



Processos etmoidais em ovinos

(*Ethmoid pathology in sheep*)

"Revisão/Review"

GG Wanderley^A, AAF Oliveira^{B(*)}, RA Mota^C, LBG Silva^B,
JW Pinheiro Junior^D, RR Pinheiro^E, FSF Alves^E

^AGraduando do curso de Medicina Veterinária, Departamento de Medicina Veterinária, UFRPE. Recife-PE, Brasil.

^BProfessor Adjunto do Departamento de Medicina Veterinária, UFRPE. Rua Dom Manuel de Medeiros, s/n. Dois Irmãos, Recife-PE, Brasil. Cep: 52.171-900.

^CProfessor Associado, Departamento de Medicina Veterinária, UFRPE. Recife-PE, Brasil.

^DProfessor Adjunto, Medicina Veterinária, Unidade Acadêmica de Garanhuns, UFRPE. Garanhuns-PE, Brasil.

^EPesquisadores, Setor de Sanidade de Caprinos e Ovinos, Embrapa-Caprinos. Sobral-CE. Brasil.

Resumo

Os processos etmoidais que acometem a espécie ovina são percebidos há anos em fazendas de grande a pequeno porte do nordeste brasileiro, bem como são reconhecidas mundialmente. Neste contexto, o interesse em estudos que visem caracterizar a etiologia de tais patologias é de suma importância para que futuramente se possa obter atuação de forma preventiva, visto que os animais acometidos não sobrevivem a tal enfermidade. Muito ainda deve ser pesquisado acerca da real lesão verificada nestes processos. Dessa forma, as alterações teciduais ocorrem de várias maneiras e muitas são as designações para a doença: Tumor Intranasal Enzoótico (TIE), Adenopapiloma Nasal Infeccioso Enzoótico, Epitelioma das Vias Aéreas Superiores do Ovino ou ainda Papiloma Granuloso da Cavidade Nasal dos Ovinos. O adenocarcinoma intranasal foi relatado como doença esporádica de ovinos por muitos anos, mas atualmente é identificado como neoplasia contagiosa nesta espécie. Assim sendo, o presente artigo foi elaborado com o objetivo de contribuir para o esclarecimento desses processos que acometem a espécie ovina, abordando aspectos gerais dos mesmos.

Palavras-chave: Tumor Etmoidal, ovino, etiologia, epidemiologia, histopatologia.

Abstract

The ethmoidal processes in sheep have been noticed for years in farms of big to small size in the Brazilian northeast, as well as globally. In this context, the interest in studies to characterize the etiologic agent of such pathology is of highest importance, because infected animals don't resist the illness. A lot of it should be researched about of the real lesion verified in these processes. In that way, the tissue alterations happen in several ways and many are the designations for the disease: Enzootic Nasal Adenocarcinoma, Ephetelioma of the upper respiratory tract of the sheep or still Granular Papilloma of the nasal cavity of the sheep. The intranasal adenocarcinoma was told as sporadic disease of sheep by many years, but now it is identified as contagious tumor in this species. Like this being, the present article was elaborated with the objective of collaborating for the explanation of the disease in the ovine specie, approaching general aspects of the same.

Key-words: Intranasal Tumor, sheep, etiology, epidemiology, histopathology.

(*) Autora para correspondência/Corresponding author (alice@dmv.ufrpe.br).

(S) Recebido em 17/10/08 e aceito em 23/03/09.

Introdução

Os diferentes tipos de tecidos que compõem a cavidade nasal e os seios paranasais podem originar inúmeros processos tumorais (MOULTON, 1978). Estes são raros e geralmente benignos nos animais domésticos, apresentando-se de forma unilateral ou bilateral (NIEBERLE e COHRS, 1966).

Os genericamente chamados Tumores Intranasais Enzoóticos (TIE) são blastomas com uma série de particularidades. Foram descritos no começo do século XX na Suécia, onde ocorreram principalmente em bovinos, equinos (MAGNUSSON, 1916; STENSTRÖM, 1923), suínos (AMARAL e NESTI, 1963; VOHRADSKY, 1974), caprinos (LOMBARD et al., 1966), bubalinos e ovinos (COHRS, 1953; CAMY, 1955; YOUNG et al., 1961).

