

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



DETERMINAÇÃO DO VOLUME PROSTÁTICO EM CÃES ORQUIECTOMIZADOS E FATORES  
QUE O INFLUENCIAM

BERNARDO BALATA BRANCO

ORIENTADORA:

Doutora Luísa Maria Freire Leal Mateus

TUTORA:

Dra. Paula Filipa Castelão Moreira dos Santos

2020

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



DETERMINAÇÃO DO VOLUME PROSTÁTICO EM CÃES ORQUIECTOMIZADOS E FATORES  
QUE O INFLUENCIAM

BERNARDO BALATA BRANCO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI:

PRESIDENTE:

Doutor Mário António Pereira Silva Soares de  
Pinho

ORIENTADORA:

Doutora Luísa Maria Freire Leal Mateus

VOGAIS:

Doutora Luísa Maria Freire Leal Mateus  
Doutora Maria Rita Martins Garcia da Fonseca  
Pequito

TUTORA:

Dra. Paula Filipa Castelão Moreira dos Santos

2020

# DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA TESE OU DISSERTAÇÃO

Nome: Bernardo Balata Branco

Título da Tese ou Dissertação:

Determinação do volume prostático em cães orquiectomizados e fatores que o influenciam

Designação do curso de Mestrado ou de Doutoramento:

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

- Clínica                       Produção Animal e Segurança Alimentar  
 Morfologia e Função         Sanidade Animal

Declaro sob compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

1.  Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
2.  Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de  6 meses,  12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial\*;

\* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Os resultados obtidos serão utilizados na redação de um artigo científico.

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três, retirando as que não interessam):

1. É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
2. É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TESE/TRABALHO (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
3. NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TESE/TRABALHO.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 11 de novembro de 2020

(indicar aqui a data da realização das provas públicas)

Assinatura: Bernardo

## **AGRADECIMENTOS**

À minha família, sobretudo Mãe, André e Avó, por todo o apoio que me deram nos últimos 6 anos, sem a vossa ajuda teria sido muito mais difícil. Também ao Caju, por ser a melhor cobaia que um estudante de medicina veterinária pode ter.

À minha orientadora, Professora Doutora Luísa Mateus, por toda a ajuda e tempo disponibilizado ao longo do último ano.

À minha tutora Doutora Paula Santos e a toda a equipa do HVR, por todos os conhecimentos transmitidos durante o estágio.

Aos médicos veterinários que me ajudaram na recolha dos dados, Doutora Ana Eiras, Doutora Paula Santos e Doutor Rui Lemos Ferreira.

Ao Professor Doutor Telmo Nunes, pela ajuda prestada com a análise estatística dos dados.

Aos meus amigos e colegas, o vosso apoio fez a diferença e ajudou a tornar os momentos mais chatos em boas memórias.

# DETERMINAÇÃO DO VOLUME PROSTÁTICO EM CÃES ORQUIECTOMIZADOS E FATORES QUE O INFLUENCIAM

## RESUMO

A avaliação do volume é um parâmetro importante na avaliação ecográfica da próstata, uma vez que as doenças que afetam esta glândula resultam geralmente em aumento do mesmo. Contudo, existem poucos estudos que abordem o volume da próstata em cães orquiectomizados.

Este estudo visa ampliar o conhecimento relativo ao volume prostático em cães gonadectomizados, ao avaliar alguns dos fatores que o influenciam, bem como influenciam a redução percentual do volume desta glândula após a orquiectomia.

Foram incluídos 62 cães submetidos a ecografia abdominal por razões não relacionadas com o trato genitourinário, tendo sido registadas as dimensões prostáticas para posterior cálculo do volume deste órgão. Recolheram-se também alguns dados relativos a estes animais (idade, idade à castração, tempo decorrido desde a orquiectomia, peso e motivo de castração) para que pudessem ser relacionados com o volume prostático.

Os resultados obtidos permitem afirmar que o volume prostático nos animais submetidos a orquiectomia é bastante inferior ao dos cães inteiros, que as variáveis peso e idade à castração apresentam uma correlação significativa com o volume prostático, que a redução percentual do volume da próstata após a orquiectomia é da ordem dos 82,84% e que também esta redução está dependente destas variáveis. Com base na população em estudo foi também possível determinar fórmulas para cálculo do volume prostático normal num cão orquiectomizado e do volume prostático máximo expectável num cão orquiectomizado saudável.

**Palavras-chave:** Próstata, Volume, Cão, Orquiectomia, Ecografia.

# **DETERMINATION OF THE PROSTATIC VOLUME IN ORCHIECTOMIZED DOGS AND FACTORS INFLUENCING IT**

## **ABSTRACT**

Prostatic volume is an important feature in the ultrasonographic evaluation of the prostate, as diseases affecting this gland result most frequently in prostatic enlargement. Nevertheless, there are very few studies regarding prostate volume in orchietomized dogs.

This study aims to expand the knowledge about prostatic volume in neutered dogs by studying some of the factors that influence that volume as well as the percentual reduction in the gland's volume after gonadectomy.

Sixty-two dogs submitted to abdominal ultrasound for reasons non related to the genitourinary tract were included. During the ultrasound, prostatic measurements were taken to then determine the volume of the organ. Some patient data (age, age at neutering, elapsed time since orchietomy, weight and gonadectomy motive) were registered so that, after statistical analysis, their relationship with prostatic volume could be studied.

The results show that prostatic volume in animals submitted to orchietomy is undoubtedly inferior to that of intact dogs, that the variables weight and age at neutering have a significant correlation with prostatic volume, that the percentual reduction in prostate size after gonadectomy is about 82.84% and that this reduction is also related to these two variables. Considering the study population it was possible to determine formulas to calculate the normal prostatic volume of an orchietomized dog and the maximum expected prostatic volume in a healthy gonadectomized dog.

**Keywords:** Prostate, Volume, Dog, Orchietomy, Ultrasound.

## ÍNDICE

DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA TESE OU DISSERTAÇÃO.....	ii
AGRADECIMENTOS .....	iii
RESUMO.....	iv
ABSTRACT .....	v
ÍNDICE .....	vi
LISTA DE FIGURAS .....	viii
LISTA DE TABELAS .....	ix
LISTA DE GRÁFICOS .....	x
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xi
1 DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIO CURRICULAR.....	1
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	4
2.1 Considerações gerais sobre a próstata na espécie canina.....	4
2.1.1 Anatomia.....	4
2.1.2 Histologia .....	4
2.1.3 Fisiologia.....	5
2.2 Castração .....	7
2.2.1 Indicações para castração no cão.....	7
2.2.2 Orquiectomia: alterações hormonais e prostáticas subsequentes.....	8
2.2.3 Alternativas não cirúrgicas e alterações hormonais e prostáticas subsequentes..	11
2.2.4 Consequências negativas da orquiectomia no cão .....	13
2.3 Doença prostática em cães orquiectomizados.....	15
2.3.1 Neoplasia prostática .....	15
2.3.2 Metaplasia escamosa prostática .....	19
2.4 Avaliação imagiológica da próstata .....	20
2.4.1 Radiografia.....	20
2.4.2 Ecografia.....	20
2.4.3 Tomografia Computorizada .....	21

2.4.4 Ressonância magnética .....	21
3 ESTUDO TRANSVERSAL: DETERMINAÇÃO DO VOLUME PROSTÁTICO EM CÃES ORQUIECTOMIZADOS E FATORES QUE O INFLUENCIAM .....	22
3.1 Introdução e objetivos .....	22
3.2 Materiais e métodos .....	22
3.2.1 População em estudo .....	22
3.2.2 Exame ecográfico .....	23
3.2.3 Historial clínico.....	24
3.2.4 Cálculo do volume prostático com base nas medições ecográficas .....	25
3.2.5 Cálculo do volume prostático esperado num cão inteiro .....	25
3.2.6 Cálculo da redução percentual do volume prostático.....	26
3.2.7 Análise estatística.....	26
3.3 Resultados.....	26
3.3.1 Caracterização da população em estudo.....	26
3.3.2 Volume prostático, volume estimado para um cão inteiro e redução percentual do volume prostático.....	28
3.3.3 Influência das diferentes variáveis em estudo no volume prostático .....	29
3.3.4 Influência das diferentes variáveis em estudo na redução percentual do volume prostático.....	30
3.3.5 Fórmulas para determinação do volume prostático e do volume prostático máximo em cães orquiectomizados .....	32
3.4 Discussão .....	32
3.5 Conclusão.....	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	37
ANEXOS.....	50

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: A – Ecógrafo Mindray ® Resona 7 usado no HVR (Original). B – Ecógrafo Esaote® MyLab Alpha usado no HEV (Original).....	23
Figura 2: A – Colocação da sonda na zona pré-púbica para obtenção de um corte longitudinal da próstata (Original). B – Imagem ecográfica em corte longitudinal da próstata. Obtenção do comprimento (C – DIST1 = 29,0 mm) e da altura em corte longitudinal (AL – DIST2 = 15,2 mm) (Cedida pelo Dr. Rui Lemos Ferreira do serviço de ecografia do HEV).....	24
Figura 3: A – Colocação da sonda na zona pré-púbica para obtenção de um corte transversal da próstata (Original). B – Imagem ecográfica da próstata em corte transversal. Obtenção da altura em corte transversal (AT – DIST1 = 15,0 mm) e da largura (L – DIST2 = 20,7 mm) (Cedida pelo Dr. Rui Lemos Ferreira do serviço de ecografia do HEV). .....	25

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Caracterização da população em estudo quanto à raça .....	27
Tabela 2: Resultados do coeficiente de correlação de Spearman entre o Volume prostático e a idade à castração, a idade, o peso e o tempo decorrido desde a orquiectomia. ....	29
Tabela 3: Resultados do coeficiente de correlação de Spearman entre a redução percentual do volume prostático após a castração e a idade à castração, a idade, o peso e o tempo decorrido desde a orquiectomia.....	31

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Caracterização da população em estudo quanto ao motivo de castração .....	28
Gráfico 2: Distribuição do volume prostático em cães orquiectomizados de acordo com o seu tamanho.....	28
Gráfico 3: Distribuição do volume prostático em cães orquiectomizados de acordo com o motivo de castração .....	30
Gráfico 4: Distribuição da redução percentual do volume prostático após a orquiectomia de acordo com o motivo de castração .....	31

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

® – Marca registada

A – Altura

ABP – Proteína de Ligação aos Androgénios (do inglês “Androgen Biding Protein”)

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

AL – Altura em corte longitudinal

ARN – Ácido Ribonucleico

AT – Altura em corte transversal

C – Comprimento

cm<sup>3</sup> – centímetro cúbico

CPSE – Esterase Específica da Próstata Canina (do inglês “Canine Prostate Specific Esterase”)

DHT – 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona

DoenTest – Doença testicular

E2 – 17 $\beta$ -Estradiol

Elet – Eletiva

FGF – Fator de Crescimento dos Fibroblastos (do inglês “Fibroblast Growth Factor”)

FSH – Hormona Folículo-Estimulante (do inglês “Follicle-Stimulating Hormone”)

GnRH – Hormona Libertadora de Gonadotrofinas (do inglês “Gonadotrophin-Releasing Hormone”)

HEV – Hospital Escolar Veterinário

HPB – Hiperplasia Prostática Benigna

HVR – Hospital Veterinário do Restelo

IIQ – Intervalo interquartil

Kg – Quilograma

L – Largura

LH – Hormona Luteinizante (do inglês “Luteinizing Hormone”)

MHz - Megahertz

mL – Mililitro

mm – Milímetro

MMP-13 – Metaloproteinase de Matriz 13 (do inglês “Matrix Metalloproteinase 13”)

nmol/L – Nanomole por litro

°C – Grau Celsius

TGF- $\beta$  – Fator de Transformação de Crescimento Beta (do inglês “Transforming Growth Factor Beta”)

V – Volume

VECI – Volume prostático expectável num cão inteiro

VEGF – Fator de Crescimento Vascular Endotelial (do inglês “Vascular Endothelial Growth Factor”)

µg/mL – Micrograma por mililitro

# 1 DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIO CURRICULAR

O último semestre do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa consiste na realização de um estágio curricular. O meu estágio curricular decorreu de 16 de setembro de 2019 a 16 de fevereiro de 2020 no Hospital Veterinário do Restelo (HVR), tendo a duração de 772,5 horas. Durante este período tive a oportunidade de acompanhar um médico veterinário diferente durante duas semanas, sendo que cada um deles se dedica a uma ou mais áreas.

O Hospital Veterinário do Restelo é um centro de referência e de primeira opinião, pelo que foi possível acompanhar casos tanto de cuidados primários como de animais referenciados de diversos outros centros de atendimento médico-veterinário.

Nos períodos de duas semanas foram acompanhadas médicos veterinários das seguintes áreas:

- Ortopedia/Neurologia (85 horas) – durante esta rotação foi possível seguir casos de ambas as áreas, nomeadamente animais politraumatizados (quer por acidentes rodoviários, quer por quedas), múltiplos casos de fraturas ósseas (nomeadamente da mandíbula, da bacia e dos membros), casos de rotura do ligamento cruzado cranial, casos de síndrome vestibular, vários estádios de hérnias discais, vários casos de displasia coxo-femoral, um caso de luxação da articulação temporomandibular e ainda um caso de luxação da articulação coxo-femoral. Na maioria das cirurgias tive a oportunidade de participar como ajudante de cirurgião.

- Oftalmologia (64 horas) – neste período tive a oportunidade de acompanhar o médico veterinário responsável pelo serviço de oftalmologia em consultas e na cirurgia. Acompanhei inúmeros casos de úlceras de córnea de etiologia diversa, vários casos de glaucoma, um caso de melanoma limbal (bem como a sua remoção cirúrgica), vários casos de cataratas em diversos estádios, três cirurgias de facoemulsificação do cristalino, uma enucleação, uma ecografia ocular e uma cirurgia de aplicação de membrana amniótica para tratamento de úlcera de córnea. Foi ainda possível acompanhar algumas consultas de reavaliação dos casos seguidos, o que se revelou enriquecedor.

- Exóticos (70,5 horas) – no decorrer destas duas semanas acompanhei uma das médicas do serviço de exóticos do Hospital Veterinário do Restelo. Observei e discuti casos clínicos das mais diversas espécies, nomeadamente aves, pequenos mamíferos e répteis. Acompanhei também pequenos procedimentos cirúrgicos a que estes animais foram submetidos, tais como orquiectomias, extração de dentes incisivos e corte de bicos.

