

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS DO TECIDO
PROSTÁTICO DE CÃES ORQUIECTOMIZADOS E
NÃO ORQUIECTOMIZADOS COM DIFERENTES
IDADES**

Rodrigo Supranzetti de Rezende
Médico Veterinário

UBERLÂNDIA- MINAS GERAIS- BRASIL
2008

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS DO TECIDO
PROSTÁTICO DE CÃES ORQUIECTOMIZADOS E
NÃO ORQUIECTOMIZADOS COM DIFERENTES
IDADES**

Rodrigo Supranzetti de Rezende

Orientador: Prof. Dr. Renato Souto Severino

Dissertação apresentada à faculdade de Medicina Veterinária – UFU, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências Veterinárias (Clínica e Cirurgia).

UBERLÂNDIA – MINAS GERAIS – BRASIL
Setembro de 2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

R467a Rezende, Rodrigo Supranzetti de, 1976-
Alterações histopatológicas do tecido prostático de cães orquiectomizados e não orquiectomizados com diferentes idades / Rodrigo Supranzetti de Rezende. - 2008.

86 f. : il.

Orientador: Renato Souto Severino.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias.
Inclui bibliografia.

1. Cão - Doenças - Teses. 2. Próstata - Teses. I. Severino, Renato Souto. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. III. Título.

CDU: 619:636.7

Dedico este trabalho a minha esposa Daniela, grande incentivadora de tudo o que eu faço, e pela qual, sem ela este esforço não teria sido válido.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado o dom da vida e a Nossa Senhora por ter guiado todos os meus passos até este momento.

A meus pais Valdemir e Maria Angélica, oferecendo a mim a maior herança de todas, o estudo.

Ao professor doutor Humberto, "Marfim", que com sua alegria, foi um grande incentivador desta conquista.

Ao professor doutor Pedro por seu incentivo e conselhos nos momentos certos.

Ao Hélio, "Ébano", que com seu exemplo de vida e esforço pessoal foi peça fundamental para meu sucesso.

Ao professor doutor Renato, que acreditou e apoiou este trabalho.

Ao professor doutor Lício Veloso, que através de sua generosidade acreditou em minha capacidade, confiando a mim futuros Médicos Veterinários.

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	4
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	37
4. RESULTADOS.....	40
5. DISCUSSÃO.....	59
6. CONCLUSÕES.....	66
7. REFERÊNCIAS.....	66

LISTA DE TABELAS

		Página
Tabela 1	Médias de peso (g/kg PV) e volume (cc/kg PV) prostáticos de cães não orquiectomizados, em relação ao diagnóstico histopatológico, Uberlândia-MG, 2007.....	41
Tabela 2	Médias de peso (g/kg PV) e volume (cc/kg PV) prostáticos de cães orquiectomizados em relação ao diagnóstico histopatológico, Uberlândia-MG, 2007.....	41
Tabela 3	Médias de comprimento (cm), largura (cm) e altura (cm) prostáticas em cães não orquiectomizados, em relação ao diagnóstico histopatológico, Uberlândia-MG, 2007.....	48
Tabela 4	Médias de comprimento (cm), largura (cm) e altura (cm) prostáticas em cães orquiectomizados, em relação ao diagnóstico histopatológico, Uberlândia-MG, 2007.....	49
Tabela 5	Médias do peso (g), volume (cm ³), comprimento (cm), largura (cm) e altura (cm) prostáticas de cães orquiectomizados (n=2) e não orquiectomizados (n=4) em relação ao diagnóstico histopatológico de adenoma, Uberlândia-MG, 2007.....	54
Tabela 6	Médias do peso (g), volume (cm ³), comprimento (cm), largura (cm) e altura (cm) prostáticas de cães orquiectomizados (n=2) e não orquiectomizados (n=5) em relação ao diagnóstico histopatológico de cisto, Uberlândia-MG, 2007.....	54
Tabela 7	Médias do peso (g), volume (cm ³), comprimento (cm), largura (cm) e altura (cm) prostáticas de cães orquiectomizados (n=3) e não orquiectomizados (n=2) em relação ao diagnóstico histopatológico de hiperemia, Uberlândia-MG, 2007.....	55
Tabela 8	Médias do peso (g), volume (cm ³), comprimento (cm), largura (cm) e altura (cm) prostáticas de cães orquiectomizados (n=26) e não orquiectomizados (n=2) em relação ao diagnóstico histopatológico de hipoplasia, Uberlândia-MG, 2007.....	55
Tabela 9	Médias do peso (g), volume (cm ³), comprimento (cm), largura (cm) e altura (cm) prostáticas de cães orquiectomizados (n=7) e não orquiectomizados (n=28) em relação ao diagnóstico histopatológico de hiperplasia prostática benigna, Uberlândia-MG, 2007.....	56

Tabela 10 Médias do peso (g), volume (cm ³), comprimento (cm), largura (cm) e altura (cm) prostáticas de cães orquiectomizados (n=14) e não orquiectomizados (n=14) em relação ao diagnóstico histopatológico de prostatite focal, Uberlândia-MG, 2007.....	56
Tabela 11 Médias do peso (g), volume (cm ³), comprimento (cm), largura (cm) e altura (cm) prostáticas de cães orquiectomizados (n=13) e não orquiectomizados (n=13) em relação ao diagnóstico histopatológico de prostatite multifocal, Uberlândia-MG, 2007.....	57
Tabela 12 Médias do peso (g), volume (cm ³), comprimento (cm), largura (cm) e altura (cm) prostáticas de cães orquiectomizados (n=9) e não orquiectomizados (n=10) em relação ao diagnóstico histopatológico sem nenhuma alteração, Uberlândia-MG, 2007.....	57

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1 Fotografia representativa de cortes (2 linhas horizontais) realizados nos lobos glandulares prostáticos de cão dividindo-os em três segmentos (cranial, médio e caudal).....	38
Figura 2 Fotografia elucidativa do aspecto morfológico de uma glândula próstata normal de cão (P), onde observa-se uma simetria bilateral entre os seus lobos....	40
Figura 3 A: Fotografia evidenciando aspectos macroscópicos da glândula próstata normal de cão não orquiectomizado. Nota-se uniformidade do parênquima e a simetria dos contornos. B: Fotomicrografia da glândula próstata normal de cão. Observa-se ácinos com epitélio uniforme e projeções digitiformes para o lúmen repleto de secreção (seta). (coloração hematoxilina-eosina, aumento de 40 vezes).....	43
Figura 4 Fotomicrografias das glândulas próstatas de cão não orquiectomizado com hiperplasia prostática. A: Ácinos de tamanhos e formas variadas revestidos por células colunares e uniformes de citoplasma eosinofílico (seta). B: Alvéolos dilatados com projeções papilares de epitélio para o interior do lúmen glandular (seta). (coloração hematoxilina eosina, aumento de 40 vezes).....	43
Figura 5 Fotomicrografias de glândulas próstatas de cães não orquiectomizados com hiperplasia cística. A: Alvéolos dilatados com formas irregulares e circundados por epitélio atrófico (seta). B: Cisto prostático (seta). C: Aspecto macroscópico de cisto prostático (seta). (coloração hematoxilina eosina, aumento de 32 vezes).....	44
Figura 6 Fotomicrografias de glândulas próstatas de cães não orquiectomizados com prostatites. A: Hiperplasia prostática associada à infiltrado inflamatório intersticial mononuclear focal (seta). B: Células inflamatórias mononucleares em glândula próstata hiperplásica (seta). C: Infiltrado inflamatório intersticial mononuclear difuso (seta). D: Infiltrado inflamatório intersticial e periuretral mononuclear focal (seta). (coloração hematoxilina eosina, fotomicrografias A, C e D em aumento de 32 vezes e B em aumento de 100 vezes)....	45

Figura 7	Fotomicrografia de glândula próstata de cão não orquiectomizado com metaplasia escamosa. Nota-se substituição das células epiteliais colunares dos alvéolos prostáticos por células epiteliais escamosas (seta). (coloração hematoxilina eosina, aumento de 40 vezes).....	45
Figura 8	Fotomicrografias de glândula próstata de cão orquiectomizado com hipoplasia do tecido prostático. A: Hipoplasia dos ácinos e grande quantidade de estroma (seta). B: Hipoplasia dos ácinos em associação a infiltrado inflamatório mononuclear difuso (seta). (coloração hematoxilina eosina, fotomicrografia A em aumento de 40 vezes e B em aumento de 10 vezes).....	46
Figura 9	Fotomicrografias de glândula próstata de cão não orquiectomizado com adenoma, hemorragia e hiperemia prostáticas. A e C: Alvéolos grandes e irregulares com células neoplásicas no interior (seta). B: Hemorragia prostática (seta). D: hiperemia prostática (seta). (coloração hematoxilina eosina, fotomicrografia A, B e C em aumento de 100 vezes e D em aumento de 40 vezes).....	47
Figura 10	Diagrama representativo da freqüência de lesões prostáticas, únicas ou concomitantes, em cães não orquiectomizados (N=50).....	47
Figura 11	Diagrama representativo da freqüência de lesões prostáticas, únicas ou concomitantes, em cães orquiectomizados (N=50).....	48
Figura 12	Histograma representativo de ocorrências de alterações prostáticas em cães não orquiectomizados...	50
Figura 13	Histograma ilustrativo de ocorrências de alterações prostáticas, em cães orquiectomizados.....	50
Figura 14	Diagrama representativo de ocorrências de alterações prostáticas, observadas em cães orquiectomizados de 1 a 7 anos de idade.....	52
Figura 15	Diagrama representativo de ocorrências de alterações prostáticas, observadas em cães orquiectomizados acima de 7 anos de idade.....	52
Figura 16	Diagrama representativo de ocorrências de alterações prostáticas, observadas em cães não orquiectomizados de 1 a 7 anos de idade.....	53
Figura 17	Diagrama representativo de ocorrências de alterações prostáticas, observadas em cães não orquiectomizados acima de 7 anos de idade.....	53

ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS DO TECIDO PROSTÁTICO DE CÃES ORQUIECTOMIZADOS E NÃO ORQUIECTOMIZADOS COM DIFERENTES IDADES

RESUMO – A próstata é um conjunto de 30 a 50 glândulas ramificadas, que circunda o colo da bexiga urinária e a uretra pélvica no macho. Consiste de um lobo médio e dois laterais, envoltos numa cápsula fibrosa contendo fibras musculares lisas. Os cães, assim como os homens são os únicos mamíferos que sofrem naturalmente de processos patológicos na próstata associados com a idade. O presente trabalho teve como objetivo pesquisar alterações microscópicas da glândula próstata de cães de diferentes idades, orquiectomizados e não orquiectomizados, mensurando peso, volume e dimensões prostáticas, correlacionando estes achados com o tipo de lesão tecidual, verificando assim se existe ligação entre as diferentes lesões do tecido prostático e o estímulo hormonal androgênico. Foram necropsiados 100 cães machos, adultos de diferentes raças e faixas etárias (média 7 anos), separados em dois grupos de cães orquiectomizados (50 animais) e não orquiectomizados (50 animais). Depois de colhidas, as glândulas eram mensuradas, pesadas e avaliadas macroscopicamente quanto à coloração, consistência e aspecto. Após fixação em formol à 10%, realizaram-se cortes transversais, contemplando amostras de seus dois lobos. Em seguida, o material era processado para confecção das lâminas seguindo protocolo utilizado pelo laboratório de histopatologia da Universidade de Uberaba. Finalmente avaliou-se a incidência de cada afecção prostática, correlacionando os achados histopatológicos com a idade dos animais e ao grupo pertencente. O tratamento estatístico do resultado pautou-se nos testes de correlação de Sperman, teste t de Student e teste da binomial, considerando um nível de significância menor que 5%. O peso e o volume médios das glândulas próstatas normais em cães não orquiectomizados e orquiectomizados corresponderam a 0,67 g/Kg de p.v, 0,78 cc/Kg de p.v e 0,58 g/Kg de p.v, 0,73 cc/Kg de p.v respectivamente. No grupo de animais não orquiectomizados os diagnósticos histopatológicos mais freqüentes foram hiperplasia prostática benigna (H.P.B) (56,0%), prostatites (54%) e adenoma (8%), já no grupo orquiectomizado foram a hipoplasia (52%), prostatite (54%) e H.P.B (14%). Grande parte do tecido prostático analisado apresentou duas ou mais alterações histopatológicas concomitantes, 60% no grupo de cães não orquiectomizados e 70% orquiectomizados. Não foi encontrado tecido prostático normal em cães orquiectomizados com idade superior a 7 anos, contudo é possível concluir que a orquiectomia não interfere significativamente na ocorrência das diferentes patologias do tecido prostático, mas o seu desenvolvimento é hormonal dependente. No entanto a idade é uma variável a ser considerada, no tocante a patologia do tecido prostático, visto que todos os animais com idade superior a 7 anos apresentaram lesões glandulares.

Palavras-chave: cão, histopatologia, idade, próstata, testosterona

PROSTATE TISSUE HISTOPATHOLOGIC ALTERATIONS IN CASTRATED AND NON-CASTRATED DOGS WITH DIFFERENT AGES

ABSTRACT - The prostate gland consists of 30 to 50 ramified glands around the bladder neck and the pelvic urethra in the male. It is a medium lobe and two side ones, covered by a fibrous vessel which contains smooth muscular fibers. Dogs, such as men are the unique mammals that suffer natural pathologic process in the prostate gland related to their age. The purpose of this study was to research microscopic alterations of the prostate gland in dogs in different ages that were submitted to orchiectomy as well as dogs that were not submitted to that process. In both group of animals many points were considered, e.g., weight, size and prostatic extent. These findings were correlated to the kind of tissue lesion found. So that it could be checked if there is any linking between the different lesions of the prostatic tissue and androgenic hormonal stimulus. A hundred adult, male dogs from several breeds and different ages (about 7 years old) were submitted to necropsy. They were classified in two groups; 50 castrated animals and 50 non-castrated ones. The glands were collected, measured, weighed and evaluated thru naked eye; considering their coloration, consistency and aspect. After resting in a 10% formaldehyde solution, transverse cuts were made and sample of the lobes were observed. Then those samples were processed in order to make the slides according to the protocol used by histopathology laboratory of Universidade de Uberaba. At the end, the incidence of each prostatic disease was evaluated, correlating the histopathologic findings to the age of the animals as well as to the pertaining group. The results were ruled in the following tests: Sperman, test t of Student and binomial test; considering a level minor than 5%. The average weight and size of the normal prostate gland in castrated and non-castrated dogs were 0,67g/kg , 0,78 cc/kg ,0,58 g/kg, 0.73cc/kg. In the group of animals that were not submitted to orchiectomy the most common histopathologic diagnoses were: benign prostatic hyperplasia (H.P.B) (56,0%), prostatitis (54%) and H.P.B (14%). Most of the prostatic tissues which were analyzed, had 2 or more concurrent histopathologic alterations; 60% in the non-castrated group of dogs and 70% in the castrated one. Normal prostatic tissue was not found in dogs older than 7 years old that were submitted to orchiectomy, however it may be concluded that orchiectomy does not interfere significantly in the occurrence of different pathologies of the prostatic tissue, but its development depends on hormones. Though the age is a variable to be considered, concerning to prostatic tissue pathology, since all the animals older than seven years had glandular lesions.

Key-words: dog, histopathology, age, prostate gland, testosterone

1. INTRODUÇÃO

A próstata é um conjunto de 30 a 50 glândulas tubulares ramificadas, cujos ductos desembocam na uretra pélvica, que não só produz o líquido prostático, mas também o armazena em seu interior para expulsá-lo durante a ejaculação (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1997).

Circundando o colo da bexiga urinária e a uretra pélvica no macho, a próstata canina é parcialmente músculo-glandular, com ductos que se abrem no segmento prostático da uretra. Consiste de um lobo mediano e dois lobos laterais, envoltos numa cápsula fibrosa contendo fibras musculares lisas (BERRY; COFFEY; EWING, 1986; EWING; BERRY; HIGGINBOTTOM, 1983).

Os cães, assim como os homens são os únicos mamíferos que sofrem naturalmente de processos patológicos na próstata associados com a idade. São espécies em que a hiperplasia prostática, a neoplasia intraepitelial prostática e o adenocarcinoma prostático ocorrem espontaneamente (WATERS et al., 1998; AQUILINA et al., 1998; WATERS, 1999).

As prostatopatias são comuns nos cães, e menos freqüentes em outras espécies. A atrofia, metaplasia epidermoide, prostatite, hiperplasia prostática benigna, cálculos e adenocarcinoma prostáticos constituem as patologias mais comuns nos cães (BARSANTI; FINCO, 1986). Esses distúrbios, em sua maioria, causam aumento de volume prostático e, portanto, possuem sinais clínicos semelhantes, sobretudo em cães de meia-idade e idosos (WATERS et al., 1997).

A atrofia da glândula próstata ocorre em qualquer condição, que resulte na queda do estímulo androgênico, tais como: orquiectomia, administração de estrógenos, ou lesão destrutiva dos testículos (JONES; HUNT; KING, 2000).

A metaplasia do epitélio da glândula próstata ocorre nos casos de infecção ou irritação crônica, estimulação prolongada de estrógenos endógenos e exógenos, e envenenamento por naftaleno clorado (JOHNSTON; ROOT-KUSTRITZ; OLSON, 2001).

Prostatites ocorrem em todas as espécies de animais domésticos, mas evidenciam-se clinicamente com maior freqüência em cães, onde essa moléstia pode estar associada à hiperplasia da glândula e ao envolvimento de bactérias gram positivas e gram negativas além do vírus da cinomose (JONES; HUNT; KING, 2000).

A hiperplasia prostática benigna ocorre com maior freqüência em cães idosos, sendo este o distúrbio que mais comumente afeta a glândula (BERRY; COFFEY; EWING, 1986). Quase todos os casos de hiperplasia prostática benigna em cães não estão associados a sinais clínicos. Efeitos graves ocorrem somente quando este tecido glandular fica tão grande a ponto de comprimir o cólon e interferir na defecação (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1995).

Cálculos prostáticos têm sido discutidos em raras ocasiões em cães. Estes são freqüentemente numerosos e medem de 1 a 10 mm de diâmetro (BANERJEE; BANERJEE; BROWN, 2001).

Em cães, o adenocarcinoma prostático é incomum, e acontece quase que exclusivamente em animais idosos (BRENDLER et al., 1983). O tumor ocorre em cães orquiectomizados, quase na mesma freqüência que em cães inteiros. Isso pode sugerir que a testosterona não seja tão importante na patogênese do câncer de próstata, ou que seu efeito ocorra numa época mais precoce da vida do animal (JONES; HUNT; KING, 2000).

Em algumas situações é difícil estabelecer o diagnóstico de câncer prostático em cortes histológicos de rotina corados pela hematoxilina-eosina, sendo necessário à utilização de anticorpos específicos para facilitar a identificação de produtos celulares, tendo a imunohistoquímica um papel importante no diagnóstico, prognóstico e decisão terapêutica (LEITE et al., 1999; CONTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000; MADEWELL, 2001).

As alterações morfológicas referentes à idade e o envolvimento hormonal, na patologia das lesões prostáticas vêm sendo cada vez mais estudados na espécie canina devido às semelhanças destes processos na espécie humana (LOWSETH et al., 1990; DORFMAN; BARSANTI, 1995). Além disso, o cão é a única espécie não humana na qual a hiperplasia prostática benigna (HPB) e o câncer prostático ocorrem espontaneamente com o avançar da idade (BERRY; COFFEY; EWING, 1986; LOWSETH et al., 1990; WATERS et al., 1997; LEAV et al., 2001).

Neste estudo objetivou-se pesquisar alterações microscópicas da glândula próstata de cães de diferentes raças e idades, orquiectomizados e não orquiectomizados, necropsiados no laboratório de patologia animal da Universidade de Uberaba (UNIUBE), Uberaba – MG. Mensurou-se peso, volume e dimensões prostáticas, correlacionando estes dados com o tipo de lesão tecidual e verificando, assim, se existe correlação entre as diferentes lesões do tecido prostático e o estímulo hormonal androgênico.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A próstata é a única glândula sexual acessória na espécie canina (BARSANTI; FINCO, 1997; VANNUCCHI et al., 1997; SWINNEY, 1998). É um órgão músculo glandular e tem como principal função a produção do fluido prostático, que transporta e sustenta os espermatozóides no processo de ejaculação (BENOIT; JARDIN; GILLOT, 1993; SWINNEY, 1998).

Anatomicamente é uma estrutura ovóide, recoberta por uma cápsula fibromuscular onde um sulco dorsal e um septo interno dividem-na em lobos direito e esquerdo, subdivididos em lóbulos por septos mais finos, que se irradiam da cápsula (NIELSEN; KENNEDY, 1990; BARSANTI; FINCO, 1997; DYCE; SACK; WENSING, 1997). A parte disseminada é vestigial no cão e está integrada à parede ventral da uretra (DYCE; SACK; WENSING, 1997).

Quanto à topografia, a glândula próstata pode ser abdominal ou pélvica. Do nascimento aos dois meses de idade, o tecido glandular encontra-se na região abdominal e, após a cicatrização do úraco, apresenta-se com localização pélvica na maioria dos cães, podendo variar a posição no abdome em função da idade do animal, distensão da bexiga urinária e presença de afecções prostáticas (ROGERS; WANTSCHEK; LEES, 1986; OLSON et al., 1987; BURK; ACKERMAN, 1996; FELDMAN; NELSON, 1996).

Vasos sangüíneos e nervos penetram a próstata em suas superfícies dorsal e dorsolateral, estando intimamente relacionados ao suprimento do colo vesical, uretra e reto (VANNUCCHI et al., 1997).

No que diz respeito à vascularização, nota-se a artéria prostática, que tem sua origem da artéria pudenda interna, e as veias prostática e uretral, responsáveis pelo suprimento sangüíneo venoso direcionado à próstata canina (JOHNSTON; ROOT-KUSTRITZ; OLSON, 2001). A inervação da glândula é determinada pelo sistema nervoso autônomo, através de seus contingentes simpático e parassimpático, sendo descrito o papel do óxido nítrico como mediador da contração prostática e modulador dos crescimentos prostáticos no cão e no homem (ZLOTTA et al., 1997; CRONE et al., 1998).

É importante e produtivo ressaltar as similaridades, mas não é possível omitir disparidades anatômicas e fisiológicas importantes entre as próstatas humana e canina. Hábitos alimentares e a longevidade das espécies em questão também devem ser levados em consideração (BONKHOFF et al. 1999).

No homem adulto, a próstata possui quatro zonas anatômicas e biologicamente distintas, denominadas: periférica, central, transicional e periuretral (CONTRAN; KUMAR; ROBBINS, 1999; MOURA, 2004). As lesões proliferativas apresentam padrão díspar para cada região. Nesta espécie, a maioria das hiperplasias surge das zonas transicional e periuretral, e os carcinomas da zona periférica (GRIFFITHS et al., 1991; CONTRAN; KUMAR; ROBBINS, 1999; De MARZO; COFFEY; NELSON, 1999; MOURA, 2004). No cão não há evidências de que esta glândula seja dividida em regiões anatomicamente distintas (LEPOR et al., 1992).

Cooney et al. (1992), correlacionaram achados ultra-sonográficos com a histologia da próstata canina, e observaram que os detalhes celulares do epitélio e a morfologia ascinar eram uniformes, não havendo, como nos humanos, divisão em zonas anatômicas. Histologicamente, a glândula próstata dos cães assemelha-se à porção periférica do tecido prostático humano.

Histologicamente, a próstata é composta por glândulas tubuloalveolares ramificadas sustentadas por um estroma de tecido conjuntivo e musculatura lisa, envoltos por cápsula fibromuscular espessa (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1995; BARSANTI; FINCO, 1997; JOHNSTON et al., 2000).

As células glandulares são cúbicas e colunares, apresentam-se em camadas duplas com epitélios secretor e basal. Os ductos excretórios prostáticos abrem-se no interior da uretra, o epitélio é do tipo transicional (OLSON et al., 1987; BARSANTI; FINCO, 1997; DORFMAN; BARSANTI, 1995; JOHNSTON; ROOT-KUSTRITZ; OLSON, 2001).

O estroma é composto por fibroblastos, células musculares lisas, vasos sangüíneos e nervos, sendo estes elementos predominantes no período pré-púbere do animal, e o componente epitelial mais abundante após tal momento (OLSON et al., 1987; BARSANTI; FINCO, 1997; DORFMAN; BARSANTI, 1995). Já no parênquima glandular prostático da espécie humana nota-se uma proporção entre

os tecidos epitelial e estromal, que permanecem constantes do nascimento aos vinte anos de idade, embora o percentual entre músculo liso e tecido conjuntivo varie durante este período (SHAPIRO et al., 1997).

Os ductos prostáticos, onde a secreção prostática desemboca, não coalescem e abrem-se na uretra prostática nas adjacências dos ductos deferentes formando o colículo seminal (JOHNSTON; ROOT-KUSTRITZ; OLSON, 2001).

Acredita-se que as células basais sejam precursoras das células epiteliais secretórias (McNEAL; BOSTWICK, 1986). As células epiteliais do alvéolo glandular realizam secreção apócrina, onde o produto secretório é eliminado juntamente com pequena parte do citoplasma apical (KAWAKAMI, 1991).

A próstata é uma glândula androgênica-dependente, uma vez que a orquiectomia do animal gera atrofia do tecido glandular e a presença e/ou variação nos níveis desses hormônios leva ao aumento gradual do parênquima glandular, por proliferação de elementos epiteliais e estromais (ROGERS; WANTSCHEK; LEES 1986; CHEW, 1997; PURSWELL; PARKER; FORRESTER, 2000). Com o avançar da idade, a próstata aumenta o seu volume, concomitantemente com a elevação da testosterona sérica, e, após a maturidade sexual, permanece com o mesmo tamanho até o desenvolvimento da hiperplasia prostática benigna (HPB) ou qualquer outro processo patológico benigno ou maligno, que leve à expansão da glândula (ISAACS, 1984; BARSANTI; FINCO, 1997).