Os achados histopatológicos da doença originaram inúmeras denominações: Tumor Etmoidal Enzoótico (MOULTON, 1978; NASCIMENTO et al., 1979), Adenopapiloma Nasal Infeccioso Enzoótico (COHRS, 1953; YOUNG et al., 1961; GUSSMAN, 1962; LOMBARD et al., 1966), Adenocarcinoma Nasal Enzoótico (DUNCAN et al., 1967; McCONNEL et al., 1970; VOHRADSKY, 1974; RINGS e ROBERTSON, 1981; McKINNON et al., 1982), Epitelioma das Vias Aéreas Anteriores do Ovino (DRIEUX e COURTEHOUS, 1952) ou ainda Papiloma Granulomatoso da Cavidade Nasal dos ovinos (CAMY, 1955).

Em ovinos, a transmissão do tumor etmoidal pode ocorrer através de suspensões de células tumorais e ultrafiltrados (COHRS, 1953; HIEPE, 1972) sendo, portanto considerados adenocarcinomas contagiosos (De LAS HERAS et al., 1988).

No Brasil, o primeiro registro desta patologia foi denominado de tumor intranasal enzoótico (TIE), caracterizado como neoplasia epitelial, observado em bovinos da raça Jersey, no estado do Rio de Janeiro (DARCOSO e FARIA, 1962). Inada e Tokarnia (1973) relataram dois casos de

tumor etmoidal em bovinos no estado do Rio de Janeiro e verificaram em estudo histoquímico que ocorreram reações muito semelhantes entre os produtos de secreção do tumor e das glândulas de Bowman, constituídos de mucopolissacarídeos, assim deduziram que os tumores seriam originários da glândula olfatória.

Nascimento et al. (1979) descreveram o primeiro caso do TIE no Brasil, em um ovino procedente do município de Sobral - CE, onde a cavidade nasal do animal apresentava à macroscopia, massa tumoral de coloração branco-amarelada, friável, de aspecto nodular e superfície irregular, que invadia os cornetos e septos nasais, seios paranasais e osso frontal. Microscopicamente, caracterizava-se por uma massa intensamente celularizada, com formação de ductos ou ácinos glandulares, sustentada por discreto estroma conjuntivo.

Santa Rosa (1992) detectou em 34 ovinos estudados, procedentes dos estados do Ceará, Piauí e Amapá, no período de 1981 a 1991, 30 (88,24%) animais com sinais clínicos e microscopia compatível com o TIE.

Os processos intranasais em ovinos no Nordeste do Brasil eram anteriormente classificados como TIE, entretanto a partir do estudo de Silva et al. (2007) utilizando as técnicas histopatológicas e microbiológicas estes processos foram associados à infecção pelo fungo *Conidiobolus* sp. recebendo então a denominação de Conidiobolomicose Ovina.

Os TIE são associados a retrovírus, conhecidos pela capacidade de induzir rapidamente formações tumorais, denominados de retrovírus oncogênicos (LIU e MILLER, 2007). Na espécie ovina, as retrovírus oncogênicas de importância dividem-se em: Vírus do Tumor Intranasal Enzoótico (acomete cabras e ovelhas) e Adenocarcinoma Pulmonar Ovino, também denominado de Retrovírus da Jaagsiekte em ovinos (PALMARINI et al., 1999; De LAS HERAS et al., 2003).

A primeira hipótese de associação dos TIE com vírus ocorreu apenas em 1978 por

Yonemichi que demonstrou a presença de partículas virais em tecido neoplásico (SVARA et al., 2006).

Considerando a importância desses processos para a espécie ovina, que na maioria das vezes são diagnosticados erroneamente e uma vez que não há tratamento reconhecido, pretendeu-se nesta revisão abordar alguns aspectos dos processos etmoidais em suas diversas designações no intuito de contribuir, conhecer e esclarecer alguns aspectos relacionados aos mesmos.

1. Etiologia

Os processos etmoidais eram classificados e aceitos como neoplasias epiteliais intranasais uni ou bilateral, aparentemente transmissíveis, de crescimento expansivo e ocorrência esporádica e com caráter persistente no rebanho. Atualmente, com o advento das técnicas laboratoriais, estes processos são descritos de acordo com o agente etiológico que o determina, sejam vírus (adenocarcinoma intranasal) ou fungos (conidiobolomicose) (STEIGER e WILLIAMS, 2000; MORRIS et al., 2001).