- Imagiologia (72 horas) – nesta rotação optei por acompanhar a atividade clínica de uma das médicas responsáveis pelo serviço de ecografia. Tive a oportunidade de observar e

praticar várias ecografias abdominais, nomeadamente em casos de piómetra, gastroenterite, hiperadrenocorticismo, neoplasia testicular, hiperplasia prostática benigna, neoplasia esplénica, torção gástrica e esplénica, cistite, doença renal crónica, urolitíase, entre outros. Foram ainda observados inúmeros procedimentos de punção aspirativa por agulha fina. Acompanhei também algumas ecografias torácicas, nomeadamente em casos de derrame pleural e/ou pericárdico e de massas torácicas.

- Oncologia (76 horas) – no decurso desta rotação acompanhei diversos doentes oncológicos, tanto em situação de primeira consulta, como em reavaliações no decorrer do protocolo de quimioterapia. Foi possível discutir os casos com a médica veterinária responsável pelos mesmos e adquirir competências no que diz respeito ao manuseio de fármacos quimioterápicos e de animais com doenças oncológicas antes e depois da realização da sessão de quimioterapia. De entre os vários casos acompanhados destacam-se os de carcinoma da tiróide, carcinoma da uretra, linfoma multicêntrico, linfoma gastrointestinal, hemangiossarcoma esplénico, mastocitoma cutâneo, osteossarcoma e adenocarcinoma das glândulas dos sacos anais.

- Laboratório/Geral (75,5 horas) – durante esta rotação acompanhei o médico veterinário responsável pelo laboratório, sendo que metade do tempo foi despendido em laboratório e o restante em consultas de clínica geral. No laboratório adquiri competências no processamento de amostras (citologias, urina, sangue e outros fluidos corporais) e de interpretação dos resultados analíticos. Nas consultas de clínica geral acompanhei e discuti vários casos, tais como hipotiroidismo canino, hipertiroidismo felino, babesiose e gastroenterites. Assisti também a consultas de cuidados primários (vacinação e desparasitação).

- Internamento (67 horas) – no decorrer desta rotação acompanhei os animais que se encontravam internados. Adquiri competências na monitorização destes animais, preparação de medicações injetáveis e ainda na área do manuseio farmacológico da dor. Foi também possível participar na discussão clínica dos casos em que se define o futuro plano diagnóstico e terapêutico destes animais.

- Cirurgia/Tomografia Computadorizada/Ressonância Magnética (62,5 horas) – neste período acompanhei um dos cirurgiões do Hospital Veterinário do Restelo em diversos procedimentos, nomeadamente ovariohisterectomias, orquiectomias, cistotomias, esplenectomias, enterotomias, enterectomias, gastrotomias, excisão das glândulas dos sacos anais, reparação de hérnia inguinal, amputação de membro torácico, ovariohisterectomia por laparoscopia, entre outras. Em muitos destes casos pude ajudar na preparação do animal antes da cirurgia, participar como ajudante de cirurgião e ainda acompanhar o animal no recobro. Observei ainda a realização de técnicas de imagiologia avançada, tendo participado na sua interpretação em conjunto com o médico veterinário responsável.

- Geral/Interna (70 horas) – durante esta rotação acompanhei e discuti vários casos de cuidados primários e de medicina interna, nomeadamente doença renal crónica, estadio terminal de doença hepática, epilepsia, infeção do trato urinário, gastroenterite, entre outros.

- Cardiologia (45,5 horas) – no decorrer deste período observei várias ecocardiografias, bem como procedimentos, tais como toracocentese e pericardiocentese. Acompanhei ainda várias consultas de primeira vez e de reavaliação.

- Cirurgia/Neurocirurgia (84,5 horas) – durante esta rotação acompanhei vários procedimentos cirúrgicos, nomeadamente uma pericardiectomia, uma toracotomia, uma craniectomia para remoção de um meningioma, hemilaminectomia e *ventral slot*, entre outras, sendo que em muitas delas participei como ajudante de cirurgião.

Findo o período de estágio concluo que este foi bastante benéfico para a minha formação, uma vez que me permitiu adquirir competências práticas e teóricas nas mais diversas áreas da clínica de animais de companhia.

## **2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 Considerações gerais sobre a próstata na espécie canina**

#### **2.1.1 Anatomia**

A próstata é a única glândula acessória do trato genital do cão. Trata-se de um órgão localizado no retroperitoneu cuja superfície dorsal contacta com o reto, a superfície cranial contacta com a bexiga, a superfície ventral contacta com a sínfise púbica e com a parede abdominal e que rodeia totalmente a uretra. A sua localização depende do seu tamanho, o qual aumenta com o tamanho e a idade em cães inteiros (Ruel et al. 1998). Apresenta assim uma posição abdominal (mais cranial) nas fases da vida/estados de doença em que apresenta maior volume (à exceção do período compreendido entre o nascimento e os 2 meses de vida, em que se encontra mais cranial apesar do reduzido tamanho) e uma posição pélvica (mais caudal) quando o seu volume é menor. Assim, encontra-se na cavidade abdominal até aos dois meses de idade, altura em que o remanescente do úraco involui. Daí até à maturidade sexual apresenta uma posição pélvica. Com o advento da maturidade sexual aumenta de tamanho e ocupa parte da cavidade abdominal, sendo que aos 4 anos de idade se estima que cerca de metade da glândula esteja no abdómen e que aos 10 anos esteja completamente nesta cavidade (Evans and de Lahunta 2013). Contudo, trata-se de um órgão dependente de androgénios, pelo que variações hormonais podem alterar o seu volume, e, por conseguinte, a sua localização (como no caso da orquiectomia, em que a glândula diminui de volume e se desloca caudalmente) (White 2018). Em cães inteiros, o peso, a altura, o comprimento, a largura e o volume deste órgão relacionam-se diretamente com a idade até aos 11 anos, começando a ocorrer involução senil do órgão daí em diante (Johnston et al. 2001b). Sabe-se que em cães da raça “Scottish Terrier” a próstata é maior e mais pesada em comparação com o peso corporal do que noutras raças (O’Shea 1962). É uma glândula bilobada que possui uma cápsula espessa com fibras de tecido muscular liso que permitem a sua contração. Cada lobo da glândula separa-se em lóbulos por septos de tecido conjuntivo. Os ductos pelos quais é drenada a secreção prostática não coalescem, drenando individualmente na uretra prostática ao redor das aberturas dos ductos deferentes, formando o colículo seminal. É irrigada pela artéria prostática, drenada pelas veias prostáticas e uretrais e innervada pelo nervo pélvico (sistema nervoso autónomo parassimpático) e pelo nervo hipogástrico (sistema nervoso autónomo simpático) (Johnston et al. 2001b).

#### **2.1.2 Histologia**

A próstata corresponde a um conjunto de glândulas tubuloalveolares compostas revestidas por um epitélio pseudoestratificado colunar (com células colunares, células basais e células neuroendócrinas) rodeadas por um estroma fibromuscular (Angelsen et al. 1997;

Abrahamsohn 2013). Como se trata de uma glândula dependente de androgénios a sua constituição varia de acordo com a idade do animal, sendo que há menor quantidade de tecido glandular e maior quantidade de estroma em cães jovens do que nos de idade mais avançada e que estes segundos apresentam células epiteliais maiores e em maior número (Zirkin and Strandberg 1984). Em animais sujeitos a orquiectomia, em que se remove a fonte de testosterona, o estroma apresenta maior quantidade de material fibroso (Kumar and Majumder 1995).

### **2.1.3 Fisiologia**

Grande parte da atividade do sistema reprodutor masculino é controlada por hormonas provenientes do hipotálamo, da hipófise e dos testículos (Feldman and Nelson 2004). O hipotálamo produz e secreta de forma pulsátil a Hormona Libertadora de Gonadotrofinas (GnRH), a qual atua diretamente sobre a hipófise anterior e estimula a síntese e secreção da Hormona Luteinizante (LH) e da Hormona Folículo-Estimulante (FSH). Estas hormonas vão atuar em diferentes locais no testículo (Romano and Brinsko 2013).

A FSH atua nas células de Sertoli, onde estimula a produção da Proteína de Ligação aos Androgénios (ABP), inibina, ativina, estradiol (Romano and Brinsko 2013) e Fator de Crescimento Insulínico tipo 1 (IGF-1). O IGF-1 atua de forma parácrina nas células da linha germinativa, estimulando o seu crescimento e diferenciação (Pineda 2003). A LH tem como alvo as células de Leydig, estimulando a produção de testosterona a partir de colesterol num processo em que estão envolvidas várias enzimas. A testosterona difunde-se no sangue e na linfa, sendo que grande parte se liga à ABP, mantendo-se assim as elevadas concentrações de testosterona intratesticulares essenciais à espermatogénese (Romano and Brinsko 2013). A secreção de FSH é inibida principalmente pela inibina e as de GnRH e LH são inibidas sobretudo por testosterona e estradiol (Feldman and Nelson 2004).

A testosterona tem um tempo de semivida no plasma de aproximadamente 12 minutos e poucos efeitos diretos, sendo convertida de forma irreversível pela enzima  $5\alpha$ -redutase em  $5\alpha$ -dihidrotestosterona (DHT) ou por aromatização em  $17\beta$ -Estradiol (E2) (Sun et al. 2017b), os quais desempenham um papel na fisiologia e crescimento da próstata. A razão pela qual a testosterona apresenta menos efeitos na função reprodutiva masculina do que a DHT resume-se ao facto de que a segunda apresenta maior afinidade para o recetor de androgénios (ao qual se ligam tanto a testosterona como a DHT) e uma taxa de dissociação deste mais baixa do que a testosterona. Contudo, ambas as hormonas são capazes de induzir os mesmos efeitos quando ligadas a este recetor (Wilson 2011).

Tal como acontece noutros tecidos, na próstata, ocorre a conversão de testosterona em DHT, sendo que este metabolito é essencial ao desenvolvimento, função e manutenção

desta glândula (Wilson 2011). Tratando-se da única glândula acessória do trato genital no cão, a próstata encontra-se muito bem desenvolvida, contribuindo a sua secreção para grande parte do volume do ejaculado, sobretudo para a terceira fração do mesmo (Pineda 2003).

A secreção prostática contém citrato, lactato, colesterol (Evans and de Lahunta 2013), cálcio, açúcares simples (Leis-Filho and Fonseca-Alves 2018) e enzimas, de entre as quais fosfatase ácida (a qual, ao hidrolisar fosforilcolina a colina, se encontra diretamente envolvida na nutrição dos espermatozóides) (Kumar and Majumder 1995) e a Esterase Específica da Próstata Canina (CPSE), sendo esta última tão abundante que pode ser usada como marcador para o diagnóstico precoce de doença prostática (Pinheiro et al. 2017). O sódio e o cloro são os eletrólitos mais abundantes no fluido prostático, contribuindo para cerca de 98% da sua osmolaridade (Smith et al. 1983). O pH deste fluido é ligeiramente ácido, cerca de 6,1 a 6,5 (Fair and Cordonnier 1978).

A função da próstata não é totalmente conhecida, mas pensa-se que o fluido prostático seja responsável pela manutenção da vitalidade e motilidade dos espermatozóides. Sabe-se que, após chegada ao útero, aumenta a perfusão deste órgão e diminui a adesão de espermatozóides aos neutrófilos, permitindo que se liguem ao epitélio uterino (England et al. 2013). A produção máxima de ejaculado ocorre por volta dos 4 anos de idade (Brendler et al. 1983), sendo que daí em diante se verifica uma diminuição dessa produção. A expulsão de fluido prostático é estimulada pelo Sistema Nervoso Simpático através do nervo hipogástrico (Smith et al. 1983).

Apesar de o conteúdo celular máximo da próstata ser atingido por volta dos 2 anos, o crescimento desta é contínuo. Inicia-se com o advento da puberdade, continuando a aumentar ao longo da vida do cão devido ao aparecimento de Hiperplasia Prostática Benigna (HPB), uma alteração considerada fisiológica no cão, sendo que se estima que 90% dos cães inteiros com mais de 10 anos a apresentam (White 2018; Dearakhshandeh et al. 2020). Apesar de fisiológica, pode provocar sinais clínicos e até mesmo reduções na ordem dos 80% na secreção prostática (Brendler et al. 1983).

Não se sabe ao certo a causa deste aumento de volume da glândula, porém sabe-se que ao início ocorre apenas no epitélio glandular (hiperplasia glandular) e que numa fase mais avançada ocorre também no estroma (hiperplasia complexa) (Ewing et al. 1984; Foster 2017). Com o avançar da idade, os níveis séricos de testosterona diminuem e os de E2 mantêm-se, aumentando o rácio E2:Testosterona (Brendler et al. 1983; Beining et al. 2020). Os estrogénios, como o E2, estimulam o aumento do número de recetores de androgénios nos tecidos (Moore et al. 1979 citado por Wilson 1980). Assim, pensa-se que um dos mecanismos chave da HPB seja o facto de, apesar de existirem concentrações séricas de testosterona mais baixas com o avançar da idade, a próstata se encontrar mais sensível à ação desta hormona (e consequentemente da DHT) pelo maior número de recetores de androgénios que

apresenta (Banerjee et al. 2018), sendo o crescimento da glândula estimulado de forma contínua. Sabe-se também que, ao contrário do que acontece em muitas outras espécies, no cão, a atividade da enzima  $5\alpha$ -reductase se mantém elevada ao longo da vida, o que permite a acumulação de DHT na próstata com consequente estimulação do seu crescimento até ao surgimento de involução senil do órgão (Isaacs and Coffey 1981; Wilson 2011).

## **2.2 Castração**

Segundo Ludwig et al. (2009), o termo castração implica tanto a indução de infertilidade num indivíduo como o término dos efeitos endócrinos causados pelas hormonas produzidas nas gónadas.

Nos animais domésticos, o método mais comum para a obtenção deste fim é a remoção cirúrgica das gónadas. Contudo, na atualidade, tem surgido a necessidade de criação de fármacos que atinjam estes objetivos e que sejam mais seguros que as técnicas cirúrgicas e, ao contrário destas, reversíveis (Junaidi et al. 2003).

### **2.2.1 Indicações para castração no cão**

São várias as finalidades pelas quais se advoga a castração no cão, podendo estas ser divididas em três grupos: prevenção e tratamento de doenças, controlo populacional e eliminação de comportamentos indesejados (Urfer and Kaeberlein 2019).

