é importante desenvolver uma terapêutica e um prognóstico satisfatórios para o paciente, de forma que atendam aos requisitos da neoplasia em questão. No entanto, as chances de sucesso estão diretamente relacionadas com o diagnóstico precoce, visto que as neoplasias decorrentes dos desequilíbrios hormonais, inicialmente, ainda são hormônio-dependentes e apresentam um prognóstico bem melhor em comparação àquelas que já adquiriram independência hormonal (SILVA; SERAKIDES; CASSALI, 2004).

### **3.3 Oncologia de pequenos animais**

As características básicas de neoplasias e/ou tumores em pequenos animais possuem aspectos de classificação, ocorrência da oncogênese e fatores promotores das neoplasias são idênticos para todas as espécies de animais – o que varia são as respostas dos organismos, que são diferentes, e o desenvolvimento das neoplasias (CAMACHO, 2001).

Withrow (2007) destacou que o desenvolvimento da oncologia em pequenos animais tem sido favorável até para o avanço da oncologia humana, visto que cães e gatos, por exemplo, apresentam características fisiológicas mais próximas ao ser humano do que ratos – cobaias utilizadas pela medicina humana convencional para o desenvolvimento de terapias e fármacos quimioterápicos.

Segundo Ramos *et al.*, (2008), dados sobre a prevalência de tumores em animais, tanto de produção quanto de pequeno porte, são escassos. Para os autores, a frequência de vários tipos de tumores vem sendo estimada somente em termos gerais, ou pela comparação com a frequência de outros tumores que ocorrem na

mesma espécie, o que impossibilita uma determinação epidemiológica ou etiológica concretas.

Infelizmente, a prevalência de câncer em animais de pequeno porte, ou animais de estimação, tem aumentado nos últimos tempos e está diretamente relacionada a animais que vivem cada vez mais. Como as neoplasias são, geralmente, acometimentos relacionados a idade avançada, este tem sido o preço que os animais tem pago por aumentarem sua expectativa de vida ao lado do ser humano (WITHROW, 2007).

Withrow (2007) afirmou, ainda, que a qualidade de vida e a probabilidade da ocorrência do câncer, assim como a sua recuperação caso ocorra, vai depender diretamente de tratamentos básicos como alimentação e bem-estar dos animais em questão. Segundo o autor destaca em seu livro, a relação homem e animal de estimação deve estar intimamente estreitada e deve ser diretamente levada em consideração em casos de ocorrência de neoplasias em pequenos animais.

A classificação de tumores em animais domésticos é de suma importância para a atuação e para o desenvolvimento da arte dos profissionais médicos veterinários. Esta classificação, como já destacado anteriormente, é baseada em critérios histológicos definidos e é essencial para evitar mal-entendidos e para a troca de informações entre profissionais da área, bem como para a comparação epidemiológica e estudos terapêuticos (CULLEN *et al.*, 2002).

Na literatura estão presentes diversos dados que destacam a ocorrência de tumores em animais de pequeno porte, estando entre as principais causas de morte em cães e gatos, os principais animais domésticos do século XXI (FIGHERA *et al.*, 2008).

Os diversos tipos de neoplasias observadas em pequenos animais variam geograficamente de acordo com as diferenças de susceptibilidade e hábitos dos animais em questão, bem como os fatores ambientais e externos que estes são submetidos (SOUZA, 2005).

O diagnóstico de um paciente com câncer em uma clínica de pequenos animais pode ser algo relativamente fácil, principalmente caso haja a ocorrência de massas tumorais visíveis. O desenvolvimento de uma metodologia de diagnóstico básica e precisa é de suma importância – a análise da história clínica, o exame físico, a punção com agulha fina e/ou a biópsia são práticas indispensáveis para que o diagnóstico seja eficaz (FRAGOSO, 2001).

Em alguns outros casos, este diagnóstico pode se tornar um verdadeiro desafio para os profissionais veterinários, já que os sinais clínicos presentes podem não ser causados diretamente por algum tumor, bem como podem estar sendo indiretamente determinados por tumores em outras regiões – ocorrência esta conhecida como síndrome paraneoplásica. Esta síndrome faz com que o profissional responsável tenha que realizar testes sanguíneos, de urina, filmes de deslizamento e de contraste, ultrassonografia, punção de medula óssea, entre outros, e interpretar os resultados em uma lógica viável (OGILVIE, 1999).

A ocorrência de hipercalcemia, hipoglicemia, anormalidades hematológicas, alterações hemostáticas, distúrbios neuromusculares e disfunção renal são exemplos básicos de ocorrências que podem estar relacionadas com síndromes paraneoplásicas (FRAGOSO, 2001).