O *Conidiobolus* pertence à ordem *Entomophthorales* e classe *Zygomycetes*. O fungo tem predileção pelo trato respiratório, mas pode acometer outras regiões do organismo (LACAZ, 1981; RIBES et al., 2000). São encontrados no solo, em vegetação decomposta e parasitando insetos; ocorrem preferencialmente em regiões de clima tropical e subtropical (AJELLO, 1988; CARRIGAN et al., 1992; EMMONS et al., 2001). Crescem bem em Ágar Sabouraud Dextrose e Ágar Batata Dextrose a temperatura de 22 a 37°C com crescimento entre três e quatro dias, sendo as colônias neste meio, lisas e com aspecto seroso. No Ágar Sabouraud Dextrose (DSA) as colônias apresentam-se esbranquiçadas ou amareladas com aspecto enrugado e com formação de colônias satélites. Ao azul de lactofenol o *Conidiobolus* sp. apresenta hifas largas e irregularmente septadas (STEIGER e WILLIAMS, 2000; MORRIS et al., 2001; SILVA et al., 2007).

Microscopicamente, os fungos caracterizam-se por apresentar inúmeras hifas, com poucos septos e irregulares ramificações, conídios arredondados com diâmetro de 14-22 µm, paredes finas e papilas proeminentes (MORRIS et al., 2001).

As espécies de *Conidiobolus* conhecidas perfazem um total de 27 (WALKER et al., 1992), entretanto poucas são consideradas patogênicas para o homem e animais; como *C. incongruus* (CARRIGAN et al., 1992), *C. lamprauges* (HUMBER et al., 1989) e *C. coronatus* (MOLL et al., 1992).

No estado do Piauí, Silva et al. (2007) associaram as lesões encontradas no então denominado tumor etmoidal enzoótico em ovinos de ocorrência antiga na região, com a conidiobolomicose que consiste em uma zigomicose e determina uma doença granulomatosa, onde o agente etiológico denomina-se *Conidiobolus* spp. A doença foi assim diagnosticada como sendo de etiologia fúngica, apresentando as mesmas características clínicas estudadas com os agentes virais e bacterianos.

Em estudo realizado no Ceará, fragmentos obtidos de animais suspeitos de TIE foram submetidos a cultivo bacteriano e fúngico, onde foram isoladas *Escherichia coli*, *Pasteurella* spp., *Pseudomonas* spp. e *Staphylococcus* spp., entretanto o cultivo fúngico em Ágar Sabouraud Dextrose apresentou resultado negativo (SANTA ROSA, 1992).

A etiologia viral dessa patologia foi citada por De Las Heras et al. (2003) que consideraram estes processos como oriundos da transformação neoplásica das células epiteliais secretoras do trato respiratório, sendo classificado assim como adenocarcinoma, o qual teria forte ligação com infecções virais por retrovírus.

Ortín et al. (2003), trabalhando na elucidação da sequência de genes dos retrovírus associados à doença, chegaram à conclusão de que havia homologies muito próximas entre retrovírus Jaagsiekte (JSRV) determinante da Adenomatose Pulmonar Ovina, vírus do tumor nasal enzoótico e

sequências de retrovírus ovino endógenos. Essa semelhança dificultou o emprego de técnicas para detecção desses vírus, porém pequenas áreas da sequência gênica diferentes entre elas foram identificadas.

Os retrovírus constituem o grupo dos primeiros vírus estudados e conhecidos, há cerca de 90 anos. Os primeiros relatos referem-se ao aparecimento de doenças em aves. Estas doenças, porém só foram esclarecidas nas décadas de 60 e 70 com a descoberta da enzima transcriptase reversa, DNA proviral em células germinativas e dos oncogenes relacionados aos retrovírus (OLIVEIRA, 1994).

O genoma viral é constituído de duas moléculas de DNA de fita simples, ligadas entre si. A fita dupla permite maior taxa de recombinação gênica, característica do retrovírus que medem cerca de 80 a 140 nm de diâmetro e são compostos de proteínas, RNA e lipídios da membrana. Esses vírus sofrem constantes mutações, além de ocorrerem modificações durante a transcrição reversa, dificultando o desenvolvimento de imunidade contra os mesmos (OLIVEIRA, 1994; De MARTINI, 2004).

O betaretrovírus ovino associado ao TIE é o agente determinante do adenocarcinoma nasal enzoótico ovino e do adenocarcinoma pulmonar ovino, e caracteriza-se pela capacidade de transformar células epiteliais secretoras em células neoplásicas. O envelope protéico deste betaretrovírus age de forma semelhante aos oncogenes, convertendo as células ou ativando oncogenes pré-existentes no animal infectado (XIAO et al., 2008).

Estudos anteriores revelaram que o vírus do tumor nasal enzoótico (ENTV) de ovinos era diferente dos que acometiam os caprinos, sendo este classificado como vírus do tumor nasal enzoótico do tipo 2 (ENTV-2) e o isolado de ovinos denominado de ENTV-1 distinguidos por técnicas de PCR. O ENTV-2 estabelece a infecção por disseminação linfóide a outros tecidos do corpo e permanece nos mais variados linfonodos, enquanto o ENTV-1 atua principalmente

confinado ao tumor (YORK et al., 1992; PALMARINI et al., 1999).