Em relação às indicações médicas, a castração cirúrgica envolve a remoção dos testículos, pelo que se elimina por completo a hipótese de aparecimento de orquite, torsão testicular, epididimite e neoplasia testicular, a qual representa cerca de 16,8% do total de neoplasias em cães (Liao et al. 2009; Howe 2015; Rooster and Porters 2017). É ainda uma opção terapêutica quando surge qualquer uma destas afeções (Urfer and Kaeberlein 2019). As alterações hormonais associadas à castração cirúrgica e às alternativas médicas fazem com que o risco de doença prostática seja mais baixo (Rooster and Porters 2017). Nos animais com afeções prostáticas, tais como HPB, prostatite aguda ou crónica, abscessos prostáticos ou quistos prostáticos a castração está indicada como tratamento ou tratamento adjuvante das mesmas, uma vez que esta aumenta o sucesso terapêutico e previne a sua recorrência (Feldman and Nelson 2004; Freitag et al. 2007; Kutzler 2017). A diminuição dos níveis circulantes de androgénios é ainda benéfica na prevenção e tratamento de neoplasias das glândulas perianais, pois estas são dependentes de androgénios (Hayes and Wilson 1977; Wilson and Hayes 1979).

A redução da concentração sérica dos esteróides sexuais consequente à castração pode ter um efeito marcado em certos comportamentos sexuais indesejáveis (Urfer and Kaeberlein 2019). Um estudo efetuado por Maarschalkerweerd et al. (1997) demonstrou que,

após orquiectomia, houve uma redução bastante significativa na agressividade, na marcação urinária e no comportamento hipersexual. Com a diminuição da atividade sexual consegue-se também uma redução na prevalência de tumor venéreo transmissível nas áreas onde este é endêmico (Strakova and Murchison 2014).

O controlo populacional é uma finalidade controversa da castração em cães do género masculino, uma vez que atualmente se sabe que não tem efeito marcado no controlo das populações de cães domésticos e de canil (Urfer and Kaeberlein 2019). Apresenta algum efeito no controlo da população de cães vadios, porém este efeito é menos marcado do que o verificado nos programas de controlo de fertilidade em cadelas (Yoak et al. 2016).

A decisão de optar ou não pela castração eletiva deve ser tomada caso a caso, considerando os riscos e os benefícios que esta acarreta. Nos Estados Unidos da América, a maioria dos veterinários recomenda que esta seja feita entre os 6 e os 9 meses de idade, contudo, ainda não se sabe ao certo qual a idade ideal, existindo atualmente vários estudos relativos às repercussões de castração em idades muito precoces (Kustritz 2007; Howe 2015).

### **2.2.2 Orquiectomia: alterações hormonais e prostáticas subsequentes**

A orquiectomia é a cirurgia que se executa com maior frequência no cão (Howe 2006; Urfer and Kaeberlein 2019). Com a remoção das gónadas remove-se a principal fonte de esteróides sexuais do organismo, pelo que ocorrem alterações nas concentrações plasmáticas de LH, FSH, testosterona e  $17\beta$ -Estradiol (de Gier 2011).

A testosterona e o E2 são as principais hormonas envolvidas no mecanismo de feedback negativo exercido na hipófise anterior, o qual, em cães inteiros, mantém as concentrações de LH e FSH em níveis basais. Contudo, em cães orquiectomizados, este mecanismo de feedback deixa de se verificar, pelo que os níveis circulantes de gonadotrofinas estão aumentados de forma persistente (Winter et al. 1982; Johnson 2012). O rácio LH:FSH basal é mais baixo em cães orquiectomizados, o que demonstra que a magnitude da variação das concentrações destas hormonas após a cirurgia é diferente (de Gier et al. 2012).

Em cães gonadectomizados, a concentração sérica basal de LH é em média 8,6  $\mu\text{g/mL}$  (2,5 a 36,0), um valor superior ao que se verifica em cães inteiros (de Gier 2011). Contudo, os intervalos de referência para a concentração sérica basal desta hormona apresentam uma zona de sobreposição em cães inteiros e sujeitos a orquiectomia, pelo que a sua mensuração não pode ser utilizada para detetar se um cão foi sujeito a esta cirurgia ou não (Olson et al. 1992; de Gier et al. 2012).

A concentração sérica basal de FSH em cães orquiectomizados é em média 28,4  $\mu\text{g/mL}$  (8,9 a 128,3) (de Gier 2011), também este um valor superior àquele que se considera normal em cães inteiros. Neste caso, os intervalos de referência para a concentração sérica

basal de FSH em cães inteiros e castrados não apresentam qualquer zona de sobreposição, pelo que se considera que o doseamento desta hormona permite determinar se um cão foi ou não alvo de orquiectomia bilateral (Olson et al. 1992; de Gier et al. 2012). A FSH pode ainda ser doseada na urina para que seja calculado o rácio FSH:Creatinina urinário, o qual se apresenta significativamente elevado após orquiectomia (considera-se que valores acima de 6,5 correspondem sempre a cães castrados) (Alberts-Wolthers et al. 2016).

A concentração sérica de E2 diminui após a cirurgia, uma vez que esta hormona provém sobretudo da aromatização da testosterona. Contudo, a magnitude da diminuição na concentração desta hormona é relativamente pequena quando comparada com a da testosterona, o que se traduz num rácio basal Testosterona:E2 cerca de 50 vezes mais baixo após a orquiectomia (de Gier 2011).

A concentração sérica basal de testosterona diminui acentuadamente nas 2 a 4 horas que se seguem à remoção das gónadas, atingindo valores basais da ordem dos 0,05 nmol/L (o que representa uma diminuição de cerca de 200 a 400 vezes face a cães inteiros) em 3 a 8 dias (Taha et al. 1982; de Gier 2011). O efeito da orquiectomia sobre a concentração de testosterona é de longa duração, não havendo, em animais saudáveis, qualquer aumento na sua concentração sérica mesmo após a administração de GnRH (de Gier 2011).

A privação de testosterona (e conseqüentemente de outros androgénios) induz uma diminuição marcada da função secretora da próstata e uma redução do seu volume (Hayward and Cunha 2000). É também detetável uma diminuição do conteúdo prostático de Ácido Desoxirribonucleico (ADN), Ácido Ribonucleico (ARN) e proteína (Moore and Wilson 1973; Lee and Sensibar 1987).

As alterações morfológicas na glândula surgem muito rapidamente, sendo que ao fim de uma semana já é apreciável uma diminuição do seu volume, o qual atinge o valor mínimo por volta da sétima semana após a gonadectomia (Rhodes et al. 2000).

Em termos histológicos, ao fim de três dias após a orquiectomia já se observa em grande parte das células epiteliais secretoras uma redução do número de grânulos de secreção e a presença de um vacúolo lipídico a ocupar grande parte do citoplasma. Pelo contrário as células basais do epitélio prostático aumentam de tamanho e organizam-se para formar estruturas semelhantes a ácinos (Sinowitz 1984). Passada uma semana, as células secretoras estão bastante reduzidas em número e os ácinos glandulares apresentam-se colapsados e com um lúmen bastante diminuído, sendo também evidente um aumento da densidade celular no estroma. Às duas semanas após a orquiectomia, os ácinos apresentam-se ainda mais colapsados e o tecido fibromuscular ainda mais denso e compacto (Al-Omari et al. 2005). Aos trinta dias a atrofia do epitélio dos ácinos desta glândula é marcada e nota-se um aumento da quantidade de estroma (Leav et al. 1971). Dois meses após a castração, o epitélio é constituído principalmente por células achatadas e algumas células cubóides

(Huggins and Clark 1940). Seis meses após a orquiectomia, as estruturas glandulares apresentam-se colapsadas e totalmente desprovidas de células epiteliais colunares (Shidaifat et al. 2007).

Assim, a orquiectomia induz atrofia marcada dos ácinos prostáticos com perda progressiva de células secretoras. Contudo, as células epiteliais basais continuam a proliferar e as células fibromusculares do estroma iniciam a sua proliferação após a remoção das gónadas. Tal indica que a sobrevivência das células secretoras depende de androgénios, que a proliferação das células basais é independente de androgénios e que a proliferação das células do estroma é inibida pelos androgénios, daí haver um aumento da quantidade de fibroblastos, os quais passam a ser o principal constituinte do estroma, quando os níveis destas hormonas baixam (Hayward and Cunha 2000; Al-Omari et al. 2005).

A atividade de algumas enzimas intraprostáticas, tais como a 5 $\alpha$ -redutase, a 3 $\alpha$ -hidroxiesteróide desidrogenase, a arginina esterase e a fosfatase ácida diminui acentuadamente com a atrofia da glândula, sendo que a atividade de algumas delas deixa de ser detetada por completo (Jacobi et al. 1978; Fernet et al. 1983).

A distribuição de fibras de colagénio nesta glândula também depende dos esteróides sexuais masculinos. Nos animais orquiectomizados, as fibras de colagénio tornam-se mais curtas e a sua densidade aumenta nas zonas periférica e periuretral, o que é consistente com a diminuição de volume do órgão e o relativo aumento da quantidade de estroma. Esta alteração ao nível das fibras de colagénio pode ser causada por uma maior expressão de Fatores de Crescimento dos Fibroblastos (FGF) 2, 7 e 8 e Fator de Transformação de Crescimento Beta (TGF- $\beta$ ) após a orquiectomia, os quais estimulam a síntese de colagénio (Ruetten et al. 2018).

Em termos funcionais, o volume de ejaculado (no qual se inclui a secreção prostática) obtido após estimulação com pilocarpina diminui para valores entre os 0,05 e os 0,4 mL, os quais são francamente inferiores aos observados em cães inteiros (Huggins and Clark 1940).

Os efeitos que a orquiectomia apresenta sobre a proliferação, a remodelação da matriz e a angiogénese da próstata são marcados e de longa duração, o que é comprovado pela deteção do TGF- $\beta$  (responsável pela supressão da proliferação das células prostáticas após castração) nas células epiteliais atrofiadas. O Fator de Crescimento Vascular Endotelial (VEGF) é indetetável nas próstatas destes animais, o que indica que o fluxo sanguíneo exigido pela glândula é reduzido. A Metaloproteinase de Matriz 13 (MMP-13) passa a ser detetada no estroma prostático de cães castrados, o que não acontece em cães inteiros, o que indica que a sua atividade é influenciada pelos androgénios (Danielpour 2005; Shidaifat et al. 2007).

Todas as alterações induzidas no tecido prostático pela ausência dos androgénios são reversíveis com adequada suplementação destas hormonas (Hayward and Cunha 2000).

### **2.2.3 Alternativas não cirúrgicas e alterações hormonais e prostáticas subsequentes**

Presentemente existem inúmeras opções não-cirúrgicas de castração em cães. Estas opções dividem-se em três grupos principais, sendo eles os métodos hormonais, os imunológicos e os agentes esclerosantes (Urfer and Kaeberlein 2019).

Os agentes esclerosantes são substâncias que se destinam a ser injetadas no testículo, no epidídimo ou no ducto deferente e que, pelas suas propriedades, provocam necrose e esclerose destas estruturas e conseqüente perda de função (Urfer and Kaeberlein 2019). Apesar de estes três locais de injeção serem eficazes para a indução de infertilidade no cão, apenas as injeções intratesticulares provocam uma diminuição da concentração sérica de testosterona (Leoci et al. 2019), sendo por isso as únicas com efeitos na próstata e no comportamento sexual. Neste órgão pode ser injetado Cloreto de Cálcio ou Gluconato de Zinco (Urfer and Kaeberlein 2019).

Após a administração intratesticular de Cloreto de Cálcio, e apesar de os níveis de testosterona diminuírem de forma significativa, estes mantêm-se no limite inferior do intervalo de referência, não atingindo valores tão baixos como os obtidos com orquiectomia (Leoci et al. 2014; Leoci et al. 2019). Contudo, é possível induzir azoospermia durante pelo menos 9 meses (Leoci et al. 2019). Já a injeção de Gluconato de Zinco não se mostra tão eficaz na redução dos níveis de testosterona (Vanderstichel et al. 2015), mas é uma boa opção na indução de subfertilidade e infertilidade (Vannucchi et al. 2015).

Os métodos imunológicos ainda não estão disponíveis para utilização clínica (Urfer and Kaeberlein 2019) e baseiam-se na produção de anticorpos específicos contra alvos como os espermatozoides, a GnRH, a LH e os seus recetores e a zona pelúcida do oócito (Maenhoudt et al. 2014). Os anticorpos com alvos hormonais podem, em teoria, bloquear a ação da GnRH e da LH impedindo a síntese de esteróides sexuais e, conseqüentemente, a gametogénese, a manutenção de órgãos dependentes destas hormonas e o comportamento sexual. Já quando o alvo são os antígenos do espermatozoide ou da zona pelúcida, apenas se impede a fusão entre os dois gametas (Kutzler and Wood 2006).

Os métodos hormonais são as alternativas médicas mais utilizadas (Maenhoudt et al. 2014), incluindo os progestagénios, os androgénios e os análogos da GnRH, sendo estes últimos usados com maior frequência (Kutzler and Wood 2006).

A utilização de esteróides exógenos tem a finalidade de, por mecanismos de feedback negativo, diminuir os níveis de LH e FSH. A administração de progestagénios não induz diminuição da qualidade do sêmen de forma coerente (Kutzler and Wood 2006; Maenhoudt et al. 2014). Já a administração de androgénios exógenos é eficaz na redução da qualidade do sêmen (Maenhoudt et al. 2014). Contudo, os efeitos comportamentais da administração

destas hormonas são considerados intoleráveis e não induzem atrofia de órgãos dependentes de testosterona como a próstata ou os testículos.

Os agonistas da GnRH atuam ao ligarem-se aos recetores desta hormona. Inicialmente estimulam, a nível hipofisário, a produção e secreção de LH e FSH com consequente aumento das concentrações de hormonas sexuais (Fontaine and Fontebonne 2011). Contudo, numa fase posterior, como a administração destas moléculas ocorre de forma contínua, ocorre dessensibilização da hipófise à GnRH (por internalização dos recetores desta hormona), diminuindo assim as concentrações de LH e FSH e, portanto, dos esteróides sexuais (Lucas 2014). O efeito da administração dos agonistas de GnRH é reversível, existindo apenas enquanto ocorre administração contínua de baixas doses dos mesmos, daí serem utilizados implantes subcutâneos de libertação lenta de fármacos como a Deslorelina e a Buserelina (de Gier 2011; Lucas 2014).

A Buserelina, na forma de libertação acima descrita, é capaz de induzir e manter a concentração sérica de testosterona em valores basais (Kutzler and Wood 2006).