As afecções prostáticas são patologias comuns em cães adultos e idosos. Além das alterações histológicas pertinentes a cada tipo de processo patológico que o tecido prostático possa desenvolver o avanço da idade também interfere na relação entre o peso da glândula e o peso corpóreo do animal (ATALAN; HOLT; BARR, 1999; JOHNSTON; ROOT-KUSTRITZ; OLSON, 2001).

Existem três fases de evolução para este órgão: crescimento normal até os dois anos de idade, com a glândula pesando aproximadamente 0,66g/kg; crescimento anormal ou hiperplásico em cães de três a cinco anos de idade, período em que a próstata pesa de 0,67 a 1 g/kg; e a fase dos animais entre seis e 16 anos, com o órgão pesando mais de 1 g/Kg. Após este momento, a glândula tende à involução senil (POULET, 1985).

As alterações na histologia da próstata canina com o decorrer da idade podem dividir-se em imaturas, nas quais a porção alveolar é pouco desenvolvida; normais, apresentando alvéolos compostos por projeções de células epiteliais para o lumen glandular; e hiperplásicas, com aumento na quantidade de epitélio secretor, com ou sem formação de cistos. Seguindo esses critérios conclui-se que cães com aproximadamente um, 2,5 e 6,4 anos apresentam glândula imatura, normal e hiperplásica, respectivamente (ZIRKIN; STRANDBERG, 1984).

A glândula próstata é responsável pela produção e secreção do fluido prostático, fornecendo a maior parte do líquido seminal em cães (BARSANTI; FINCO, 1997; DYCE; SACK; WENSING, 1997; KAWAKAMI, 1991; VANNUCCHI et al., 1997), contribuindo como fluido na primeira e terceira fração do ejaculado (JOHNSTON et al., 2000).

Sua emissão, efetuada durante a ejaculação, sob estimulação simpática, auxilia no transporte dos espermatozóides e provém um meio ambiente nutritivo, ionicamente balanceado que contribui para a sobrevivência dos espermatozóides no trato genital feminino (STABENFELDT; EDQVIST, 1996).

O fluído produzido pela glândula próstata é secretado a partir do estímulo parassimpático do nervo pelvino e expulso durante a ejaculação, mediante estímulo simpático do nervo hipogástrico (JOHSTON; ROOT-KUSTRITZ; OLSON, 2001). Constantemente são secretadas pequenas porções de fluido prostático para a uretra pelvina ou prostática, e, se não houver micção ou ejaculação, a pressão uretral produzida força o fluido a deslocar-se para o interior da bexiga urinária (BARSANTI, 1998; JOHSTON; ROOT-KUSTRITZ; OLSON, 2001).

Dessemelhanças fisiológicas incluem a secreção de substâncias heterólogas, mas com função equivalente. A glândula próstata no homem secreta glicoproteínas, como antígeno prostático específico (PSA) e a fosfatase ácida prostática (PAP). Já este tecido glandular canino secreta a proteína denominada esterase prostática secretória canina (CPSE) (McENTEE; ISAACS; SMITH, 1987; BELL et al., 1995; GOBELLO; CASTEX; CORRADA, 2002; MOURA, 2004).

Diferenças alimentares entre as espécies são notórias, e, dietas ricas em gorduras e carne vermelha podem culminar com o dano do DNA de células prostáticas e ser um dos fatores predisponentes da carcinogênese prostática

(BONKHOFF et al., 1999; ZIADA; ROSENBLUM; GRAWFORD, 1999; COFFEY, 2001; MOURA, 2004).

Dados do histórico e sinais clínicos apresentados pelo animal, associados aos obtidos pela palpação retal, podem ser suficientes para o diagnóstico de algumas alterações prostáticas, contudo outras técnicas podem ser úteis e necessárias, entre elas: exames radiológicos, avaliação do plasma seminal, urinálise, cultura microbiológica da urina ou do sêmen, avaliação bioquímica e hematológica, ultrasonografia, citologia aspirativa e biópsia (BARSANTI et al., 1980; BARSANTI; FINCO, 1984; ROGERS; WANTSCHEK; LEES, 1986; MUZZI et al., 1999).

Feldman; Nelson (1996); Chew (1997) relatam que a palpação retal deve ser ponto inicial na avaliação de cães com suspeita de doença prostática. Alterações na morfologia, simetria, contorno, consistência, mobilidade, localização e sensibilidade à manipulação são critérios importantes no diagnóstico diferencial das lesões que podem acometer a glândula (BARSANTI, 1999; DORFMAN; BARSANTI, 1995).

Cães com mais de quatro anos de idade devem ser examinados por palpação retal, mesmo àqueles orquiectomizados, por possibilidade de apresentarem neoplasias prostáticas. Krawiec (1994) ressalta que nem sempre a neoplasia prostática está relacionada à prostatomegalia, e a glândula pode demonstrar tamanho normal, porém à palpação apresenta-se firme e assimétrica.

A radiografia abdominal confirma o aumento do volume glandular com deslocamento dorsal do cólon e cranial da bexiga urinária (BARSANTI, 1999; JONES; HUNT; KING, 2000), no entanto, Ruel et al. (1998) referem que o acesso clínico ao volume prostático no cão, utilizando raio-X abdominal é impreciso e subjetivo.

O uso do ultra-som permite a mensuração prostática, avaliação do parênquima, estreita as possibilidades diagnósticas e auxilia na execução da biópsia e exame citológico (FEENEY et al., 1989; KAY et al., 1989; BURK; ACKERMAN, 1996; MUZZI et al., 1999), caracterizando uma ferramenta útil no direcionamento do diagnóstico e do prognóstico (CARTEE; ROWLES, 1983; ATALAN et al., 1999). Embora a ultra-sonografia demonstre-se útil, a lesão específica não pode ser determinada, sendo recomendada a realização de biópsia e coleta de fluido dos

cistos prostáticos (FEENEY et al., 1989; KAY et al., 1989; BURK; ACKERMAN, 1996; MUZZI et al., 1999).

Aspirações por agulha fina e biópsia determinam o diagnóstico morfológico das lesões prostáticas, podendo ser realizada via transabdominal ou peri-retal (BARSANTI, 1999). Amostras para avaliação citológica da próstata são obtidas por lavado prostático, ejaculado e aspiração. O diagnóstico diferencial entre as afecções prostáticas é embasado nas características celulares pertinentes a cada lesão desenvolvida pela glândula (BURKHARD; MEYER, 1996).

Barsanti et al. (1980) realizaram biopsia e citologia por agulha fina da próstata em cães adultos normais, a fim de estabelecerem um padrão morfológico normal para que servisse de base nas interpretações das alterações prostáticas. Após a biopsia não observaram sinais de inflamação e as únicas complicações foram hematúria por menos de quatro dias e hemorragia periprostática moderada, notadas nas necropsias dos animais.

A citologia ou a biópsia prostática são exames essenciais para o avanço no diagnóstico e prognóstico das doenças prostáticas (RODRIGUES; BOHRER; RODRIGUEZ, 1998). Como contra-indicação, pacientes com suspeita de abscesso ou infecção aguda não devem ser puncionados ou biopsiados devido ao potencial de disseminação da infecção pelo trato da agulha e peritonite (DORFMAN; BARSANTI, 1995; RODRIGUES; BOHRER; RODRIGUEZ, 1998).

Patologias de glândula próstata são freqüentes em cães, sendo sua maior incidência em animais de meia idade a idosos, não castrados e com idade média de oito anos (KRAWIEC, 1994; GIRARD; DESPÔTS, 1995; PETER; STEINER; ADAMS, 1995; NASCIMENTO; SANTOS, 2003). Podem ocorrer em qualquer raça canina, porém há uma maior prevalência em animais de maior porte, especialmente no Dobermann e Pastor Alemão (KRAWIEC; HELFIN, 1992; BARSANTI; FINCO, 1997; BLACK et al., 1998).

Próstatas normais caracterizam-se pela presença de áscinos desenvolvidos, com atividades secretoras, projeções digitiformes para o interior do lumem e epitélio glandular limitado a uma ou duas camadas de células (MOURA, 2004).

As lesões prostáticas mais comuns, em ordem de freqüência, são: prostatite bacteriana, cistos (incluindo os de retenção e àqueles associados à hiperplasia

glandular), adenocarcinomas e hiperplasia prostática benigna. No entanto, acredita-se que casos de hiperplasia prostática benigna (HPB) podem ter sido subestimados, visto que animais que apresentam aumento de volume prostático sem avaliação histopatológica não foram considerados. Além destes dados constam que a média de idade no momento do diagnóstico foi de 8 e 9 anos (KRAWIEC; HEFLIN, 1992).

As patologias que acometem a próstata canina são: prostatites aguda e crônica, abscessos, cistos, metaplasia escamosa, hiperplasia, neoplasia (KRAWIEC, 1989; GIRARD; DESPÔTS, 1995; PETER; STEINER; ADAMS, 1995; BLACK et al., 1998; NASCIMENTO; SANTOS, 2003), e displasia (WATERS et al., 1997; AQUILINA et al., 1998; JOHNSTON; HUNT; KING, 2000). Podem existir isoladamente, mas, freqüentemente ocorre a associação de 2 ou 3 processos exigindo uma abordagem diagnóstica mais específica (PETER; STEINER; ADAMS, 1995).

Oliveira et al. (1996) avaliaram a incidência das afecções prostáticas em cães que eram encaminhados à necropsia e observaram que 84,6% dos animais apresentavam lesões nesta glândula, revelando a importância desta afecção na espécie canina. Ainda a hiperplasia prostática benigna (HPB) foi a mais freqüente (36,9%), sendo comum em cães acima de oito anos de idade (53,9%) e, em cães entre dois e oito anos de idade a freqüência era de 29%. Quadros de prostatite, cistos prostáticos e neoplasias obtiveram freqüência de 24,6%, 12,3% e 4,6% respectivamente.

Com o objetivo de avaliar a incidência das afecções prostáticas em cães que eram encaminhados à necropsia observou-se que a hiperplasia prostática, displasia ascinar e dilatação glandular constituíram as alterações cito-histológicas mais freqüentes. Atrofia glandular, prostatite, cisto, metaplasia escamosa, carcinoma e hemorragia também foram encontrados, no entanto, o número de vezes que estas alterações eram observadas ultrapassava o número total de próstatas estudadas, pois em várias situações uma só glândula apresentava diferentes afecções. Em relação à idade, a hiperplasia prostática ocorreu em 55% dos animais com até cinco anos e em 95,5% naqueles com mais de cinco anos (MOURA, 2004).

Em relação ao diagnóstico histopatológico, de modo geral, as glândulas foram classificadas em normais, com prostatite, hiperplásicas e com atrofia, considerando

a afecção predominante. Próstatas hiperplásicas corresponderam a 77,5% do total, sendo a classificação mais freqüente. Glândulas normais encontraram-se em 15% dos casos, com prostatite em 5% e com atrofia em 2,5%. Morfologicamente a hiperplasia epitelial apresentou-se sob duas formas distintas: cística ou papilífera, às vezes ocorrendo simultaneamente na mesma glândula. Cistos e cavitações distribuídas pelo parênquima prostático caracterizaram macroscopicamente a hiperplasia epitelial cística (MOURA, 2004).

Estudos retrospectivos direcionados às doenças prostáticas encontraram 57,1% de HPB, 19,3% de prostatites e 13% de carcinomas prostáticos. Teske et al. (2002) relatam que o percentual real de HPB pode ser maior do que o observado, pois não foram incluídos animais que não apresentaram sintomatologia de doença prostática, fato comum em cães com hiperplasia. Ressaltam ainda que a HPB esteja presente em 100% das próstatas de animais acima de 6 anos.

A displasia do epitélio glandular esteve presente em 77,5% dos casos, localizando-se principalmente em áreas com maior concentração de infiltrado inflamatório. Esta lesão foi caracterizada quando havia desorganização estrutural do epitélio ascinar, cujas células mostravam citoplasmas discretamente diminuídos e núcleos levemente aumentados. Ainda em 93,5% dos casos, diversos focos displásicos eram observados na mesma glândula, e as neoplasias encontradas foram classificadas como carcinoma prostático ou PIN (neoplasia intra-epitelial prostática), de acordo com as alterações morfológicas e localização, estando estas últimas restritas ao epitélio ascinar. Observou-se lesão pré-maligna em 37,5% das próstatas, sendo que em uma destas havia concomitância com o único carcinoma (MOURA, 2004).

Em 94% das glândulas com infiltrado inflamatório, este era exclusivamente mononuclear, estando associado a leucócitos polimorfonucleares nos 6% restantes. Apesar do pequeno número de próstatas acometidas por inflamação supurativa, estas, quando presentes, mostravam aspecto macroscópico sugestivo de tal afecção, com exsudato de coloração amarelada e cavitações que correspondiam microscopicamente à áreas de edema e infiltração polimorfonuclear intensas (MOURA, 2004).

A hiperplasia prostática benigna é a causa mais comum de aumento do volume prostático no cão. Neoplasias, cistos e prostatites são outras alterações da glândula que culminam com prostatomegalia (BURK; ACKERMAN, 1996). Embora a literatura apresente dados variados, a maioria dos autores descrevem a HPB como a principal afecção da próstata de cães adultos e sexualmente intactos (CHEW, 1997; SWINNEY, 1998; BARSANTI, 1999; PURSWELL; PARKER; FORRESTER, 2000; JOHNSTON et al., 2000; GOBELLO; CASTEX; CORRADA, 2002; LAUFER AMORIM et al., 2002; MOURA, 2004).

A glândula próstata aumenta de volume gradualmente, como parte de seu desenvolvimento natural, e continua a crescer na vida adulta. O aumento devido à hiperplasia aparece antes do desenvolvimento completo da mesma (BRENDLER et al., 1983; JOHNSTON; ROOT-KUSTRITZ; OLSON, 2001). Este crescimento é regulado pela 5 alfa diidrotestosterona (DHT), um metabólito ativo da testosterona que é formado no interior das células epiteliais prostáticas (KLAUSNER et al., 1994; SOUZA; TONIOLO, 2001; PURSWELL; PARKER; FORRESTER, 2000).

A atrofia do epitélio glandular foi observada em 57,5% dos casos, estando freqüentemente associada à hiperplasia estromal, infiltrado inflamatório e displasia, apenas um animal orquiectomizado e idoso, apresentou atrofia prostática difusa dentre os animais estudados (MOURA, 2004).

Quanto á predisposição racial, as raças Dobermann e Pastor Alemão são uma constância quando o assunto é doença prostática (CHEW, 1997). As alterações prostáticas estão presentes com maior freqüência nestas duas raças, entretanto, esclarecem que as mesmas representam o maior número da população estudada. Destacam ainda que 44 raças de cães foram identificadas no estudo em questão, e sugerem que o desenvolvimento de tais alterações independe do fator racial (KRAWIEC; HELFLIN, 1992).

Cães da raça Dobermann apresentam com altos índices de lesões prostáticas (KAY et al., 1989). Descrevem ainda que 66% dos animais avaliados eram de médio e grande portes. Já Teske et al. (2002) observam algum tipo de doença prostática em 23 raças, sendo as Scottish Terrier e Bernese Mountain Dog as mais propensas à alterações prostáticas.

A principal característica clínica do aumento de volume prostático no cão é a obstrução do intestino grosso, sendo raro o envolvimento do trato urinário como ocorre no homem (SWINNEY, 1998). No entanto, sinais clínicos relacionados às doenças prostáticas em cães variam com o tipo de gravidade da lesão, mas freqüentemente observam-se; tenesmo, disúria, secreção uretral, além de sinais sistêmicos como febre, depressão e dor. O animal pode ou não apresentar sintomatologia clínica de envolvimento prostático (BARSANTI; FINCO, 1986; KAY et al., 1989; DORFMAN; BARSANTI, 1995).

Devido à similaridade dos sinais nas diferentes afecções e a possibilidade de ocorrência concomitante de duas ou mais alterações, o diagnóstico destas lesões torna-se um constante desafio (BARSANTI; FINCO, 1992; KRAWIEC; HEFLIN, 1992; MUZZI et al., 1999).

As diferenças entre humanos e caninos com prostatomegalias baseiam-se na localização anatômica deste órgão. Enquanto que, na primeira espécie a próstata está fixada entre a sínfise púbica e o reto, comprimindo a uretra, na segunda não é fixa e seu crescimento ocorre em várias direções provocando obstrução e constipação retais (LOWSETH et al., 1990).

A próstata humana tem maior proporção de musculatura lisa, sendo que esta possui alfa 1-adrenoreceptores gerando maior tensão na presença de agonista alfa 1-adrenérgicos e, talvez por este motivo, os humanos com HPB desenvolvam obstrução urinária e não o cão (LEPOR et al., 1992; KURIMOTO et al., 1998).

Diante da alta incidência de doença prostática no cão, o exame (palpação retal e/ou abdominal) desta glândula deveria ser realizado rotineiramente como parte do exame clínico geral dos animais, a fim de determinar um diagnóstico precoce e preciso, assim como estabelecer prognóstico e definir o tratamento adequado para cada caso (DORFMAN; BARSANTI, 1995; SOUZA; TONIOLO, 1999; LAUFER AMORIM et al., 2002). Pelo menos os animais idosos devem ser submetidos à palpação retal para avaliação de tamanho, forma, simetria, superfície, consistência, mobilidade e dor. Os achados variam de acordo com o tipo de doença prostática (KRAWIEC, 1989; SOUZA, 1998).

Muitas doenças prostáticas atingem um estágio avançado, antes que o diagnóstico seja realizado, já que a função prostática, ou a sua ausência, não é

cl clinicamente aparente até que outro sistema do organismo seja afetado (WHITE; WILLIAMS, 1995).

Ressalta-se a importância clínica de se identificar a etiologia específica da lesão prostática, para que um tratamento correto seja instituído (KRAWIEC, 1989). Cães sexualmente intactos são mais propensos ao desenvolvimento de doenças prostáticas em relação aos animais castrados, no entanto, quando o enfoque é direcionado às neoplasias, tal afirmação torna-se inválida, visto que a ocorrência não é menor em cães orquiectomizados (KRAWIEC; HEFLIN, 1992).

As patologias prostáticas podem causar sinais clínicos relacionados a vários sistemas do organismo, variando com o tipo e gravidade da afecção. Os mais comumente relatados são pertinentes ao trato urinário, incluindo disúria, estrangúria, hematúria e descarga uretral. Àqueles envolvendo o trato gastrointestinal, como disquesia, tenesmo, constipação, muco e fezes em forma de fita, também são freqüentes (KRAVIECK; HELFIN, 1992; GIRARD; DESPÔTS, 1995; PETER; STEINER; ADAMS, 1995; VANNUCCHI et al., 1997). Podemos encontrar ainda, depressão, hipertermia, dor na porção caudal do abdômen e anorexia. Alterações relacionadas ao sistema reprodutivo como perda da libido e infertilidade são comuns, porém, pouco detectados (PETER; STEINER; ADAMS, 1995; VANNUCCHI et al., 1997).

A hiperplasia prostática benigna é um aumento espontâneo do tecido prostático induzido por hormônios, freqüente em cães adultos e idosos, sendo considerada a alteração mais comum da próstata canina, visto que cerca de 100% dos cães adultos e não orquiectomizados desenvolvem evidências histológicas de hiperplasia com o avançar da idade (LOWSETH et al., 1990; BARSANTI, 1999; JOHNSTON et al., 2000; TESKE et al., 2002). O órgão hiperplásico pode variar de pequeno e fibromuscular a uma glândula grande com lúmen cístico (WEIJERS et al., 1997).

A hiperplasia prostática é a patologia mais comum, que se desenvolve com a idade e ocorre em apenas duas espécies: o homem e o cão (PETER; STEINER; ADAMS, 1995; MAINI et al., 1997; Mc CONNELL, 1998; JOHNSTON et al., 2000; LEAV et al., 2001).

Em cães, a hiperplasia é basicamente uniforme e epitelial, enquanto que no homem, é estromal e nodular (BARSANTI, 1998; BIERHOFF et al., 1996; MAINI et al., 1997).

Estudo da composição histológica de próstatas caninas e humanas normais e hiperplásicas observam-se que na humana normal o estroma representa 50% da glândula, enquanto na hiperplásica constitui 60% do total. Em contrapartida, a próstata canina normal é composta por 38% de tecido intersticial, enquanto na hiperplásica apenas 25% da glândula contém este componente (BARTSCH; ROHR, 1980).

Controversamente, a análise morfométrica de tecido prostático de cães da raça Beagle, indica que similar às alterações observadas em humanos, a prostatomegalia é devido inicialmente ao aumento do volume absoluto do tecido intersticial, e que o componente epitelial não contribui para o aumento observado (LOWSETH et al., 1990).

Por outro lado, a ausência de células musculares lisas ativadas na HPB canina espontânea ou experimentalmente induzida, observa-se uma diferença entre a doença nesta espécie e no homem, limitando o uso do cão como modelo experimental para o estudo da HPB humana, sendo esta uma doença primariamente estromal (BRUENGER et al., 1983). No entanto, o modelo é válido quando fundamentado no aspecto endócrino da patogenia do processo, que é similar, mas considerando que as diferenças histológicas tenham um papel secundário (BARTSCH; ROHR, 1980; WILSON, 1980).

Cerca de 80% dos cães inteiros com mais de 5 anos de idade (LADDS, 1993; JOHNSTON et al., 2000) e acima de 90% dos cães com mais de 9 anos de idade apresentam hiperplasia prostática (LEAV et al., 2001; NASCIMENTO; SANTOS, 2003), embora a hiperplasia também possa ser encontrada em cães a partir de 3 anos de idade (PETER; STEINER; ADAMS, 1995; MAINI et al., 1997; KENNEDY et al., 1998).

Em torno de 80% dos cães inteiros e acima de 8 anos de idade apresentam a HPB. Em humanos, a HPB foi observada em 50% de homens com 50 anos de idade e em 90% daqueles octogenários (SHAPIRO, et al., 1997). Da mesma forma,

Griffiths et al. (1991) descrevem que raramente ocorrem aumento na glândula devido à hiperplasia antes dos 50 anos de idade.

Em cães aparece um aumento no número de células hiperplásicas e também nas suas dimensões celulares (hipertrofia), mas o aumento numérico é mais significativo (OLSON et al., 1987; BARSANTI, 1995).

A exata patogenia da hiperplasia prostática ainda não é bem compreendida (PETER et al., 1995; BIERHOFF et al., 1996; MAINI et al., 1997; KENNEDY et al., 1998; JOHNSTON et al., 2000), havendo várias teorias como as alterações hormonais, maiores concentrações de fatores do crescimento intraprostático e a interação entre os componentes estromais e epiteliais (BARSANTI; FINCO, 1997; McCONNELL, 1998; AMORIM et al., 2002).

Em cães da raça Beagle, a HPB está presente em 40% dos animais com 2,5 anos de idade, em mais de 80% daqueles com mais de 6 anos de idade e em cerca de 95% dos com mais de 9 anos de idade (BARSANTI; FINCO, 1992).

O mediador final do crescimento prostático é a diidrotestosterona (DHT), que é sintetizada na próstata a partir da testosterona circulante pela enzima 5 alfa redutase tipo 2, localizada principalmente nas células do estroma prostático em humanos (McCONNELL, 1998; COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000) e nas células do epitélio prostático em cães, o que pode explicar porque a hiperplasia prostática é principalmente epitelial nos cães e estromal nos homens (BARSANTI; FINCO, 1997).

Embora a testosterona também possa se ligar aos receptores androgênicos e estimular o crescimento, a DHT é 10 vezes mais potente, pois se dissocia mais lentamente do receptor androgênico (McCONNELL, 1998; COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000), além de ter a concentração aumentada em cães com hiperplasia prostática (OLSON et al., 1987; LADDS, 1993; MAINI et al., 1997).

No processo natural de envelhecimento os níveis de estrógenos aumentam e, como as células prostáticas possuem receptores para estrógenos, ocorre um aumento do número de células (McCONNELL, 1998). A elevação dos níveis de estrógenos induz, ainda, a um aumento dos receptores androgênicos, tornando as células mais suscetíveis à ação da DHT (PETER; STEINER; ADAMS, 1995; BARSANTI; FINCO, 1997; CONTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2000).

A proliferação, diferenciação e apoptose do epitélio canino são regulados por interações celulares com a membrana basal e as células estromais. Dois importantes fatores de crescimento são produzidos pelas células estromais: fator de crescimento dos queratinócitos (KGF) e o fator de crescimento transformador (TGF- β). As células epiteliais prostáticas contêm receptores para estes fatores, sendo que o KGF promove o crescimento e o TGF- β o inibe. Os sinais parácrinos originários pelas células estromais podem estimular ou inibir o crescimento, sendo uma etapa importante na seqüência de eventos que causam a hiperplasia prostática (McCONNELL, 1998; AMORIM et al., 2002).

A hiperplasia da próstata no cão começa como uma hiperplasia glandular, e numa fase posterior tem início à hiperplasia cística (LADDS, 1993; PETER; STEINER; ADAMS, 1995; MAINI et al., 1997). Quanto ao aspecto histológico da HPB observa-se que dois tipos podem ser reconhecidos na próstata canina: glandular e cístico. O glandular caracteriza-se por projeções elaboradas de epitélios hipertrófico e hiperplásico em direção ao lúmen, gerando aumento do ácino como um todo. Na forma cística observa-se epitélio hiperplásico do tipo cúbico, com formação de grandes cavidades e acréscimo na relação estroma/epitélio (DeKLERK et al., 1979).

A prostatomegalia está relacionada ao aumento dos componentes epitelial e estromal, assim como o do tamanho das células epiteliais (MURAKOSHI et al., 2000; BARSANTI, 1999; JOHNSTON; ROOT-KUSTRITZ; OLSON, 2001). Sabe-se também que esta glândula é produtora do maior volume do ejaculado e que alterações no tamanho da próstata podem refletir neste volume (BRENDLER et al., 1983; PURSWELL; PARKER; FORRESTER, 2000).