Os TIE apresentam similaridades com outros tumores de células epiteliais secretoras e são associados a Retrovírus que não podem ser propagados *in vitro*. A presença de partículas retrovirais no TIE, compatíveis com retrovírus tipo D, em ovinos foi demonstrada por microscopia eletrônica (COUSENS et al., 1996).

O genoma ovino contém uma família de sequências de retrovírus endógenos, comprovados biologicamente. A recombinação entre elementos de retrovírus endógeno e exógeno pode acentuar a sua patogenicidade ou oncogenicidade (De MARTINI, 2004).

2. Aspectos epidemiológicos

Os processos etmoidais em diferentes espécies animais podem ter um caráter infeccioso e enzoótico, principalmente os associados ao retrovírus. Os ovinos acometidos, quando comercializados para outras localidades transmitem a enfermidade a outros grupos de animais. Fatores como criação em confinamento e superlotação de animais elevam as chances de desenvolvimento da doença, entretanto o sexo e a raça do animal não são considerados como fatores de risco, principalmente nos ovinos (COHRS, 1953; HIEPE, 1972; YONEMICHI et al., 1978; SILVA et al., 2007).

Oliveira et al. (2007) em estudo retrospectivo realizado no norte do Estado do Ceará em 45 laudos de necropsia emitidos entre 1985 e 2006, com diagnóstico histopatológico confirmado de processo etmoidal, até então denominado TIE, concluíram que esta patologia ocorreu em maior frequência nas fêmeas adultas da raça Santa Inês pura.

A etiologia fúngica atribuída aos processos etmoidais teve como primeiro relato no mundo o estudo de Emmons e Bridges (1961), em um cavalo; onde obtiveram o isolamento do agente e verificaram que a lesão estava circunscrita à cavidade nasal, diagnosticando deste modo a

conidiobolomicose. No Brasil, a patologia foi diagnosticada pela primeira vez em muar, procedente da cidade de Sorocaba, São Paulo (JOHNSTON et al., 1967) e o primeiro relato da enfermidade em ovinos no país ocorreu no Estado do Piauí (SILVA et al., 2007).

O *Conidiobolus coronatus* geralmente brota em regiões onde a umidade situa-se entre 95 a 100% (YENDOL, 1968), com altas germinações nos períodos com picos chuvosos (CARRIGAN et al., 1992). A doença observada em ovinos, geralmente ocorre em regiões onde o índice pluviométrico varia entre 1000-1600 mm, em clima tropical e com estações meteorológicas bem definidas e temperaturas quentes (MEDEIROS, 2004).

A principal via de infecção da doença é a respiratória e os esporos provavelmente são implantados na cavidade nasal em decorrência de pequenos traumas (PORTO et al., 1987; GUGNANI et al., 1995).

O relato mais recente da conidiobolomicose em ovinos no Brasil, ocorreu no Estado do Mato Grosso por Boabaid et al. (2008) que estudaram um rebanho de aproximadamente 40 ovelhas adultas e observaram índice de 30% de mortalidade durante o período de duas a cinco semanas após o aparecimento dos sinais clínicos.

O adenocarcinoma nasal enzoótico ovino associado a vírus ocorre em muitos países e acomete animais em bom estado corporal. Foi transmitido experimentalmente por inoculação intranasal de concentrado de tecido neoplásico ovino. A doença é provavelmente transmitida horizontalmente e por via respiratória, aparecendo no rebanho pela introdução de animais infectados, com prevalências que variam de 0,5 a 15% (SVARA et al., 2006).

3. Características clínicas e anatomo-patológicas

3.1 Sinais clínicos

Os processos etmoidais de maneira geral acometem principalmente o sistema respiratório superior de ovinos determinando aumento de volume da porção posterior da

cavidade nasal, exoftalmia, dispnéia, emagrecimento, presença de secreção nasal catarral, serosanguinolenta ou ainda mucohemorrágica (Figura 1) e óbito em quase todos os ovinos afetados (MORRIS et al., 2001).



Figura 1 – Ovino. Secreção mucohemorrágica em fase inicial do processo etmoidal (Fonte: Embrapa Caprinos).