Tal como os restantes agonistas da GnRH, a Deslorelina é administrada na forma de implantes subcutâneos de libertação lenta de baixa dose (European Medicines Agency 2012). Para além dos efeitos sobre os recetores da GnRH, a Deslorelina induz também dessensibilização das células de Leydig para a LH, acentuando o bloqueio da produção de androgénios a nível testicular (Junaidi et al. 2007). Todos os cães aos quais é colocado um implante de Deslorelina apresentam concentrações basais de testosterona durante pelo menos 180 dias a partir da 4ª semana após a colocação do mesmo (Trigg et al. 2006; Junaidi et al. 2007), apresentando todos esteroidogénese normal após a remoção do implante. Contudo, a relação entre a dose administrada e a resposta ao fármaco manifesta-se no tempo que demora a recuperação da síntese de esteróides a nível testicular, pelo que em cães maiores esta demora menos tempo que nos mais pequenos (Trigg et al. 2006). Segundo Junaidi et al. (2003) é impossível obter um ejaculado de cães cujo implante foi colocado há 6 semanas ou mais e, se possível, a qualidade deste é muito reduzida (Romagnoli et al. 2012).

A privação de androgénios induzida pelo implante de Deslorelina reflete-se em órgãos como os testículos e a próstata. Durante o tratamento, as células de Sertoli diminuem de tamanho e os núcleos das células de Leydig sofrem picnose. É também possível observar uma diminuição do volume testicular a partir da 5ª semana de tratamento (Junaidi et al. 2009). Este fármaco provoca uma redução progressiva do volume prostático com atrofia do epitélio glandular e ausência de atividade secretora a partir do dia 41 após a colocação do implante (Junaidi et al. 2009). De acordo com Jurczac et al. (2010) citado por Palm and Reichler (2012), este fármaco pode ser usado no tratamento de HPB e, um mês após a colocação do implante, o volume da próstata diminui em cerca de 60%, sendo esta diminuição de volume mais marcada e mais célere do que em animais saudáveis (cuja diminuição é de cerca de 40% ao

dia 26 de tratamento) (Polisca et al. 2013). Findo o período de tratamento, quer os volumes testicular e prostático, quer as suas características histopatológicas são semelhantes aos de animais não tratados. Assim, todas as alterações induzidas pela Deslorelina são reversíveis com a remoção ou perda de eficácia do implante e não são observados efeitos secundários durante ou após o tratamento (Junaidi et al 2003).

## **2.2.4 Consequências negativas da orquiectomia no cão**

Até à data, já foram realizados vários estudos acerca dos efeitos da orquiectomia na saúde do cão. De entre esses efeitos são de destacar os que se verificam a nível oncológico, ortopédico, nutricional, neurológico, endócrino, comportamental e no surgimento de doenças imunomediadas e hereditárias (Milne and Haynes 1981; Hart 2001; Kustritz 2002; Mattin et al. 2014; Zink et al. 2014; Sundburg et al. 2016; Belanger et al. 2017; Dorn and Seath 2018; de Godoy 2018; Van Meervenne et al. 2019).

Em relação às doenças imunomediadas, um estudo efetuado por Sundburg et al. (2016) mostrou que os cães castrados apresentam uma prevalência maior de Dermatite Atópica, Anemia Hemolítica Imunomediada, Doença de Addison, Hipotiroidismo, Trombocitopenia Imunomediada e Doença Inflamatória Intestinal face aos cães inteiros. Este estudo permite inferir que as hormonas sexuais possam apresentar um efeito modulador na função do sistema imunitário e no reconhecimento de antígenos do próprio organismo.

A prevalência de doenças endócrinas também é afetada pela orquiectomia, sendo que estes animais apresentam cerca de 2,5 vezes maior probabilidade de desenvolver Diabetes Mellitus e um risco cerca de 30% maior de Hipotiroidismo quando comparados com os cães não orquiectomizados (Milne and Hayes 1981; Mattin et al. 2014).

Apesar de serem eliminados vários comportamentos associados às hormonas sexuais, um estudo realizado por Zink et al. (2014) demonstrou que a probabilidade de cães gonadectomizados antes dos 6 meses de idade terem problemas comportamentais (como medo de tempestades, ansiedade de separação, entre outros) é significativamente maior do que a verificada em cães inteiros.

A nível metabólico, a orquiectomia consiste num fator de risco para excesso de peso e obesidade, com prevalência de 32% e 5%, respetivamente, destas alterações de peso em cães castrados face a 20% e 3,6% em cães inteiros. Os animais castrados apresentam também maior apetite e é mais difícil fazer com que estes percam peso (Crane 1991; Lund et al. 2006; de Godoy 2018; Urfer and Kaeberlein 2019). A orquiectomia antes dos 6 meses de idade parece estar associada a uma prevalência de obesidade mais reduzida do que a observada em cães cuja gonadectomia é feita mais tarde na vida (Spain et al. 2004).

No domínio neurológico são de referir três alterações consequentes à remoção das gónadas. Os cães gonadectomizados apresentam uma propensão maior para evolução de

disfunção cognitiva ligeira para grave, o que indica que a testosterona pode atrasar a progressão desta doença (Hart 2001). Um estudo feito com cães da raça “Dachshund” mostrou que os cães castrados têm 1,38 maior probabilidade de desenvolver hérnias discais do que os inteiros, contudo, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Já quando se consideram apenas os cães castrados antes dos 12 meses de idade, esta probabilidade é ainda mais elevada, aumentando para 1,54, tornando-se estatisticamente significativa, o que permite afirmar que os cães desta raça castrados antes dos 12 meses de idade apresentam maior tendência para desenvolver hérnias discais do que os restantes (Dorn and Seath 2018). O impacto da castração é também marcado nos cães com epilepsia idiopática, uma vez que os cães castrados apresentam maior risco de epilepsia, menores tempos de sobrevivência após o diagnóstico e mais convulsões em salva quando comparados com cães inteiros (Fredso et al. 2014; Short et al. 2011; Van Meerven et al. 2019).

No que diz respeito ao aparelho osteoarticular são três as doenças cuja prevalência pode ser influenciada pela gonadectomia. Porém, os estudos efetuados abrangem poucas raças e podem não ser representativos de toda a população canina. Um estudo efetuado por De la Riva et al. (2013) com cães da raça “Golden Retriever” sugere que a orquiectomia antes dos 12 meses de idade aumenta a prevalência de displasia da anca de 5% nos cães inteiros para 10,3% nos cães castrados e a de Rotura do Ligamento Cruzado Cranial de praticamente inexistente nos cães inteiros para 5,1% nos cães castrados, ambas diferenças significativas. Já num estudo efetuado por Hart et al. (2014), apenas 5% dos “Golden Retriever” inteiros tinham pelo menos uma de três doenças articulares (Displasia da Anca, Displasia do Cotovelo ou Rotura do Ligamento Cruzado Cranial) e cerca de 27% dos cães castrados antes dos 6 meses (5 vezes mais do que os cães inteiros) e cerca de 14% dos castrados entre os 6 e os 11 meses (3 vezes mais do que os cães inteiros) tinham pelo menos uma destas doenças. Já os cães da raça Retriever do Labrador castrados antes dos 6 meses apresentaram uma prevalência de apenas 12,5% de uma destas três doenças face aos 5% verificados nos cães inteiros da mesma raça, o que demonstra que existem diferenças entre as raças no que toca à sensibilidade das placas de crescimento à privação de esteróides sexuais. Estudos feitos na raça Pastor Alemão obtiveram resultados semelhantes, com 20,8% dos cães castrados antes dos 6 meses de idade (3 vezes mais que os inteiros) e 16,4% dos cães castrados entre os 6 e os 11 meses (2 vezes mais do que os inteiros) a apresentarem pelo menos uma das doenças supramencionadas, face a uma prevalência de 6,6% nos cães inteiros (Hart et al. 2016).

Na área da oncologia sabe-se que a remoção das gónadas aumenta a prevalência de vários tumores e que o risco de morte por neoplasia é maior (Hoffman et al. 2013). O Carcinoma de Células de Transição da bexiga é diagnosticado com maior frequência nos cães gonadectomizados, não se sabendo atualmente a razão pela qual isso acontece (Knapp et al.

2000; Mutsaers et al. 2003). Os cães castrados têm também maior risco de desenvolver várias formas de neoplasia prostática, nomeadamente Carcinoma de Células de Transição da próstata, Adenocarcinoma prostático, Carcinoma de Células Escamosas e Carcinoma de características mistas, tendo-se verificado que o número de cães castrados e o número de diagnósticos de neoplasia prostática têm evoluído da mesma forma ao longo dos anos (Bryan et al. 2007). Contudo, estes tumores surgem aproximadamente na mesma idade em cães castrados e inteiros, o que permite inferir que a castração não é o fator iniciador do tumor, influenciando apenas a sua progressão (Teske et al. 2002). Os cães castrados apresentam também uma probabilidade de desenvolver Mastocitoma Cutâneo cerca de 1,37 vezes superior à verificada nos cães inteiros (White et al. 2011). O risco de desenvolver Linfoma ou Linfossarcoma é cerca de 4,3 vezes maior em machos castrados face a machos inteiros (Zink et al. 2014). Observou-se ainda um risco 2 vezes superior de Osteossarcoma em cães castrados (Ru et al. 1998), sendo que num estudo realizado com cães da raça “Rottweiler” se verificou que por cada mês que se atrasa a remoção das gónadas há uma diminuição de 1,4% no risco de desenvolvimento deste tumor (Cooley et al. 2002).

Assim, torna-se claro que os testículos e as hormonas por eles produzidas intervêm em mais funções do que a reprodutiva, sendo essenciais para o normal desenvolvimento musculoesquelético, para o equilíbrio endócrino e na defesa contra o desenvolvimento de neoplasias (Kutzler 2020).

## **2.3 Doença prostática em cães orquiectomizados**

### **2.3.1 Neoplasia prostática**

As neoplasias prostáticas representam cerca de 5% das doenças prostáticas no cão (Parry 2007), podendo ser de origem mesenquimatosa ou epitelial. Os tumores de origem mesenquimatosa são extremamente raros na próstata, correspondendo a apenas 1,9% do total de neoplasias desta glândula (Hayden et al. 1999). Estão descritos casos de leiomiossarcoma, hemangiossarcoma e linfoma prostático (Hayden et al. 1999; Winter et al. 2006; Della Santa et al. 2008; Bacci et al. 2010; Watanabe et al. 2018). Os tumores de origem epitelial são também pouco frequentes, sendo que o carcinoma prostático apresenta uma prevalência de 0,2 a 0,6% (Bell et al. 1991 citado por Usui et al. 2017; Schrank and Romagnoli 2020). Estas neoplasias de origem epitelial podem corresponder a adenocarcinomas (36% dos tumores epiteliais da próstata), carcinomas de células escamosas (5% dos tumores epiteliais da próstata), carcinomas do urotélio (8% dos tumores epiteliais da próstata) ou carcinomas de características mistas (53% dos tumores epiteliais da próstata) (Cornell et al. 2000; Foster 2017; Palmieri et al. 2019).

Pensa-se que as neoplasias epiteliais da próstata tenham origem na sua porção ductal ou no urotélio (Leav et al. 2001; Fan and de Lorimier 2007; LeRoy and Northrup 2009; Kutzler 2017; Christensen 2018), daí a grande maioria não apresentar recetores de androgénios e não responder a terapia de privação dos mesmos (Johnston et al. 2000; Leav et al. 2001; LeRoy and Northrup 2009; Davidson 2017; Sun et al. 2017a; Usui et al. 2017). Estas neoplasias são diagnosticadas com 2,84 a 4,34 vezes maior frequência em cães castrados face aos inteiros (Teske et al. 2002; Bryan et al 2007; Cunto et al. 2019), sendo o adenocarcinoma a neoplasia para a qual os cães castrados apresentam menor aumento do risco (Bryan et al. 2007). O tempo de exposição às hormonas testiculares parece influenciar o tipo de tumor, sendo que os cães com uma exposição mais longa ou inteiros apresentam com maior frequência adenocarcinoma e os cães expostos a estas hormonas durante menos tempo são diagnosticados mais frequentemente com carcinomas de morfologia mista. Contudo, a castração não afeta a frequência de metastização nem o seu padrão (Cornell et al. 2000).

Em geral as neoplasias prostáticas são consideradas bastante agressivas, localmente invasivas e metastáticas, apresentando-se os animais num estado avançado de doença aquando do diagnóstico (Fan and de Lorimier 2007; Kutzler 2017). Estas neoplasias surgem com maior frequência em animais de idade mais avançada, sendo a idade média no momento do diagnóstico de 10 anos (Cornell et al. 2000; Sorenmo et al. 2004; Schrank and Romagnoli 2020). Existe predisposição racial para o desenvolvimento destas neoplasias, nomeadamente em “Scottish Terrier”, “Bouvier de Flandres” e “Bouvier Bernois”, o que sugere a existência de uma componente genética na sua patogenia (Teske et al. 2002; Bryan et al. 2007; Reichler 2009). Já foi detetada a presença de neoplasia intraepitelial de alto grau em cães saudáveis e em cães aos quais, posteriormente, foi diagnosticado carcinoma prostático. Contudo, não se sabe se a deteção desta alteração permite prever o desenvolvimento futuro de carcinoma da próstata (LeRoy and Northrup 2009; Foster 2017; Sun et al. 2017a).

As neoplasias prostáticas metastizam com bastante frequência, sobretudo para os linfonodos sublobares e ilíacos, os pulmões e os ossos, nomeadamente a bacia e as vértebras lombares, sendo que, na altura do diagnóstico, cerca de 80% dos cães apresenta metastização e 22% a 40% apresenta metastização óssea (Cornell et al. 2000; Borrego 2017; Kutzler 2017). Para além destes locais, também não é infrequente a deteção de disseminação destas neoplasias no fígado, cólon, rins, coração, adrenais, baço e cérebro, sendo o envolvimento da bexiga sinal de capacidade infiltrativa a nível local (Cornell et al. 2000; LeRoy and Northrup 2009; Kutzler 2017). Assim, os sinais clínicos manifestados pelos cães afetados variam bastante, uma vez que são consequência da neoplasia primária e de alterações nos órgãos para os quais esta se disseminou (Borrego 2017).