Os efeitos benéficos da quimioterapia são inversamente proporcionais à quantidade de tumor presente no organismo do animal paciente, porém podem ser consideradas como uma boa escolha para os pacientes com doenças malignas, como é o caso dos adenocarcinomas. Sendo assim, o tumor deve ser reduzido sempre que possível, com a possível diminuição do número de células neoplásicas (VALIÑAS, 2001).

A quimioterapia e a cirurgia são, então, os aspectos pós-neoplásicos mais utilizados, entretanto, e seguindo os preceitos de Garcia (2001), o suporte nutricional não deve ficar de lado – essencialmente porque muitos processos metabólicos foram alterados como resultado tanto das próprias neoplasias quanto da possível quimioterapia ou cirurgia.

Frequentemente a profissão veterinária adotou uma abordagem negativa para casos de oncologia em pequenos animais – o teste e eutanásia. Essa atitude não é um prejuízo apenas para o animal de estimação, mas também pode reforçar negativamente medos infundados no proprietário sobre a doença em suas várias probabilidades de ocorrência (WITHROW, 2007).

Sendo assim, na medicina veterinária, essencialmente em casos de oncologia, a tanatologia tem grande importância, – mesmo que seja um assunto muito complicado – principalmente pois essa traz conhecimentos e práticas que irão auxiliar tanto o profissional veterinário quanto o proprietário do animal paciente. Esta disciplina traz à tona questionamentos de quando é necessário dar um diagnóstico fatal ou

quando o animal realmente tem que ser ou não sacrificado, visando fornecer uma morte adequada – com dignidade, aceitação e paz (ESPARZA, 2001).

Andrade *et al.*, (2012) destacaram a importância do desenvolvimento de estudos locais e regionais que permitam fornecer informações acerca das principais desordens neoplásicas nas suas mais variadas formas e nas mais diferentes regiões do Brasil e do mundo. Para os autores, só assim será possível o desenvolvimento da arte de forma que esta possa determinar mecanismos de prevenção e de tratamentos corretos para cada tipo diferente de neoplasia, visto que sua já elevada gama de classificações aumenta mais ainda com sua ocorrência em cada animal doméstico e de produção específico.

### **3.3.1 Coelhos e a ocorrência de neoplasias**

Os coelhos são mamíferos lagomorfos – herbívoros separados dos roedores por características morfológicas básicas – da família dos leporídeos, que além dos coelhos é representada pelas lebres. Estes animais podem ser criados com fins econômicos ou como animais de estimação. Aqueles destinados ao convívio doméstico, algo que tem aumentado nos últimos anos, principalmente no Brasil, podem apresentar as características básicas do envelhecimento de um organismo com o aumento da sua sobrevivência, tais como vários tipos de neoplasias (CUSTÓDIO *et al.*, 2017).

O coelho doméstico, da espécie *Oryctolagus cuniculus*, é um descendente direto do coelho selvagem europeu e ambos pertencem à ordem *Lagomorfa*. Dados demonstram que estes animais tem aumentado sua população, especialmente em casos de domesticação, exponencialmente – com o Brasil e o Uruguai como os maiores criadores atuais destes animais na América Latina; e a China e alguns países Europeus como os maiores produtores do mundo (MEIRELES; POLLINI, 2017).

De grande importância médica, pois é amplamente utilizado como cobaia em estudos médicos avançados, os coelhos começaram a ser domesticados após o final da Segunda Guerra Mundial e tem, até então, aumentado consideravelmente sua população doméstica (CARVALHO *et al.*, 1993).

O carcinoma do endométrio uterino está entre os mais destacados pela literatura em coelhos, mesmo que este seja raro em animais domésticos e de pequeno porte (CINTRA *et al.*, 2015). Entretanto, alguns outros tipos de neoplasias são encontrados na literatura, como é o caso dos tumores testiculares, ou seminoma

(BAIA *et al.*, 2017), o tricolemoma – tumor epitelial benigno do folículo piloso – (OLIVEIRA *et al.*, 1999), o carcinoma das células escamosas da pele (CUSTÓDIO *et al.*, 2017).

Alguns trabalhos, como é o caso de Hossne (2002), a ocorrência de carcinomas hepáticos em coelhos é amplamente estudada – essencialmente por apresentar características marcantes e singulares em humanos, o que faz destes casos potenciais mecanismos de desenvolvimento médico, tanto veterinário quanto humano. Neste caso, especificamente, o tumor estudado é um adenocarcinoma hepático do tipo difuso e pouco diferenciado.