A principal característica clínica é verificada inicialmente pela intensa secreção seromucosa nasal, acompanhado por estertores pulmonares audíveis, tosse e também dispnéia. Alguns animais apresentam, além da exoftalmia (Figura 2), exsudato seroso lacrimal, com crostas amareladas ao redor dos olhos, protrusões nodulares de aspecto amolecido nas áreas frontal e nasolateral, com destruição dos ossos nessas áreas e gradualmente, durante um curso de seis meses da doença, os animais vêm a óbito com baixo peso corpóreo (YONEMICHI et al., 1978; De LAS HERAS et al., 1991).

Dois formas clínicas da doença são relatadas na espécie ovina quando associadas à infecção por *Conidiobolus spp.*, uma como sendo rinofacial, afetando o vestíbulo nasal, união muco-cutânea do nariz, lábio superior, pele do focinho e região proximal da face e palato duro e outra nasofaríngea, afetando a região etmoidal, conchas nasais, seios paranasais, palato mole, órbita, faringe, músculos e linfonodos regionais, podendo a extensão da lesão atingir a placa cribiforme e invadir a caixa craniana denotando lesões



Figura 2 – Ovino. Exoftalmia sugestiva de Conidiobolomycose, na forma nasofaríngea (Fonte: Embrapa Caprinos).

nervosas (RIET-CORREA et al. 2003; SILVA et al., 2007). Nesta última, a extensão da lesão para a órbita determina a exoftalmia e lesões oculares, que geralmente são unilaterais e quando há comprometimento do sistema nervoso pode-se verificar a presença de incoordenação motora, cegueira, surdez e pressão da cabeça contra objetos (MORRIS et al., 2001; SILVA et al., 2007).

Silva et al. (2007) observaram que os sinais clínicos mais frequentes nos animais estudados foram apatia, magreza, presença de secreção nasal mucosa, serosa ou hemorrágica, dificuldade respiratória, respiração ruidosa, febre, assimetria craniofacial e exoftalmia na maioria dos casos.

Os sinais clínicos evidenciados no adenocarcinoma nasal são semelhantes aos descritos nas formas rinofacial e nasofaríngea descritos na conidiobolomycose ovina. Svava et al. (2006) ressaltam ainda em casos de adenocarcinoma a presença de tosse, espirros, roncões (dificuldade respiratória), respiração pela boca, alopecia e despigmentação ao redor das narinas como consequência da descarga nasal crônica, além de anorexia e perda progressiva de peso. Os animais morrem cerca de 90 dias após o aparecimento dos sinais clínicos e podem desenvolver infecção pulmonar secundária por *Pasteurella* spp.

3.2 Anátomo-Patologia: Aspectos Macroscópicos e Microscópicos

A macroscopia dos processos etmoidais, no geral, caracteriza-se pela presença de tecido fibroso, verificado ao corte sagital da cabeça ocupando a região etmoidal da cavidade nasal, com formação de uma massa de coloração avermelhada ou esverdeada (Figura 3), friável, úmida e de odor fétido, ocorrendo também deformação do septo. As lesões são normalmente granulares e associadas à presença de rinite necrosante severa. Podem disseminar-se para os pulmões, glândulas parótidas, cérebro, linfonodos, vesícula biliar, rins e coração. O tecido tumoral pode estender-se até a cavidade orbital, seio nasal e etmoturbinado, sendo em parte substituído por tecido granulomatoso. Em alguns casos poderá ocorrer o comprometimento da dura-máter (KETTERER et al., 1992). Os tecidos moles do nariz, septo nasal, mucosa dos turbinados, palato duro e gengiva estão comprometidos por processo inflamatório (CARRIGAN et al., 1992; KETTERER et al., 1992).



Figura 3 – Ovino. Corte sagital da cabeça. Notar a coloração esverdeada do processo etmoidal (Fonte: Embrapa Caprinos).

Os achados microscópicos revelam a presença de células neoplásicas com arquitetura semelhante às glândulas nasais, aspecto acinar e tubular com proliferação

papiliforme. Cistos glandulares desenvolvidos ou com crescimento sólido também são observados. As células neoplásicas são cubóides ou colunares, com núcleos redondos ou ovais, geralmente uniformes em tamanho e localização basal (De LAS HERAS, 1991). Caracterizam-se por alta celularidade, razoável vascularização na massa neoplásica que envolve trabéculas ósseas necróticas com áreas de arranjos acinar e ductal, com ausência do lume. Além do desenvolvimento de áreas sólidas com evidente anaplasia e poucos ácinos diferenciados são evidenciadas células pleomórficas, com núcleos alongados a arredondados, com poucas mitoses (DUNCAN et al., 1967; VOHRADSKY, 1974; MOULTON, 1978; YONEMICHI et al., 1978; NASCIMENTO et al. 1979; SANTA ROSA, 1992). Estas características condizem com o diagnóstico de adenocarcinoma.