Os sinais clínicos descritos podem ser classificados como inespecíficos (perda de peso, letargia, desconforto, dor abdominal, intolerância ao exercício, taquipneia e dispneia), urinários (estrangúria, disúria, anúria, hematúria e polaquiúria), gastrointestinais (tenesmo, constipação e fezes em fita) e musculoesqueléticos (dor lombar, claudicação e fraqueza dos membros pélvicos) (Fan and de Lorimier 2007; Della Santa et al. 2008; Smith 2008; Borrego, 2017; Davidson 2017; Kutzler 2017; Schrank and Romagnoli 2020).

O diagnóstico é feito com base na história clínica, sinais clínicos e exames complementares, tais como análises sanguíneas e de urina, imagiologia e análise citológica e histopatológica de amostras de tecido prostático (Kutzler 2017). Ao toque retal pode sentir-se a próstata volumosa, firme, assimétrica, de superfície irregular ou nodular, dolorosa e até mesmo linfadenomegália (Fan and de Lorimier 2007; Borrego 2017; Davidson 2017; Cunto et al. 2019). Os resultados de um hemograma e painel bioquímico podem não apresentar qualquer alteração ou ter alterações como anemia não regenerativa, leucocitose, aumento da ureia, da creatinina, da fosfatase alcalina sérica, da CPSE e da alanina aminotransferase, bem como hipercalcemia e hipertrigliceridemia (Borrego 2017; Davidson 2017; Alonge et al. 2018; Bennett et al. 2018). Os resultados da urianálise geralmente apresentam alterações como hematúria, presença de células neoplásicas, piúria e bacteriúria, uma vez que infecção do trato urinário é uma consequência frequente de neoplasia prostática (Davidson 2017; Bennett et al. 2018).

A ecografia abdominal é o exame imagiológico efetuado com maior frequência, sendo visíveis alterações como focos hipo ou hiperecogênicos disseminados pelo parênquima, aumento do volume da glândula, perda do contorno da mesma, focos de mineralização prostática (os quais, em cães castrados, são muito indicativos de neoplasia prostática, contudo só estão presentes em 82% dos cães com esta afeção), detecção de infiltração para o trato urinário e metastização para os linfonodos e outros órgãos e hidroureter e hidronefrose consequentes a obstrução urinária (Fan and de Lorimier 2007; Parry 2007; Smith 2008; Bradbury et al. 2009; Davidson and Baker 2009; Lévy et al. 2014; Borrego 2017; Kutzler 2017; Cunto et al. 2019). Está também descrita a realização de ecografia transretal, a qual permite melhor determinação da extensão do tumor na bexiga e na uretra (Culp et al. 2019). Para estadiamento da doença, é importante a realização de radiografia torácica (3 incidências para pesquisa de metástases e aumento do volume do linfonodo esternal) e exame radiográfico à bacia e às vértebras lombares (Fan and de Lorimier 2007; Borrego 2017; Davidson 2017; Kutzler 2017; Ravicini et al. 2018). Apesar de não ser ideal, pode também realizar-se uma radiografia abdominal, onde será possível visualizar hipertrofia prostática, mineralização da glândula, linfadenomegália sublombar, entre outras (Parry 2007). Um estudo recente aponta a elastografia como um exame complementar de diagnóstico importante, uma vez que permite determinar de forma não invasiva e precoce a localização de tecido alterado, indicando o local

onde devem ser feitas as punções aspirativas ou biópsias, permitindo um diagnóstico mais precoce (Domosławska et al. 2018). Como os sinais clínicos e os resultados dos exames complementares de diagnóstico não são patognomônicos, é necessário recorrer à realização de punção aspirativa e análise citológica para pesquisa de células neoplásicas ou, preferencialmente, biópsia com análise histopatológica para obter um diagnóstico definitivo. As amostras para análise citológica podem ser obtidas por ejaculação, algaliação traumática, massagem prostática ou punção aspirativa por agulha fina. Já as amostras para análise histológica podem ser obtidas por via aberta (laparotomia) ou por via fechada (percutânea, transretal ou perianal) (Fan and de Lorimier 2007; Borrego 2017; Rodak et al. 2018; Schrank and Romagnoli 2020).

Como as neoplasias da próstata são diagnosticadas em fases tardias, o tratamento é bastante limitado e, geralmente, de caráter paliativo (Smith 2008; Borrego 2017). Pode recorrer-se a tratamentos locais, como terapia fotodinâmica, prostatectomia total (a qual pode ser curativa em casos em que ainda não haja metastização, o que é bastante improvável), radioterapia (diminui a viabilidade celular de forma dose dependente), recessão transuretral da neoplasia (o que permite diminuir a obstrução urinária, aliviando os sinais clínicos) e radioterapia modulada por intensidade e guiada por imagiologia (Lucroy et al. 2003; Liptak et al. 2004; Nolan et al. 2012; Usui et al. 2017; Bennett et al. 2018; Christensen 2018). A nível sistémico, pode recorrer-se a quimioterapia, nomeadamente em combinação com anti-inflamatórios não esteróides inibidores de ciclooxigenase 2, como o piroxicam (são vantajosos porque, ao contrário do tecido prostático saudável, 88,2% dos carcinomas prostáticos expressam ciclooxigenase 2). A administração de piroxicam em conjunto com carboplatina ou mitoxantrona proporciona ao animal um tempo de sobrevivência mais prolongado do que aquele que se consegue com a administração individual de cada fármaco. Para além dos quimioterápicos, pode administrar-se apenas piroxicam, o qual permite aumentar o conforto do animal e prolongar a sobrevivência (Knapp et al. 1994; Henry et al. 2003; Sorenmo et al. 2004; Boria et al. 2005; Allstadt et al. 2015; Ravicini et al. 2018; Packeiser et al. 2020). Pode ainda administrar-se o ácido dicloroacético, um fármaco que permite aumentar a sensibilidade das células tumorais aos agentes quimioterápicos com vista ao aumento do sucesso terapêutico e o docetaxel, um fármaco que diminui a viabilidade das células neoplásicas (Harting et al. 2016; Usui et al. 2017). Como medidas meramente paliativas e sem efeito sobre a neoplasia, pode recorrer-se à administração de bifosfonatos, os quais inibem a reabsorção óssea e diminuem a dor a ela associada, e deve controlar-se a obstrução urinária, nomeadamente por colocação de tubos de cistostomia ou de stents uretrais (Borrego 2017; Christensen 2018).

O prognóstico é bastante mau, uma vez que no momento do diagnóstico já é frequente que a doença se encontre avançada. A sobrevivência após diagnóstico varia consoante o

tratamento, mas habitualmente é de semanas a meses. Sabe-se ainda que a sobrevivência é maior nos animais cujo tumor não apresenta extensão extracapsular e que a metastização pulmonar não apresenta impacto significativo no prognóstico, ao contrário da metastização para outros órgãos (Cornell et al. 2000; Borrego 2017, Davidson 2017; Bennett et al. 2018; Ravicini et al. 2018). Assim, percebe-se a importância do desenvolvimento de meios que permitam um diagnóstico precoce (Domosławska et al. 2018).

### **2.3.2 Metaplasia escamosa prostática**

A metaplasia escamosa da próstata é secundária a hiperestrogenismo, o qual pode apresentar origem exógena (tal como, consumo de medicação transdérmica com hormonas do tutor ou administração terapêutica de estrogénios) ou, mais frequentemente, origem endógena (por exemplo, disfunção das glândulas adrenais) (Aumüller et al. 1982; Davidson 2017; Cunto et al. 2019). Esta afeção representa menos de 2% das doenças prostáticas no cão (Krawiec and Heflin 1992 citado por Lévy et al 2014). O desenvolvimento desta doença envolve a produção de queratina pelas células basais, ficando o epitélio prostático revestido por células escamosas, as quais são metabolicamente inativas (Johnston et al. 2001a; Foster 2012). Esta inatividade leva a estase no interior da glândula, estando estes animais predispostos para prostatite, quistos intraprostáticos e abscessos prostáticos (Johnston et al. 2001a; Davidson 2017). À semelhança do que acontece nos adenocarcinomas prostáticos, na metaplasia escamosa há expressão de Cicloxigenase-2 no tecido da glândula (Doré et al. 2005). Contudo, não se sabe qual o significado desta descoberta, sendo que um estudo que acompanhou animais com esta afeção durante 2 anos não identificou progressão para neoplasia (Abdollhi and Ayati 2009).

Ao toque retal a glândula afetada mostra-se volumosa e firme, podendo provocar tenesmo e disúria. Os restantes sinais clínicos estão relacionados com o excesso de estrogénio em circulação, tais como atração de outros machos, hiperpigmentação, alopecia simétrica e não pruriginosa, prepúcio pendular e ginecomastia. Em termos analíticos pode detetar-se anemia não regenerativa, trombocitopenia e neutropenia (Davidson 2017). Pode detetar-se ainda, em citologias de mucosa prepucial, urina ou punções aspirativas da próstata, a presença de células escamosas, as quais permitem obter um diagnóstico com 80% de certeza, mas só a biópsia permite obter um diagnóstico definitivo (Johnston 2001a; Powe et al. 2004; Parry 2007; Davidson 2017). A ecografia é também um exame complementar importante, observando-se uma próstata volumosa e hiperecogénica, sendo frequente a deteção de cavidades preenchidas por fluido (Davidson 2017; Cunto et al. 2019).

O tratamento baseia-se na remoção da fonte de estrogénios, devendo ser tratadas eventuais complicações (como prostatite ou abscessos) caso estejam presentes (Davidson 2017; Cunto et al. 2019).

## **2.4 Avaliação imagiológica da próstata**

### **2.4.1 Radiografia**

A radiografia permite a avaliação da localização, do tamanho, da forma, da opacidade e do contorno da próstata (Paclikova et al. 2006; Lattimer and Essman 2018). Normalmente, em cães castrados, a identificação desta glândula em radiografias abdominais não é possível. Contudo, como as doenças prostáticas provocam aumento do volume deste órgão, este pode tornar-se visível (Lattimer and Essman 2018). Considera-se que existe prostatomegália quando, em radiografias laterais, o diâmetro da próstata é superior a 70% da distância entre o promontório do sacro e o púbis (Feeney et al. 1987 citado por Lattimer and Essman 2018). É ainda possível a medição da altura e do comprimento da próstata em radiografias laterais recorrendo a fórmulas para a eliminação dos efeitos de magnificação da radiografia. Contudo, a medição da altura não é exata, pelo que não deve ser usada para determinação do tamanho da próstata (Atalan et al. 1999b).

### **2.4.2 Ecografia**

O exame ecográfico da próstata é rápido e não invasivo, permitindo avaliar a ecogenicidade, a ecotextura, a simetria, o tamanho, a forma e a presença de lesões focais ou difusas no parênquima prostático, bem como guiar a colheita de amostras para posterior análise. Pode optar-se pela abordagem transabdominal (mais frequente, em que se podem obter cortes transversais e parasagittais da glândula) ou transretal (menos frequente, mas com imagem mais detalhada). Na abordagem transabdominal o exame é realizado com uma sonda setorial ou convexa de frequência entre os 7,5 e os 10 MHz. Após aplicação de gel acústico e, quando necessário, tosquia do pelo da região, coloca-se a sonda num dos lados do prepúcio e obtêm-se imagens em corte sagital e transversal da glândula (Green and Homco 1996; Mattoon and Nyland 2015; Lattimer and Essman 2018; Rodak et al. 2018).

Em cães castrados, a próstata é pequena e apresenta uma aparência homogénea e hipoecogénica em comparação com os tecidos envolventes (Davidson and Baker 2009; Mattoon and Nyland 2015). A redução de volume ocorre nas semanas que se seguem à orquiectomia e estima-se que esteja completa 7 semanas após a remoção da fonte de androgénios (Rhodes et al. 2000). Ecografias seriadas da glândula permitem monitorizar a progressão de certas doenças ou a resposta ao tratamento (Davidson and Baker 2009).

A avaliação do volume prostático é importante e vários estudos indicam que a medição ecográfica das dimensões da glândula (comprimento, largura e altura) apresenta uma boa correlação com as dimensões reais da mesma (Atalan, Brown et al. 1999; Lattimer and Essman 2018; Rodak et al. 2018). Uma vez que o volume não pode ser medido de forma direta na ecografia, existem fórmulas que permitem obtê-lo com base nas dimensões

determinadas no exame ecográfico (Atalan et al. 1999a; Kamolpatana et al. 2000). Existem também equações de regressão que permitem obter o volume esperado num cão inteiro saudável com base no peso ou no peso e na idade do animal (Ruel et al. 1998; Atalan et al. 1999a; Sannamwong et al. 2012; Mattoon and Nyland 2015). Sabe-se que o volume estimado com base nas medições ecográficas e o volume real apresentam uma boa correlação (Atalan, Brown et al. 1999; Kamolpatana et al. 2000).

Na avaliação da próstata pode ainda recorrer-se ao doppler, o qual permite estudar a vascularização e o fluxo sanguíneo nesta glândula. Atualmente, é utilizado sobretudo antes da realização de biópsias, porém demonstra potencial como um exame não invasivo para deteção de alterações do fluxo sanguíneo na glândula, as quais podem estar presentes em estados patológicos (Günzel-Apel et al. 2001; Mattoon and Nyland 2015).

### **2.4.3 Tomografia Computorizada**

Como já foi mencionado, as doenças prostáticas associam-se com frequência a prostatomegália, pelo que a avaliação do volume da próstata se tornou um critério importante na avaliação do estado da mesma. A tomografia computadorizada é capaz de avaliar o tamanho e a morfologia da próstata, bem como dos tecidos adjacentes, o que é bastante útil na deteção de neoplasias da glândula, bem como de sinais de metastização das mesmas. Para avaliação do volume da glândula pode recorrer-se a uma técnica de adição de cortes ou à função “Wrap” do programa Amira, sendo que ambos os métodos apresentam boa correlação com o volume real deste órgão (Haverkamp et al. 2019a, 2019b).

### **2.4.4 Ressonância magnética**

A ressonância magnética é um ótimo exame complementar para avaliação da próstata, uma vez que existe um excelente contraste entre esta e os tecidos envolventes, permitindo avaliar a extensão das lesões além da glândula. Possibilita ainda a caracterização detalhada das lesões detetadas (Lattimer and Essman 2018). É superior à tomografia computadorizada na avaliação de tecidos moles, pois apresenta melhor contraste. É também vantajosa face à tomografia uma vez que o animal não é submetido a radiação ionizante, não apresentando esta qualquer efeito adverso a longo prazo. A sua principal vantagem em relação à ecografia é o facto de a sua qualidade não ser dependente do operador que executa o exame (Wilkinson et al. 2017; Lattimer and Essman 2018).