Além de características morfológicas que os diferem, como a presença de dois pares de dentes incisivos superiores, uma característica muito importante destes animais, e que afeta diretamente a ocorrência de neoplasias em sua espécie, é a ovulação induzida, que ocorre de dez a doze horas após a cópula. Sendo assim, as coelhas permanecem em estro durante a maior parte da sua vida, estando constantemente sob a ação de estrógeno e progesterona e fazendo com que lesões proliferativas no endométrio ocorram, podendo, estas, evoluírem para neoplasias (COUTO *et al.*, 2012).

### **3.3.1.1 Adenocarcinoma uterino em coelhas**

Quevedo *et al.*, (2015), em comunhão com a grande parte dos estudos relacionados ao tema em questão, destacaram que, apesar de alguns trabalhos afirmarem que a incidência de adenocarcinomas uterinos em coelhas sejam comuns, os relatos desta ocorrência têm números pouco expressivos. Portanto o aumento da criação de coelhos como animais de estimação (“pets”) no país e a elevada expectativa de vida desses animais podem propiciar uma maior ocorrência de diversas doenças e dessa forma seus aspectos clínico-patológicos devem ser bem compreendidos (QUEVEDO *et al.*, 2015).

Embora uma boa parte dos casos de adenocarcinomas uterinos em coelhas relatados não estejam diretamente ligados a receptores de estrogênio e progesterona em células tumorais – os pesquisadores apontam que a oncogênese dos adenocarcinomas de útero, tanto de mulheres quanto de coelhas, estejam diretamente relacionada ao estímulo estrogênico prolongado (ASAKAWA *et al.*, 2008).

Como as coelhas apresentam ovulação induzida, e mesmo quando estão muito bem adaptadas à uma grande quantidade de gestações, pode ocorrer uma severa

disfunção hormonal com elevados níveis de estrogênio. O descontrole deste hormônio, como destacado anteriormente, pode, em curto prazo de tempo, provocar o surgimento de uma hiperplasia uterina; que, se evoluir, pode desenvolver neoplasias – principalmente o adenocarcinoma uterino (AGUILAR, 2006).

A ocorrência dos adenocarcinomas uterinos em coelhas é mais comum em algumas raças, como destacado na introdução – nas quais as raças Tan, Havana Holland Lop, estas apresentam maior ocorrência segundo a literatura. Desta mesma forma, coelhas com idade superior a quatro anos apresentam maior probabilidade de ocorrência de tumores uterinos variados, dentre eles o adenocarcinoma – ocorrências que podem chegar aos 80% dos casos analisados (HREIZ, 2013).

Os sinais clínicos mais destacados pela literatura em casos de tumores uterinos em coelhas, mesmo muitas vezes não sendo percebidos ou relatados, são: hematúria, corrimento vaginal serossanguinolento, cistos mamários, dor abdominal, anorexia, desidratação, redução do tamanho da ninhada, complicações na gravidez, depressão, dificuldade em respirar, abdômen distendido, emagrecimento, diminuição da fertilidade e, em casos mais graves, metástases podem ocorrer para diferentes sítios (QUEVEDO *et al.*, 2015).

A anamnese e os exames clínicos visuais como a histopatologia, a microscopia, a ultrassonografia e a radiografia são de suma importância e amplamente utilizados em casos de tumores uterinos em coelhas, bem como na maioria das neoplasias em pequenos animais. Entretanto, em uma grande parte dos casos, a palpação abdominal é suficientemente determinante para o diagnóstico de um adenocarcinoma uterino (WOODHOUSE; HANLEY, 2011).

De acordo com a literatura, existem dois tipos básicos de adenocarcinomas em coelhos: o papilar e o tubular/sólido. Estes tumores são assim classificados de acordo com o tipo de invasão do miométrio que apresentam – com células neoplásicas crescendo tanto para o lúmen como para o miométrio, aumentando o diâmetro do útero, no modo expansivo ou papilar; e células neoplásicas profundamente inseridas no miométrio, sem alterar muito a espessura do útero, no modo invasivo ou tubular/sólido (KLAPHAKE; MURPHY, 2012).

Tumores uterinos com tamanho a partir de 0,5 cm de diâmetro podem ser detectados por palpação da parede abdominal em coelhas na avaliação clínica – podendo medir 0,2 cm de diâmetro em fases iniciais, como difícil detecção; e de 1,5 cm a 3,2 cm de diâmetro em fases mais avançadas (ASAKAWA *et al.*, 2008).