Na conidiobolomicose ovina, ocorre inicialmente, hiperplasia de fibroblastos, proliferação de capilares, linfócitos e plasmócitos. Hifas são circundadas por dispersos eosinófilos e numerosos macrófagos e são embainhadas por um material amorfo contendo restos celulares. Posteriormente, esse material eosinofílico é circundado por células gigantes e paliçadas de macrófagos ou em alguns casos, extensa reação purulenta com infiltrado neutrofilico e poucos eosinófilos. Há o desaparecimento dos restos celulares e nucleares e a lesão torna-se uma massa radiada e eosinofílica, constituindo o fenômeno de *Splendore-Hoeppli*. As hifas de *C. incongruus* têm paredes finas e aparecem como tubos vazios ou contendo protoplasma basofílico granular, medindo de 6 a 8 µm de largura, mas raramente apresentam aumentos bulbosos que atinjam 11µm. Ramificações irregulares e hifas septadas são raras. Estas apresentam paredes que se coram bem pela Prata Metanamine-Grocott's (GMS), mas não coram com Ácido Periódico Schiff (PAS) (KETTERER et al., 1992). Entretanto, Morris et al. (2001) observaram que essa coloração pode evidenciar hifas na cavidade nasal e

cérebro. Nas infecções por *C. incongruus* na cavidade nasal de ovinos e na forma sistêmica em cervo (*Cervus elaphus*), ocorre vasculite, trombose, necrose isquêmica e hemorragias. De maneira geral as hifas não são observadas nitidamente através da coloração de Hematoxilina e Eosina (HE), apenas é delineada sua silhueta, quando cortada transversal ou obliquamente. As hifas, quando coradas com prata, são largas e com paredes finas, raramente septadas, com ou sem ramificações irregulares (CARRIGAN et al., 1992; KETTERER et al., 1992; STEPHENS e GIBSON, 1997).

A lesão cerebral em ovinos caracteriza-se por necrose e acentuado infiltrado inflamatório com predominância de macrófagos e plasmócitos ou neutrófilos, além de numerosos microabscessos constituídos de células gigantes (MORRIS et al., 2001). As alterações histopatológicas nos linfonodos reativos de ovinos com essa enfermidade se caracterizam por hiperplasia dos centros germinativos e dos elementos reticuloendoteliais (CARRIGAN et al., 1992).

Considerações finais

Considerando-se os aspectos etiológicos de tais processos etmoidais, anteriormente designados como de etiologia unicamente viral e a possibilidade de outros diagnósticos errôneos, estudo de tais patologias se faz necessário, pois bactérias, fungos, parasitas e vírus atuam, nesses casos, determinando sinais clínicos semelhantes, salientando-se o caráter supostamente infeccioso e a perda dos animais acometidos, uma vez que não há tratamento eficaz.

Referências

- AJELLO, K. **Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases**. New York: Springer-Verlag, 1988. 171p.
- AMARAL, L.B.S.; NESTI, A. Incidência de câncer em bovinos e suínos. **Biológico**, v.29, p.30-31, 1963.
- BOABAID, F. M. et al. Conidiobolomicose

em ovinos no Estado de Mato Grosso. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.28, n.1, p.77-81, 2008.

CAMY, M. Papillome granuleux des cavités nasales du mouton. **Bulletin de L'Académie Vétérinaire de France**, v.28, n.1, p.31-34, 1955.

CARRIGAN, M.J et al. Ovine nasal Zygomicoses caused by *Conidiobolus incongruus*. **Australian Veterinary Journal**, v.69, p.237-240, 1992.

COHRS, P. Infektiöse Adenopapillome der Reichschleimhaut beim Schaf. **Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift**, v.66, p.225-228, 1953.

COUSENS, C. et al. PCR-Based detection and partial characterization of a retrovirus associated with contagious intranasal tumors of sheep and goats. **Journal of Virology**, v.70, p.7580-7583, 1996.

DARCOSO, F.P.; FARIA, J.F. Observações sobre o tumor etmoidal enzoótico dos bovinos. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA, 23, 1962. Belo Horizonte, **Anais...** Belo Horizonte, 1962. p.302-303.

De LAS HERAS, M. et al. Retrovirus-like particles in enzootic intranasal tumors in Spanish goats. **Veterinary Record**, v.123, p.135, 1988.