### **3 ESTUDO TRANSVERSAL: DETERMINAÇÃO DO VOLUME PROSTÁTICO EM CÃES ORQUIECTOMIZADOS E FATORES QUE O INFLUENCIAM**

#### **3.1 Introdução e objetivos**

A avaliação do volume da próstata é importante, na medida em que as doenças que a afetam induzem, geralmente, aumento do mesmo (Ruel et al. 1998). Nos cães inteiros, o volume prostático encontra-se estudado de forma exaustiva (Ruel et al. 1998; Atalan et al. 1999a; Sannamwong et al. 2012). Contudo, nos cães castrados, apesar de se saber que a remoção das gónadas provoca uma diminuição acentuada da função e do volume prostático (Hayward and Cunha 2000), não se sabe qual o volume com que a glândula fica após involução completa nem quais os fatores que influenciam esse volume, uma vez que são escassos os estudos relativos ao volume prostático em cães orquiectomizados.

No entanto, a avaliação do volume prostático é importante mesmo nos animais submetidos a orquiectomia, uma vez que estes são afetados com 2,84 a 4,34 vezes maior frequência por carcinomas prostáticos do que os animais inteiros. Atualmente, estes tumores são diagnosticados somente numa fase tardia e, com frequência, já disseminados pelo organismo, o que torna o prognóstico bastante reservado (Teske et al. 2002; Bryan et al. 2007; Cunto et al. 2019). Assim, é importante estabelecer parâmetros que permitam tornar o diagnóstico destas neoplasias o mais precoce possível (Domosławska et al. 2018). O conhecimento do volume prostático normal nestes animais poderá permitir detetar pequenas variações do mesmo, o que se pode tornar vantajoso no estabelecimento de um diagnóstico precoce de doenças desta glândula.

Exposto isto, os principais objetivos deste estudo foram a determinação do volume prostático em cães orquiectomizados e a avaliação de variáveis que o possam influenciar, como a idade, a idade em que o animal foi submetido a orquiectomia, o tempo decorrido desde a orquiectomia, o peso e o motivo pelo qual o animal foi castrado. Foram também objetivos deste trabalho a identificação de um volume limite a partir do qual um cão castrado deva fazer mais exames complementares de diagnóstico à próstata além de ecografia e a quantificação da redução face ao volume expectável num cão inteiro, bem como a avaliação da influência das variáveis acima na mesma.

#### **3.2 Materiais e métodos**

##### **3.2.1 População em estudo**

Este estudo realizou-se no ano letivo 2019/2020 no Hospital Veterinário do Restelo e no Hospital Escolar Veterinário (HEV), tendo sido obtida aprovação da Comissão de Ética para a Investigação e Ensino da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (Anexo 1).

Foram incluídos 62 cães castrados submetidos a ecografia abdominal nos hospitais veterinários mencionados. Os critérios para inclusão no estudo foram: ser cão macho castrado há pelo menos 4 semanas e não ter doença genitourinária conhecida no momento da realização da ecografia.

### 3.2.2 Exame ecográfico

Os exames ecográficos foram efetuados por quatro médicos veterinários experientes dos serviços de ecografia do Hospital Veterinário do Restelo e do Hospital Escolar Veterinário. No HVR foi utilizado um ecógrafo Mindray® Resona 7 (Figura 1A) com uma sonda microconvexa de frequência variável entre os 2,6 e os 12,8 MHz e no HEV utilizou-se um ecógrafo Esaote® MyLab Alpha (Figura 1B) com uma sonda microconvexa de frequência variável entre os 3 e os 11 MHz.



**Figura 1: A – Ecógrafo Mindray® Resona 7 usado no HVR (Original). B – Ecógrafo Esaote® MyLab Alpha usado no HEV (Original).**

Para a realização do exame ecográfico os animais foram colocados e adequadamente contidos em decúbito lateral direito. Quando necessário, a preparação do animal incluiu tricotomia da zona pré-púbica. Para otimizar a transmissão dos ultrassons entre a sonda e o animal foi colocado álcool na pele da zona pré-púbica e gel acústico na sonda.

A sonda foi colocada na zona pré-púbica e, em modo B, caudalmente à bexiga, foi identificada a próstata. A próstata foi examinada em corte longitudinal e transversal e as características do parênquima, do contorno, da ecogenicidade e da ecotextura da glândula

foram examinadas, sendo que, quando normais, se procedeu à determinação das dimensões da mesma com recurso a cursores eletrónicos.

Com a sonda paralela ao plano sagital (Figura 2A) obteve-se um corte longitudinal da glândula. Neste corte determinou-se o comprimento (C), o qual corresponde ao maior diâmetro da glândula ao longo do eixo da uretra prostática, e a altura em corte longitudinal (AL), a qual corresponde ao diâmetro máximo da glândula perpendicular ao comprimento (Figura 2B).



**Figura 2: A – Colocação da sonda na zona pré-púbica para obtenção de um corte longitudinal da próstata (Original). B – Imagem ecográfica em corte longitudinal da próstata. Obtenção do comprimento (C – DIST1 = 29,0 mm) e da altura em corte longitudinal (AL – DIST2 = 15,2 mm) (Cedida pelo Dr. Rui Lemos Ferreira do serviço de ecografia do HEV).**

De seguida, rodou-se a sonda 90° (Figura 3A) e obteve-se um corte transversal da próstata. Neste corte determinou-se a altura em corte transversal (AT), a qual se define como o diâmetro dorsoventral máximo da glândula, e a largura (L), a qual corresponde ao diâmetro máximo da glândula perpendicular à altura em corte transversal (Figura 3B).

### 3.2.3 Historial clínico

O historial clínico de cada animal foi revisto nos programas informáticos QVET® (HVR) e GuruVet® (HEV) para recolha de dados, tais como data de nascimento, raça, peso, data de castração e motivo de castração e revisão da história clínica de modo a aferir se existia doença genitourinária relevante prévia.



**Figura 3: A – Colocação da sonda na zona pré-púbica para obtenção de um corte transversal da próstata (Original). B – Imagem ecográfica da próstata em corte transversal. Obtenção da altura em corte transversal (AT – DIST1 = 15,0 mm) e da largura (L – DIST2 = 20,7 mm) (Cedida pelo Dr. Rui Lemos Ferreira do serviço de ecografia do HEV).**

### **3.2.4 Cálculo do volume prostático com base nas medições ecográficas**

Após medição ecográfica e registo das medições prostáticas efetuadas, o volume da próstata foi obtido através da fórmula de volume da elipsoide (Matton and Nyland 2015):

$$V = 0,524 \times A \times L \times C$$

Utilizou-se como valor da altura a média dos valores obtidos em corte longitudinal e em corte transversal.

Existem várias fórmulas para que, com base nas medições ecográficas, se obtenha o volume prostático (Atalan et al. 1999; Kamoltapana et al. 2000; Ghadiri et al. 2013; Matton and Nyland 2015). Optou-se pela utilização da fórmula de volume da elipsoide, uma vez que as outras foram obtidas em estudos efetuados apenas com cães inteiros, pelo que podem induzir a obtenção de volumes mais elevados do que o real.

### **3.2.5 Cálculo do volume prostático esperado num cão inteiro**

A determinação do volume prostático expectável num cão inteiro (VECI) pode ser efetuada com base no peso corporal ou no peso corporal e na idade (Ruel et al. 1998; Atalan et al. 1999a; Sannamwong et al. 2012).

Optou-se por utilizar a fórmula desenvolvida por Atalan et al. (1999a), uma vez que este estudo foi o que englobou um maior número de animais e que a equação obtida permite calcular o volume prostático normal num cão inteiro e não o volume prostático máximo.

$$\text{VECI} = 8,48 + 0,238 \times \text{peso corporal}$$

### **3.2.6 Cálculo da redução percentual do volume prostático**

Com recurso ao volume prostático calculado através das medições ecográficas e ao estimado para um cão inteiro determinou-se a redução percentual do volume prostático após a orquiectomia para cada animal da população em estudo.

### **3.2.7 Análise estatística**

Os dados recolhidos foram inseridos numa folha de cálculo do programa Microsoft® Office Excel (versão 16.36 para Mac) e a análise dos mesmos foi efetuada com o programa R (versão 4.0.2 para Mac) com a extensão R Commander (Versão 2.6.2 para Mac).

Os dados são apresentados como: mínimo e máximo (média  $\pm$  desvio-padrão) para as variáveis cuja distribuição é normal e mínimo e máximo (mediana e intervalo interquartil – IIQ) para as variáveis cuja distribuição não é normal. A distribuição das variáveis foi avaliada pela observação de histogramas e pelo teste de Shapiro-Wilk.

Para verificar a existência de correlação entre o volume prostático ou a redução percentual no volume prostático após a orquiectomia e variáveis como idade, idade à castração, tempo decorrido desde a castração e peso recorreu-se ao coeficiente de correlação de Spearman. Para verificar se existem diferenças no volume prostático ou na redução percentual do volume prostático consoante o motivo de castração efetuou-se um teste One-way ANOVA seguido do teste de Tukey. Para a obtenção das equações de regressão que permitem obter o volume prostático normal e máximo ao introduzir dados inerentes ao animal recorreu-se ao modelo de regressão linear múltipla.

Todos os testes efetuados apresentam um intervalo de confiança de 95%. Considerou-se um nível de significância de  $p < 0,05$ , o que significa que quando o valor de  $p$  é inferior a 0,05 os resultados são considerados estatisticamente significativos.

## **3.3 Resultados**

### **3.3.1 Caracterização da população em estudo**

Um total de 62 cães foi incluído no estudo. Contudo, um deles (número 16) não apresentava informação relativa à data e ao motivo de castração, pelo que na análise da idade à castração, do tempo decorrido desde a castração e dos parâmetros que envolvam o motivo de castração foram considerados apenas 61 animais.

A idade dos cães incluídos variou entre 2,08 e 17,6 anos ( $10,36 \pm 3,63$ ), a idade à castração entre 0,42 e 15,0 anos (mediana 5,0 e IIQ 2,0-9,0), o tempo decorrido desde a

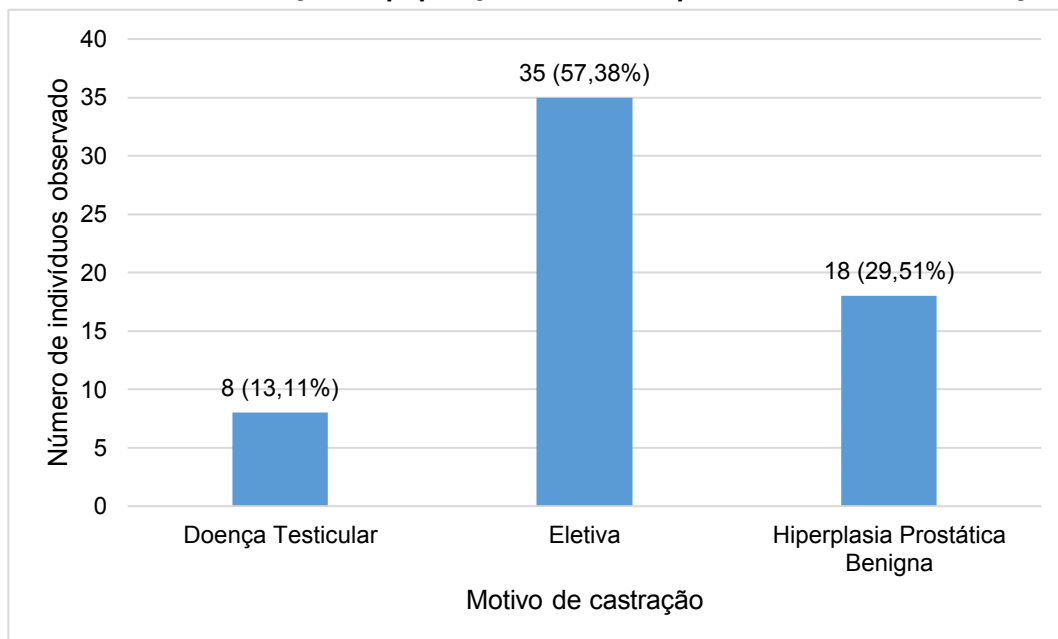
castração entre 0,08 e 16,6 anos (mediana 3,3 e IIQ 1,53-6,48) e o peso entre 2,35 e 42,8 Kg (mediana 16,50 e IIQ 9,6-31,88).

Estes 62 cães pertenciam a 25 raças diferentes e 14 deles eram de raça indefinida (Tabela 1). Em relação ao motivo de castração os cães foram distribuídos em 3 grupos: castração eletiva (Elet) (57,38% dos cães), a qual engloba animais castrados por motivos comportamentais, para prevenção de doenças ou para controlo reprodutivo, castração por HPB (29,51% dos cães), sendo que três animais deste grupo apresentavam concomitantemente abscessos ou quistos prostáticos, e ainda castração por doença testicular (DoenTest) (13,11 % dos cães), a qual engloba animais castrados por presença de nódulos no parênquima testicular, orquite, mastocitoma escrotal, criptorquidismo e presença de nódulos na região perianal (Gráfico 1).