Pesquisas contemporâneas em relação à HPB canina concordam que dois padrões histológicos são identificados, denominados de hiperplasia glandular o processo qualificado por aumento simétrico da próstata, onde apenas células secretoras estão proliferando, e de hiperplasia complexa quando caracterizado por aumento assimétrico da glândula, com áreas de hiperplasia glandular intercaladas com focos de atrofia. Os elementos estromais são proeminentes, principalmente em áreas atróficas. Frequentemente observam-se ácinos dilatados, císticos e preenchidos por material eosinofílico. Inflamação crônica e metaplasia escamosa

podem estar presentes. Este segundo modelo é observado em animais com mais de 5 anos de idade (JUNIEWICZ et al., 1994; KLAUSNER et al., 1994; JOHNSTON et al., 2000; BORBOROGLU et al., 2001; CORNELL et al., 2000).

Na avaliação de próstatas de pacientes submetidos à prostatectomias radicais para estudo morfométrico, foram observadas uma área glandular contribuindo em 18% do tecido hiperplásico, sendo que os componentes fibroso, muscular e vascular representaram 58% do total. O restante (24%) correspondia a edema, infiltrado inflamatório, nervos, linfáticos e outros tecidos (SIEGEL et al., 1990; CREPALDI FILHO; WAISBERG; PALMA, 2001; BOENISCH, 2001).

O fato é que o envolvimento destes componentes pode estar relacionado à idade do animal, pois em cães jovens, com cerca de 2,5 anos, esta alteração tem maior envolvimento glandular, enquanto que em animais com mais de 5 anos, ainda que não predomine, o envolvimento estromal é marcante, geralmente associado à inflamação crônica (KLAUSNER et al., 1994; BARSANTI, 1999; LAUFER AMORIM, 2001).

A maioria dos cães afetados não apresentam sinais clínicos (CHEW, 1997; JONES; HUNT; KING, 2000; TESKE et al., 2002). Quando presentes, os mais comuns são secreção uretral hemorrágica, hematúria, e/ou dificuldade de defecação. À palpação a próstata mostra-se indolor ou com sensibilidade dolorosa, quando associada à prostatite, simetricamente aumentada e de consistência variável. A urina e o sêmen são normais ou contêm sangue (ROGERS; WANTSCHEK; LEES, 1986; BARSANTI, 1999; JONES; HUNT; KING, 2000).

No homem, a relação entre o aumento de volume da glândula e a manifestação de sintomas é variável, pois alterações no interior da mesma podem levar à obstrução uretral na ausência de um aumento de volume generalizado (WILSON, 1980; BOSTWICK; RAMNANI; QUIAN, 2000). Shapiro et al. (1992) demonstraram que o tamanho da glândula não está relacionado com a severidade da sintomatologia clínica em pacientes com HPB, e que a prevalência da hiperplasia histológica excede à clínica (sintomática).

Clinicamente o aumento da próstata leva a uma compressão no canal pélvico, causando obstrução retal e tenesmo associado à defecação (KRAWIEC, 1994; READ; BRYDEN, 1995; BARSANTI; FINCO, 1997; VANNUCCHI et al., 1997;

KUSTRITZ; MERKEL, 1998). Disúria, hematúria e descarga uretral sanguinolenta também ocorrem (KRAWIEC, 1994; READ; BRYDEN, 1995; BARSANTI; FINCO, 1997; VANNUCCHI et al., 1997; KUSTRITZ; MERKEL, 1998; JOHNSTON et al., 2000).

Normalmente, a hiperplasia resulta em um aumento simétrico da próstata com manutenção do contorno normal da glândula (KRAWIEC, 1994; BARSANTI; FINCO, 1997; KUSTRITZ; MERKEL, 1998), embora a formação concomitante de cistos possam resultar em algum grau de assimetria detectado pela palpação retal (LADDS, 1993; READ; BRYDEN, 1995).

Microscopicamente, a hiperplasia glandular possui um aumento do epitélio secretório, ácinos de formas e tamanhos variados e projeções papilares de epitélio secretório similar ao da glândula normal para o interior do lúmen (NIELSEN; KENNEDY, 1990; LADDS, 1993; KENNEDY et al., 1998). A hiperplasia cística é caracterizada por áreas de hiperplasia glandular associadas a áreas apresentando alvéolos císticos lineares com epitélio colunar ou atrófico (KENNEDY et al., 1998; HELPAP; KOLLERMANN; OEHLER, 2001). O aumento do estroma fibrocolunar (OLSON, 1987; NIELSEN; KENNEDY, 1990; LADDS, 1993) e um infiltrado inflamatório mononuclear intersticial podem estar presentes nos dois casos (LADDS, 1993; BARSANTI, 1995; KENNEDY et al., 1998; NASCIMENTO; SANTOS, 2003).

Não há uma distinção clara entre a próstata normal e a próstata no estágio inicial de hiperplasia (LADDS, 1993), também podendo ser difícil a diferenciação com alterações neoplásicas iniciais (NIELSEN; KENNEDY, 1990; LEAV, et al., 2001; KAMOI; TRONCOSO; BABAIAN, 2000).

A variedade de alterações que se manifestam em uma mesma próstata pode contribuir para divergências na literatura em relação à ocorrência de hiperplasia estromal. Ainda, a inflamação que usualmente acompanha o processo, demonstra que este complexo envolve diversas alterações na arquitetura normal da glândula (OLSON et al., 1987; MULTHAUPT; FESSLER; WARHOL, 2000; PARK, et al., 2001).

Vários estudos têm sido realizados na tentativa de se elucidar completamente a patogenia da HPB, entretanto, seu real mecanismo de formação permanece indeterminado. Três características são bem definidas. Primeira; o crescimento da

próstata é mediado por hormônios testiculares, não sendo observada hiperplasia espontânea após a orquiectomia. Segunda; é amplamente aceito que o processo hiperplásico acometa indivíduos idosos, entretanto, mesmo que as manifestações da doença apresentem-se tardiamente, ao processo ter se iniciado muitos anos antes. Terceira; há uma especificidade marcante em relação às espécies acometidas, pois apenas o cão e o homem desenvolvem a doença. Tal fato indica diferenças importantes na fisiologia prostática dessas duas espécies em relação às outras, que devem ser fundamentais para o desenvolvimento da HPB (WILSON, 1980; KLAUSNER et al., 1994).

Em relação aos fatores hormonais envolvidos na patogenia da HPB, sabe-se que a testosterona, produzida nos testículos, é o principal andrógeno circulante no organismo, e origina outros dois hormônios: a diidrotestosterona e o 17 β estradiol, sendo todos abarcados no estabelecimento do processo (KLAUSNER et al., 1994). Estudos sobre a dinâmica dos hormônios envolvidos no desenvolvimento prostático normal, assim como nas alterações celulares do tecido hiperplásico tem sido importantes na compreensão de alguns fenômenos hormonais concernentes a HPB.

A diferenciação da próstata durante a embriogênese, o crescimento da glândula até a maturidade sexual e a formação de secreção prostática no indivíduo adulto, estão sob controle de andrógenos testiculares (WILSON, 1980; JOHNSTON; ROOT-KUSTRITZ; OLSON, 2001). Tais fatores aliados ao fato da HPB não ocorrer em homens, ou em cães castrados antes da puberdade, levam a crer que estes hormônios têm um papel inquestionável na patogenia do processo (WILSON, 1980).

A DHT é um metabólito de testosterona circulante e mediador do crescimento prostático, sintetizado na próstata pela ação da enzima 5 α redutase tipo 2, esta enzima está localizada principalmente nas células estromais e pode atuar de forma autócrina ou parácrina nas células epiteliais glandulares. Em ambos os tipos celulares, a DHT liga-se a receptores androgênicos nucleares que sinalizam a transcrição de fatores de crescimento mitogênicos para as células epiteliais e estromais. Ainda, a testosterona pode ligar-se diretamente a estes receptores e estimular o crescimento celular, entretanto, a DHT é dez vezes mais potente em promover a transcrição de fatores de crescimento por dissociar-se mais lentamente

dos receptores nucleares (KLAUSNER et al., 1994; CONTRAN; KUMAR; ROBBINS, 1999; JOHNSTON; ROOT-KUSTRITZ; OLSON, 2001).

A DHT é citada como hormônio chave na promoção da HPB e tal apontamento tem suporte clínico, visto que a administração de inibidores da 5 α redutase tipo 2 leva à redução dos níveis de DHT e do volume prostático (JOHNSTON et al., 2000; STEERS, 2001; GOBELLO; CASTEX; CORRADA, 2002). Porém, pelo fato de que nem todos os pacientes humanos se beneficiam deste tratamento, e pelo certo envolvimento de outros fatores na patogenia da doença, diversos autores sugerem uma etiologia heterogênea para a HPB (WILSON, 1980; GRAYHACK; KOZLOWSKI; LEE, 1997; CONTRAN; KUMAR; ROBBINS, 1999). Quanto a T₄, Juniewicz et al. (1993) obtiveram nível sérico normal em cães adultos inteiros com HPB.

Para os que militam nesta área não é novidade o envolvimento hormonal na gênese da HPB, visto já que em 1975, Lloyd; Thomas; Mawhinney compararam as concentrações sérica e tecidual de estradiol e andrógenos em cães saudáveis e em outros apresentando HPB. As concentrações de T₄, tanto no plasma quanto nas glândulas prostáticas não mostraram diferenças entre os dois grupos de animais. A DHT, em humanos apresentou-se elevada no tecido prostático de cães com HPB, porém não se conhecia a relação entre altos níveis de DHT a esta afecção. As medições referentes ao 17 β estradiol demonstraram altas concentrações sérica e tecidual no grupo com HPB. No estudo realizado por Lowseth et al. (1990) também não foi observada a relação da HPB com níveis séricos de T₄.

Isaacs (1984) observou um aumento significativo nas diversas atividades responsáveis pela produção da DHT na próstata de cães com HPB, sendo que este aumento não foi acompanhado de acréscimo concomitante nas atividades que lisam este esteróide. Também Ewing; Berry; Higginbottom (1983), baseados em hipóteses anteriores de que a HPB no cão estaria associada ao acúmulo deste andrógeno na glândula (MEIKLE et al., 1981), estudaram sua concentração em tecido prostático de caninos portadores de HPB espontânea.

Por outro lado, Cochran; Ewing; Niswender (1981) avaliaram os níveis de andrógenos e E₂ no soro de cães jovens sem hiperplasia prostática e jovens ou idosos com HPB, e obtiveram diferentes perfis séricos para esses animais. No que

concerne a T_4 , esta tende a diminuir nos idosos, já que a DHT e o E_2 apresentam relação inversa nos cães jovens e senis com HPB, caracterizados por aumento de DHT e queda de E_2 nos jovens, e aumento de E_2 e redução de DHT nos idosos. Para Brendler et al. (1983) ocorre um decréscimo relativo na proporção andrógeno/estrogênio, como resultado de modesta diminuição androgênica sem modificações estrogênicas, culminando com a HPB. Já Kawakami et al. (2001) observaram queda da testosterona e aumento do estrogênio em animais com HPB.

Poulet (1985), relacionando a evolução prostática com a idade do cão, ressalta que a atividade funcional das células prostáticas depende da 5α DHT e que o acúmulo deste hormônio pode conduzir à hiperplasia. Este aumento seria causado por alterações na atividade de enzimas, acompanhado do acréscimo de receptores de androgênio. Sendo assim, a causa da hiperplasia prostática reside nas próprias células da glândula. Da mesma forma Olson et al. (1987) reportam que apesar do nível circulante de testosterona poder estar diminuído no soro de cães idosos que apresentem HPB, a concentração de DHT está aumentada no tecido hipertrofiado ou hiperplásico.

Juniewicz et al. (1994) mensuraram T_4 , DHT e E_2 nas formas sérica e prostática em cães intactos e com reposição andrógênica pós orquiectomia, com o objetivo de avaliarem a evolução da próstata na presença e ausência testicular, respectivamente. Os resultados mostraram que 100% dos animais inteiros desenvolveram HPB complexa, e, independente do protocolo utilizado para a reposição hormonal pós-orquiectomia, o percentual máximo de próstatas com hiperplasia foi de 66%. Os autores concluíram que a ausência testicular reduz a probabilidade de HPB, mesmo na vigência de reposição andrógênica. Observaram ainda, que a HPB glandular foi o tipo histológico mais freqüente nos animais castrados e a atrofia da glândula chegou a 67% no grupo de animais esterilizados e com reposição hormonal tardia.

Há mais de vinte anos, pesquisadores procuram esclarecer a patogenia exata da HPB e existem evidências de que a hiperplasia mediada pela DHT é auxiliada pelo estrogênio (E_2). Um fato importante que reforça essa idéia é o desenvolvimento experimental de HPB em cães jovens orquiectomizados, induzida por altas doses de andrógenos e 17β estradiol (WALSH; WILSON, 1976; GRIFFITHS et al., 1991;

WINTER; LIEHR, 1996; JUNIEWICZ et al., 1994; MAHAPOKAI et al., 2001; COFFEY, 2001).

Segundo Lee; Kozlowski; Grayhack (1997), receptores de estrogênio localizados principalmente nas células estromais prostáticas, em associação com outros hormônios esteróides ligados à globulina (SHBG), aumentam em oito vezes a produção de adenosina monofosfato, enzima essencial no processo de ativação e ação dos andrógenos. Aliado a isso, os autores ainda relatam que o estrogênio estimula a proliferação de células epiteliais através da síntese de um fator de crescimento semelhante à insulina. Não há informações em relação ao estímulo de proliferação direto do estrógeno sobre as células epiteliais. Da mesma maneira, Contran; Kumar; Robbins (1999) referem que a progressão da idade no homem leva ao aumento no nível de E_2 e este estimula à proliferação de receptores de andrógenos, tornando as células prostáticas mais susceptíveis a ação da DHT com conseqüente proliferação das mesmas.

Além de contribuir para o desenvolvimento da HPB, sensibilizando a próstata para andrógenos (WALSH, 1988; GRIFFITHS et al., 1991; SOUZA; TONIOLLO, 1999), sabe-se que os estrógenos alteram o metabolismo esteróide aumentando a formação de DHT na próstata e estimulam o crescimento de musculatura lisa, assim como a síntese de colágeno estromal e a metaplasia escamosa do epitélio (EWING; BERRY; HIGGINBOTTOM, 1983; POULET, 1985; BARTSCH et al., 1987; WALSH, 1988; KLAUSNER et al., 1994; EPSTEIN, 1997).

Souza; Toniollo (1999) mensuraram os níveis séricos de T_4 e 17β estradiol e correlacionaram com o volume prostático e a idade dos animais. Utilizaram 45 cães inteiros entre um e 11 anos e observaram que os valores médios de T_4 tendem a maiores concentrações a partir dos seis anos de idade, no entanto, não observaram diferença estatística significativa quando comparado à idade. Para a variável E_2 encontraram diferença significativa no grupo de animais com idade entre sete e 11 anos, sendo que estes apresentaram altos níveis de E_2 e volume prostático maior. Para os autores, cães com T_4 em nível normal ou aumentado e com aumento de E_2 podem apresentar HPB.

Schatzl et al. (2001) descreveram que pacientes com HPB apresentaram altos níveis séricos de T_4 e E_2 , quando comparados aos indivíduos com carcinoma

prostático. Embora a patogenia da HPB não esteja completamente elucidada, Lee; Kozlowski; Grayhack (1997) sugeriram uma lista de fatores etiológicos de origens extrínseca e intrínseca.

O desequilíbrio nos níveis de andrógenos prostáticos altera a interação entre epitélio e estroma, visto que as células epiteliais respondem a estímulos de fatores de crescimento produzidos pelas células estromais. Esta alteração pode resultar em um descontrole na proliferação, migração e morte celular, tornando-se um dos fatores que contribuem para o desenvolvimento da HPB (JANULIS; LEE, 1999; NIU et al., 2003).

Embora a HPB esteja tipicamente associada à proliferação de células epiteliais, pode também ser evidenciada pela diminuição da taxa de morte celular. Células prostáticas normais proliferam, diferenciam-se e morrem, mas se a diferenciação for bloqueada, segue-se uma diminuição da taxa de morte celular. Dando suporte a esta hipótese, Klausner et al. (1994) observaram que a síntese de DNA e a taxa de renovação celular estavam diminuídas em cães com HPB experimental.

Além do crescimento de elementos celulares, deve-se levar em consideração a proliferação de matriz extracelular em glândulas hiperplásicas. A exemplo do homem, Mariotti; Donovan; Mawhinney (1982) notaram que o cão desenvolve hiperplasia verdadeira, representada pelo crescimento anormal de componentes celulares, bem como da matriz extracelular (matriz colágena), considerando a espécie canina um modelo útil no estudo das alterações proliferativas da próstata humana.

O papel das células basais na HPB não é ainda bem definido, entretanto sabe-se que sua presença é um dos fatores que determinam à benignidade do processo (CAVALCANTI; ALVES, 1999). Várias linhas de pesquisa sugerem que as células secretoras se originam das basais. Reforçando esta hipótese, estudos imunohistoquímicos mostraram que a maior taxa de proliferação no epitélio de próstatas normais está entre células basais (DeMARZO; COFFEY; NELSON, 1999).

Testando a hipótese de envolvimento dessas células na gênese da HPB e da neoplasia prostática em cães, Leav et al. (2001) encontraram duas populações de células basais biologicamente distintas e concluíram que HPB e o carcinoma

prostático têm relação direta com as células basais acinares e células do epitélio ductal, respectivamente.

De acordo com Dorfman; Barsanti (1995) a patogenia exata da HPB não está totalmente delineada, porém a esterilização ou a terapia com estrógenos aparentemente previne o desenvolvimento da hiperplasia. Pesquisas recentes reconheceram a ação atrófica do estrógeno em baixas doses sobre a próstata hiperplásica, no entanto apontaram os potentes efeitos colaterais como a hipoplasia medular, anemia aplástica, hemorragias, metaplasia escamosa e proliferação do estroma fibromuscular. Atualmente, hormônios progestágenos têm sido utilizados com maior eficácia e margem de segurança na regressão do volume prostático em cães com HPB (BAMBERG-THALÉN; LINDE-FORSBERG, 1992; MURAKOSHI et al., 2000; BARSANTI, 1999).

O uso de inibidores de 5 α redutase ou combinação de inibidores de 5 α redutase com antagonistas de receptores de andrógenos levam ao decréscimo na formação de DHT no tecido prostático, obtendo-se diminuição no componente glandular de próstatas caninas normais e hiperplásicas, assim como no componente estromal de próstatas hiperplásicas. (JUNIEWICZ et al., 1993; LAROQUE et al., 1995; STEERS, 2001).

O diagnóstico definitivo da HPB é determinado através da biopsia, entretanto, o tratamento pode ser instituído se o diagnóstico presuntivo for aplicado em cães sintomáticos. Para tanto, deve-se avaliar o histórico do animal, realizar um exame clínico completo e solicitar exames complementares como: exame hematológico, urinálise, cultura da urina, análise do fluido prostático, radiografia abdominal e ultrasonografia. Pelo fato de a maioria das alterações prostáticas estarem acompanhadas da hiperplasia em animais velhos, pode ser difícil a distinção entre elas (ROGERS; WANTSCHEK; LEES, 1986; BARSANTI, 1999; MUZZI et al., 1999).

Muitas lesões não invasivas como achados histológicos de adenocarcinoma têm sido descritas na próstata humana. Inicialmente estas lesões foram chamadas de hiperplasia atípica, displasia intraductal e displasia ducto-acinar (McNEAL; BOSTWICK, 1986; BOSTWICK; BRAWER, 1987; KOVI et al., 1988; BOSTWICK 1995; DAVIDSON et al., 1995).

A neoplasia intraepitelial prostática é uma lesão intermediária entre os tecidos normal e maligno, sendo considerada precursora do adenocarcinoma prostático em humanos (WATERS; BOSTWICK, 1997; AQUILINA et al., 1998; WATERS, 1999; BOSTWICK; RAMNANI; QUIAN, 2000; CONTRAN ; KUMAR; ROBBINS, 2000; JOHNSTON et al., 2000).

As neoplasias intraepiteliais prostáticas são compostas por focos únicos ou múltiplos de proliferação intra-acinar, com anaplasia nuclear, porém não há invasão da membrana basal. Apresenta crescimento lento, pode submergir a membrana basal, sendo então diagnosticada como câncer. Como este desenvolvimento pode levar anos, a determinação da neoplasia intraepitelial prostática é importante, pois o uso de terapias que revertam a lesão neste estágio implicaria na progressão do câncer (BOSTWICK; BRAWER, 1987; BOSTWICK, 1995; CORNELL et al., 2000).

Consiste em ácinos de arquitetura benigna lineados por células citologicamente atípicas (EPSTEIN, 1998; PARK et al., 2001; DI SANTIS, 2003). Os achados microscópicos são caracterizados por focos isolados ou múltiplos de proliferação celular no interior de ductos e glândulas pré-existentes, com alterações que incluem aumentos nuclear e nucleolar (KOVI et al., 1988; DeVRIES; BENSCH, 1992; SAKR et al., 1993; DAVIDSON et al., 1995; CHEVILLE; REZNICEK; BOSTWICK, 1997; REYES; HUMPHREY, 1998; BORBOROGLU et al., 2001), sem invasão estromal (KAMOI; TRONCOSO; BABAIAN, 2000; KHAN et al., 2003). Também podem ser observados eosinofilia citoplasmática, núcleos filiformes hipercromáticos ocasionais, mucina intraluminal basofílica (McNEAL; BOSTWICK 1986; CHEVILLE; REZNICEK; BOSTWICK, 1997) e projeções papilares para o interior do lúmen alveolar (DeVRIES; BENSCH, 1992; SAKR et al., 1993; WATERS; BOSTWICK, 1997).

Dentre os aspectos histopatológicos da neoplasia intraepitelial prostática destacam-se a hiperplasia ductal ou acinar e características de malignidade, como perda da polaridade nuclear, aumentos nuclear e nucleolar (WATERS; BOSTWICK, 1997; BOSTWICK; RAMNANI; QUIAN, 2000; MAHAPOKAI et al., 2000; MONTIRONI et al., 2000). Estas lesões precursoras são observadas em mais de 85% dos casos de câncer prostático e em 43% de forma contígua às lesões

prostáticas benignas (McNEAL; BOSTWICK, 1986; BOSTWICK, 1995; ALGABA, 1997).

Histologicamente a neoplasia intraepitelial prostática pode ser confundida com patologias benignas e com o adenocarcinoma prostático (EPSTEIN, 1997; O'SHAUGHNESSY et al., 2002; VERHAGEN et al., 2002). Diferenciar a neoplasia intraepitelial prostática de proliferações papilares da hiperplasia pode ser difícil (SAKR et al., 1993; SKJORTEN et al., 1997; KAMOI; TROCOSO; BABAIAN, 2000). A principal distinção entre a neoplasia intraepitelial prostática e o adenocarcinoma prostático é que no adenocarcinoma pequenas glândulas infiltram o estroma (BORBOROGLU et al., 2001).

Observa-se uma incidência de 55% de casos de neoplasia intraepitelial prostática em cães idosos e sexualmente intactos, sem apresentarem evidências clínicas de câncer. A prevalência da neoplasia intraepitelial prostática em cães, assim como em humanos é influenciada pela idade e por andrógenos testiculares (WATERS; BOSTWICK, 1997). Esta patologia está presente em 72% dos animais com adenocarcinoma prostático, constituindo a única espécie não humana em que a neoplasia intraepitelial prostática se desenvolve espontaneamente (AQUILINA et al., 1998). Microscopicamente são caracterizados em baixo e alto grau a depender das alterações celulares presentes, sendo que a relação direta com o carcinoma prostático envolve as lesões mais severas da neoplasia intraepitelial prostática de alto grau (BOSTWICK; BRAWER, 1987; ALGABA, 1997).

A neoplasia intraepitelial prostática no cão e no homem apresenta forma semelhante, no que diz respeito à morfologia, imunofenótipo e associação com o câncer (WATERS et al., 1998; BOSTWICK; RAMNANI; QUIAN, 2000), assim, a próstata canina pode ser utilizada como padrão para a determinação dos fatores que regulam a aparente progressão do epitélio benigno para a neoplasia intraepitelial prostática, e deste para o carcinoma invasivo (WATERS; BOSTWICK, 1997).

A incidência e extensão da neoplasia intraepitelial prostática parece aumentar com o avanço da idade e também existe um decréscimo na prevalência e extensão da neoplasia intraepitelial prostática, após terapia de privação de andrógenos quando comparado com casos não tratados, indicando que o epitélio prostático displásico é hormônio dependente (BOSTWICK, 1995; SKJORTEN et al., 1997;

WATERS; BOSTWICK, 1997; ALQUILINA et al., 1998; WATERS, 1999; BOSTWICK; RAMNANI; QUIAN, 2000; CORNELL et al., 2000).

O estudo com vários biomarcadores demonstrou que a neoplasia intraepitelial prostática está mais relacionada com o adenocarcinoma prostático, do que com o epitélio benigno, pois existem similaridades morfológicas, imunohistoquímicas e moleculares entre a neoplasia intraepitelial prostática e o adenocarcinoma prostático (BOSTWICK, 1995; EPSTEIN, 1998; MONTIRONI et al., 2000).

A hiperplasia intraepitelial prostática está associada com alterações fenotípicas e genotípicas progressivas intermediárias entre o epitélio prostático benigno e o câncer, indicando um prejuízo na diferenciação celular e no controle regulatório nos estágios avançados da carcinogênese prostática. Existe uma progressiva perda na marcação de proteínas do citoesqueleto, glicoproteínas e proteínas secretórias, enquanto outros marcadores mostram um aumento progressivo como o fator de crescimento epidérmico, PCNA e densidade microvascular (BOSTWICK, 1995).

Os eventos que culminam no câncer são caracterizados por uma progressiva perda da camada de células basais, perda da diferenciação das células secretórias, neovascularização, aumento do potencial proliferativo (DAVIDSON et al., 1995; WATERS, 1999).

Existe ainda, uma similaridade entre as neoplasias intraepiteliais prostáticas humana e canina, quanto a interrupção da camada de células basais, índice de proliferação celular e aumento da densidade microvascular, demonstrando através de estudos imunohistoquímicos e sugerindo que a neoplasia intraepitelial prostática canina representa, assim como em humanos, um estágio pré-maligno na progressão do carcinoma do tecido prostático (WATERS et al., 1997; ALQUILINA et al., 1998; WATERS, 1999; BOSTWICK; RAMNANI; QUIAN, 2000; JOHNSTON; ROOT-KUSTRITZ; OLSON, 2001).