Alguns autores classificaram os adenocarcinomas intrauterinos em graus que variam de I a IV. O grau I classifica os tumores em estágio inicial e com glândulas endometriais separadas por grande quantidade de estroma. O grau II caracteriza-se crescerem em forma de papilas unirradiculares e que evoluem para multirradicular e unem seus ramos que formam pseudoácinos e possuem cerca de 1cm de diâmetro. Nos tumores de grau III os padrões acinares e papilares ficam menos distintos e há perda da arquitetura, porém ainda há certa organização glandular. A fase de desenvolvimento final deste tumor é chamada de grau IV e o crescimento celular é difuso, desorganizado e sem padrão glandular. Com base nessas características o tumor dessa coelha foi classificado como grau III de desenvolvimento, pois ainda mantinha áreas com padrões acinares e papilares (QUEVEDO *et al.*, 2015, p.4).

O Quadro 3 destaca a síntese de artigos e dissertações encontrados ao longo desta revisão bibliográfica que relatam diretamente a ocorrência de adenocarcinomas uterinos em coelhas – abordando principalmente métodos de diagnóstico e sintomas clínicos apresentados.

**Quadro 3** – Casos de adenocarcinomas uterinos em coelhas

<b>Data</b>	<b>Método de diagnóstico</b>	<b>Sintomas</b>	<b>Autor (es)</b>
2010	Análise retrospectiva da ultrassonografia, histopatologia e microscopia;	Corrimento vaginal e massas linfáticas;	WALTER <i>et al.</i>
2012	Histopatologia	Aumento abdominal na região uterina	ALIZADEH <i>et al.</i>
2012	Palpação abdominal, histopatologia e radiografia	Hematúria e corrimento vaginal	KLAPHAKE; MURPHY
2013	Análise retrospectiva das histopatologia e microscopia;	Alteração do ciclo estral, sangramento e corrimento vaginal;	HREIZ.
2014	Ultrassonografia e histopatologia;	Sangramento e corrimento vaginal	CHAMBERS <i>et al.</i>
2015	Histopatologia e microscopia <i>pós-mortem</i> ;	Alteração do ciclo estral e infertilidade;	QUEVEDO <i>et al.</i>
2015	Palpação abdominal;	Sangramento e corrimento vaginal;	KÜNZEL <i>et al.</i>
2015	Palpação abdominal, histopatologia e radiografia;	Aumento da região abdominal e mucosas normocoradas;	CINTRA <i>et al.</i>
2015	Palpação abdominal e radiografia;	Corrimento e sangramento vaginal;	OLIVEIRA
2018	Análise retrospectiva das histopatologia e microscopia <i>pós-mortem</i> .	Massas tumorais abdominais e uterinas, anorexia, bem como corrimento e sangramentos vaginal.	BERTRAM; MÜLLER; KLOPFLEISC

Os diagnósticos utilizados foram variados, como a histopatologia e a microscopia *pós-mortem* (QUEVEDO *et al.*, 2015); a análise retrospectiva das histopatologia e microscopia (HREIZ, 2013), tanto em momento *pós-mortem* (BERTRAM; MÜLLER; KLOPFLEISCH, 2018) quanto em conjunto com a ultrassonografia (WALTER *et al.*, 2010); somente a ultrassonografia (CHAMBERS *et al.*, 2014) ou a histopatologia (ALIZADEH *et al.*, 2012), ambas presenciais; e a palpação abdominal (KÜNZEL *et al.*, 2015), por exemplo.

Vários tipos de sintomas foram observados pelos autores, como a alteração do ciclo estral e a infertilidade (QUEVEDO *et al.*, 2015); o corrimento vaginal e a presença de massas linfáticas (WALTER *et al.*, 2010); a alteração do ciclo estral acompanhada de sangramento e corrimento vaginal (HREIZ, 2013); somente os sangramento e corrimento vaginal (CHAMBERS *et al.*, 2014; KÜNZEL *et al.*, 2015), ou ambos acompanhados de anorexia (BERTRAM; MÜLLER; KLOPFLEISCH, 2018).

Achados simples como o aumento abdominal da região uterina foram necessários para que Alizadeh *et al.*, (2012) determinassem a ovariosalpingohisterectomia, após palpação abdominal, de uma coelha de três anos que se apresentou em uma clínica com apenas este sintoma.