De LAS HERAS, M. Jaagsiekte sheep retrovirus and lung cancer. Enzootic nasal adenocarcinoma of sheep and goats. **Current Topics in Microbiology and Immunology**. New York: Springer-Verlag, 2003. Cap.2, p.275-280.

De LAS HERAS M. et al. Enzootic nasal adenocarcinoma on goats: demonstration of a new type D retrovirus. In: SPRING HARBOR MEETING ON RNA TUMORS VIRUSES, 1. 1991. New York. **Proceedings...** New York: Cold Spring Harbor, 1991. p.246.

De MARTINI, J.C. Retroviral Oncogenesis in a ovine model of lung cancer. In: ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN COLLEGE

OF VETERINARY PATHOLOGISTS, 55th. 2004. **Proceedings...** New York, 2004. p. 25-27.

DRIEUX, G.P.; COURTEHOUX, P. Epithelioma des premiers voies respiratoires d'clute contagieuse ou hereditaire chez le mouton. **Acta Unio Internationalis Contra Cancrum**, v.8, p.444-446, 1952.

DUNCAN, J.R. et al. Enzootic nasal adenocarcinoma in Sheep. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.151, p.732-734, 1967.

EMMONS, C.W. et al. **Medical Mycology**. 3rd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 2001. 254p.

EMMONS, C.W.; BRIDGES, C.H. *Entomophthora coronata* the phycomycosis of horses. **Mycologia**, v.53, p.307-312, 1961.

GUGNANI, H.C. et al. Fluconazole in the therapy of tropical deep mycosis. **Mycoses**, v.38, p.485-488, 1995.

GUSSMAN, H.J. Enzootische infektiöse adenopapillomatose der nasenschleimhaut des schafes. **Monatshefte für Veterinärmedizin**, v.17, p.529-532, 1962.

HIEPE, T. **Enfermedades de la oveja**. Zaragoza: Acribia, 1972. 391p.

HUMBER, R.A. et al. Equine Zygomycosis caused by *Conidiobolus lamprauges*. **Journal of Clinical Microbiology**, v.27, n.3, p.573-576, 1989.

INADA, T.; TOKARNIA, C.H. Estudos Histopatológicos e Histoquímicos de Dois Casos de Tumor Etmoidal Enzoótico em Bovinos. **Pesquisa. Agropecuária Brasileira, Série Veterinária**, v.8, p. 85-88, 1973.

JOHNSTON, M.J. et al. Ficomicose em muar. Isolamento de *Entomophthora coronata*. **Arquivos do Instituto Biológico**, v.34, p.51-58, 1967.

KETTERER, P.J. et al. Rhinocerebral e nasal zygomycosis in sheep caused by *Conidiobolus incongruus*. **Australian Veterinary Journal**, v.69, n.4, p.85-7, 1992.