A neoplasia intraepitelial prostática foi diretamente demonstrada como a lesão de origem em mais de 50% dos casos de adenocarcinoma prostático humano. Essa evidência, acompanhada com a aparência maligna do núcleo displásico, a evidência de diferenciação celular prejudicada nessa lesão e os dados populacionais de ocorrência simultânea da neoplasia intraepitelial prostática e o adenocarcinoma,

parecem demonstrar a displasia como precursor biológico definitivo do adenocarcinoma prostático (DeVRIES; BENSCH, 1992).

A utilização de agentes quimiopreventivos, para interromper a progressão da neoplasia intraepitelial prostática para o adenocarcinoma prostático ou induzir a regressão da neoplasia intraepitelial prostática é uma estratégia importante que pode reduzir a incidência do adenocarcinoma prostático (WATERS et al., 1997; WATERS; BOSTWICK, 1997; AQUILINA et al., 1998; CORNELL et al., 2000).

No âmbito geral, as neoplasias das glândulas sexuais acessórias são raras e ressaltadas com maior freqüência em cães adultos e idosos. Os tipos histológicos mais comuns compreendem o adenocarcinoma e o carcinoma indiferenciado (BELL et al., 1991; LADDS, 1993; WATERS et al., 1996; CORNELL et al., 2000).

Em humanos, o carcinoma de próstata é a forma mais comum de câncer e a segunda causa de óbito dentre as neoplasias (GARNICK, 1997; CONTRAN; KUMAR; ROBBINS, 1999; VERHAGEN et al., 2002). Foi descrito que 70% dos carcinomas prostáticos surgem da zona periférica, na porção posterior da glândula, o que permite à palpação retal (GARNICK, 1997; DeMARZO; COFFEY; NELSON, 1999). O local específico de origem das neoplasias prostáticas no cão ainda não foi identificado (McENTEE; ISAACS; SMITH, 1987).

O adenocarcinoma é a neoplasia prostática primária mais comum em cães, seguido de carcinoma transicional, carcinoma de células escamosas, leiomiossarcoma e linfomas. Neoplasias metastáticas de outros tumores primários também podem ocorrer (OLSON et al., 1987; PETER; STEINER; ADAMS, 1995; VANNUCCHI et al., 1997; SWINNEY, 1998).

Em contraste com a maioria das patologias prostáticas, a neoplasia pode ocorrer, tanto em cães inteiros quanto castrados, acometendo principalmente animais com idade média de 9 a 10 anos (WEAVER, 1981; OLSON et al., 1987; BARSANTI, 1995; READ; BRYDEN, 1995; JOHNSTON et al., 2000). Animais castrados parecem ter o risco de desenvolvimento do adenocarcinoma prostático aumentado (BELL et al., 1991; MAINI et al., 1997; SWINNEY, 1998; JOHNSTON et al., 2000; NASCIMENTO; SANTOS, 2003).

Na espécie humana a neoplasia prostática também é considerada uma doença senil, sendo a *causa mortis* de mais de 50% dos homens acima de 70 anos

(ARMBRUSTER, 1993). Verhagen et al. (2002) ressaltam o declínio do número de casos nos últimos anos devido ao advento de marcadores séricos para o câncer prostático, como o PSA e a PAP, bem como a informação e prevenção junto à população.

Envolvendo uma pequena percentagem de cães, esta baixa prevalência pode refletir as dificuldades na diferenciação clínica entre o adenocarcinoma e outras patologias da próstata (DURHAM; DIETZE, 1986; NIELSEN; KENNEDY, 1990; MAINI et al., 1997), e a dificuldade na confirmação do diagnóstico (LEE-PARRITZ; LAMB, 1988; SWINNEY, 1998).

Em uma avaliação de casos de patologia prostática, o adenocarcinoma representou menos de 4% dos casos estudados de necropsia e 15 a 16% dos casos de patologias prostáticas diagnosticadas em hospitais veterinários (OLSON, 1987; BARSANTI; FINCO, 1997; SWINNEY, 1998).

Metástases dos carcinomas prostáticos são observadas em cerca de 80% dos cães e localizadas preferencialmente nos linfonodos pélvicos, sistema esquelético e pulmões (KOZLOWSKI, 1999; CORNELL et al., 2000; TESKE et al., 2002). Bell et al. (1991) estudaram o comportamento biológico do adenocarcinoma prostático em animais inteiros e castrados. Observaram que 89% dos cães apresentavam metástases e o mais curioso é que as lesões pulmonares prevaleceram nos cães orquiectomizados. Além disso, o tipo histológico observado com maior frequência foi o adenocarcinoma pouco diferenciado. Diante desses achados os autores acreditam que o carcinoma prostático possa ser mais agressivo em animais orquiectomizados que nos não orquiectomizados.

É localmente invasivo, comprimindo a uretra e causando obstrução urinária. Pode invadir ou causar uma compressão externa no cólon descendente causando tenesmo, fezes com sangue e em forma de fita (NIELSEN; KENNEDY, 1990; KRAWIEC; HEFLIN, 1992; KRAWIEC, 1994; BARSANTI; FINCO, 1997). Metástases são comuns, acometendo os linfonodos inguinais, pulmões, coluna vertebral lombar (BELL et al., 1991; KRAWIEC, 1994; PETER; STEINER; ADAMS, 1995; BARSANTI; FINCO, 1997; WATERS; BOSTWICK, 1997), bexiga urinária e reto (DURHAM; DIETZE, 1986).

A metástase óssea ocorre em aproximadamente um terço dos casos sendo provavelmente, precedida por metástase visceral (DURHAM; DIETZE, 1986; LADDS, 1993). Pode ser lítica ou proliferativa, acometendo mais freqüentemente os ossos da pélvis, fêmur e vértebras lombares (DURHAN; DIETZE, 1986; MAINI et al., 1997; SERAKIDES et al., 1997; CORNELL et al., 2000).

Enquanto outros tipos de tumores, como adenocarcinoma mamário e carcinoma pulmonar produzem mais metástase óssea osteolítica o adenocarcinoma prostático propicia mais metástases ósseas proliferativas, sugerindo que as células neoplásicas da próstata possuam fatores que estimule a osteoproliferação como o fator ativador plasminogênio uroquinase (uPA) (CORNELL et al., 2000).

Da mesma forma Teske et al. (2002) realizaram estudo epidemiológico com enfoque nos carcinomas prostáticos e descreveram que o fato mais interessante foi a constatação de que 26 dos 56 cães com neoplasia eram orquiectomizados, sendo esses tumores pouco diferenciados e de comportamento biológico mais agressivo, que àqueles encontrados em animais não orquiectomizados. Frente ao observado os autores sugerem que a orquiectomia não inicia, mas favorece a progressão do processo neoplásico. No que diz respeito aos humanos, Garnick (1997) cogita a possibilidade de a vasectomia aumentar o risco de câncer prostático nesta espécie.

O adenocarcinoma prostático no cão é insidioso e altamente agressivo (BELL et al., 1999; WATERS et al., 1997). A etiologia é considerada espontânea, mas não há dúvidas quanto ao envolvimento hormonal (BONKHOF et al., 1999). Johnston et al. (2000) relatam que a depleção andrógena pós-orquiectomia resulta em involução de lesões proliferativas prostáticas benignas, mas não de carcinomas prostáticos.

A alta incidência do adenocarcinoma prostático em animais orquiectomizados sugere que a neoplasia não seja mediada por hormônios (BELL et al., 1991; MAINI et al., 1997; SWINNEY, 1998) ou que hormônios não testiculares influenciam na ocorrência da neoplasia, como os andrógenos produzidos pelas glândulas adrenais (BELL et al., 1991; SWINNEY, 1998).

O maciço decréscimo no número de células epiteliais após a orquiectomia indica que estas são andrógeno-dependentes. Em contrapartida, o aumento no número de células basais observadas na próstata desses animais sugere que os

carcinomas prostáticos mais agressivos possam ter origem nessas células, visto que as mesmas são andrógeno-independentes, sobrevivem e proliferam ativamente na ausência de tais hormônios (MAHAPOKAI et al., 2000).

A avaliação histopatológica sugere que o processo neoplásico surge de lesões pré-malignas, como as metaplasias e displasias, onde as células sofrem alterações substanciais, diferenciando-as das normais. Tais alterações envolvem mutações de genes que controlam o crescimento celular, permitindo que as células mutantes e suas descendentes proliferem e dominem a população ao seu redor (WEINBERG, 1996).

Os fatores que contribuem para o desenvolvimento do adenocarcinoma prostático não são definidos (CORNELL et al., 2000; JOHNSTON et al., 2000). Os cães podem ser suscetíveis aos mesmos fatores ambientais, que tem sido incriminados como fatores de risco no desenvolvimento do adenocarcinoma prostático humano e, também sugere que uma dieta rica em gordura e exposição à carcinógenos ambientais podem ser responsáveis pelo aumento da incidência do adenocarcinoma prostático canino (LEHR; PILAT; PIENTA, 1998).

Apesar do adenocarcinoma prostático canino não ser tão comum quanto no homem, esta lesão é extremamente rara em qualquer outra espécie animal (LOWSETH et al., 1990; KARR et al., 1995; DeMARZO; KOFFEY; NELSON, 1999; CORNELL et al., 2000; COFFEY, 2001). De acordo com Lehr; Pilat; Pienta (1998), os fatores etiológicos responsáveis pelo câncer prostático canino são os mesmos para os humanos. É importante ressaltar que, embora muitos eventos similares possam estar presentes na patogenia do câncer prostático e da HPB, não é provável que esta seja uma lesão pré-neoplásica (GRIFFITHS et al., 1991; DeMARZO; COFFEY; NELSON, 1999).

Garnick (1997) apresenta dados epidemiológicos do câncer urológico nos americanos, apontando a dieta e a ancestralidade africana como fatores de risco para o desenvolvimento de tumor prostático. Por outro lado, Bostwick; Ramnani; Quian (2000) ressaltam consensos sobre a neoplasia prostática humana: as notórias influências androgênica e estrogênica na patogenia do processo, a característica andrógeno-independente de alguns tumores, o comportamento insidioso com longo período de latência e alto índice metastático dos tumores prostáticos.

As manifestações clínicas incluem tenesmo, constipação, perda de peso, anorexia, estrangúria, hematúria, disúria, dor (NIELSEN; KENNEDY, 1990; BELL et al., 1991; KRAWIEC, 1994; PETER; STEINER; ADAMS, 1995; BARSANTI; FINCO, 1997) e distúrbios locomotores, aparentemente causados pela metástases nas vértebras lombares, pélvis, escápula ou dígitos (DURHAM; DIETZE, 1986; LADDS, 1993). A glândula pode ter o tamanho normal, nem sempre estando associada com prostatomegalia (KRAWIEC; HEFLIN, 1992; KRAWIEC, 1994). Pode estar firme e irregular, normalmente aderida ao canal pélvico (NIELSEN; KENNEDY, 1990; KRAWIEC; HEFLIN, 1992; KRAWIEC, 1994).

Histologicamente, a neoplasia prostática possui vários padrões. O mais comum é o intra-alveolar, composto por alvéolos grandes de formatos irregulares preenchidos por projeções papilares de epitélio glandular e intensa desmoplasia ao redor dos alvéolos neoplásicos. As células tumorais são arredondadas a cuboidais de núcleo hipercromático e aumentado de tamanho, nucléolo evidente, citoplasma vacuolado com material proteináceo deslocando o núcleo para a periferia (anel de sinete), figuras de mitose e freqüentemente se encontram no lúmen alveolar. Pode ocorrer invasão da cápsula por células neoplásicas (DURHAM; DIETZE, 1986; NIELSEN; KENNEDY, 1990; BELL et al., 1991; LADDS, 1993; KENNEDY et al., 1998).

O segundo tipo mais comum é o acinar, onde as células neoplásicas são cubóides e arranjas em ácinos de pequenos tamanhos, circundados por intensa proliferação estromal. Células tumorais isoladas podem ser encontradas no estroma e observa-se quantidade variável de mucina no lúmen alveolar (DURHAM; DIETZE, 1986; NIELSEN; KENNEDY, 1990; BELL et al., 1991; LADDS, 1993; KENNEDY et al., 1998).

A terceira forma é o sincicial, composta por células fusiformes pleomórficas, freqüentemente arranjas em camadas e entremeadas com ácinos neoplásicos (BELL et al., 1991; LADDS, 1993).

Células epiteliais arredondadas a poligonais, freqüentemente em anel de sinete e encontradas em meio ao estroma são características do adenocarcinoma tipo epitelial discreto (BELL et al., 1991; LADDS, 1993).

O adenocarcinoma indiferenciado é caracterizado por ninhos e cordões de células epiteliais neoplásicas, com pouca ou nenhuma tendência a formação de estruturas glandulares (BELL et al., 1991), observa-se ainda células gigantes, mitoses freqüentes e um denso estroma fibromuscular (NIELSEN; KENNEDY, 1990).

A glândula pode estar difusamente neoplásica, mas a maioria dos adenocarcinomas prostáticos também possui áreas de hiperplasia prostática (LADDS, 1993; SWINNEY, 1998).

Embora a etiologia da carcinogênese prostática na espécie canina não seja definida, sabe-se que apenas o comportamento hormonal andrógeno não é suficiente para desencadear o processo. O fato é que os tumores de origem prostática são lesões proliferativas de animais senis e de maior ocorrência em cães de médio e grande porte (WEAVER, 1981; BELL et al., 1991; SWINNEY, 1998). O prognóstico ruim associado à neoplasia prostática canina pode ser atribuído, em parte, ao diagnóstico tardio, uma vez que o uso de marcadores bioquímicos séricos nesta espécie, como o PSA, não está disponível (WATERS; BOSTWICK, 1997; SWINNEY, 1998; SOUZA; TONIOLLO, 2001).

As prostatites bacterianas podem apresentar-se em caráter agudo ou crônico, sendo o último mais freqüente. O principal microorganismo envolvido é a *Escherichia coli*, no entanto, outros agentes também foram isolados. Entre eles destacam-se: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp*, *Proteus mirabilis*, *Mycoplasma canis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp*, *Streptococcus spp*, *Pasteurella spp* e *Haemophilus spp*. A estreita relação anatômica entre a próstata, uretra proximal e bexiga urinária se refletem na elevada freqüência de infecção envolvendo estas estruturas (VANNUCCHI et al., 1997; BARSANTI, 1998; JOHNSTON et al., 2000).

As vias mais freqüentes de infecção prostática bacteriana são ascendentes pela uretra e hematogena (BARSANTI; FINCO, 1992). Muito menos freqüentes, mas também possíveis são as difusões renais, vesicais, testiculares, epididimárias e peritoniais (RUBIN, 1990; RODRIGUES; BOHRER; RODRIGUEZ, 1998). Os achados clínicos incluem letargia, anorexia, secreção uretral e dor (FELDMAN; NELSON, 1996).

A prostatite aguda é uma inflamação focal ou difusa, supurativa, com acúmulo de exsudato no lumem glandular, podendo haver comprometimento do estroma. Processos crônicos podem se desenvolver de forma insidiosa e apresentar episódios de inflamação aguda. Os abscessos prostáticos compreendem uma forma severa de prostatite crônica, em que quantidades variáveis de exsudato purulento se acumulam no interior do parênquima glandular, sendo envoltas por uma cápsula de tecido conjuntivo (RUBIN, 1990). Nas infecções crônicas, agregados de linfócitos, plasmócitos e macrófagos geralmente estão presentes no estroma, sendo comum a atrofia da glândula (LADDS, 1993; LAUFER AMORIM, 2001; MAHAPOKAI et al., 2001).

As prostatites podem ocorrer de forma isolada, ou em consequência de outras afecções prostáticas como a HPB, cistos e neoplasia (RUBIN, 1990). No homem identifica-se a inflamação prostática não bacteriana, que exibe aspecto histopatológico semelhante ao observado na prostatite crônica, porém com repetidos cultivos microbiológicos negativos (NICKEL, 1997).

Assim como Nickel (1997) que discorre sobre a base etiológica das prostatites bacterianas e não bacterianas no homem, enfocando fatores anatômicos, microbiológicos e imunológicos, Johnston; Root-Kustritz; Vohnston (2001) descrevem que o aumento no número de microorganismos bacterianos na uretra periprostática, o decréscimo a imunocompetência do hospedeiro, a presença de doenças no trato urinário, na própria próstata e alterações do fluido prostático são alguns fatores predisponentes na determinação das prostatites dos cães.

Formações cavitárias com paredes distintas e contendo fluidos claros em seus interiores constituem os cistos prostáticos. Estes são classificados em três tipos: cistos de retenção ou cistos verdadeiros, relacionados à obstrução de ductos excretores; cistos paraprostáticos, que localizam-se fora do parênquima glandular, e com provável origem em restos embrionários dos ductos Mullerianos; e cistos associados à hiperplasia, geralmente numerosos, pequenos e contidos na estrutura glandular, sendo os de maior ocorrência (LADDS, 1993; JOHNSTON; ROOT-KUSTRITZ; OLSON, 2001).

A metaplasia escamosa observada na próstata canina é um fenômeno onde o epitélio glandular é substituído por epitélio escamoso bem diferenciado. A etiologia

desta transformação celular é atribuída ao hiperestrogenismo exógeno ou endógeno que, além da metaplasia, também provoca estase secretória e, juntamente com a lesão epitelial, predispõe a formação de cistos de retenção, prostatites e abscessos (DORFMAN; BARSANTI, 1995; VANNUCCHI et al., 1997; JOHNSTON; ROOT-KUSTRITZ; OLSON, 2001).

3. MATERIAL E MÉTODOS

Foram necropsiados 100 cães machos, adultos de diferentes raças e faixas etárias (idade média: 7 anos), separados em dois grupos: orquiectomizados (50 animais) e não orquiectomizados (50 animais). As necropsias realizadas no Laboratório de Anatomia Patológica da Universidade de Uberaba (UNIUBE) eram provenientes de óbitos do setor de clínica médica do Hospital da referida Universidade, sendo conhecido o histórico clínico destes animais, evoluindo ao óbito por patologias não relacionadas à próstata, tais como: atropelamento, doenças renais crônicas e alterações cardíacas. A necropsia dos animais foi autorizada previamente pelos seus respectivos proprietários.

Após os procedimentos rotineiros de necropsia, as glândulas eram colhidas, mensuradas com auxílio de paquímetro (Hauptner), pesadas em balança analítica digital de duas casas decimais (Gehaka BG 2000) e avaliadas macroscopicamente, quanto à coloração, consistência e aspecto. Em seguida, acondicionadas em frascos plásticos com tampa de rosca (50 mL) contendo solução de formol tamponado a 10% (Laboratório chemco), onde permaneciam por 48 horas.

Após sua fixação, realizaram-se cortes transversais do tecido glandular prostático, de forma que cada fragmento contemplasse amostras de seus dois lobos, correspondendo às suas porções cranial, média e caudal (Figura 1). A amostra do tecido foi então alocada em frasco plástico, semelhante ao anteriormente descrito, devidamente identificado, e submerso em solução de formalina tamponada a 10%, por mais 12 horas. Em seguida, o material foi processado e incluído em parafina histológica seguindo o protocolo utilizado pelo Laboratório de Histopatologia da Universidade de Uberaba.

Os fragmentos prostáticos foram então clivados para inclusão em parafina, emergindo o material de forma consecutiva em álcool etílico (Laboratório ciclo farma) com concentrações crescentes por uma hora (70° GL, 80° GL, 90° GL e 100° GL) seguida de duas imersões em xilol (Laboratório chemco) e duas imersões em parafina líquida, à temperatura de 58 a 60°C, por um período de uma hora em cada.

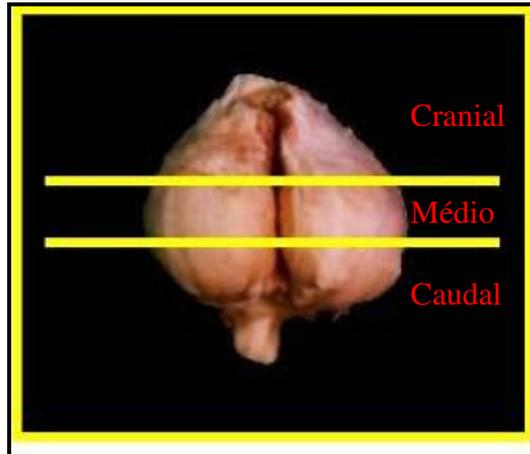


Figura 1. Fotografia representativa de cortes (2 linhas horizontais) realizados nos lobos glandulares prostáticos de cão, dividindo-os em três segmentos (cranial, médio e caudal).

Utilizando-se micrótomo automático (Leica RM 2145), cortes histológicos de 3 a 4 μ m eram obtidos e distendidos sobre lâminas histológicas de vidro com extremidade fosca e identificadas. Estas permaneciam 24 horas em estufa (Odontobras Mod. EL 1.3) a 60°C, para extração da parafina sobressalente e melhor adesão do tecido à lâmina.

Na seqüência os cortes eram submetidos à coloração de Hematoxilina-Eosina (H.E.), e examinadas à luz da microscopia óptica por um único observador, e em um único microscópio (Nikon Alphaphot-2 YS2).

Na avaliação morfológica, as glândulas próstatas eram pesadas individualmente em balança analítica, e em seguida mensuravam-se o comprimento, a largura e altura com auxílio de um paquímetro. O volume das glândulas foi determinado pelo deslocamento de água após sua introdução em provetas graduadas de 10, 50, 100 ou 500 cc (de acordo com o tamanho), contendo água até a metade de sua capacidade máxima.

A avaliação histopatológica das glândulas fundamentou-se na coloração pela HE. Os achados foram registrados em protocolos previamente elaborados, os quais apresentavam as possibilidades diagnósticas encontradas com maior freqüência na literatura, adaptadas de Ladds (1993); Dorfman; Barsanti (1995). A análise das lâminas, em microscópio óptico era realizada inicialmente em menor aumento (32x), seguindo-se para aumentos seqüentes. O aumento de 32x permitia a visualização

global do material, podendo assim identificar áreas com diferentes padrões de lesão. Nos demais aumentos avaliou-se a estrutura do estroma, epitélio e infiltrado inflamatório, sendo que o aumento de 100x era utilizado para a verificação de atipia celular, relação núcleo citoplasma e presença de figuras de mitose.

Finalmente, avaliou-se a incidência de cada afecção prostática. Foram apuradas ainda as frequências de ocorrência de mais de um diagnóstico histopatológico no mesmo material, a correlação dos achados histopatológicos com a idade dos animais, e com o grupo pertencente, e a concomitância de alguns aspectos microscópios com certas afecções prostáticas.

As informações quanto à idade de orquiectomia foram obtidas das fichas clínicas dos respectivos animais, quando estes deram entrada no ambulatório clínico do Hospital Veterinário de Uberaba, a idade média observada foi de 7,5 anos para este grupo.

O tratamento estatístico dos resultados em questão pautou-se na análise de variância dos dados com nível de significância menor do que 5% ($p < 0,05$). As diferentes variáveis estudadas foram submetidas aos seguintes testes para discriminar as diferenças e/ou as igualdades entre as médias de cada grupo: correlação de Spearman para verificação da correlação entre as variáveis peso do animal e peso, volume, comprimento, largura e altura da glândula próstata dentro dos grupos de animais orquiectomizados e não orquiectomizados para as diferentes alterações histopatológicas do tecido prostático; teste t de Student para amostras independentes, onde verificou-se a comparação entre os dois grupos de animais em relação às mesmas variáveis citadas no teste anterior para cada tipo de alteração histopatológica encontrada; teste da binomial para duas proporções, verificando qual diagnóstico histopatológico era estatisticamente significativo para cada grupo de animal estudado e para cada faixa etária. Para estas análises empregou-se o programa BioEstat 4.0.

4. RESULTADOS

Peso e volume médios das glândulas próstatas normais em cães não orquiectomizados, corresponderam a 0,67 g/kg de peso vivo (PV) e 0,78 cc/kg de PV, respectivamente (Tabela 1), já para o grupo de animais orquiectomizados obtive nessa mesma ordem 0,58 g/kg de PV e 0,73 cc/kg de PV (Tabela 2). Das 50 glândulas próstatas estudadas dentro do grupo de animais não orquiectomizados 28(56,0%) apresentaram hiperplasia prostática benigna, 4(8,0%) neoplasia prostática (adenoma) e 27(54,0%) prostatite como diagnósticos histopatológicos mais frequentes (Tabela 1). No grupo de animais orquiectomizados os diagnósticos de maior incidência foram respectivamente: hipoplasia prostática com 26(52%) observações, 27(54%) prostatites e 7(14%) hiperplasias prostáticas benignas (Tabela 2). Importante citar que grande parte dos tecidos prostáticos analisados mostraram duas ou mais alterações histopatológicas concomitantes, 60% das glândulas próstatas no grupo de animais não orquiectomizados (Figura 10) e 70% no grupo de animais orquiectomizados (Figura 11).

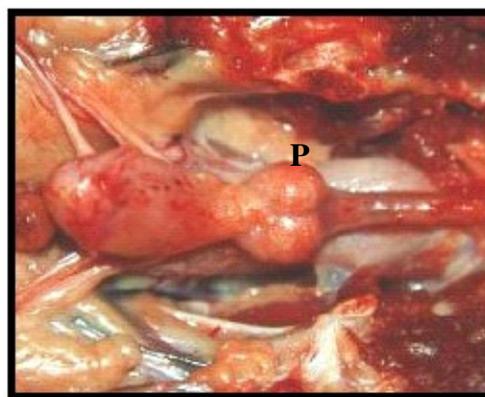


Figura 2. Fotografia eluciativa do aspecto morfológico de uma glândula prostática normal de cão (P), onde observa-se uma simetria bilateral entre os seus lobos.

Tabela 1. Médias de peso (g/kg PV) e volume (cc/kg PV) prostáticos de cães não orquiectomizados, em relação ao diagnóstico histopatológico, Uberlândia-MG, 2007.