**Tabela 1: Caracterização da população em estudo quanto à raça**

<b>Raça</b>	<b>Número de cães</b>	<b>Percentagem (%)</b>
<b>American Staffordshire Terrier</b>	1	1,61
<b>Beagle</b>	2	3,23
<b>Chihuahua</b>	2	3,23
<b>Cocker Spaniel</b>	3	4,84
<b>Cão de Água Português</b>	1	1,61
<b>Dogue Argentino</b>	1	1,61
<b>Dálmata</b>	1	1,61
<b>Epagneul Breton</b>	1	1,61
<b>Golden Retriever</b>	3	4,84
<b>Jack Russel Terrier</b>	3	4,84
<b>Pastor Basco</b>	1	1,61
<b>Pequinês</b>	1	1,61
<b>Podengo Português</b>	1	1,61
<b>Poodle</b>	1	1,61
<b>Pug</b>	2	3,23
<b>Retriever do Labrador</b>	9	14,52
<b>Rottweiler</b>	1	1,61
<b>Sem Raça Definida</b>	14	22,58
<b>Schnauzer Gigante</b>	1	1,61
<b>Schnauzer Miniatura</b>	2	3,23
<b>Shih-tzu</b>	3	4,84
<b>Teckel</b>	1	1,61
<b>Vizsla</b>	1	1,61
<b>Weimaraner</b>	1	1,61
<b>West Highland White Terrier</b>	1	1,61
<b>Yorkshire Terrier</b>	4	6,47
<b>Total</b>	62	100

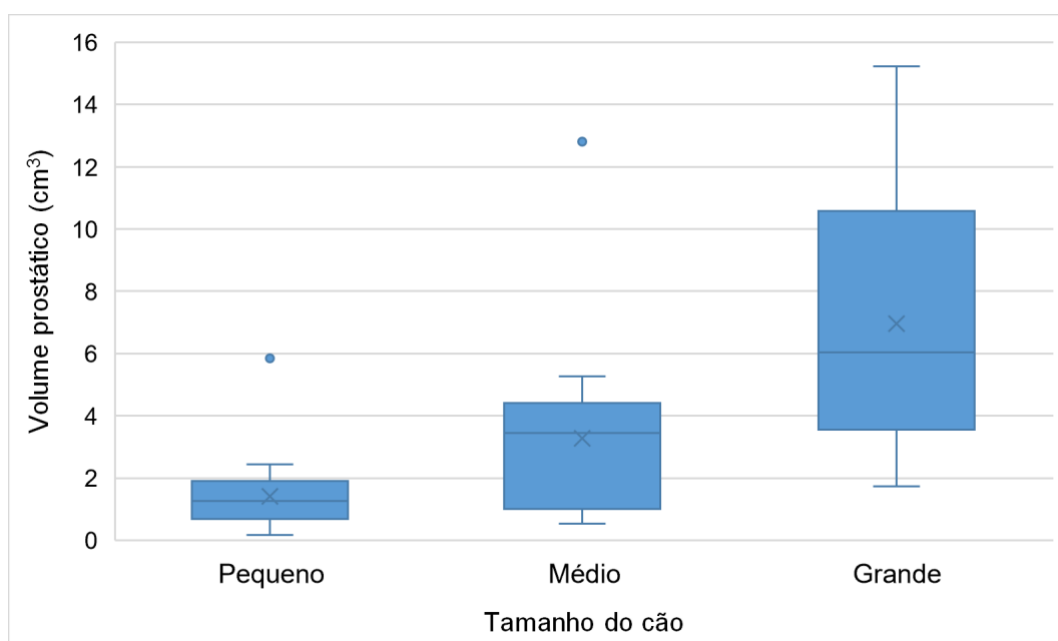
**Gráfico 1: Caracterização da população em estudo quanto ao motivo de castração**



### 3.3.2 Volume prostático, volume estimado para um cão inteiro e redução percentual do volume prostático

O volume prostático determinado com base nas medições ecográficas variou entre 0,16 e 15,23 cm<sup>3</sup> (mediana 1,99 e IIQ 1,035-4,475). O Gráfico 2 mostra a distribuição do volume prostático de acordo com o tamanho do cão (pequeno: peso corporal menor ou igual a 15 kg; médio: peso corporal entre 15,1 e 30 kg; grande: peso corporal superior a 30kg).

**Gráfico 2: Distribuição do volume prostático em cães orquiectomizados de acordo com o seu tamanho**



O volume estimado para um cão inteiro variou entre 9,04 e 18,67 cm<sup>3</sup> (mediana 12,41 e IIQ 10,77-16,07) e a redução percentual do volume prostático entre 11,66 e 98,23% (mediana 82,84 e IIQ 66,66-90,94).

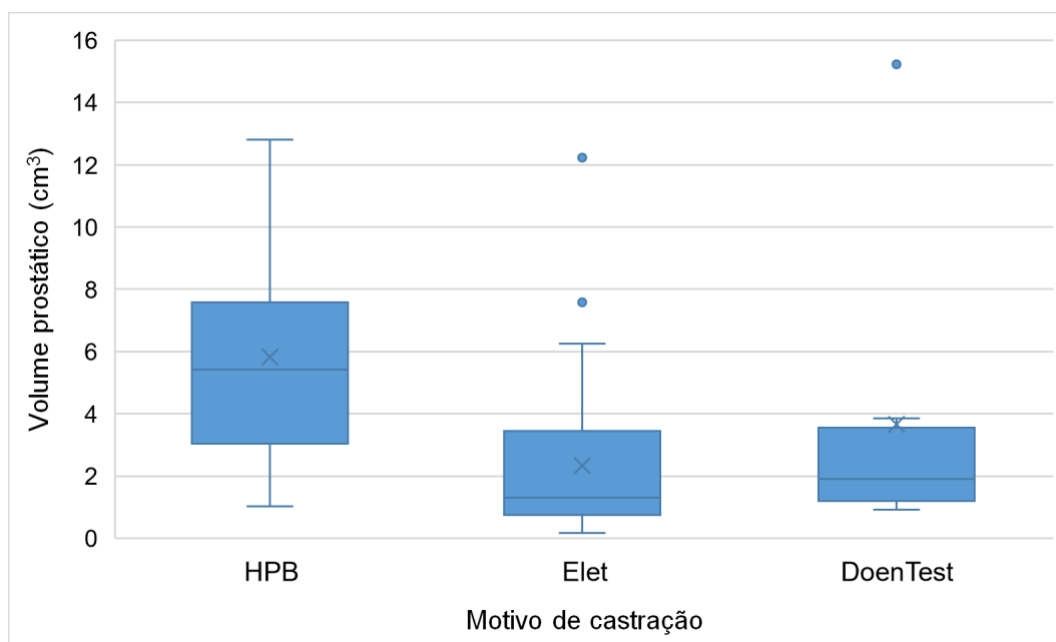
### 3.3.3 Influência das diferentes variáveis em estudo no volume prostático

Tabela 2: Resultados do coeficiente de correlação de Spearman entre o Volume prostático e a idade à castração, a idade, o peso e o tempo decorrido desde a orquiectomia.

Variável em estudo	Correlação de Spearman	p
<b>Cães com doença testicular (n = 8)</b>		
Idade à castração	0,2619	0,5309
Idade	0,3095	0,4556
Peso	0,6905	0,0580
Tempo decorrido desde a orquiectomia	0,0476	0,9108
<b>Cães castrados por razões eletivas (n = 35)</b>		
Idade à castração	0,3913	<b>0,0201</b>
Idade	0,1796	0,3020
Peso	0,6556	<b>&lt;0,0001</b>
Tempo decorrido desde a orquiectomia	-0,1101	0,5290
<b>Cães castrados por hiperplasia prostática benigna (n = 18)</b>		
Idade à castração	0,4202	0,0825
Idade	0,0341	0,8933
Peso	0,5472	<b>0,0187</b>
Tempo decorrido desde a orquiectomia	-0,4138	0,0878

Na Tabela 2 estão apresentados os resultados do coeficiente de correlação de Spearman entre o volume prostático determinado com base nas medições ecográficas e as variáveis idade à castração, idade, peso e tempo decorrido desde a orquiectomia. Com base nos valores obtidos é possível afirmar que os cães castrados por motivos eletivos apresentam uma correlação positiva entre o volume prostático e a idade à castração e o peso. Quando são considerados os cães com HPB, existe apenas uma correlação positiva entre o volume prostático e o peso.

**Gráfico 3: Distribuição do volume prostático em cães orquiectomizados de acordo com o motivo de castração**



**Legenda:** HPB – Castração por hiperplasia prostática benigna; Elet – Castração por razões eletivas; DoenTest – Castração por doença testicular.

O Gráfico 3 representa a distribuição do volume prostático de acordo com o motivo de castração. Os cães do grupo castrado por HPB apresentaram um volume médio de 5,83 cm<sup>3</sup>, os castrados por motivos eletivos de 2,33 cm<sup>3</sup> e os castrados por doença testicular de 3,66 cm<sup>3</sup>. Embora o volume prostático entre grupos seja diferente ( $p = 0,00181$ , one-way ANOVA), esta diferença é apenas significativa entre os cães castrados por HPB e os castrados por razões eletivas ( $p = 0,0011$ , teste de Tukey).

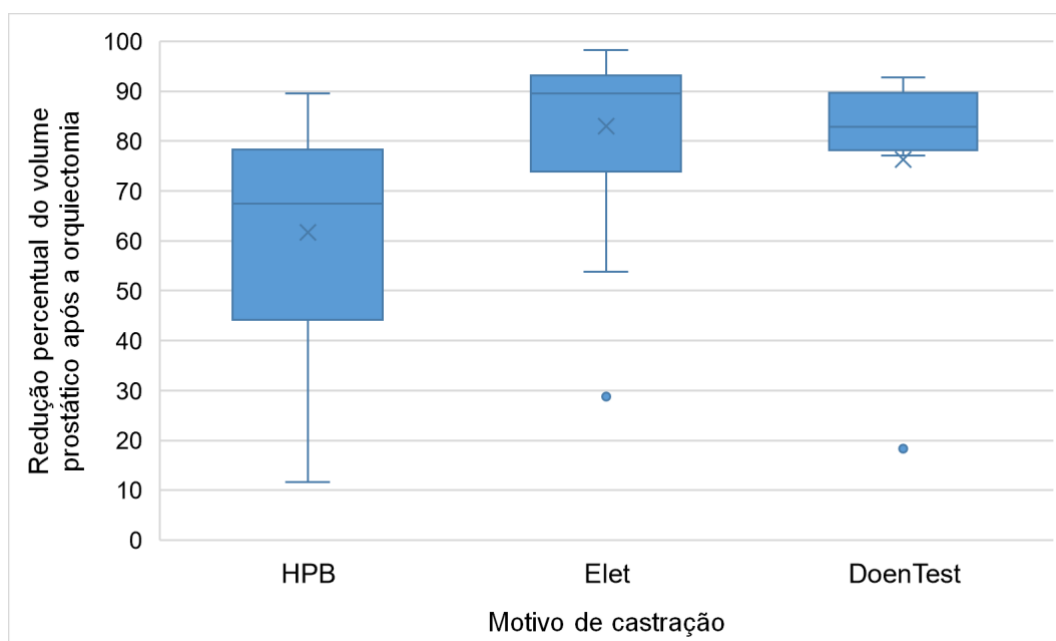
### **3.3.4 Influência das diferentes variáveis em estudo na redução percentual do volume prostático**

Na Tabela 3 estão apresentados os resultados do coeficiente de correlação de Spearman entre a redução percentual do volume prostático após a castração e as variáveis idade à castração, idade, peso e tempo decorrido desde a orquiectomia. Com base nos valores obtidos é possível afirmar que os cães castrados por motivos eletivos apresentam uma correlação negativa entre a redução percentual do volume prostático e a idade à castração e o peso. Quando são considerados os cães com HPB, existe apenas uma correlação negativa entre a redução percentual do volume prostático e a idade à castração.

**Tabela 3: Resultados do coeficiente de correlação de Spearman entre a redução percentual do volume prostático após a castração e a idade à castração, a idade, o peso e o tempo decorrido desde a orquiectomia**

Variável em estudo	Correlação de Spearman	p
<b>Cães com doença testicular (n = 8)</b>		
Idade à castração	-0,2619	0,5309
Idade	-0,2381	0,5702
Peso	-0,3095	0,4556
Tempo decorrido desde a orquiectomia	-0,0714	0,8665
<b>Cães castrados por razões eletivas (n = 35)</b>		
Idade à castração	-0,4243	<b>0,0111</b>
Idade	-0,1706	0,3271
Peso	-0,5489	<b>0,0006</b>
Tempo decorrido desde a orquiectomia	0,1331	0,4461
<b>Cães castrados por hiperplasia prostática benigna (n = 18)</b>		
Idade à castração	-0,5160	<b>0,0284</b>
Idade	-0,1869	0,4578
Peso	-0,3967	0,1031
Tempo decorrido desde a orquiectomia	0,3624	0,1394

**Gráfico 4: Distribuição da redução percentual do volume prostático após a orquiectomia de acordo com o motivo de castração**



Legenda: HPB – Castração por hiperplasia prostática benigna; Elet – Castração por razões eletivas; DoenTest – Castração por doença testicular.

O Gráfico 4 representa a distribuição da redução percentual do volume prostático após a orquiectomia de acordo com o motivo de castração. Os cães do grupo castrado por HPB apresentaram uma redução média de 61,70%, os castrados por motivos eletivos de 82,95% e os castrados por doença testicular de 76,36%. Embora a redução percentual do volume prostático entre grupos seja diferente ( $p = 0,001$ , one-way ANOVA), esta diferença é apenas significativa entre os cães castrados por HPB e os castrados por razões eletivas ( $p = 0,000607$ , teste de Tukey).

### **3.3.5 Fórmulas para determinação do volume prostático e do volume prostático máximo em cães orquiectomizados**

Com base nos volumes prostáticos determinados a partir das medições ecográficas dos cães castrados por razões eletivas e cuja orquiectomia tivesse ocorrido há pelo menos 7 semanas ( $n = 33$ ) e, utilizando o peso (Kg) e a idade à castração (anos) como variáveis, determinaram-se 2 fórmulas que permitem calcular o volume prostático expectável num cão orquiectomizado ( $V_{normal}$ ) e o volume prostático máximo num cão orquiectomizado saudável ( $V_{máximo}$ ) (os valores máximos foram obtidos a partir do limite superior do intervalo de confiança de 95% dos valores médios determinados) ( $F(2,30)=12,7$ ;  $p = 0,0001011$ ).

$$V_{normal} = - 0,7875 + 0,1481 \times \text{peso} + 0,2090 \times \text{idade à castração}$$

$$V_{máximo} = 0,6771 + 0,2120 \times \text{peso} + 0,4743 \times \text{idade à castração}$$

Como medida de validação das equações acima, os volumes obtidos foram comparados com os medidos nos cães em estudo. Os valores obtidos para o  $V_{normal}$  são bastante semelhantes aos determinados com base na fórmula de volume da elipsoide, apresentando uma correlação de Spearman de 0,8069 ( $p = 4,138e^{-15}$ ) (Anexo 2).

### **3.4 Discussão**

Este trabalho incidiu sobre o estudo do volume prostático em cães orquiectomizados, bem como a influência de algumas variáveis no mesmo e a quantificação da redução desse volume observada após a gonadectomia. Foi ainda possível determinar uma fórmula que permite obter o volume prostático esperado num cão castrado por motivos eletivos e outra para a determinação do volume prostático máximo num cão castrado saudável.