- LACAZ, I.G. **Estudo das Zigomicoses por Enteromorphthorales**. 1981. 49p. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco.
- LIU, S.L.; MILLER, A.D. Oncogenic transformation by the jaagsiekte sheep retrovirus envelope protein. **Oncogene**, v.26, p.789-801, 2007.
- LOMBARD, C. et al. Adénopapillome de la muqueuse pituitaire chez la chèvre. **Bulletin de L'academie Veterinaire de France**, v.39, p.199-202, 1966.
- MAGNUSSON, H. Endemische Geschwülste im Siebbein. **Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene**, v.17, p.329-332, 1916.
- McCONNELL, E.E. et al. A case of Adenocarcinoma of the olfactory mucosa in a sheep of possible infectious origin. **Journal of the South African Veterinary Medical Association**, v.41, p.9-12, 1970.
- McKINNON, A.O. et al. Enzootic nasal adenocarcinoma of the sheep in Canada. **Canadian Veterinary Journal**, v.23, n.3, p.88-94, 1982.
- MEDEIROS, R. M. **Estudo Agrometereológico para o Estado do Piauí**. Teresina: Secretaria do Meio Ambiente e Recursos Hídricos do Estado do Piauí, 2004. 113p.
- MOLL, H.D. et al. Entomophthoromycosis conidiobolae in a llama. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.200, n.7, p.969-970, 1992.
- MORRIS, M. et al. Rhinocerebral zygomycosis in a sheep. **Canadian Veterinary Journal**, v.42, p.227-228, 2001.
- MOULTON, J.E. **Tumors of domestic animals**. 2.ed. Berkeley: University of California Press, 1978. 465p.
- NASCIMENTO, E.F. et al. Tumor Etmoidal Enzootico em Ovinos. **Arquivos da Escola de Veterinária UFMG**, v.31, n.3, p.337-342, 1979.
- NIEBERLE, K.; COHRS, P. Respiratory System. In: _____. **Textbook of Special Anatomy of Domestic Animals**. 1.ed. London: Pergamon Press, 1966. p.184-185.
- OLIVEIRA, A.A.F. et al. Tumor Intranasal Enzootico em ovinos no Norte do Ceará: aspectos epidemiológicos. In: XIII ENCONTRO NACIONAL DE PATOLOGIA VETERINÁRIA, 2007. Campo Grande. **Anais...** Campo Grande: Colégio Brasileiro de Patologia Veterinária, 2007. CD-ROM.
- OLIVEIRA, L.H.S. **Virologia humana**. 1.ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1994. 341p.
- ORTÍN, A. et al. Characterization of enzootic nasal tumour virus of goats: complete sequence and tissue distribution. **The Journal of General Virology**, v.84, p.2245-2252, 2003.
- PALMARINI, M. et al. Jaagsiekte sheep retrovirus is necessary and sufficient to induce a contagious lung cancer in sheep. **Journal of Virology**, v.73, p.6964-6972, 1999.
- PORTO, E. et al. Isolamento de *Conidiobolus coronatus* (Constatin) Batko, 1964, de amostras terra com ou sem detritos vegetais. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.62, n.5/6, p.303-307, 1987.
- RIBES, A.J. et al. Zygomycets in human Disease. **The Journal of Clinical Microbiology**, v.13, n.2, p.236-301, 2000.
- RIET-CORREA, F. et al. Doenças dos ruminantes e eqüinos no semi-árido da Paraíba. **Semi-Árido em Foco**, v.1, p.2-86. 2003.
- RINGS, D.M.; ROBERTSON, J.T. Nasal Adenocarcinoma in a ewe. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.178, n.7, p.737-738, 1981.
- SANTA ROSA, J. Tumor etmoidal enzootico de ovinos: ocorrência, aspectos clínicos e anatomo-histopatológico, no Norte e Nordeste

- do Brasil. In: SIMPÓSIO NORDESTINO SOBRE CAPRINOS E OVINOS DESLANADOS, 1, 1992, Taperoa. **Anais...** Campina Grande: Associação Paraibana dos Criadores de Caprinos e Ovinos, 1992. p. 242-250.
- SILVA, S.M.M.S. et al. Conidiobolomycosis in Sheep in Brazil. **Veterinary Pathology**, v.44, p.314-319, 2007.
- STEIGER, R.R.; WILLIAMS, M.A. Granulomatous Tracheitis Caused by *Conidiobolus coronatus* in a horse. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v.14, p.311-314, 2000.
- STENSTRÖM, O. Enzootisches Auftreten von Geschwülsten bei Rind und Pferd. **Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift**, v.39, p.302, 1923.
- STEPHENS, C.P.; GIBSON J.A. Disseminated zygomycosis caused by *Conidiobolus incongruus* in a deer. **Australian Veterinary Journal**, v.75, p.358-360, 1997.
- SVARA, T. et al. Enzootic Nasal Adenocarcinoma of Sheep. **Slovenian Veterinary Research**, v.43, n.2, p.71-75, 2006.
- VOHRADSKY, F. Adenocarcinoma of the olfactory mucosa of sheep and pigs in Ghana. **Acta Veterinaria**, v.43, p.243-249, 1974.
- XIAO, R. et al. Characterization of the bovine endogenous retrovirus beta3 genome. **Molecules and Cells**, v.25, n.1, p.142-147, 2008.
- WALKER, S.D. et al. Fatal disseminated *Conidiobolus coronatus* infection in a renal transplant patient. **American Journal of Clinical Pathology**, v.98, p.559-564, 1992.
- YENDOL, W.G. Factors affecting the germination of *Entomophthora coronatus*. **Journal of Invertebrate Pathology**, v.10; p.111, 1968.
- YONEMICHI, H. et al. Intranasal Tumor of the Ethmoid Olfactory Mucosa in Sheep. **American Journal of Veterinary Research**, v.39, n.10, p.1599-1606, 1978.
- YORK, D.F. et al. Nucleotide sequence of jaagsiekte retrovirus, an exogenous and endogenous type D and B retrovirus of sheep and goats. **Journal of Virology**, v.66, p.4930-4939, 1992.
- YOUNG, S. et al. Neoplasms of the olfactory mucous membrane of sheep. **Cornell Veterinary Medicine**, v. 51, p. 99-112, 1961.