Diagnóstico histopatológico	Número de observações	Peso	Volume
Adenoma	4	2,91 a	4,28 a
Cisto	5	1,63 a	2,09 a
Hiperplasia benigna	28	2,30 a	3,31 a
Prostatite focal	14	1,84 a	2,43 a
Prostatite difusa	13	2,29 a	3,55 a
Sem alteração	10	0,67 a	0,78 a

Médias seguidas pela mesma letra indicam que a correlação foi significativa existindo, assim, associação entre as variáveis testadas, segundo teste de correlação de Spearman ($p < 0,05$).

Tabela 2. Médias de peso (g/kg PV) e volume (cc/kg PV) prostáticos de cães orquiectomizados em relação ao diagnóstico histopatológico, Uberlândia-MG, 2007.

Diagnóstico histopatológico	Número de observações	Peso	Volume
Hipoplasia	26	0,87 a	1,00 a
Hiperemia	3	0,31 a	0,41 b
Hiperplasia benigna	7	3,15 a	5,25 a
Prostatite focal	14	1,32 a	1,96 a
Prostatite difusa	13	1,92 a	3,25 a
Sem alteração	9	0,58 a	0,73 a

Médias seguidas pela mesma letra indicam que a correlação foi significativa existindo, assim, associação entre as variáveis testadas, segundo teste de correlação de Spearman ($p < 0,05$).

As amostras caracterizadas como hiperplasias prostáticas foram representadas pelo aumento do epitélio secretório com presença de projeções papilares para o lúmen em uma única camada de células com a membrana basal intacta (Figuras 4 A e B), sendo observado ainda, em alguns casos, ácidos císticos, de tamanhos irregulares, apresentando microscopicamente grandes dilatações glandulares isoladas, repletas de secreções e recobertas por epitélio atrófico caracterizando a hiperplasia cística (Figuras 5 A, B e C).

Tecidos prostáticos normais caracterizaram-se pela presença de ácidos desenvolvidos, com atividade secretora, projeções digitiformes para o interior do lúmen e epitélio glandular limitado a uma ou duas camadas de células (Figuras 3 A e B).

Dentre as 28 glândulas próstatas que apresentaram hiperplasia, do grupo de animais não orquiectomizados, 18(64,0%) mostraram-se com infiltrado inflamatório mononuclear intersticial em quantidade variável e distribuições focal e difusa (Figuras 6 A, B, C e D), 2(7%) metaplasia escamosa, sendo uma alteração multifocal caracterizada pela substituição das células epiteliais colunares dos alvéolos prostáticos por células epiteliais escamosas bem diferenciado (Figura 7). Já no grupo de animais orquiectomizados apenas 7 glândulas próstatas foram classificadas como hiperplásicas, das quais todas (100%) exibiram infiltrado inflamatório intersticial mononuclear, e apenas 1(14%) metaplasia escamosa. Neste último grupo a alteração do tecido prostático mais freqüente foi a hipoplasia, onde 26(52%) de um total de 50 glândulas próstatas apresentaram a lesão (Figuras 8 A e B).

A hipoplasia do epitélio glandular observada tanto no grupo de animais orquiectomizados, quanto nos não orquiectomizados está freqüentemente associada à hiperplasia estromal e infiltrado inflamatório (Figuras 8 A e B).

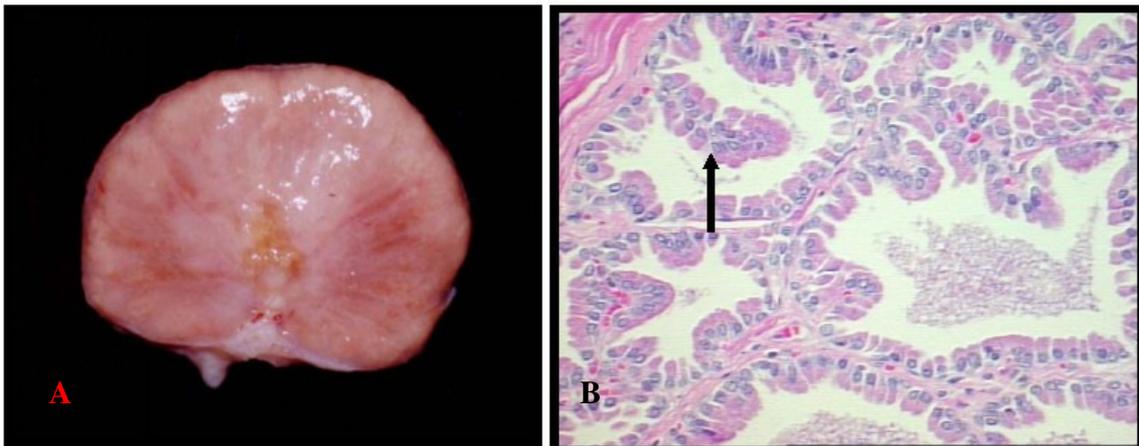


Figura 3. A: Fotografia evidenciando aspectos macroscópicos da glândula próstata normal de cão não orquiectomizado. Nota-se uniformidade do parênquima e a simetria dos contornos. B: Fotomicrografia da glândula próstata normal de cão. Observa-se ácinos com epitélio uniforme e projeções digitiformes para o lúmen repleto de secreção (seta). (coloração hematoxilina-eosina, aumento de 40 vezes).

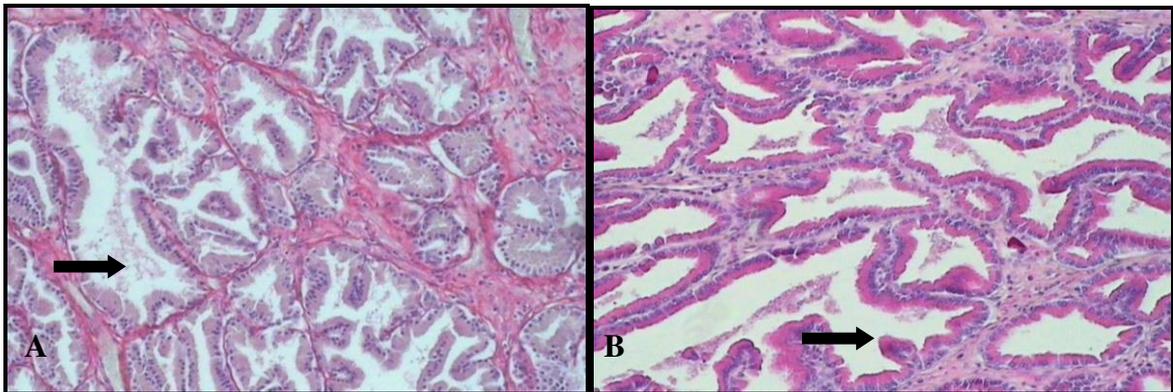


Figura 4. Fotomicrografias das glândulas próstatas de cão não orquiectomizado com hiperplasia prostática. A: Ácinos de tamanhos e formas variadas revestidos por células colunares e uniformes de citoplasma eosinofílico (seta). B: Alvéolos dilatados com projeções papilares de epitélio para o interior do lúmen glandular (seta). (coloração hematoxilina eosina, aumento de 40 vezes).

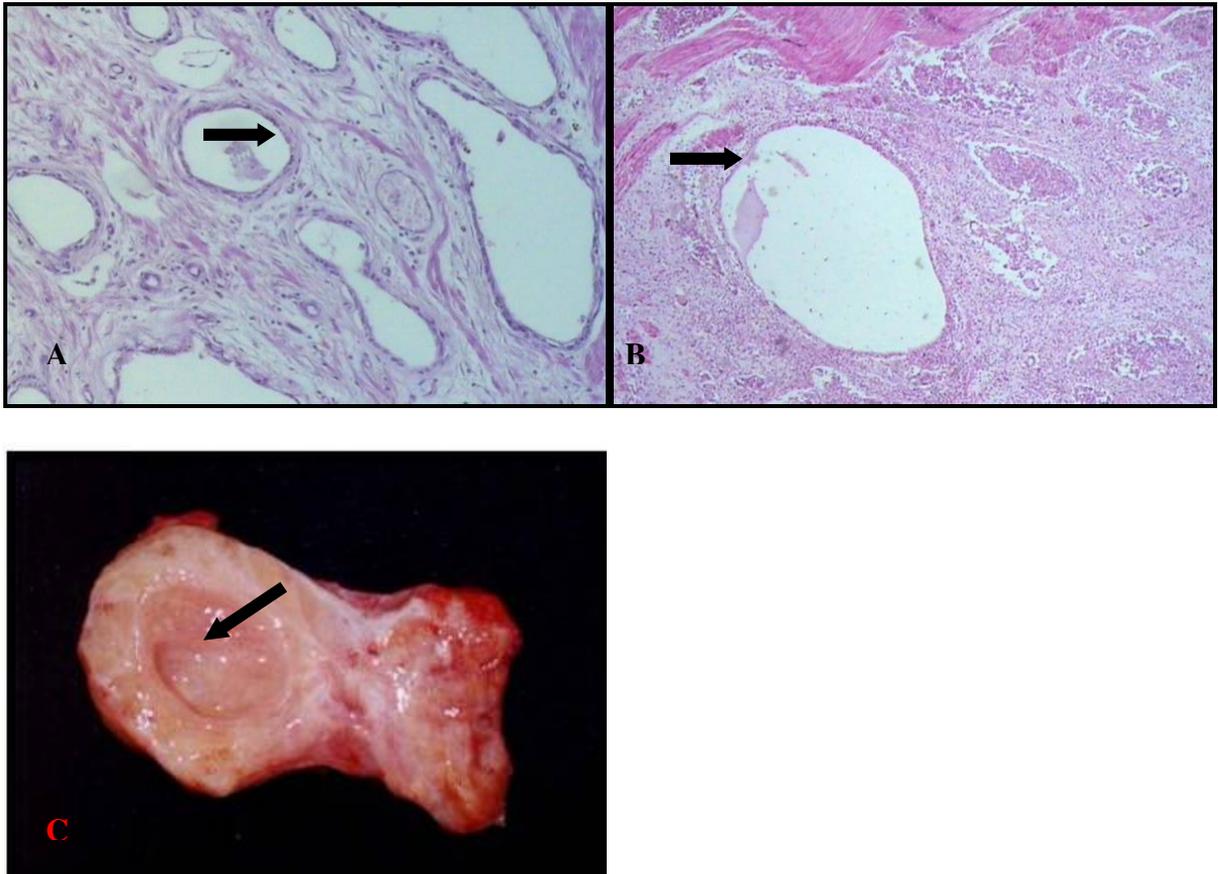
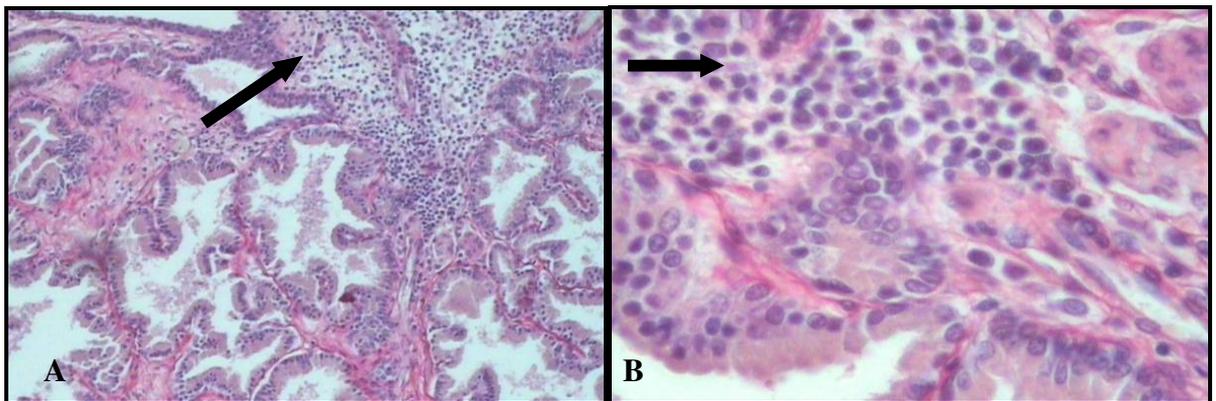


Figura 5. Fotomicrografias (A e B) de glândulas próstatas de cães não orquiectomizados com hiperplasia cística. A: Alvéolos dilatados com formas irregulares e circundados por epitélio atrófico (seta). B: Cisto prostático (seta). C: Aspecto macroscópico de cisto prostático (seta). (coloração hematoxilina eosina, aumento de 32 vezes).



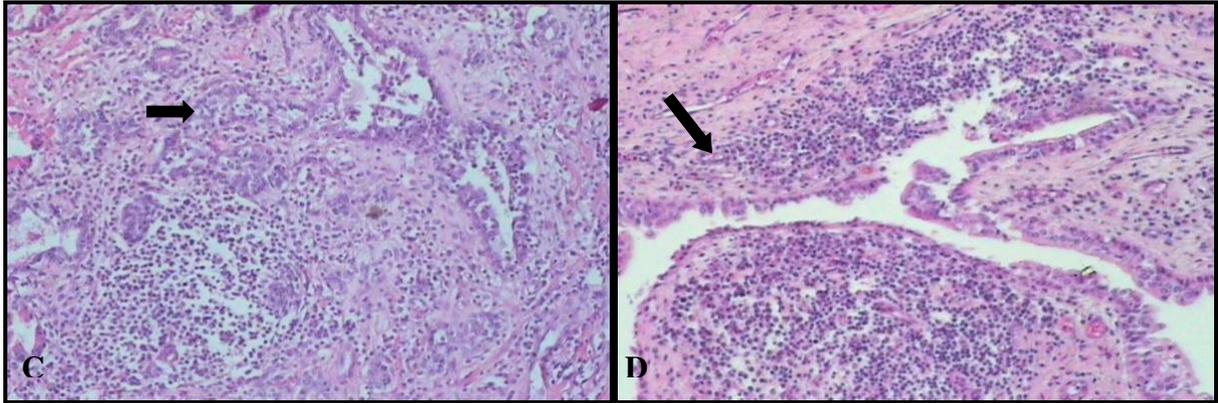


Figura 6. Fotomicrografias de glândulas próstatas de cães não orquiectomizados com prostatites. A: Hiperplasia prostática associada à infiltrado inflamatório intersticial mononuclear focal (seta). B: Células inflamatórias mononucleares em glândula próstata hiperplásica (seta). C: Infiltrado inflamatório intersticial mononuclear difuso (seta). D: Infiltrado inflamatório intersticial e periuretral mononuclear focal (seta). (coloração hematoxilina eosina, fotomicrografias A, C e D em aumento de 32 vezes e B em aumento de 100 vezes).

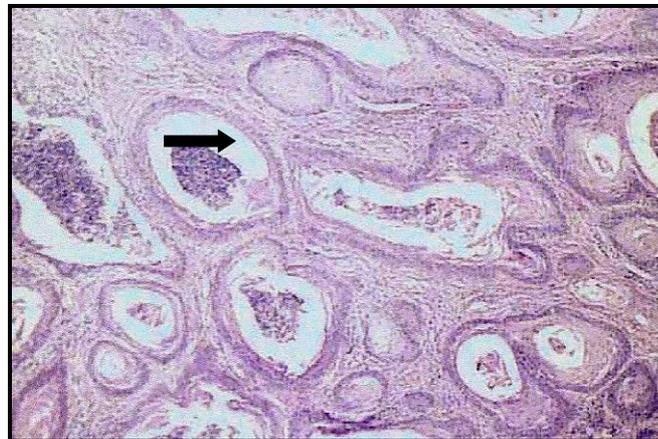


Figura 7. Fotomicrografia de glândula próstata de cão não orquiectomizado com metaplasia escamosa. Nota-se substituição das células epiteliais colunares dos alvéolos prostáticos por células epiteliais escamosas (seta). (coloração hematoxilina eosina, aumento de 40 vezes).

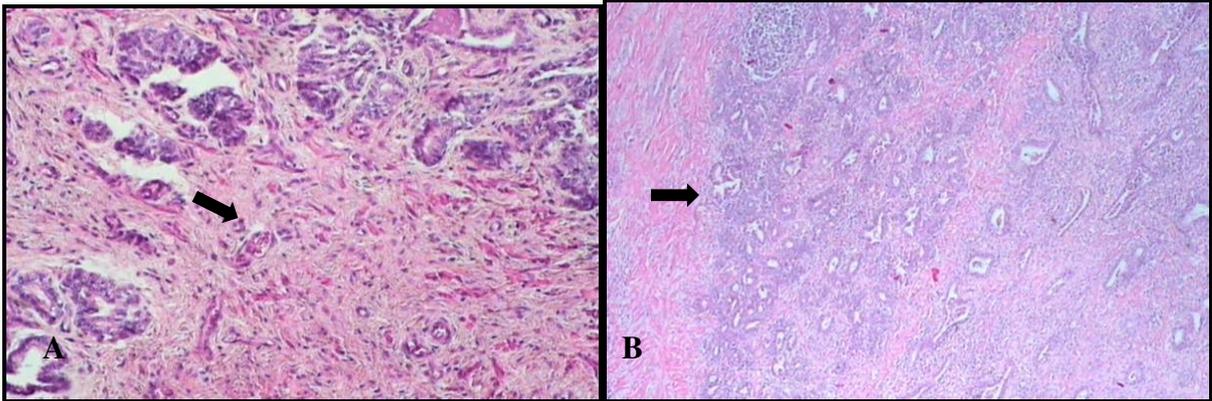


Figura 8. Fotomicrografias de glândula próstata de cão orquiectomizado com hipoplasia do tecido prostático. A: Hipoplasia dos ácinos e grande quantidade de estroma (seta). B: Hipoplasia dos ácinos em associação a infiltrado inflamatório mononuclear difuso (seta). (coloração hematoxilina eosina, fotomicrografia A em aumento de 40 vezes e B em aumento de 10 vezes).

Em apenas 4(8%) glândulas próstatas do grupo de animais não orquiectomizados foram observadas alterações celulares características de neoplasia benigna, evidenciando alvéolos grandes de formatos irregulares revestidos por células uniformes, núcleos padronizados, células em anel de sinete, hiperchromatismo e poucas figuras de mitose. Nota-se ainda presença de hemorragia e hiperemia prostáticas (Figuras 9 A, B, C e D).

Mensurações como comprimento, largura e altura das glândulas próstatas variaram de acordo com a alteração patológica encontrada. Dentre as glândulas próstatas hiperplásicas todas as mensurações mostraram os maiores valores médios, tanto no grupo de animais orquiectomizados, quanto no de animais não orquiectomizados. Dentre as classificações histopatológicas, tais variáveis diferiram estatisticamente (Tabelas 3 e 4).

As medidas referentes ao comprimento, largura e altura do tecido prostático hipoplásico no grupo de animais orquiectomizados corresponderam, de modo geral, às menores dimensões, enquanto glândulas com prostatite focal ou difusa apresentaram valores intermediários entre os diferentes tipos de alterações histopatológicas (Tabela 4).

Áreas de hemorragias foram observadas contiguamente a um adenoma prostático em uma única glândula (Figura 9 B).

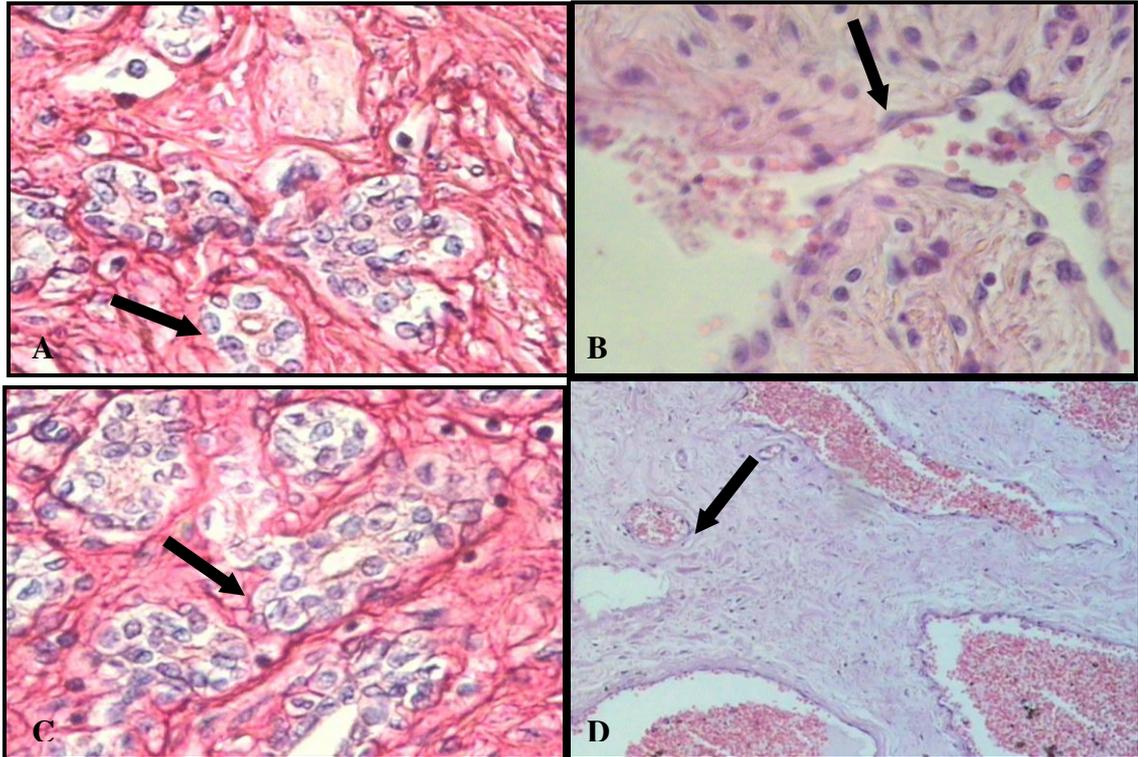


Figura 9. Fotomicrografias de glândula próstata de cão não orquiectomizado com adenoma, hemorragia e hiperemia prostáticas. A e C: Alvéolos grandes e irregulares com células neoplásicas no interior (seta). B: Hemorragia prostática (seta). D: hiperemia prostática (seta). (coloração hematoxilina eosina, fotomicrografias A, B e C em aumento de 100 vezes e D em aumento de 40 vezes).

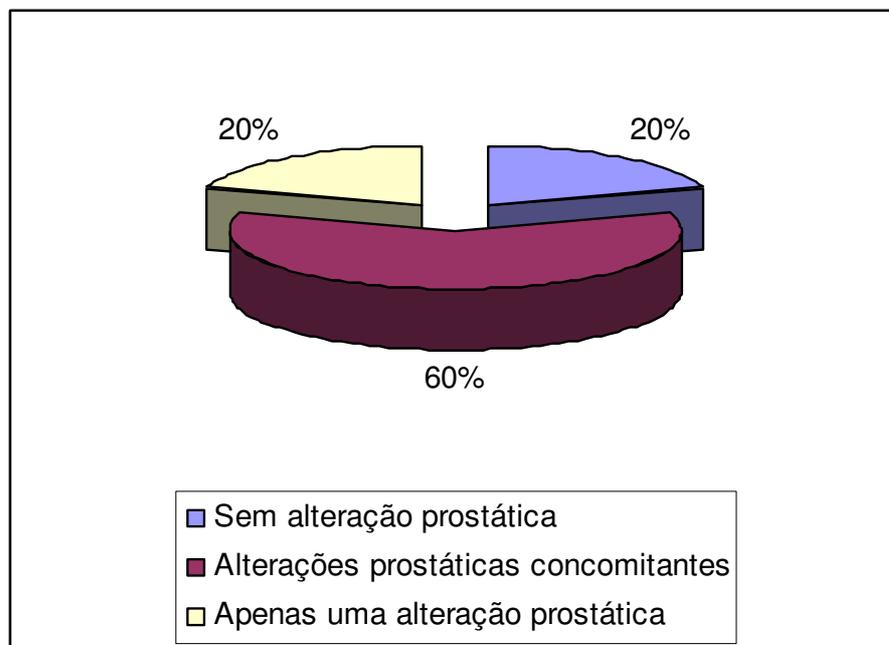


Figura 10. Diagrama representativo da frequência de lesões prostáticas, únicas ou concomitantes, em cães não orquiectomizados (N=50).

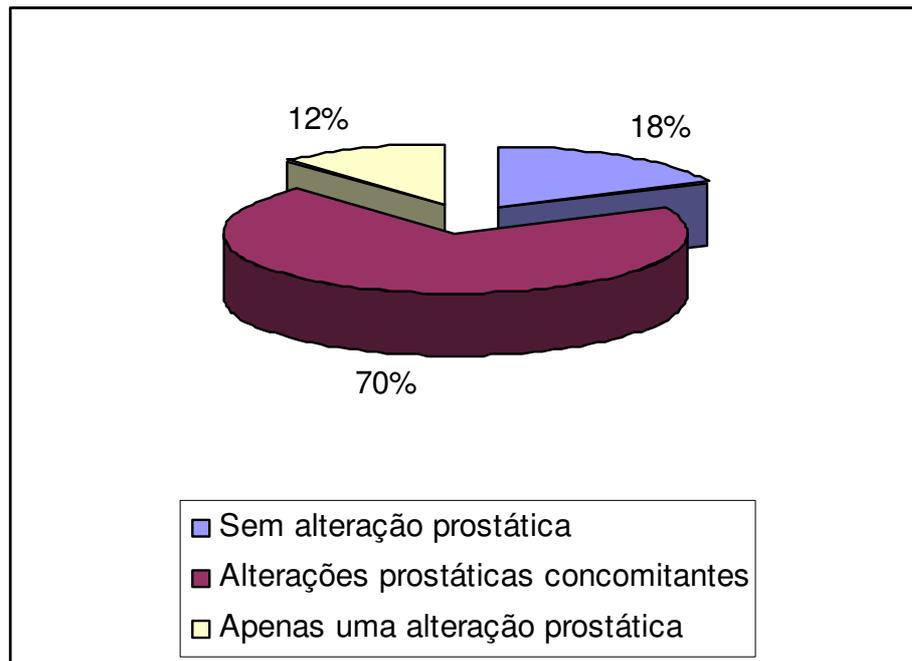


Figura 11. Diagrama representativo da freqüência de lesões prostáticas, únicas ou concomitantes, em cães orquiectomizados (N=50).