Ao longo de 22 anos, 854 exames *pós-mortem* foram analisados por Bertram, Muller e Klopfleisch (2018), na qual 24% destes apresentaram tumores uterinos – com a maioria sendo do tipo adenocarcinoma. Das 59 coelhas analisadas por Walter *et al.*, (2010), 29 (49%) apresentaram adenocarcinomas, com 8 (26%) destes sendo uterinos. Künzel *et al.*, (2015) apresentou 54% de suas coelhas diagnosticadas com adenocarcinomas uterinos.

Das 59 coelhas analisadas por Walter *et al.*, (2010): 40 foram submetidas a ovariosalpingohisterectomia; 14 foram eutanasiadas – 3 devido a metástases pulmonares e 11 devido a problemas de saúde muito pouco relacionados com a doença uterina em questão; e 5 coelhas sobreviveram, cerca de 8,4%, sobreviveram.

Na oncologia veterinária, o diagnóstico primordial para definir se a afecção que acomete o animal é de fato um tumor – maligno ou benigno, é necessário um exame citopatológico das neoplasias. A citologia é de grande auxílio no cotidiano do médico veterinário, por ser ela, considerada como o melhor exame que resulte num diagnóstico rápido e econômico (CARNEIRO; HORTA, 2013). Método no qual, é realizado primariamente a outro exame citado – histopatológico, para reduzir o máximo possível de invasão e ter toda a informação que se consegue obter durante o

manuseio laboratorial, e com a estrutura tecidual da histopatologia. Assim, um exame e outro, complementarão no resultado da amostra colhida.

As amostras citológicas podem ser originadas de diversas fontes, como: pele e tecido subcutâneo, secreções auriculares, líquidos cavitários (urina, líquor, líquido pericárdico, líquido pleural e líquido peritoneal), linfonodos, medula óssea, próstata, mama, entre outras (CARNEIRO; HORTA, 2013).

Para obter sucedidamente as amostras, é necessário preparações citológicas em tecidos afecionados, tendo as mais comuns na rotina veterinária de pequenos animais a PAAF (Punção aspirativa por agulha fina), aspiração de medula óssea, lavado traqueal e bronco-alveolar.

A ovariosalpingohisterectomia é o método mais indicado em casos de adenocarcinomas uterinos, bem como é amplamente utilizado, como em Künzel *et al.*, (2015). Em casos específicos, como o de Künzel *et al.*, (2015), por exemplo, 80% dos animais histerectomizados ainda estavam vivos 6 meses após a cirurgia.

Esta técnica é indicada, também, em coelhas de estimação que não serão destinadas a reprodução. A técnica em questão deve ser realizada em uma idade precoce, bem como os exames de rotina, incluindo ultrassonografia do abdômen – de forma que a ocorrência das neoplasias uterinas sejam prevenidas, principalmente os adenocarcinomas (KÜNZEL *et al.*, 2015).

Assim como aconselha-se a ovariosalpingohisterectomia em coelhas com diagnóstico de adenocarcinoma, Quevedo *et al.*, (2015) destacaram a indicação do abate imediato desses animais em sistemas de produção, para evitar complicações como metástases e piora do quadro geral do animal.

De grande importância no prognóstico de coelhas domésticas que apresentaram adenocarcinomas uterinos e sobreviveram é a aplicação de exames periódicos a cada três meses por um período de até dois anos após a cirurgia para garantir a inexistência, ou tratar a ocorrência, de metástases abdominais e pulmonares (CINTRA *et al.*, 2015).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A ocorrência relativamente alta de adenocarcinomas uterinos em coelhas faz desta uma enfermidade de importância para estes animais e para seu consequente bem-estar.

Os principais achados sobre a ocorrência de adenocarcinomas uterinos em coelhas destacam sintomas como alteração do ciclo estral, infertilidade, sangramento e/ou corrimento vaginal, bem como a presença de massas linfáticas e o aumento abdominal da região uterina. A anorexia está presente em alguns casos e pode, também, apontar a ocorrência de uma neoplasia maligna.

A ovariosalpingohisterectomia é determinante para a qualidade de vida de coelhas diagnosticadas com o adenocarcinoma uterino, já que a quimioterapia, não se torna alternativa de escolha para esse tipo de patologia, por ter uma alta chance de ocorrer um desenvolvimento de metástases por todo o organismo. Com isso, utilizando a cirurgia como método de prevenção da doença, também pode trazer maior expectativa de vida, para aquelas coelhas destinadas ao convívio doméstico.