Tabela 3. Médias de comprimento (cm), largura (cm) e altura (cm) prostáticas em cães não orquiectomizados, em relação ao diagnóstico histopatológico, Uberlândia-MG, 2007.

Diagnóstico histopatológico	Número de observações	Comprimento	Largura	Altura
Adenoma	4	4,37 a	3,95 b	3,05 c
Cisto	5	4,10 a	3,66 b	2,66 c
Hiperplasia benigna	28	4,47 a	4,63 a	3,17 a
Prostatite focal	14	3,97 a	4,02 a	2,92 a
Prostatite difusa	13	4,65 a	4,92 a	3,26 a
Sem alteração	10	3,02 a	3,03 a	2,33 a

Médias seguidas pela mesma letra indicam que a correlação foi significativa existindo, assim, associação entre as variáveis testadas, segundo teste de correlação de Spearman ($p < 0,05$).

Tabela 4. Médias de comprimento (cm), largura (cm) e altura (cm) prostáticas em cães orquiectomizados, em relação ao diagnóstico histopatológico, Uberlândia-MG, 2007.

Diagnóstico histopatológico	Número de observações	Comprimento	Largura	Altura
Hipoplasia	26	2,3 a	2,28 a	1,78 a
Hiperemia	3	2,70 a	2,70 b	2,17 c
Hiperplasia benigna	7	4,11 a	4,30 a	2,55 a
Prostatite focal	14	2,79 a	2,72 a	1,30 a
Prostatite difusa	13	2,70 a	3,09 a	2,38 a
Sem alteração	9	1,90 a	1,98 a	1,48 a

Médias seguidas pela mesma letra indicam que a correlação foi significativa existindo, assim, associação entre as variáveis testadas, segundo teste de correlação de Spearman ($p < 0,05$).

Hiperplasia prostática, prostatites focal e difusa constituíram as alterações cito - histológicas mais freqüentes dentre os animais do grupo não orquiectomizados. Hipoplasia, hiperemia, leiomioma e metaplasia, também encontraram-se dentro deste mesmo grupo, no entanto, devido sua menor freqüência , não foi possível tratamento estatístico (Figura 12).

Já no grupo de animais orquiectomizados, hipoplasia do tecido prostático, prostatites focal e difusa constituíram as alterações mais observadas, e metaplasia, cisto e adenoma as menos freqüentes, onde também devido ao número reduzido das amostras, neste grupo, não foram correlacionados estatisticamente (Figura 13).

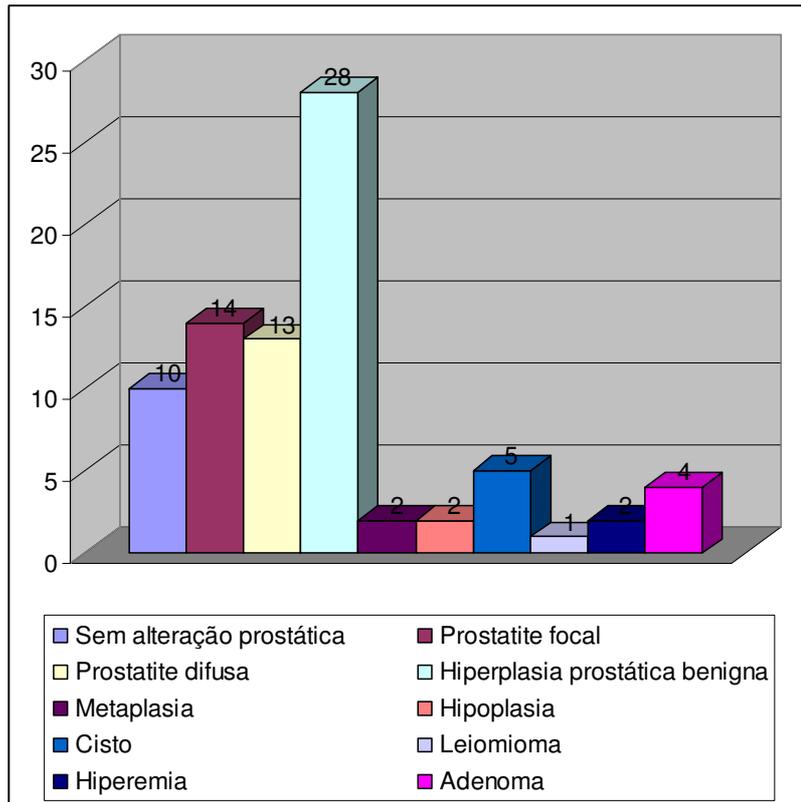


Figura 12. Histograma representativo de ocorrências de alterações prostáticas em cães não orquiectomizados.

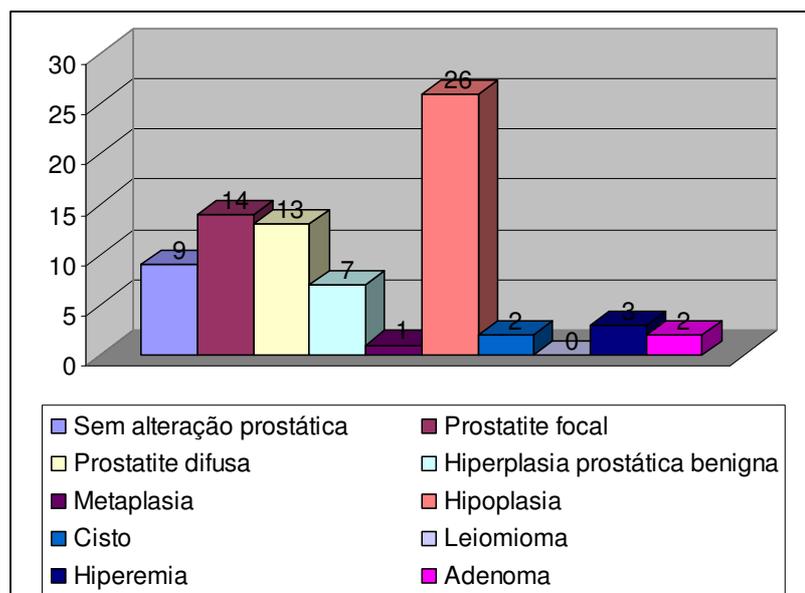


Figura 13. Histograma ilustrativo de ocorrências de alterações prostáticas, em cães orquiectomizados.

Em 94% das glândulas próstatas com infiltrado inflamatório, considerando ambos os grupos, este era exclusivamente mononuclear, estando associado a leucócitos polimorfonucleares nos 6% restantes. Apesar do pequeno número de próstatas acometidas por inflamação supurativa, estas, quando presentes, mostraram aspecto macroscópico sugestivo de tal afecção, com exsudato de coloração amarelada e cavitações que corresponderam microscopicamente à áreas de edema e infiltração polimorfonuclear intensas (Figuras 5 A, B e C).

Observou-se que animais orquiectomizados apresentaram a hipoplasia do tecido prostático como alteração histopatológica mais freqüente, tanto aqueles com idade de 1 a 7 anos (34%) como nos de idade superior a 7 anos (35%), este último grupo a prostatite focal tem prevalência considerável (27%) (Figuras 14 e 15).

No grupo de animais não orquiectomizado a hiperplasia prostática benigna foi a alteração histopatológica do tecido prostático mais freqüente, tanto nos de idade média de 1 a 7 anos (27%), como nos de idade superior a 7 anos, no entanto, este último com observação mais significativa (42%) (Figuras 16 e 17).

Animais com idade média de 1 a 7 anos, independente do grupo que estes se encontravam, apresentavam a glândula próstata sem nenhuma alteração histopatológica do tecido prostático em proporções muito próximas, ou seja, 18% dos animais orquiectomizados e 19% dos não orquiectomizados. Não foi encontrado nenhum tecido prostático sem alteração histopatológica para animais com idade superior a 7 anos no grupo orquiectomizado e apenas 5% das glândulas eram normais no grupo não orquiectomizado (Figuras 15 e 17).

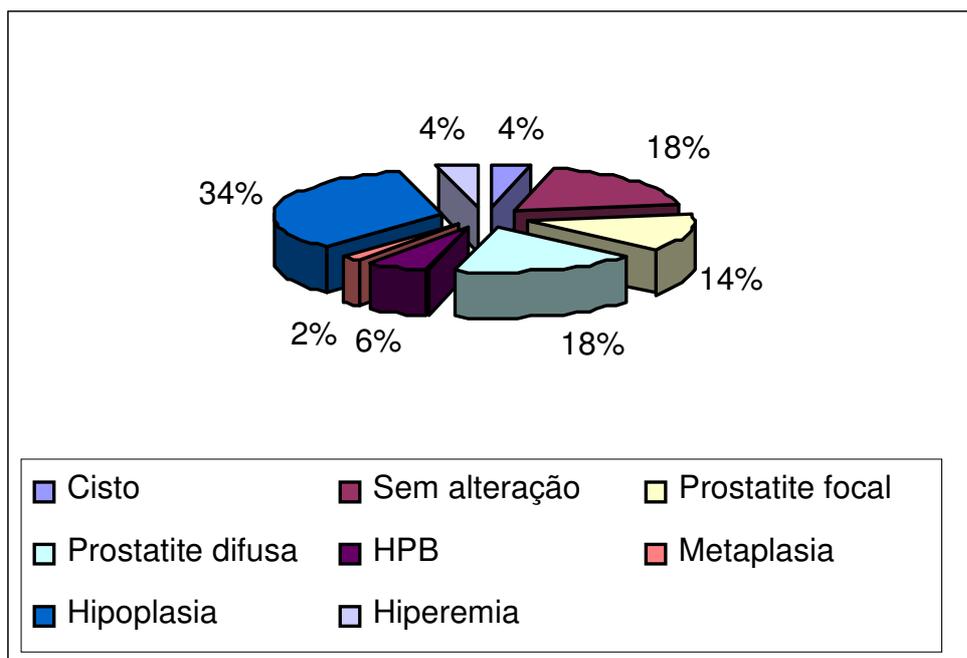


Figura 14. Diagrama representativo de ocorrências de alterações prostáticas, observadas em cães orquiectomizados de 1 a 7 anos de idade.

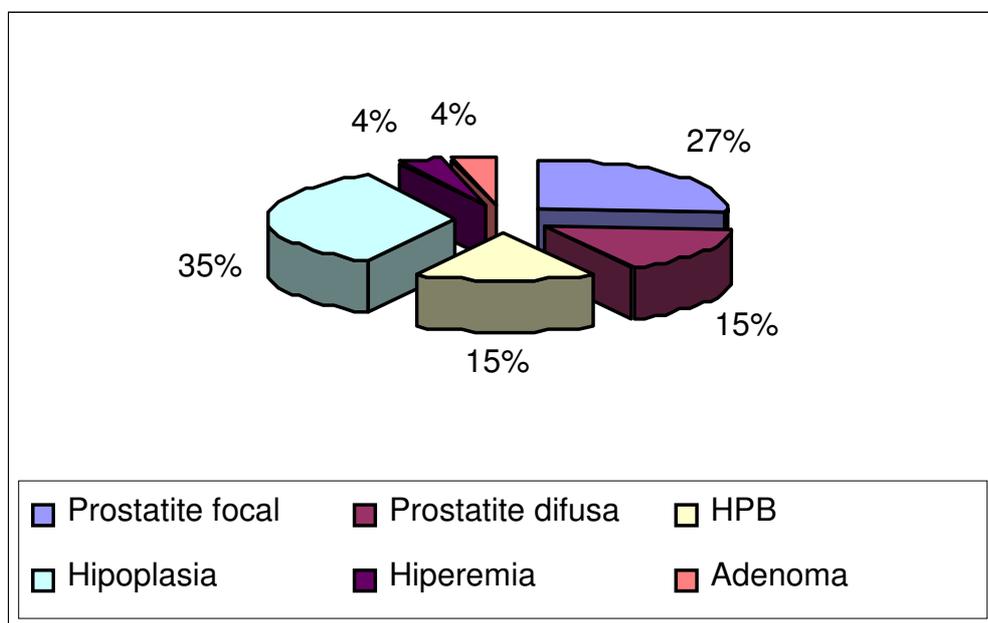


Figura 15. Diagrama representativo de ocorrências de alterações prostáticas, observadas em cães orquiectomizados acima de 7 anos de idade.

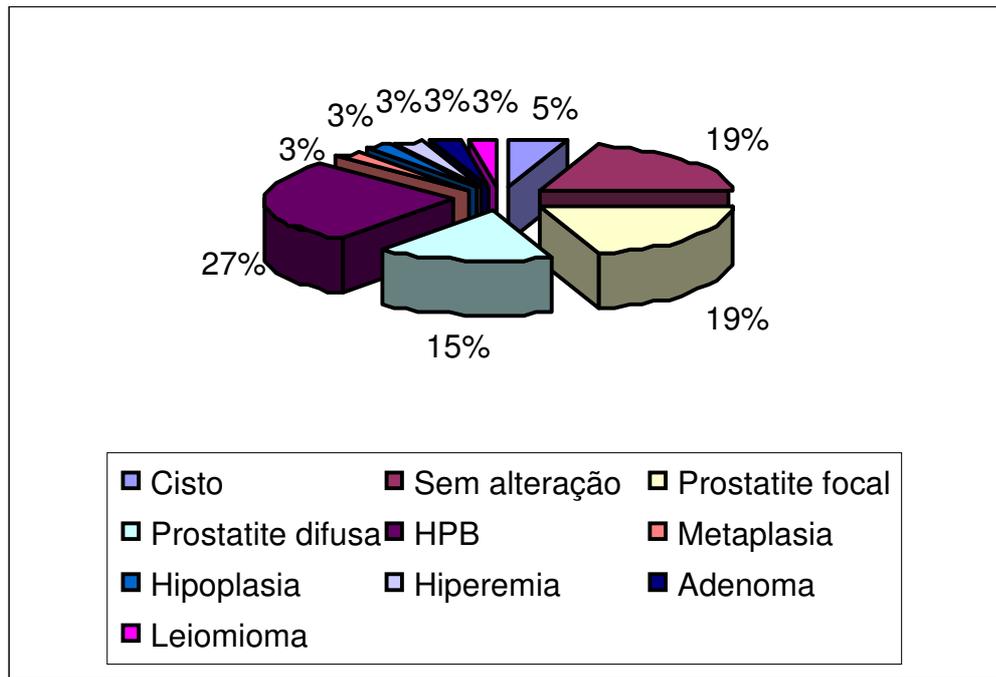


Figura 16. Diagrama representativo de ocorrências de alterações prostáticas, observadas em cães não orquiectomizados de 1 a 7 anos de idade.

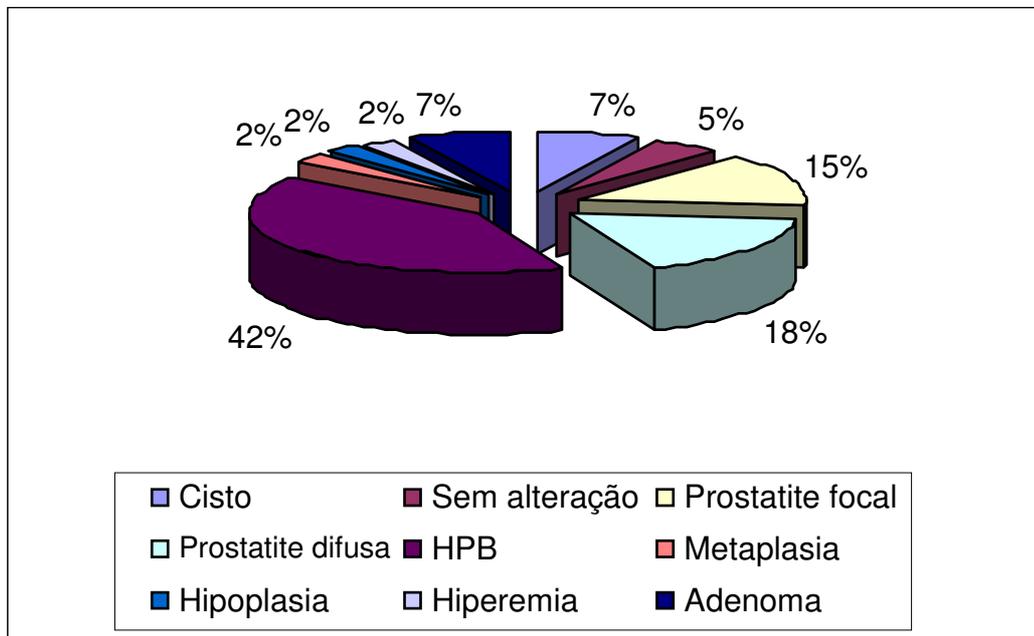


Figura 17. Diagrama representativo de ocorrências de alterações prostáticas, observadas em cães não orquiectomizados acima de 7 anos de idade.

Tabela 5. Médias do peso (g), volume (cm³), comprimento (cm), largura (cm) e altura (cm) prostáticas de cães orquiectomizados (n=2) e não orquiectomizados (n=4) em relação ao diagnóstico histopatológico de adenoma, Uberlândia-MG, 2007.

Variáveis	Grupos			
	Orquiectomizados		Não orquiectomizados	
	Média	D.P	Média	D.P
Peso	156,37 a	199,85	48,08 b	54,73
Volume	286,09 a	373,34	70,67 b	85,91
Comprimento	6,10 a	4,24	4,37 b	1,78
Largura	6,20 a	4,38	3,95 b	1,23
Altura	4,40 a	2,97	3,05 b	1,34

Médias seguidas pela mesma letra indicam que a correlação foi significativa existindo, assim, associação entre os grupos orquiectomizados e não orquiectomizados, segundo teste t de Student ($p < 0,05$). D.P – desvio padrão.

Tabela 6. Médias do peso (g), volume (cm³), comprimento (cm), largura (cm) e altura (cm) prostáticas de cães orquiectomizados (n=2) e não orquiectomizados (n=5) em relação ao diagnóstico histopatológico de cisto, Uberlândia-MG, 2007.

Variáveis	Grupos			
	Orquiectomizados		Não orquiectomizados	
	Média	D.P	Média	D.P
Peso	117,73 a	151,30	33,90 b	25,09
Volume	177,26 a	232,46	43,56 b	30,25
Comprimento	4,80 a	3,53	4,10 b	1,47
Largura	5,30 a	3,53	3,66 b	0,81
Altura	2,30 a	0,42	2,66 b	0,29

Médias seguidas pela mesma letra indicam que a correlação foi significativa existindo, assim, associação entre os grupos orquiectomizados e não orquiectomizados, segundo teste t de Student ($p < 0,05$). D.P – desvio padrão.

Tabela 7. Médias do peso (g), volume (cm³), comprimento (cm), largura (cm) e altura (cm) prostáticas de cães orquiectomizados (n=3) e não orquiectomizados (n=2) em relação ao diagnóstico histopatológico de hiperemia, Uberlândia-MG, 2007.

Variáveis	Grupos			
	Orquiectomizados		Não orquiectomizados	
	Média	D.P	Média	D.P
Peso	12,65 a	4,94	196,21 b	93,84
Volume	16,61 a	7,70	349,12 b	211,60
Comprimento	2,70 a	0,26	8,25 b	1,76
Largura	2,70 a	0,70	8,10 b	3,39
Altura	2,17 a	0,40	5,00 a	0

Médias seguidas pela mesma letra indicam que a correlação foi significativa existindo, assim, associação entre os grupos orquiectomizados e não orquiectomizados, segundo teste t de Student ($p < 0,05$). D.P – desvio padrão.

Tabela 8. Médias do peso (g), volume (cm³), comprimento (cm), largura (cm) e altura (cm) prostáticas de cães orquiectomizados (n=26) e não orquiectomizados (n=2) em relação ao diagnóstico histopatológico de hipoplasia, Uberlândia-MG, 2007.

Variáveis	Grupos			
	Orquiectomizados		Não orquiectomizados	
	Média	D.P	Média	D.P
Peso	13,47 a	24,65	43,83 b	27,37
Volume	18,04 a	34,91	68,46 b	50,36
Comprimento	2,30 a	1,23	4,80 a	1,55
Largura	2,28 a	1,25	4,30 a	0,84
Altura	1,78 a	0,88	3,00 b	0,84

Médias seguidas pela mesma letra indicam que a correlação foi significativa existindo, assim, associação entre os grupos orquiectomizados e não orquiectomizados, segundo teste t de Student ($p < 0,05$). D.P – desvio padrão.

Tabela 9. Médias do peso (g), volume (cm³), comprimento (cm), largura (cm) e altura (cm) prostáticas de cães orquiectomizados (n=7) e não orquiectomizados (n=28) em relação ao diagnóstico histopatológico de hiperplasia prostática benigna, Uberlândia-MG, 2007.

Variáveis	Grupos			
	Orquiectomizados		Não orquiectomizados	
	Média	D.P	Média	D.P
Peso	82,45 a	124,06	60,32 b	66,37
Volume	137,31 a	219,39	86,80 b	111,10
Comprimento	4,11 a	2,89	4,47 b	1,87
Largura	4,30 a	2,98	4,63 b	1,61
Altura	2,55 a	1,83	3,17 b	0,90

Médias seguidas pela mesma letra indicam que a correlação foi significativa existindo, assim, associação entre os grupos orquiectomizados e não orquiectomizados, segundo teste t de Student ($p < 0,05$). D.P – desvio padrão.

Tabela 10. Médias do peso (g), volume (cm³), comprimento (cm), largura (cm) e altura (cm) prostáticas de cães orquiectomizados (n=14) e não orquiectomizados (n=14) em relação ao diagnóstico histopatológico de prostatite focal, Uberlândia-MG, 2007.

Variáveis	Grupos			
	Orquiectomizados		Não orquiectomizados	
	Média	D.P	Média	D.P
Peso	25,84 a	58,62	40,59 b	34,93
Volume	38,45 a	89,54	53,35 b	48,80
Comprimento	2,79 a	1,65	3,97 a	1,32
Largura	2,72 a	1,80	4,02 a	1,11
Altura	1,80 a	0,67	2,92 a	0,87

Médias seguidas pela mesma letra indicam que a correlação foi significativa existindo, assim, associação entre os grupos orquiectomizados e não orquiectomizados, segundo teste t de Student ($p < 0,05$). D.P – desvio padrão.

Tabela 11. Médias do peso (g), volume (cm³), comprimento (cm), largura (cm) e altura (cm) prostáticas de cães orquiectomizados (n=13) e não orquiectomizados (n=13) em relação ao diagnóstico histopatológico de prostatite multifocal, Uberlândia-MG, 2007.

Variáveis	Grupos			
	Orquiectomizados		Não orquiectomizados	
	Média	D.P	Média	D.P
Peso	32,47 a	79,95	73,43 b	92,18
Volume	54,95 a	149,03	113,63 b	154,88
Comprimento	2,70 a	1,98	4,65 a	2,39
Largura	3,09 a	2,04	4,92 a	2,13
Altura	2,38 a	1,38	3,26 b	1,06

Médias seguidas pela mesma letra indicam que a correlação foi significativa existindo, assim, associação entre os grupos orquiectomizados e não orquiectomizados, segundo teste t de Student ($p < 0,05$). D.P – desvio padrão.

Tabela 12. Médias do peso (g), volume (cm³), comprimento (cm), largura (cm) e altura (cm) prostáticas de cães orquiectomizados (n=9) e não orquiectomizados (n=10) em relação ao diagnóstico histopatológico sem nenhuma alteração, Uberlândia-MG, 2007.

Variáveis	Grupos			
	Orquiectomizados		Não orquiectomizados	
	Média	D.P	Média	D.P
Peso	6,13 a	6,56	20,56 a	18,54
Volume	7,64 a	8,59	23,78 a	19,55
Comprimento	1,90 a	0,60	3,02 a	1,05
Largura	1,98 a	0,89	3,03 a	1,11
Altura	1,48 a	0,57	2,33 a	0,84

Médias seguidas pela mesma letra indicam que a correlação foi significativa existindo, assim, associação entre os grupos orquiectomizados e não orquiectomizados, segundo teste t de Student ($p < 0,05$). D.P – desvio padrão.

Na correlação de qual alteração histopatológica prostática é estatisticamente mais significativa em relação aos dois grupos de animais estudados, os dados foram submetidos ao teste da binomial para duas proporções, onde verificou-se que a orquiectomia dos animais, não interfere significativamente ($p > 0,05$) na maioria das alterações do tecido prostático, com exceção da hiperplasia prostática benigna mais freqüente em animais não orquiectomizados e a hipoplasia da glândula próstata no grupo orquiectomizado ($p < 0,05$), confirmando assim, que o tecido prostático sofre ação androgênica-dependente.

5. DISCUSSÃO

Embora não fosse objetivo do presente estudo, faz-se oportuna a discussão sobre o termo hiperplasia prostática benigna ou HPB, o qual caracteriza redundância absoluta, já que o conceito de hiperplasia inclui por princípios características de benignidade, o que está claro em qualquer literatura de patologia básica (MOURA 2004).

Contran; Kumar; Robbins (1999) também discorreram sobre a nomenclatura da hiperplasia prostática do homem e a denominaram de hiperplasia nodular, visto que nesta espécie ela é primariamente estromal, de localização periuretral e aspecto nodular. Quanto aos cães não há um padrão histológico ou macroscópico em que se possa fundamentar uma terminologia que caracterizasse tal lesão, no entanto, a designação hiperplasia prostática canina ou HPC parece mais apropriada e coerente.

Glândulas próstatas com hiperplasia epitelial apresentam peso significativamente maior em relação às normais, dentro dos dois grupos de cães estudados (orquiectomizados e não orquiectomizados). Apesar de não terem agrupados os animais de forma semelhante, Zirkin; Stranoberg (1984); Moura (2004); Arantes (2003) encontraram padrão semelhante, visto que grupos com cães portadores de hiperplasia prostática demonstraram média de peso maior que àqueles com o parênquima glandular com histologia inalterada. Outro paralelo que pode ser traçado é a respeito da idade dos cães em relação ao diagnóstico microscópico, já que a maior média de idade dos cães hiperplásicos foi de 7 anos em animais não orquiectomizados no presente estudo e 6,4 anos no citado.

Entre as 100 amostras de glândulas próstatas coletadas e observadas através de cortes histológicos corados pelo H.E, 50 provenientes de cães orquiectomizados e 50 não orquiectomizados, a hiperplasia prostática foi a lesão mais freqüente, correspondendo a 35(35,0%) casos, estando em concordância com os relatos de Read; Bryden (1995); Chew (1997); Moura (2004); Arantes (2003).

Reafirmando os dados aqui apresentados, sobre os aumentos de peso e volume graduais de próstatas caninas em cães não orquiectomizados em função da

idade e da presença de HPB, Lowseth et al. (1990) apresentaram médias muito próximas dos grupos da mesma faixa etária canina constatada no presente estudo.

Dentro do grupo de animais orquiectomizados, a próstata com tecido glandular hipoplásico teve média de peso e volume superior àquelas sem alterações microscópicas, no entanto as com prostatite (difusa ou focal), em ambos os grupos mostrou-se pouco acima das normais, sugerindo que o processo inflamatório também resulta em aumento de peso do órgão, seja pelo aumento dos constituintes celulares, ou pelas alterações circulatórias decorrentes de um processo inflamatório. A esse respeito Lowseth et al. (1990) fizeram referência a presença de infiltrado inflamatório primariamente intersticial e com tendência a aumentar em decorrência da idade, sendo tais circunstâncias também observadas nos animais que compõe esta investigação. Outro aspecto apresentado por tais pesquisadores refere-se à proporção dos componentes epitelial e estromal que diminuem e aumentam, respectivamente com o avançar da idade, justificando uma maior incidência de hiperplasia estromal em cães acima dos 7 anos de idade.

No presente estudo, constatou-se que alguns casos apresentaram associação com a hiperplasia cística, Ladds (1993); Peter; Steiner; Adams (1995); Maini et al. (1997); Moura (2004); Arantes (2003) citaram que a hiperplasia prostática nos cães pode ser glandular ou cística, bem como uma associação entre ambas.

Dentre as 28 glândulas próstatas caninas que apresentaram hiperplasia no grupo de animais não orquiectomizados, 18(64,0%) mostraram-se com infiltrado inflamatório mononuclear intersticial em quantidade variável. Já no grupo de animais orquiectomizados 7 glândulas classificadas como hiperplásicas, todas (100%) apresentaram o mesmo tipo de infiltrado inflamatório do grupo anterior. Apesar de não terem a preocupação em agrupar os animais de maneira semelhante, Barsanti (1995); Kennedy et al. (1998); Nascimento; Santos (2003); Moura (2004); Arantes (2003) observaram que um infiltrado inflamatório mononuclear intersticial pode estar presente tanto na hiperplasia glandular prostática como na hiperplasia cística.

Apesar de não terem sido observadas microscopicamente com relativa frequência, a metaplasia escamosa foi relatada em 2(7%) tecidos prostáticos hiperplásicos no grupo de cães não orquiectomizados (28 glândulas), e em apenas

1(14%) no grupo de animais orquiectomizados (7 glândulas). Essa condição é atribuída à elevação dos níveis de estrogênio em animais com idade média superior a 7 anos, como relatado na literatura por Krawiec; Heflin (1992); Ladds (1993); Read; Bryden (1995); Moura (2004); Arantes (2003).

Se considerarmos um total de 100 glândulas próstatas estudadas microscopicamente apenas 4(4%) apresentaram adenoma, como diagnóstico histopatológico do tecido prostático, sendo estas observadas no grupo de animais não orquiectomizados. Tal fato não foi relatado por nenhum dos autores consultados, no entanto consideram a neoplasia intraepitelial prostática, também chamada de displasia e considerada uma lesão precursora do adenocarcinoma prostático, bastante comum em grupo de animais não orquiectomizados e com idades entre 7 e 17 anos (55%). Waters; Bostwick (1997); Moura (2004); Arantes (2003) demonstraram que a neoplasia intraepitelial prostática está freqüentemente presente na glândula próstata de cães sem evidências clínicas de doenças do tecido prostático.

DiSantis (2003) conduziu uma pesquisa com próstatas caninas, com metodologia similar à que empregou-se na presente avaliação, e encontrou o menor peso e volume nas glândulas próstatas hipoplásicas, quando comparado ao tecido glandular normal. No trabalho supracitado, glândulas normais apresentaram maior peso e volume em relação às hipoplásicas, contrariamente ao observado neste estudo, onde próstatas com hipoplasia do tecido demonstraram média de peso e volume maiores que as normais no grupo de animais orquiectomizados. Tal diferença pode ser explicada pelas médias de idade, em que os animais foram orquiectomizados, visto que no primeiro foi de 1,8 anos e no segundo 7,5 anos, períodos de evolução tecidual distintos, sendo o último mais adiantado e por conseqüência com um parênquima glandular prostático mais pesado.

Quanto à mensuração de comprimento, largura e altura da glândula próstata, o tecido hipoplásico corresponde no grupo de animais orquiectomizados, a menor média de valores, seguido pelas alterações hiperemia e prostatite difusa. Já os animais portadores de hiperplasia prostática benigna representaram a maior média no grupo de animais orquiectomizados, caracterizando próstatas de maiores dimensões em relação a todos os demais tipos histológicos estudados. Tal fato

pode ser explicado pela idade, com que estes animais foram orquiectomizados, ou seja, o tempo que o tecido prostático foi exposto à ação hormonal, este mesmo fato explica uma maior dimensão das glândulas prostáticas hipoplásicas em relação às de tecido sem alteração histológica. Como descrito, as glândulas apresentaram médias heterogêneas a depender da classificação histomorfológica. Um perfil variado também foi notado por Atalan; Holt; Barr (1999); Moura (2004); Arantes (2003), onde próstatas hipoplásicas, normais, com prostatites, hiperplásicas e com neoplasias foram classificadas tendo como parâmetros menores para as maiores mensurações, respectivamente. As poucas divergências entre descrições podem ser justificadas pela forma de agrupamento dos animais, visto que os referidos autores não subdividiram os grupos comparativos.

No grupo de animais não orquiectomizados as dimensões do tecido prostático hiperplásico só não foi maior que nos com prostatite difusa, no entanto, devemos considerar, que por existirem alterações prostáticas concomitantes neste grupo (60%), muito provavelmente este mesmo tecido prostático com infiltrado inflamatório também seja hiperplásico, portanto, somam-se a estas dimensões, as alterações vasculares e as células provenientes do processo inflamatório.

De fato, o mais importante é que independente do grupo animal estudado, todas as glândulas hiperplásicas tem suas dimensões alteradas de modo geral e podem apresentar formas distintas (SOUZA; TONIOLLO, 1999; MOURA, 2004; ARANTES, 2003) que resultam em medidas variáveis entre os estudos realizados. Confirmando tal verossímil, DiSantis (2003) também obteve variação no que concerne às mensurações prostáticas de comprimento, largura e altura. Outro detalhe que deve ser ressaltado é que não há padrão histológico para as hiperplasias prostáticas na espécie canina, sendo observadas as mais inesperadas combinações, o que mais uma vez explica contornos e medidas distintas.

Ainda, autores afirmaram que a dimensão e o peso da próstata canina podem variar em função da idade, raça, peso corpóreo e afecções que a glândula possa apresentar (FELDMAN; NELSON, 1996; CHEW, 1997), sendo mais comum devido à presença de hiperplasia prostática benigna (POULET, 1985; OLSON et al., 1987; KRAWIECK, 1989; PURSWELL; PARKER; FORRESTER, 2000; JOHNSTON; ROOT-KUSTRITZ; OLSON, 2001; MOURA, 2004; ARANTES, 2003).

Dentre as glândulas avaliadas no grupo de animais não orquiectomizados, a maior parte apresentou alguma alteração histomorfológica (80%) e destas, a grande maioria constatou mais de uma afecção concomitantemente (60%). Já no grupo de animais orquiectomizados, o resultado não é diferente, pois 82% das glândulas examinadas apresentaram lesão do tecido prostático, e 70% destas com mais de uma alteração histológica, situação homóloga à encontrada na literatura veterinária (BARSANTI; FINCO, 1992; KRAWIEC; HEFLIN, 1992; MUZZI et al., 1999; DiSANTIS, 2003; MOURA, 2004; ARANTES, 2003). É importante ressaltar que tal simultaneidade dificulta o diagnóstico na prática do dia-a-dia e a utilização do cão como modelo experimental para as hiperplasias do tecido prostático na espécie humana, já que estas são primariamente de padrão estromal (BARTSCH et al., 1987; SIEGEL et al., 1990; SHAPIRO et al., 1992; ZLOTTA et al., 1997).

Esta última colocação constitui um paradoxo no que tange aos modelos experimentais para estudo das doenças prostáticas no homem, pois ao mesmo tempo em que os cães compreendem a única espécie não humana com alta frequência de doença prostática e evidências de similitudes na etiopatogenia da HPB e do câncer (AQUILINA et al., 1998; BOSTIWICK; RAMNANI; QUIAN, 2000; CORNELL et al., 2000; LEAV et al., 2001), apresentam baixa incidência e longo período de latência no que se refere às neoplasias, e diferenças morfofisiológicas que limitam comparações precisas (BRUENGGER et al., 1983). Mais cautelosos Bartsch; Rohr (1980); Wilson (1980) admitiram que o modelo é válido quando direcionado ao caráter endócrino da patogenia dos processos, que são similares, e consideraram que diferenças histológicas assumem papel secundário.

Em relação à frequência das alterações prostáticas caninas, representadas pela hiperplasia do tecido prostático em maior número dentro do grupo de animais não orquiectomizados (56%) independe da idade, visto que tal alteração está presente tanto em cães com idade média entre 1 e 7 anos (27%) como superior a 7 anos (42%). Esta maior frequência em animais mais velhos se deve muito provavelmente ao maior tempo de estimulação hormonal desta glândula. Já para o grupo de animais orquiectomizados, a maior incidência de alterações foi de hipoplasia do tecido prostático (52%), tal patologia também independe da idade de ocorrência, visto que é observada em 34% dos animais com média de idade entre 1

a 7 anos, e 35% naqueles acima de 7 anos. Grande parte dos autores também reportam tal incidência (POULET, 1985; LOWSETH et al., 1990; OLIVEIRA et al., 1996; BARSANTI 1999; JOHNSTON; ROOT-KUSTRITZ; OLSON, 2001; TESKE et al., 2002; DiSANTIS, 2003; MOURA, 2004; ARANTES, 2003), exceto Krawiec; Heflin (1992) que descreveram as prostatites, como as de maior ocorrência. No entanto, estes mesmos autores afirmaram ter subestimado os casos de HPB, pois não consideraram animais com aumento de volume prostático sem avaliação histopatológica.

Na presente investigação científica, não foi verificado nenhum tecido prostático sem alteração histopatológica para o grupo de animais orquiectomizados, na faixa etária com média superior a 7 anos, já no grupo não orquiectomizado, apenas 5% das glândulas próstatas são consideradas normais, nesta mesma faixa etária. As patologias de próstata são freqüentes em cães, sendo a maior incidência nos animais não orquiectomizados e com idade média de 8 anos, tal observação foi relatada por Krawiec (1994); Girard; Despôts (1995); Peter; Steiner; Adams (1995); Kustritz; Merkel (1998); Nascimento; Santos (2003); Moura (2004); Arantes (2003) onde aproximadamente 100% dos cães não orquiectomizados desenvolveram alterações histológicas na próstata com o avanço da idade.

Presença de infiltrado inflamatório mononuclear intersticial periacinar foi observado freqüentemente em meio às HPB. Tais circunstâncias também são descritas por Laufer; Amorim (2001); DiSantis (2003); Moura (2004); Arantes (2003) como sendo a lesão mais ocorrente simultaneamente às hiperplasias do tecido prostático, o que justifica o número de alterações maior que o número de próstatas examinadas nos dois grupos comparativos de animais. Johnston; Root-Kustritz; Olson (2001) abordaram que, além da hiperplasia prostática benigna, as grandes quantidades de microorganismos presentes na uretra periprostática, compreenderam alguns dos fatores predisponentes para a determinação dos quadros de prostatite canina.

A este respeito, é pertinente apontar os efeitos em cascata que podem ocorrer no tecido prostático a partir do desequilíbrio hormonal, o que leva a uma hipertrofia do órgão, tornando impossível a avaliação isolada dos diferentes processos que culminam com a insuficiência funcional da glândula. Na verdade, em

boa parte dos casos, uma afecção suscita outra e resulta em um quadro complexo, fato que também justifica o elevado número de casos concomitantes.

Não foi possível estabelecer um parâmetro comparativo entre os dois grupos de cães ora estudados, correlacionando às diferentes alterações histológicas do tecido prostático com o peso, o volume e as dimensões da glândula próstata, já que todos os autores notificados não utilizaram esta metodologia como norma de suas pesquisas.

6. CONCLUSÕES

Do estudo em questão, julgamos poder concluir que:

- O carcinoma prostático não foi observado em nenhuma glândula examinada;
- O desenvolvimento do tecido prostático é dependente da concentração hormonal androgênica;
- A orquiectomia não interfere diretamente na ocorrência da maioria das afecções do tecido prostático;
- A idade é um fator determinante no surgimento de patologias do tecido prostático;
- As prostatites possuem íntima relação com a H.P.B, independente do grupo de estudo;
- O hormônio androgênico age como fator de proteção para o tecido prostático em animais com idade acima de 7 anos.

7. REFERÊNCIAS

ALGABA, F. Neoplasia intra-epitelial prostática (Pin). **Urol. Contemp.**, v. 3, n. 3, p. 174-179, 1997.

AMORIM, R. L.; BANDARRA, E.P.; MOURA, V.M.B.D.; DiSANTIS, G.W. Patogenia da Hiperplasia Prostática Benigna Canina. **Revista CFMV**, v. 25, p.37-41, 2002.

AQUILINA, J.W.; MCKINNEY, L.; PACELLI, A.; RICHMAN, L.K.; WATERS, D.J.; THOMPSON, I.; BURGHARDT Jr., W.F.; BOSTWICK, D.G. High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia in Military Working Dogs With and Without Prostate Cancer. **The Prostate**, v. 36, p. 189-193, 1998.

ARANTES, L.V. **Avaliação histopatológica e imuno-histoquímica dos processos hiperplásicos e neoplásicos da próstata canina**. 101p. Dissertação (Mestrado)-Curso de pós-graduação em patologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2003.

ARMBRUSTER, D. A. Prostatic-specific antigen: biochemistry, analytical methods and clinical application. **Clin. Chem.**, v. 39, n. 2, p. 181-195, 1993.

ATALAN, G.; HOLT, P.E.; BARR, F.J. Ultrasonographic estimation of prostate size in normal dogs and relationship to bodyweight and age. **Journal of Small Animal Practice**, v. 40, p. 119-122, 1999.

ATALAN, G.; HOLT, P.E.; BARR, F.J.; BROWN, P.J. Ultrasonographic estimation of prostatic size in canine cadavers. **Research in Veterinary Science**, v. 67, p. 07-15, 1999.

BAMBERG-THALÉN, B.; LINDE-FORSBERG, C. The effects of medroxyprogesterone acetate and ethinylestradiol on hemogram, prostate, testes and semen quality in normal dogs. **J. Vet. Med. Assoc.**, v. 39, p. 264-270, 1992.

BANERJEE, P.P.; BANERJEE, S.; BROWN, TR. Increased androgen receptor expression correlates with development of age-dependent, lobe-specific spontaneous hyperplasia of brown Norway rat prostate. **Endocrinology**, v. 142, n. 9, p. 4066-4075, 2001.

BARSANTI, J.A. Diseases of the Prostate Gland. In: OSBORNE, C.A, FINCO, D.R. (Eds) **Canine and Feline Nephrology and Urology**. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995. 960 p.

BARSANTI, J.A. Prostatic infections: diagnosis and therapy. **Bayer Selected Proceedings**, p. 40-49, 1998.

BARSANTI, J.A. Prostatic hyperplasia: medical therapy. **Proc. Am. Clin. Vet. Int. Med.**, v.17, p. 536-538, 1999.

BARSANTI, J.A.; FINCO, D.R. Evaluation of techniques for diagnosis of canine prostatic diseases. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 185, n. 2, p. 198-200, 1984.

BARSANTI, J.A.; FINCO, D.R. Canine prostatic disease. In: MORROW, D.A. **Current therapy in theriogenology II**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1986.

BARSANTI, J.A.; FINCO, D.R. Moléstias prostáticas do cão. In: ETTINGER, S.J. (Eds). **Tratado de medicina interna veterinária**. 3.ed. São Paulo: Manole, v. 4, 1992, p. 1941-1963.

BARSANTI, J.A.; FINCO, D.R. Moléstias Prostáticas. In ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 4ed. Rio de Janeiro: Manole, 1997, p.2294-2325.

BARSANTI, J.A.; SHOTTS, E.B.; PRASSE, K.; CROWELL, W. Evaluation of diagnostic techniques for canine prostatic diseases. **J. Am.Vet. Med. Assoc.**, v. 117, p.160-163, 1980.

BARTSCH, G.; ROHR, H.P. Comparative light and microscopic study of the human, dog and rat prostate: An approach to an experimental model for human benign prostatic hyperplasia. **Uml. Int.**, v.35, p.91-104, 1980.

BARTSCH, G.; KEEN, F.; DAXENBICHLER, G.; MARTH, C.H.; MARGREITER, A.; BRÜNGGER, A.; SUTTER, T.; ROHR, H.P. Correlation of biochemical (receptors, endogenous, tissue hormones) and quantitative morphologic (stereologic) findings in normal and hyperplastic human prostates. **J. Urol.**, v.137, p. 559-564, 1987.

BELL, F.W.; KLAUSNER, J.S.; HAYOEN, D.W.; FEENEY, D.A.; JOHNSTON, S.D. Clinical and pathologic features of prostatic adenocarcinoma in sexually intact and castrated dogs: 31 cases (1970-1987). **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 199, n. 11, p.1623-1630, 1991.

BELL, F.W.; KLAUSNER, J.S.; HAYDEN, D.W.; LUND, E.M.; LIEBENSTEIN, B.B.; FEENEY, D.A.; JOHNSTON, S.D.; SHIVERS, J.L.; EWING, C.M.; ISAACS, W.B.

Evaluation of serum and seminal plasma markers in the diagnosis of canine prostatic disorders. **J. Vet. Intern. Med.**, v. 9, n. 3, p.149-153, 1995.

BENOIT, G.; JARDIN, A.; GILLOT, C. Reflections and suggestions on the nomenclature of the prostate. **Surg. Radiol. Anat.**, v. 15, p. 325-332, 1993.

BERRY, S.J.; COFFEY, D.S.; EWING, L.L. Effect of aging on prostate growth in beagles. **Am. J. Physiol.**, v. 19, p. 1039-1046, 1986.

BIERHOFF, E.; VOGEL, J.; BENZ, M.; GIEFER, T.; WERNERT, N.; PFEIFER, U. Stromal nodules in benign prostatic hyperplasia. **Eur. Urol.**, v. 29, p. 345-354, 1996.

BLACK, G.M.; LING, G.V.; NYLAND, T.G.; BAKER, T. Prevalence of Prostatic Cysts in Adult, Large-Breed Dogs. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.**, v. 34, p.177-180, 1998.

BOENISCH, T. **Immunochemical Staining Methods**. 3 ed. California: Dako Corporation, 2001. 68p.

BONKHOFF, H.; FIXEMER, T.; HUSICKER, I.; REMBERGER, K. Estrogen receptor expression in prostate cancer and premalignant prostatic lesions. **American Journal of Pathology**, v. 155, n. 2, p. 641-647, 1999.

BORBOROGLU, P.G.; SUR, R.L.; ROBERTS, J.L.; AMLING, C.L. Repeat Biopsy Strategy In Patients With Atypical Small Acinar Proliferation Or High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia On Initial Prostate Needle Biopsy. **J. Urol.**, v. 166, p. 866-870, 2001.

BOSTWICK, D.G. High grade prostatic intraepithelial neoplasia: the most likely precursor of prostate cancer. **Cancer Supplement**, v. 75, n. 7, p. 1823-1836, 1995.

BOSTWICK, D.G.; BRAWER, M.K. Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. **Cancer**, v. 59, p.788-794, 1987.

BOSTWICK, D.G.; RAMNANI, D.; QUIAN, J. Prostatic intraepithelial neoplasia: animal models 2000. **The Prostate**, v. 43, p. 286-294, 2000.

BRENDLER, C.B.; BERRY, S.J.; EWING, L.L.; McCULLOUGH, A.R.; COCHRAN, R.C.; STRANDBERG, J.D.; ZIRKING, B.R; COFFEY, D.S.; WHEATON, L.G.; HILER, M.L.; BORDY, M.J.; NISWENDER, G.D.; SCOTT, W.W. Spontaneous benign prostatic hyperplasia in the beagle: Age associated changes in serum hormone levels, and the morphology and secretory function of the canine prostate. **J. Clin. Invest.**, v. 71, p. 1114-1123, 1983.

BRUENGGER, G.; BARTSCH, G.; HOLLINGER, B.E.; HOLL Y, B.; ROHR, H.P. Smooth muscle cell of the canine prostate in spantaneous benign hyperplasia, steroid induced hyperplasia and estrogen or tamoxifen treated dogs. **J. Urol.**, v.130, p.1208-1210, 1983.

BURK, R.L.; ACKERMAN, N. The abdomen. In: **Small animal radiology and ultrasonography. A diagnostic atlas and texto**. 2ed. San Diego: W.B. Saunders, 1996, p. 401-410.

BURKHARD, M.J.; MEYER, D.J. Invasive cytology of internal organs. **Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.**, v. 26, p. 1203-1222, 1996.

CARTEE, R.E.; ROWLES, T. Transabidominal sonographic evaluation of the canine prostate. **Vet. Radiol.**, v. 24, p. 156-164, 1983.

CAVALCANTI, F.B.C.; ALVES, V.A.F. Tumores urológicos. In: ALVES, V.A.F.; BACCHI, C.E.; VASSALLO, J. **Manual de imunohistoquímica**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia, 1999, p. 47-54.

CHEVILLE, J.C.; REZNICEK, M.J.; BOSTWICK, D.G. The Focus of "Atypical Glands, Suspicious for Malignancy" in Prostatic Needle Biopsy Specimens Incidence,

Histologic Features, and Clinical Follow-Up of Cases Diagnosed in a Community Practice. **Am. J. Clin. Pathol.**, v. 108, p. 633-640, 1997.

CHEW, D.J. An overview of prostatic disease. **Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.**, v.19, n. 3, p.80-85, 1997.

COCHRAN, R.C.; EWING, L.L.; NISWENDER, G.D. Serum levels of follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, proladin, testosterone, 5 α dihydrotestosterone, 5 α androstane 3 α , 17 β diol, 5 α androstane 3 β , 17 β diol, and 17 β estradiol from male beagles with spontaneous or induced benign prostatic hyperplasia. **Investigative Urology**, v. 19, n. 3, p. 142-147, 1981.

COFFEY, D.S. Similarities of prostate and breast cancer: evolution, diet, and estrogens. **Urology**, v. 57, s.4a, p. 31-38, 2001.

CONTRAN, R.S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S.L. The male genital tract. In: **Robbins, Pathological basis of disease**. 6ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999, p.1011-1034.

CONTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Robbins - Patologia Estrutural e Funcional**. 6ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 1251p.

COONEY, J.C.; CARTEE, R.E.; GRAY, B.W.; RUMPH, P.F. Ultrasonography of the canine prostate with histological correlation. **Theriogenology**, v. 38, p. 877-895, 1992.

CORNELL, K.K.; BOSTWICK, D.G.; COOLEY, D.M.; HALL, G.; HARVEY, H.J.; HENDRICK, M.J.; PAULI, B.U.; RENDER, J.A.; STOICA, G.; SWEET, D.C.; WATERS, D.J. Clinical and pathologic aspects of spontaneous canine prostate carcinoma: a retrospective analysis of 76 cases. **The Prostate**, v. 45, p. 173-183, 2000.

CREPALDI FILHO, R.; WAISBERG, J.; PALMA, R.T. Atividade Proliferativa Do Carcinoma Colo-Retal: Relação Com O Estadiamento, Localização E Padrão De Crescimento. Estudo Imuno-Histoquímico Com Anticorpo Anti PCNA. **Rev. Bras. Coloproct.**, v. 21, p.234-238, 2001.

CRONE, J.K.; BURNETT, A.L.; CHAMNESS, S.L; STRANDBERG, J.D.; CHANG, T.S.K. Neuronal nitric oxide synthase in the canine prostate: aging, sex steroid, and pathology correlations. **Journal of andrology**, v. 19, n. 3, p. 358-364, 1998.

DAVIDSON, D.; BOSTWICK, D.G.; QIAN, J.; WOLLAN, P.C.; OESTERLING, J.E.; RUDDERS, R.A.; SIROKY, M.; STILMANT, M. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. **J. Urol.**, v. 54, p.1295-1299, 1995.

De KLERK, D.P.; COFFEY, D.S.; EWING, L.L.; MCDERMOTT, I.R.; REINER, W.G.; ROBINSON, C.H.; SCOTT, W.W.; STRANDBERG, J.D.; TALALAY, P.; WALSH, L.G.; WHEATON, L.G.; ZIRKIN, B.R Comparison of spontaneous and experimentally induced canine prostatic hyperplasia. **J. Clin. Invest.**, v.64, p. 842-849, 1979.

DeMARZO, A.M.; COFFEY, D.S.; NELSON, W.G. New concepts in tissue specificity for prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. **Urology**, v.53, s. 3a, p.29-40, 1999.

DeVRIES, C.R.; BENSCH, K. The prostatic epithelial cell in dysplasia: an ultrastructural perspective. **The Prostate**, v. 21, p. 209-221, 1992.

DiSANTIS, G.W. **Estudo morfológico, morfométrico e imunoistoquímico de próstatas caninas normais e hiperplásicas**. 128p. Dissertação (Mestrado)-Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2003.