## REFERÊNCIAS

- AGUILAR, R. **Atlas de medicina, terapêutica e patologia de animais exóticos**. São Caetano do Sul: Interbook, 2006.
- ALIZADEH, R. *et al.* Uterine adenocarcinoma in a domestic rabbit. **Global Veterinaria**, v. 9, n. 2, p. 245-247, 2012.
- ANDRADE, R. L. F. S. *et al.* Tumores de cães e gatos diagnosticados no semiárido da Paraíba. **Pesq. Vet. Bras**, v. 32, n. 10, p. 1037-1040, 2012.
- ASAKAWA, M.G. *et al.* The immunohistochemical evaluation of estrogen receptor- $\alpha$  and progesterone receptors of normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium in 88 pet rabbits. **Veterinary Pathology Online**. v. 45, n. 2, p. 217-225, 2008.
- BAIA, J. D. *et al.* Seminoma testicular unilateral em coelho: relato de caso. **Nosso Clínico**., v. 20, n. 119, p. 44-48, 2017.
- BERTRAM, C. A.; MÜLLER, K.; KLOPFLEISCH, R. Genital Tract Pathology in Female Pet Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*): a Retrospective Study of 854 Necropsy Examinations and 152 Biopsy Samples. **Journal of comparative pathology**, v. 164, p. 17-26, 2018.
- BONFITTO, V. L. L.; ANDRADE, L. A. L. A. Estrogen and progesterone receptors in diagnostic curettage for endometrial adenocarcinoma and their correlation with morphological data and disease stage at hysterectomy. **São Paulo Medical Journal**. v. 121, n. 4, p.163-166, 2003.
- CAMACHO, L. A. G. Fisiopatologia tumoral. In: \_\_\_\_\_ ALVAREZ, F. **Curso de oncologia em pequenas espécies**. Las Asociaciones de médicos Veterinarios Especialistas en Pequeñas Especies y Los Colegios Médicos Veterinarios Zootecnistas, Cidade do México, p. 5-18, 2001.
- CARNEIRO, R. A. HORTA, R. dos S. Exame citológico das neoplasias. **Cadernos técnicos de veterinária e zootecnia: Oncologia em pequenos animais**. Belo Horizonte: FEPMVZ Editora, 2013.
- CARVALHO, G. F. de *et al.* Estudo de uma população de coelhos selvagens (*Oryctolagus cuniculus* L.) na ilha de São Jorge, Açores. **São Jorge e Topo**, v. 92, p. 8-20, 1993.
- CHAMBERS, James K. *et al.* Cystic rete ovarii and uterine tube adenoma in a rabbit. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 76, n. 6, p. 909-912, 2014.
- CINTRA, P. P. *et al.* Carcinoma endometrial em coelho-relato de caso. **Investigação**, v. 14, n. 3, 2015.
- COOPER, J. M.; BRADY, R. M. Hysteroscopy in the management of abnormal uterine bleeding. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 26, p. 217-36, 1999.
- COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. L. **Patologia estrutural e funcional**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1400p. 2000.

COUTO, E. P. *et al.* Adenocarcinoma uterino em coelho (*Oryctolagus cuniculus*): relato de caso. **ABRAVAS**. 2012.

COUTO, S. E. R. **Criação e manejo de coelhos**. SciELO Books. Editora FIOCRUZ. RIO DE JANEIRO, 2002.

CULLEN, J. M. *et al.* An overview of cancer pathogenesis, diagnosis and management. In: \_\_\_\_\_ MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. 4.ed. Ames: Iowa State, Cap.1, p. 3-44. 2002.

CUSTÓDIO, N. S. *et al.* Carcinoma de células escamosas em *Oryctolagus cuniculus*: relato de caso. **Investigação**, v. 16, n. 5, 2017.

ESPARZA, E. A tanatologia em medicina veterinária. In: \_\_\_\_\_ ALVAREZ, F. **Curso de oncologia em pequenas espécies**. Las Asociaciones de médicos Veterinarios Especialistas en Pequeñas Especies y Los Colegios Médicos Veterinarios Zootecnistas, Cidade do México, p. 98-99, 2001.

FERREIRA, W. N. *et al.* Manual prático de cunicultura. Editora Luiz Carlos Machado. Bambuí, 2012.

FIGHERA, R. A. *et al.* Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965- 2004). **Pesq. Vet. Bras.**, v. 28, n. 4, p. 223-230, 2008.

FRAGOSO, F. S. Paciente com cancro e a síndrome paraneoplásica. In: \_\_\_\_\_ ALVAREZ, F. **Curso de oncologia em pequenas espécies**. Las Asociaciones de médicos Veterinarios Especialistas en Pequeñas Especies y Los Colegios Médicos Veterinarios Zootecnistas, Cidade do México, p. 19-33, 2001.

GARCIA, M. A. F. Apoio nutricional ao paciente com câncer. In: \_\_\_\_\_ ALVAREZ, F. **Curso de oncologia em pequenas espécies**. Las Asociaciones de médicos Veterinarios Especialistas en Pequeñas Especies y Los Colegios Médicos Veterinarios Zootecnistas, Cidade do México, p. 100-122, 2001.

GORDON, J. *et al.* Estrogen and endometrial carcinoma. An independent pathology review supporting original risk estimate. **N. Engl. J. Med.**, v. 1, p. 297:570, 1977.

HANAHAN, D.; WEINBERG R. A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100 p. 57-70, 2000.

HARCOURT-BROWN, F. Urogenital diseases. In: \_\_\_\_\_ **Textbook of rabbit medicine**. 1. ed. Oxford-Elsevier Science. cap. 14 p. 335-351, 2002.

HENDERSON, B. E.; FEIGELSON, H. S. Hormonal carcinogenesis. **Carcinogenesis**, v.21, n.3, p.427-433, 2000.

HOSSNE, R. S. Tumor hepático experimental (VX-2) em coelho: implantação do modelo no Brasil. **Acta Cirúrgica Brasileira**, p. 208-210, 2002.

- HREIZ, J. E. Uterine adenocarcinoma in rabbits. **Domestic Rabbits**. v. 41, p. 30-31, 2013.
- INCA, Instituto Nacional do Câncer. **TNM**: classificação de tumores malignos. Tradução Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6. ed. Rio de Janeiro: INCA. 254 p., 2004.
- INCA, Instituto Nacional do Câncer. **ABC do câncer**: abordagens básicas para o controle do câncer. 2 ed. Rio de Janeiro: INCA. 134 p., 2012.
- INCA, Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. **Estimativa de Câncer no Brasil**. 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 10 maio. 2019.
- INGVARSSON, S. Breast cancer: introduction. **Cancer Biol**, v.11, p.323-326, 2001.
- KLAPHAKE, E.; MURPHY, J. P. Disorders of the reproductive and urinary systems. In: \_\_\_\_\_ QUESENBERRY, K. E.; CARPENTER, J. W. **Ferrets, Rabbits, and Rodents**: Clinical Medicine and Surgery. 3. ed. Missouri: Elsevier. Cap. 17, p. 217-231. 2012.
- KRAEGEL, S. A.; MADEWELL, B. R. Tumores da Pele. In: \_\_\_\_\_ ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**: Doenças do Cão e do Gato. Ed Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 5. ed., v. 1, cap. 99, p. 555-561, 2004.
- KÜNZEL, F. *et al.* Uterine disorders in 50 pet rabbits. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 51, n. 1, p. 8-14, 2015.
- KURMAN, R. J. *et al.* The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of untreated hyperplasia in 170 patients. **Cancer**, v12, n. 56, p. 403-12, 1985.
- LODISH, B. *et al.* **Molecular cell biology**. 5th ed. New York: W. H. Freeman; 2004.
- LOURO, I.D. Oncogenética. **Rev Soc Bras Canc**, n.11, p.36-42, 2000.
- MAcLACHLAN, N. J.; KENNEDY, P. C. Tumors of the genitals systems. In: \_\_\_\_\_ MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. 4. ed. Iowa: Iowa State Press, 2002. cap. 11, p. 547-573.2002.
- MARABINI, A. The state of the art on endometrial cancer. **Gynaecol Endosc**, v. 4, p. 6-9, 1995.
- MAREEL, M.; LEROY, A. Clinical, cellular, and molecular aspects of cancer invasion. **Physiol Rev**, v.83, p.337-376, 2003.
- MEIRELES, D. dos S.; POLLINI, C. L. N. Adenocarcinoma tubular em coelho. **Centro Universitário de Desenvolvimento do Centro Oeste**, Goiás, 2017.
- MENCAGLIA, L. Hysteroscopy and adenocarcinoma. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 22, p. 573-9, 1995.
- MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. 4.ed. Iowa State: Univ. California, 788p. 2002.

MOULTON, J. E. **Tumors in domestic animals**. 3.ed. Berkeley: University of California, p. 672, 1990.

MOURA, B. B. **Produção de coelhos**. Editora EMATER-RIO. Apoio: Secretaria de Agricultura e Pecuária, Seropédica, 2007

MULLER, G. O.; KIRK, R. W. **Dermatologia de Pequenos Animais**. Editora InterLivros, Rio de Janeiro, p. 1223, 1996.