DORFMAN, M.; BARSANTI, J. Diseases of the canine prostatic gland. **Comp. Cont. Ed.**, v.17, n. 6, p.791-811, 1995.

DURHAM, S.K.; DIETZE, A.E. Prostatic adenocarcinoma with and without metastasis to bone in dogs. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 188, p.1432-1436, 1986.

DYCE, K.M.; SACK, W.O.; WENSING, C.J.G. **Tratado de Anatomia Veterinária**. 2 ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 1997. 663p.

EPSTEIN, J.I. Non-neoplastic diseases of the prostate. In: BOSTWICK, D.E., EBLE, J.N. **Urologic Surgical Pathology**, St Louis: Mosby. 1997. p.307-316.

EPSTEIN, J.I. Pathology of Adenocarcinoma of the Prostate. In: WALSH, P.C.; RETIK, A.B.; VAUGHAN, E.D.; WEIN, A.J. (Eds.). **Campbell's Urology**, 7ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. v .3, p.2257-3432. c.81, p.2497- 2505.

EWING, L.L.; BERRY, S.J.; HIGGINBOTTOM, E.G. Dihydrotestosterone concentration of beagle prostatic tissue: effect of age and hyperplasia. **Endocrinology**, v.113, n. 6, p.2004-2009, 1983.

FEENEY D.A.; JOHNSTON, G.R.; KLAUSNER, J.S.; BELL, F.W. Canine prostatic ultrasonography - 1989. **Semin. Vet. Med. Surg. Small Anim.**, v. 4, n. 1, p.44-57, 1989.

FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. In: **Feldman, Canine and feline endocrinology and reproduction**. 2 ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996, p. 673-690.

GARNICK, M. B. Prostate cancer. **Scientific American**, v. 10, p. 01-12, 1997.

GIRARD, C.; DESPÔTS, J. Mineralized paraprostatic cyst in a dog. **Can. Vet. J.**, v. 36, p.573-574, 1995.

GOBELLO, C.; CASTEX, G.; CORRADA, Y. Serum and seminal markers in the diagnosis of disorders of the genital tract of the dog: a mini-review. **Theriogenology**, v. 57, p. 1285-1291, 2002.

GRAYHACK, J.T.; KOZLOWSKI, J.M.; LEE, C. The pathogenesis of benign prostatic hyperplasia: a proposed hypothesis and critical evaluation. **J. Urol.**, v.160, p. 2375-2380, 1998.

GRIFFITHS, K.; EATON, C.L.; HARPER, M.E.; PEELING, B.; DAVIES, P. Steroid hormones and the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. **Eur. Urol.**, v.20, s. 2, p.68-77, 1991.

HELPAK, B.; KOLLERMANN, J.; OEHLER, U. Limiting the Diagnosis of Atypical Small Glandular Proliferations in Needle Biopsies of the Prostate by the use of Immunohistochemistry. **J. Pathol.**, v. 193, p.350-353, 2001.

ISAACS, J.T. Common characteristics of human and canine benign prostatic hyperplasia. **Prog. Clin. Biol. Res.**, p. 145-217, 1984.

JANULIS, L.; LEE, C. Prostate gland. In: KNOBIL, E., NEILL, J.D. **Encyclopedia of reproduction**. San Diego: Academic Press, 1999, v. 4, p.77-85.

JOHNSTON, S.D.; KAMOLPATANA, K.; ROOT-KUSTRITZ, M.V.; JOHNSTON, G.R. Prostatic disorders in the dog. **Animal Reproduction Science**, v.60, n. 61, p.405-415, 2000.

JOHNSTON, S.D.; ROOT-KUSTRITZ, M.V.; OLSON, P.M.S. In: **Canine and Feline Theriogenology**. Philadelphia: WB Saunders, 2001, 592p.

JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N.W. Sistema genital. In: **Patologia Veterinária**. São Paulo: Manole, 2000, p.1169-244.

JUNIEWICZ, P.E.; HOEKSTRA, S.J.; LEMP, B.M.; BARBOLT, T.A.; DEVIN, J.A.; GAUTHIER, E.; FRENETTE, G.; BUBE, J.Y.; TREMBLAY, R.R. Effect of combination treatment with zanoterone (win 49596), a steroidal androgen receptor antagonist, and finasteride (mk-906), a steroidal 5 α reductase inhibitor, on the prostate and testes of beagle dogs. **Endocrinology**, v. 133, n. 2, p. 904-913, 1993.

JUNIEWICZ, P.E.; BERRY, S.J.; COFFEY, D.S.; STRANDBERG, J.D.; EWING, L.L. The requirement of the testis in establishing the sensitivity of the canine prostate to develop benign prostatic hyperplasia. **J. Urol.**, v.152, p.996-1001, 1994.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. 433p.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Biologia Celular e Molecular**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. 299p.

KAMOI, K.; TRONCOSO, P.; BABAIAN, R.J. Strategy For Repeat Biopsy In Patients With High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia. **J. Urol.**, v. 163, p. 819-823, 2000.

KARR, J.F.; KANTOR, J.A.; HAND, P.H.; EGGENSPERGER, D.L.; SCHOLM, J. The presence of prostatic-specific antigen related genes in primates and the expression of recombinant human prostate-specific antigen in a transfected murine cell line. **Cancer Res.**, v. 55, p. 2455-2462, 1995.

KAWAKAMI, E. Histological Observations Of The Reproductive Organs Of The Male Dog From Birth To Sexual Maturity. **J. Vet. Med. Sci.**, v. 53, p.241-248, 1991.

KAWAKAMI, E.; AMEMIYA, E.; KASHIWAGI, C.; HORI, T.; TSUTSUI, T. High plasma estradiol-17 β levels in dogs with benign prostatic hyperplasia and azoospermia. **J.Vet. Med. Sci.**, v. 63, n. 4, p. 407-412, 2001.

KAY, N.D.; LING, G.V.; NYLAND, T.G.; KENNEDY, P.C.; ZINKL, J.G. Cytological Diagnosis of canine prastatic disease using a urethral brush technique. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.**, v, 25, p. 517-526, 1989.

KENNEDY, P.C.; CULLEN, J.M.; EOWARDS, J.F.; GOLOSCHMIDT, M.H.; LARSEN, S.; MUNSON, L.; NIELSEN, S. **World Health Organization International Histological Classification of Tumors of Domestic Animais. Histological Classification of Tumors of the Genital System of Domestic Animais**, 2ed. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1998.78 p. v.4.

KHAN, M.A.; PARTIN, A.W.; RITTENHOUSE, H.G.; MIKOLAJCZYK, S.D.; SOKOLL, L.J.; CHAN, D.W.; VELTRI, R.W. Evaluation of prastate specific antigen for early detection of prostate cancer in men with a total prostate specific antigen range of 4.0 to 10.0 ng/ml. **J. Urol.**, v. 170, p. 723-726, 2003.

KLAUSNER, J.S.; BELL, F.W.; HAYDEN, D.W.; JOHNSTON, S.D.; LUND, E.M. Recent developments in the diagnosis and treatment of BPH and prostatic carcinoma. **Proc. Am. Coll. Vet. Int. Med.**, p.547-548, 1994.

KOVI, J.; MOSTOFI, F.K.; HESHMAT, M.Y.; ENTERLINE, J.P. Large Acinar Atypical Hyperplasia and Carcinoma of the Prostate. **Cancer**, v. 61, p. 555-561, 1988.

KOZLOWSKI, J.M. Prostate Cancer. In: KNOBIL, E., NEILL, J.D. **Encyclopedia of reproduction**. San Diego: Academic Press, 1999, v. 4, p. 67-76.

KRAWIEC, D.R. Urologyc disorders of the geriatric dog. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.**, v.19, n. 1, p.75-85, 1989.

KRAWIEC, D.R. Canine prostate disease. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 204, n. 10, p. 1561-1564, 1994.

KRAWIEC, D.R.; HEFLIN, D. Study of prostatic disease in dogs: 177 cases (1981-1986). **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.200, n. 8, p.1119-1122, 1992.

KURIMOTO, S.; MORIYAMA, N.; HAMADA, K.; KAWABE, K. Evaluation of histological structure and its effect on the distribution of α 1-adrenoceptors in human benign prostatic hyperplasia. **Br. J. Urol.**, v.81, p.388-393, 1998.

KUSTRITZ, M.V.R.; MERKEL, L. Theriogenology Question of the Month: Benign prostatic hypertrophy. **J. Am. Vet. Med. Assoc.** v. 213, p. 807-809, 1998.

LADDS, P.W. The male genital system. In: JUBB, K.V.F.; KENNEDY, P.C.; PALMER, N. (Eds). **Pathology of domestic animals**, 4 ed., San Diego: Academic Press, 1993, v. 3, p. 471-529.

LAROQUE, P.A.; PRAHALADA, S.; MOLON-NOBLOT, S.; COHEN, S.M.; SOPER, K.; DUPRAT, P.; PETER, C.P.; VAN ZWIETEN, M.J. Quantitative evaluation of glandular and stromal compartments in hyperplastic dog prostates: effect of 5 α reductase inhibitors. **The Prostate**, v.27, p.121-128, 1995.

LAUFER AMORIM, R. **Estudo clínico, laboratorial e anatomopatológico das próstatas de cães adultos**. 116p, Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, 2001.

LAUFER AMORIM, R.; BANDARRA, E.P.; DeMOURA, V.M.B.D.; DiSANTIS, G.W. Patogenia da hiperplasia prostática benigna canina. **Revista CFMV**, v. 8, n. 25, p.37-41, 2002.

LEAV, I.; SCHELLING, K.H.; ADAMS, J.Y.; MERK, F.B.; ALROY, J. Role of canine basal cells in prostatic post natal development, induction of hyperplasia, sex hormone stimulated growth; and the ductal origin of carcinoma. **The Prostate**, v. 47, p. 149-163, 2001.

LEE-PARRITZ D.E.; LAMB, C.R. Prostatic Adenocarcinoma With Osseous Metastases In A Dog. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 192, p.1569-1572, 1988.

LEE, C.; KOZLOWSKI, J.M.; GRAYHACK, J.T. Intrinsic and extrinsic factors controlling benign prostatic growth. **The Prostate**, v.31, p.131-138, 1997.

LEHR, J.E.; PILAT, M. J.; PIENTA, K. J. The Isolation and Characterization of Epithelial Cells from Canine Prostate. **Anticancer Res.**, v. 18, p.4483-4488, 1998.

LEITE, K.R.M.; SROUGI, M.; NESRALHAH, L.J.; CAMARA-LOPES, L.H. Analysis of P53 Expression And Proliferative Assessment Using PCNA In Localized Prostate Carcinoma. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 32, p. 283-288, 1999.

LEPOR, H.; TANG, R.; MERETYK, S.; HARTANTO, V.; SHAPIRO, E. Binding and functional properties of alpha-1 adrenoreceptors and area density of smooth muscle in the canine prostate. **J. Urol.**, v.148, p.1310-1313, 1992.

LLOYD, J.W.; THOMAS, J.A.; MAWHINNEY, M.G. Androgens and estrogens in the plasma and prostatic tissue of normal dogs and dogs with benign prostatic hypertrophy. **Invest. Urol.**, v.13, n. 3, p. 220-222, 1975.

LOWSETH, L.A.; GERLACH, R.F.; GILLETT, N.A.; MUGGENBURG, B.A. Age-related in the prostate and testes of the beagle dog. **Vet. Pathol.**, v.37, p.347-353, 1990.

MADEWELL, B. Cellular Proliferation in Tumors: A Review of Methods, Interpretation, and Clinical Applications. **J. Vet. Intern. Med.**, v. 15, p.334-340, 2001.

MAHAPOKAI, W.; XUE, Y.; Van GAROEREN, E.; Van SLUIJS, F.J.; MOL, J.A.; SCHALKEN, J.A. Cell kinetics and differentiation after hormonal induced prostatic hyperplasia in the dog. **The Prostate**, v. 44, n.1, p. 40-48, 2000.

MAHAPOKAI, W.; Van den INGH, T.S.G.A.M.; Van MIL, F.; Van GAROEREN, E.; SCHALKEN, J.A.; MOL, J.A.; Van SLUIJS, F.J. Immune response in hormonally-induced prostatic hyperplasia in the dog. **Vet. Immunol. Immunopath.**, v. 78, p. 297-303, 2001.

MAINI, A.; ARCHER, C.; WANG, C.Y.; HASS, G.P. Comparative Pathology Of Benign Prostatic Hyperplasia And Prostate Cancer. **In Vivo**, v. 11, p.293-299, 1997.

MARIOTTI, A.; DONOVAN, M.P.; MAWHINNEY, M. Collagen and cellular proliferation in spontaneous canine benign prostatic hyperplasia. **J. Urol.**, v.127, p.795-797, 1982.

McCONNELL, J.D. Epidemiology, Etiology, Pathophysiology, and Diagnosis of Benign Prostatic Hyperplasia. In: WALSH, P.C.; RETIK, A.B.; VAUGHAN, ED.; WEIN, A.J. (Eds.). **Campbell's Urology**, 7ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. v.2. c.46, p.1429-1452.

McENTEE, M.; ISAACS, W.; SMITH, C. Adenocarcinoma of the canine prostate: immunohistochemical examination for secretory antigens. **The Prostate**, v. 11, p. 163-170, 1987.

McNEAL, J.E.; BOSTWICK, D.G. Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. **Hum. Pathol.**, v. 17, p. 64-71, 1986.

MEIKLE, A.W.; COLLIER, E.S.; STRINGHAM, J.D.; FANG, S.M. Elevated intranuclear dihydrotestosterone in prostatic hyperplasia of aging dogs. **Journal of Steroidal Biochemistry**, v. 14, n. 4, p. 331-335, 1981.

MONTIRONI, R.; FILHO, A.L.; SANTINELLI, A.; MAZZUCHELLI, R.; POMANTE, R.; COLANZI, P.; SCARPELLI, M. Nuclear Changes In The Normal-Looking Columnar Epithelium Adjacent To And Distant From Prostatic Intraepithelial Neoplasia And Prostate Cancer. **Virchows Arch**, v. 437, p. 625-634, 2000.

MOURA, V.M.B.D. **Estudo laboratorial, anatomopatológico e imunoistoquímico da próstata de cães adultos**. 116p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, 2004.

MULTHAUPT, H. A. B.; FESSLER J. N.; WARHOL, M.J. Loss of High-Molecular-Weight Cytokeratin Antigenicity in Prostate Tissue Obtained by Transurethral Resections. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, v. 124, p. 1764-1767, 2000.

MURAKOSHI, M.; IKADA, R.; TAGAWA, M.; NAKAYAMA, T. Effect of antiandrogen, chlormadinone acetate (CMA), in canine spontaneous benign prostatic hyperplasia. **Tokai J. Exp. Clin. Med.**, v. 25, n. 1, p. 11-14, 2000.

MUZZI, L.A.L.; ARAÚJO, R.B.; MUZZI, R.A.L.; GUEDES, R.M.C.; REZENDE, C.M.F. Ultra-sonografia e citologia das afecções prostáticas em cães. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.51, n. 1, p.09-16, 1999.

NASCIMENTO, E.F.; SANTOS, R.L. **Patologia da Reprodução dos Animais Domésticos**, 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 137p.

NICKEL, J.C. Etiologia das prostatites: a grande desconhecida. **Urol. Contemp.**, v.3, n.1, p.22-28, 1997.

NIELSEN, S.W.; KENNEDY, P.C. Tumors of the Genital Systems. In: MOULTON, J.E. (Ed.). **Tumors in Domestic Animals**, 3 ed. California: University of California Press, 1990. c.11, p.479-517.

NIU, Y.; MA, T.X.; ZHANG, J.; XU, Y.; HAN, R.F.; SUN, G. Androgen and prostatic stroma. **Asian J. Androl.**, v. 1, p. 19-26, 2003.

OLIVEIRA, E.G.; BANDARRA, E.P.; SEQUEIRA, J.L.; LAUFER, R.; CASTRO, A.P. Afecções da próstata em cães na região de Botucatu, Estado de São Paulo. In: IX

CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UNESP, 7, 1996, Jaboticabal. **Anais**, 1996, p. 327.

OLSON, P.N. Disorders of the canine prostate gland: pathogenesis, diagnosis, and medical therapy. **Comp. Contin. Ed. Pract. Vet.**, v. 9, p.613-624, 1987.

OLSON, P.N.; WRIGLEY, R.H.; THRALL, M.A.; HUSTED, P.W. Disorders of the canine prostate gland: pathogenesis, diagnosis and medical therapy. **Comp. Cont. Ed.**, v.9, n. 6, p.613-623, 1987.

O'SHAUGHNESSY, J.A.; KELLOFF, G.J.; GORDON, G.B.; DANNENBERG, A.J. Treatment and prevention of intraepithelial neoplasia: important target for accelerated new agent development. **Clinical Cancer Research**, v. 8, p. 314-346, 2002.

PARK, S.; SHINOHARA, K.; GROSSFELD, G.D.; CARROLL, P.R. Prostate Cancer Detection In Men With Prior High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia Or Atypical Prostate Biopsy. **J. Urol.**, v. 165, p.1409-1414, 2001.

PETER, A.T.; STEINER, J.M.; ADAMS, L.G. Diagnosis and Medical Management of Prostate Disease in the Dog. **Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim.)**, v. 10, p.3542, 1995.

POULET, F. Evolution de la prostate canine en fonction de l'âge. **Ann. Med. Vet.**, v.129, p.567-584, 1985.

PURSWELL, B.J.; PARKER, N.A.; FORRESTER, S.D. Prostatic diseases in dogs: a review. **Vet. Med.**, p. 315-321, 2000.

READ, R.A.; BRYDEN, S. Urethral Bleeding as a Presenting Sign of Benign Prostatic Hyperplasia in the Dog: A Retrospective Study (1979-1993). **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.**, v. 31, p.261-267, 1995.

REYES, A.O.; HUMPHREY, P.A. Diagnostic Effect of Complete Histologic Sampling of Prostate Needle Biopsy Specimens. **Am. J. Clin. Pathol.**, v. 109, p. 416-422, 1998.

RODRIGUES, B.A.; BOHRER, J.L.; RODRIGUEZ, J.L. Abscesso prostático canino. **A Hora Vet.**, v. 18, n. 103, p. 69-73, 1998.

ROGERS, K.S.; WANTSCHEK, L.; LEES, G.E. Diagnostic evaluation of the canine prostate. **Compend. Contin. Educ. Small Anim. Pract.**, v.8, n. 11, p.799-811, 1986.

RUBIN, S.I. Localizing bacterial infection to the prostate gland. **Vet. Med.**, p. 366-378, 1990.

RUEL, Y.; BARTHEZ, P.Y.; MAILLES, A.; BEGON, D. Ultrasonographic evaluation of the prostate in healthy intact dogs. **Vet. Radiol.Ultrassound.**, v.39, n.3, p.212-216, 1998.

SAKR, W.A.; HAAS, G.P.; CASSIN, B.F.; PONTES, J.E.; CRISSMAN, J.D. The Frequency Of Carcinoma And Intraepithelial Neoplasia Of The Prostate In Young Male Patients. **J. Urol.**, v. 150, p. 379-385, 1993.

SCHATZL, G.; MADERSBACHER, S.; THURRIDL, T.; WALDMÜLLER, J.; KRAMER, G.; HAITEL, A.; MARBERGER, M. High grade cancer is associated with low serum testosterone levels. **The Prostate**, v. 47, p. 52-58, 2001.

SERAKIDES, R.; GUEDES, R.M.C.; SOUZA, J.C.A.; SANTOS, R.L.; OLIVEIRA, P.P. Carcinoma De Próstata Com Metástase Óssea Em Cão. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 49, p. 385-388, 1997.

SHAPIRO, E.; BECICH, M.J.; HARTANTO, V.; LEPOR, H. The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostate hyperplasia. **J. Urol.**, v.147, p.1293-1297, 1992.

SHAPIRO, E.; HARTANTO, V.; PERLMAN, E.J.; TANG, R.; WANG, R.; LEPOR, H. Morphometric analysis of the pediatric and nonhyperplastic prostate glands: evidence the BPH is not a unique stromal process. **The Prostate**, v.33, p.177-182, 1997.

SIEGEL, Y.I.; ZAIDEL, L.; HAMMEL, I.; KORCZAK, D.; LINDNER, A. Morphometric evaluation of benign prostatic hyperplasia. **Eur. Urol.**, v.18, p.71-73, 1990.

SKJORTEN, F.J.; BERNER, A.; HARVEI, S.; ROBSAHM, T. E.; TRETTLI, S. Prostatic Intraepithelial Neoplasia in Surgical Resections - Relationship to Coexistent Adenocarcinoma and Atypical Adenomatous Hyperplasia of the Prostate. **Cancer**, v.79, p.1172-1179, 1997.

SOUZA, F.F. **Estudo da próstata canina pelo exame ultrasonográfico, palpação retal, dosagens séricas de testosterona, 17 β -estradiol, fosfatase ácida prostática e antígeno específico prostático**. 167p. Dissertação (mestrado). Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Jaboticabal, 1998.

SOUZA, F.F.; TONIOLLO, G.H. Avaliação da glândula prostática canina. **Rev. Bras. Reprod. Anim.**, v. 23, n. 3, p. 243-245, 1999.

SOUZA, F.F.; TONIOLLO, G.H. Marcadores de tecido prostático no cão. **Revista CRMV-SP**, v. 4, n. 3, p.63-70, 2001.

STABENFELDT, G.H.; EDQVIST, L.E. Processos Reprodutivos do Macho. In: SWENSON, M.J.; REECE, W.O. (Eds). **Dukes - Fisiologia dos Animais Domésticos**, 11ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. 856p. c.35. p.603 - 614.

STEERS, W.D. 5 α reductase activity in the prostate. **Urology**, v. 58, n. 6, s. 1, p. 17-24, 2001.

SWINNEY, G.R. Prostatic neoplasia in five dogs. **Aust. Vet. J.**, v.76, n.10, p. 669-674, 1998.

TESKE, E.; NAAN, E.C.; Van DIJK, E.M.; Van GARDEREN, E.; SCHALKEN, J.A. Canine prostate carcinoma: epidemiological evidence of an increased risk in castrated dogs. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 197, p. 251-255, 2002.

VANNUCCHI, C.I.; VENTURA, P.C.N.; SATZINGER, S.; SANTOS, S.E.C. Afecções Prostáticas Em Cães: Sinais Clínicos, Diagnóstico E Tratamento. **Clínica Veterinária**, v. 11, p.37-42, 1997 b.

VERHAGEN, P.C.M.S.; TILANUS, M.G.J.; WEGER, R.A.; Van MOORSELAAR, R.J.A.; Van den TWEEL, J.G.; BOON, T.A. Prognostic factors in localized prostate cancer with emphasis on the application of molecular techniques. **Eur. Urol.**, v. 41, p. 363-371, 2002.

WALSH, P .C. This month in investigative urology: The role of estrogen/androgen synergism in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. **J. Urol.**, v.139, p.826, 1988.

WALSH, P.C.; WILSON, J.D. The induction of prostatic hypertrophy in the dog with androstanediol. **J. Clin. Invest.**, v. 57, p. 1093-1097, 1976.

WATERS, D.J. High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia in Dogs. **Eur. Urol.**, v.35, p.456-458, 1999.

WATERS, D.J.; BOSTWICK, D.G. The canine is a spontaneous model of intraepithelial neoplasia and prostate cancer progression. **Antic. Res.**, v.17, p.1467-1470, 1997.

WATERS, D.J.; PATRONEK, G.J.; BOSTWICK, D.G.; GLICKMAN, L.T. Comparing the age at prostate cancer diagnosis in humans and dogs. **Cancer Inst.**, v.88, n.22, p. 1686-1687, 1996.

WATERS, D.J.; HAYOEN, D.W.; BELL, F.W.; KLAUSNER, J.S.; QIAN, J.; BOSTWICK, D.G. Prostatic Intraepithelial neoplasia in dogs with spontaneous prostate cancer. **The Prostate**, v. 30, p. 92-97, 1997.

WATERS, D.J.; SAKR, W.A.; HAYOEN, D.W.; LANG, C.M.; MCKINNEY, L.; MURPHY, G.P.; RADINSKY, R.; RAMONER, R.; RICHARDSON, R.C.; TINDALL, D.J. Workgroup 4: Spontaneous prostate carcinoma in dogs and nonhuman primates. **The Prostate**, v.36, p.64-67, 1998.

WEAVER, A.D. Fifteen cases of prostatic carcinoma in the dog. **Vet. Rec.** v.109, p.7175, 1981.

WEIJERS, R.E.; ZAMBON, J.; KESSELS, A.F.H.; BRUINE, A.P. On the prediction of the histological composition of benign prostatic hyperplasia based on clinical and MRI parameters. **The Prostate**, v.30, p. 92-97, 1997.

WEINBERG, R. A. Molecular mechanisms of carcinogenesis. **Scientific American**, v.4, p. 01-12, 1996.

WHITE, R.A.S.; WILLIAMS, J.M. Intracapsular Prostatic Omentalization: A New Technique for Management of Prostatic Abscesses in Dogs. **Vet. Surg.**, v. 24, p.390-395, 1995.

WILSON, J.D. The pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. **Am. J. Med.**, v. 68, p. 745-756, 1980.

WINTER, M.L.; LIEHR, J.G. Possible mechanism of induction of benign prostatic hyperplasia by estradiol and dihydrotestosterone in dogs. **Toxicol. Applied. Pharmacol.**, v.136, p.211-219, 1996.

ZIADA, A.; ROSENBLUM, M.; GRAWFORD, E.D. Benign prostatic hyperplasia: an overview. **Urology**, v. 53, p. 01-06, 1999.

ZIRKIN, B.R.; STRANDBERG, J.D. Quantitative changes in the morphology of the aging canine prostate. **Anatomical Record**, v.208, p.207-214, 1984.

ZLOTTA, A.R.; RAVIV, G.; PENY, M.; NOEL, J.; HAOT, J.; SCHULMAN, C.C. Possible mechanisms of action of transurethral needle ablation of the prostate on benign prostatic hyperplasia symptoms: a neurohistochemical study. **J. Urol**, v. 157, p.894-899, 1997.