OGILVIE, K. G. **Síndromes paraneoplásicas do gato na América do Norte**. Conferência Veterinária. p. 437-438. 1999.

OLIVEIRA, K. D. de *et al.* Tricolemoma em coelho. **Cienc. Rural**, v. 29, n. 2, 1999.

OLIVEIRA, M. S. Hiperplasia endometrial cística e adenocarcinoma uterino em coelho (*Oryctolagus cuniculus*). **CursosVET**. 2015. Disponível em: <https://cursos.vet.br/blog/dica-cursosvetbr/hiperplasia-endometrial-cistica-e-adenocarcinoma-uterino-em-coelho-oryctolagus-cuniculus>. Acesso em: 15 jun. 2019.

ONUCHIC, A. C.; CHAMMAS, R. Câncer e o microambiente tumoral. **Revista de Medicina**, v. 89, n. 1, p. 21-31, 2010.

PLATZ, C. E.; BENDA, J. A. Female genital tract cancer. **Cancer**, v. 75, p. 270-94, 1995.

QUEVEDO, L. S. *et al.* Adenocarcinoma endometrial em uma coelha (*Oryctolagus cuniculus*). **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 43, n. 1, p. 93, 2015.

RAMOS, A. T. *et al.* Carcinoma de células escamosas em bovinos, ovinos e equinos: estudo de 50 casos no sul do Rio Grande do Sul. **Brazilian Journal of Veterinary Research Animal Science**, São Paulo, v. 44, p. 5-13, 2007.

RAMOS, A. T. *et al.* Tumores em animais de produção: aspectos comparativos. **Ciência Rural**, v.38, n.1, p.148-154, 2008.

RIOS, Daniel Macedo. *et al.* **Manual de cunicultura**. 2011. Trabalho acadêmico (Graduação em Engenharia Agrônômica) – Universidade do Estado da Bahia, Barreiras, 2011. Disponível em: <http://pt.scribd.com/doc/49387002/cunicultura>. Acesso em: 19 jul. 2011.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta paulista de enfermagem**, v. 20, n. 2, p. v-vi, 2007.

SILVA, A. E. da; SERAKIDES, R.; CASSALI, G. D. Carcinogênese Hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.34, n.2, p.625-633, mar-abr, 2004.

SOUZA, T. M. **Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães**. Dissertação de Mestrado em Patologia Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS. 280p. 2005.

TANNOCK, I. F. **The basic science of oncology**. 4th ed. New York: McGraw Hill; 2005.

TANTINI, C.; MENCAGLIA L. Endometrial cancer: endoscopic diagnosis and treatment. **Gynaecol Endosc**, v. 3, p. 22-29, 1994.

THOMSON, R. G. *et al.* **Special veterinary pathology**. BC Decker Inc., 1988.

UICC, International Union Against Cancer. **TNM**: classification of malignant tumours. SOBIN, L.H.; GOSPODAROWICZ, M.K.; WITTEKIND, Ch. (Ed.). 7th ed. Chichester: Wiley-Blackwell. 310 p. 2010.

UNICAMP, Universidade de Campinas. **Características gerais das neoplasias**. Caderno de patologia geral: UNICAMP. 2010. Disponível em: [https://w2.fop.unicamp.br/ddo/patologia/downloads/db301\\_un5\\_Aula44CaracGerNeo.p.pdf](https://w2.fop.unicamp.br/ddo/patologia/downloads/db301_un5_Aula44CaracGerNeo.p.pdf). Acesso em: 06 jun. 2019.

VALIÑAS, M. F. Quimioterapia: conceitos básicos. In: \_\_\_\_\_ ALVAREZ, F. **Curso de oncologia em pequenas espécies**. Las Asociaciones de médicos Veterinarios Especialistas en Pequeñas Especies y Los Colegios Médicos Veterinarios Zootecnistas, Cidade do México, p. 53-58, 2001.

VISCOMI, F. A. *et al.* Frequência de adenocarcinoma de endométrio em ambulatório de histeroscopia: Um estudo multicêntrico. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet**, v. 24, n. 1, 2002.

WALTER, B. *et al.* Uterine disorders in 59 rabbits. **Veterinary Record**, v. 166, n. 8, p. 230-233, 2010.

WITHROW, S. J. **Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology**. Elsevier Health Sciences, 2007.

WOODHOUSE, S. J.; HANLEY, Christopher S. What is your diagnosis? Uterine adenocarcinoma. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 238, n. 3, p. 289-290, 2011.