Como era de esperar, os volumes determinados neste estudo contrastaram com os obtidos em estudos efetuados com cães inteiros (Ruel et al. 1998), sendo bastante mais reduzidos. Esta diferença era expectável, uma vez que a próstata é uma glândula dependente

de androgénios e que, com a remoção das gónadas, se verifica uma diminuição acentuada nas concentrações de testosterona e DHT (Angrimani et al. 2020). Em consequência desta diminuição o fluxo sanguíneo na próstata diminui e iniciam-se processos bioquímicos que culminam principalmente na apoptose das células do epitélio glandular e das células endoteliais (Murakoshi et al. 2001; Angrimani et al. 2020). Nos animais castrados, o índice de resistência da artéria prostática correlaciona-se negativamente com o volume prostático, sendo que o aumento deste índice pode ser usado como marcador da diminuição do volume prostático (Angrimani et al. 2020).

Com a finalidade de caracterizar de forma mais clara os fatores que podem influenciar a diminuição do volume prostático após a orquiectomia, foi feita uma avaliação de parâmetros como a idade, idade à castração, tempo decorrido desde a orquiectomia, peso e motivo da castração.

O'Shea (1962) definiu três períodos de desenvolvimento da próstata, afirmando que esta apresenta uma fase de crescimento normal do 1º ao 5º ano de vida, uma fase de crescimento hiperplásico dos 6 aos 10 anos e uma fase de involução senil a partir dos 11 anos. A população aqui estudada apresentou uma idade à castração muito variável. Contudo, todos os animais castrados por razões eletivas foram castrados antes dos 10 anos de idade, o que significa que foram submetidos a orquiectomia antes de atingirem a fase de involução senil da glândula (ou seja, esta estava ainda em crescimento), o que poderá justificar a correlação positiva entre a idade à castração e o volume prostático, pois quanto mais tarde for feita a gonadectomia, maior será o volume da glândula prévio à cirurgia.

Contrariamente ao observado por Barbosa de Souza et al. (2016), o peso corporal apresentou uma correlação significativa com o volume prostático em cães castrados por razões eletivas ou por HPB. Este resultado era esperado, uma vez que o tamanho dos órgãos é, em certa medida, proporcional à dimensão do animal. Usou-se como medida da dimensão do animal o peso corporal, o qual pode não ser considerado ideal, uma vez que um dado animal pode não apresentar o peso ideal para o seu tamanho. Contudo, Ruel et al. (1998) verificaram que, para este efeito, o peso pode ser utilizado como medida da dimensão de um animal da forma semelhante a outros parâmetros como a altura, o diâmetro da aorta e o comprimento do rim esquerdo.

Em relação ao motivo de castração, os resultados mostram que a diferença no volume prostático é significativa apenas entre o grupo de animais castrados por HPB e o grupo de cães castrados por razões eletivas (os quais apresentam uma próstata menos volumosa). Essa diferença poderá ser justificada pelo facto de a próstata dos animais afetados por HPB apresentar uma razão estroma:epitélio diferente da próstata de animais saudáveis (Foster 2017), sendo que estes dois compartimentos respondem de formas distintas à ausência de androgénios (Murakoshi et al. 2001; Angrimani et al. 2020). Embora não tenha sido possível

caracterizar o tipo de HPB, a forma mais comum é a complexa, que envolve uma mistura de hiperplasia glandular, focos de epitélio secretor atrofiado e aumento dos componentes do estroma, tais como músculo liso e colagénio. Na sua forma difusa, está presente inflamação crónica periglandular constituída por células mononucleares (Sun et al. 2017b).

Neste trabalho a redução percentual do volume prostático variou entre 11,66 e 98,23% (mediana 82,84 e IIQ 66,66-90,94). Estes resultados são semelhantes aos obtidos por Brandão et al. (2006) e Rhodes et al. (2000) que observaram uma redução média de 81% e 80%, respetivamente.

A redução percentual do volume prostático correlacionou-se negativamente com a idade à castração nos grupos de cães castrados por HPB e por motivos eletivos. Nos cães castrados por motivos eletivos, verificou-se ainda uma correlação negativa entre a redução percentual do volume prostático e o peso, o que pode significar que cães maiores apresentem uma relação estroma:tecido glandular prostático diferente dos mais pequenos. Essa diferença pode justificar que a involução prostática após a castração seja diferente, pois o tecido glandular responde de forma mais marcada à ausência de androgénios do que o estroma (Murakoshi et al. 2001; Angrimani et al. 2020).

A relação entre a redução percentual do volume prostático e o motivo de castração foi semelhante à observada entre o volume prostático e o motivo de castração, ou seja, apenas se verificaram diferenças significativas entre os cães castrados eletivamente e os cães castrados por HPB, sendo que os afetados por esta doença apresentaram, em média, uma redução mais pequena. Esta observação poderá ser justificada pela razão acima descrita. Contudo, é interessante comentar que a redução média observada no grupo de animais com HPB (61,70%) foi bastante superior à obtida em estudos em que se optou pela administração de fármacos antagonistas da GnRH (redução média de 38,44%) ou de finasteride (redução média de 35,2%) (D'Francisco et al. 2020; Angrimani et al. 2020). Podemos assim inferir que, como tratamento para a HPB, a orquiectomia induz uma redução mais marcada do volume prostático do que estes tratamentos. Esta redução será ainda mais marcada se considerarmos que neste estudo se obteve a redução percentual com base no volume prostático normal estimado para um cão inteiro, e não no volume real da glândula hipertrofiada, o qual poderá ser superior ao estimado.

A ausência de correlações no grupo de cães castrados por doença testicular pode dever-se às características deste grupo, uma vez que era constituído por apenas oito cães, com idade avançada, sujeitos a orquiectomia numa fase mais tardia da vida e cujo tempo decorrido desde a orquiectomia era, na maior parte dos casos, reduzido. Apesar de se saber qual a doença testicular que motivou a orquiectomia destes animais não se sabe qual o estado da próstata, sendo que, a maior parte destes animais se insere na faixa etária de risco para doenças prostáticas.

Em relação à fórmula que permite determinar o volume prostático máximo num cão orquiectomizado saudável é importante salientar que esta foi determinada com base num intervalo de confiança de 95% e que, como tal, abrange 97,5% da população canina, sendo normal que 2,5% dos cães orquiectomizados saudáveis apresentem volumes prostáticos superiores ao determinado com recurso a esta fórmula. Deve também ser referido que, como as fórmulas foram determinadas com base numa população da qual se excluiu cães cuja castração foi há menos de 7 semanas, os volumes obtidos com base nas mesmas são apenas válidos para cães castrados há pelo menos 7 semanas.

Este estudo apresentou algumas limitações, tais como o facto de terem sido vários os médicos veterinários a efetuar as medições ecográficas da próstata. Contudo, foi considerado que, com a finalidade de obter o maior número possível de casos, seria necessário recorrer a vários operadores. Leroy et al. (2013) estudaram a influência do operador na determinação das medições prostáticas e concluíram que, quanto mais experiente é o médico veterinário que executa o exame ecográfico, mais provável é que veja com clareza os limites da próstata. Concluíram ainda que o desvio padrão e o coeficiente de variação das medições efetuadas são inversamente proporcionais à experiência do operador. Como os médicos veterinários que contribuíram para este estudo são experientes, podemos considerar esta fonte de erro irrelevante.

Outra limitação deste estudo é o facto de ter sido usado o peso corporal como medida do tamanho do animal. Para corrigir este erro poder-se-ia ter recorrido à condição corporal, mas não existiam registos da mesma na grande maioria dos animais incluídos no estudo. Como já foi mencionado, Ruel et al. (1998) verificaram que o peso é semelhante a outros parâmetros como indicador do tamanho de um cão. Contudo, este trabalho difere do de Ruel et al. na medida em que foram estudados cães orquiectomizados, os quais têm maior tendência para excesso de peso face aos inteiros, pelo que a influência da utilização do peso como medida da dimensão corporal pode não ser negligenciável.

Outra limitação do estudo prende-se com as fórmulas utilizadas para cálculo do volume prostático. Recorreu-se à fórmula de volume da elipsoide, uma vez que as outras que existem foram determinadas em estudos em que foram incluídos apenas cães inteiros, pelo que podem induzir o cálculo de volumes superiores ao real em cães orquiectomizados. A melhor forma de determinação do volume prostático é, após a morte do animal, remover a próstata e submergi-la em água num recipiente graduado. Contudo, por motivos económicos e práticos não foi possível executá-lo neste estudo. A medição do volume prostático poderia ter sido feita após tomografia computadorizada, porém na prática clínica é um exame de maior complexidade e custo, pelo que não é tão frequentemente usado como a ecografia na avaliação desta glândula.

No que toca à redução percentual do volume prostático, foram usados volumes estimados com base no peso corporal para cães inteiros. Os resultados seriam mais fidedignos se os mesmos cães tivessem sido acompanhados antes e depois da castração e até se tivessem sido efetuadas várias medições desde o momento prévio à castração até que fosse atingido um volume prostático mínimo estável, o que permitiria compreender a dinâmica temporal do processo de atrofia da glândula após a orquiectomia.

Para aumentar a credibilidade dos resultados a medição das dimensões da próstata deveria ter sido acompanhada por colheita de fragmentos para análise histopatológica. Contudo, por razões práticas e económicas tal não foi possível.

### **3.5 Conclusão**

Este estudo contribui para a expansão do conhecimento relativo às alterações que ocorrem na próstata após a orquiectomia ao demonstrar que o volume prostático é bastante inferior nos cães orquiectomizados e que esse volume é influenciado por fatores como a idade à castração nos cães castrados por razões eletivas, o peso corporal em cães castrados por razões eletivas ou HPB e pelo próprio motivo de castração. Permitiu ainda avaliar a redução do volume da próstata após a gonadectomia e comprovar que essa redução também é influenciada pelas variáveis acima mencionadas.

Com base na população em estudo, foi possível obter uma fórmula para a obtenção do volume prostático médio num cão orquiectomizado e outra para a obtenção do volume máximo da próstata, o que permite avaliar com maior detalhe o volume da mesma nestes animais. Contudo, é necessário mencionar que o volume, apesar de importante, não é o único parâmetro ecográfico utilizado na avaliação da próstata, devendo ser tidos em conta outros como a ecogenicidade, a ecotextura e o contorno da glândula quando se equaciona a hipótese de efetuar mais exames complementares de diagnóstico à mesma.

De forma a que os resultados sejam mais representativos da população canina, este trabalho deve ser continuado com um maior número de animais em estudo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdollhi A, Ayati M. 2009. Frequency and Outcome of Metaplasia in Needle Biopsies of Prostate and Its Relation with Clinical Findings. *Urology Journal*. 6(2):109–113.
- Abrahamsohn P. 2013. Aparelho Reprodutor Masculino. In: Junqueira L, Carneiro, J, editors. *Histologia Básica*. 12<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro (Br): Guanabara Koogan; p. 411-426.
- Al-Omari R, Shidaifat F, Dardaka M. 2005. Castration induced changes in dog prostate gland associated with diminished activin and activin receptor expression. *Life Sciences*. 77(22):2752-2759. doi:10.1016/j.lfs.2005.03.030
- Albers-Wolthers C, de Gier J, Oei C, Schaefers-Okkens A, Kooistra H. 2016. Validation of a noninvasive diagnostic tool to verify neuter status in dogs: The urinary FSH to creatinine ratio. *Theriogenology*. 86(5):1376–1381. doi:10.1016/j.theriogenology.2016.04.081
- Allstadt SD, Rodriguez CO, Boostrom B, Rebhun RB, Skorupski KA. 2015. Randomized Phase III Trial of Piroxicam in Combination with Mitoxantrone or Carboplatin for First-Line Treatment of Urogenital Tract Transitional Cell Carcinoma in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 29(1):261–267. doi:10.1111/jvim.12533.
- Alonge S, Melandri M, Aiudi G, Lacalandra GM. 2018. Advances in Prostatic Diagnostics in Dogs: The Role of Canine Prostatic Specific Esterase in the Early Diagnosis of Prostatic Disorders. *Topics in Companion Animal Medicine*. 33(4):105–108. doi:10.1053/j.tcam.2018.09.002. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2018.09.002>.
- Angelsen A, Mecsei R, Sandvik AK, Waldum HL. 1997. Neuroendocrine cells in the prostate of the rat, guinea pig, cat, and dog. *The Prostate*. 33(1):18–25. doi:10.1002/(SICI)1097-0045(19970915)33:1<18::AID-PROS4>3.0.CO;2-5.
- Angrimani DSR, Francischini MCP, Brito MM, Vannucchi CI. 2020. Prostatic hyperplasia: Vascularization, hemodynamic and hormonal analysis of dogs treated with finasteride or orchiectomy. *PLoS One*. 15(6):1–16. doi:10.1371/journal.pone.0234714.
- Atalan G, Barr FJ, Holt PE. 1999b. Comparison of ultrasonographic and radiographic measurements of canine prostate dimensions. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 40(4):408–412. doi:10.1111/j.1740-8261.1999.tb02133.x.
- Atalan G, Holt PE, Barr FJ, Brown PJ. 1999. Ultrasonographic estimation of prostatic size in canine cadavers. *Research in Veterinary Science*. 67(1):7–15. doi:10.1053/rvsc.1998.0267.
- Atalan G, Holt PE, Barr FJ. 1999a. Ultrasonographic estimation of prostate size in normal dogs and relationship to bodyweight and age. *Journal of Small Animal Practice*. 40(3):119–122. doi:10.1111/j.1748-5827.1999.tb03052.x.
- Aumüller G, Funke PJ, Hahn A, Hoffbauer G, Tunn U, Neumann F. 1982. Phenotypic modulation of the canine prostate after long-term treatment with androgens and estrogens. *The Prostate*. 3(4):361–373. doi:10.1002/pros.2990030406.
- Bacci B, Vignoli M, Rossi F, Gallorini F, Terragni R, Laddaga EL, Sarli G. 2010. Primary prostatic leiomyosarcoma with pulmonary metastases in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 46(2):103–106. doi:10.5326/0460103.

- Banerjee P, Banerjee S, Brown T, Zirkin B. 2018. Androgen action in prostate function and disease. *American Journal of Clinical and Experimental Urology*. 6(2):62–77.
- Barbosa de Souza M, Machado da Silva L, Moxon R, Russo M, England G. 2016. Ultrasonography of the Prostate Gland and Testes of the Dog. *In Practice*. 39(1):21–32. doi:10.1136/inp.i6054.
- Beining F, Urhausen C, Wolf K, Schmicke M, Rohn K, Schuler G, Günzel-Apel AR. 2020. Rhodesian Ridgebacks have an increased risk to develop benign prostatic hyperplasia. *Reproduction in Domestic Animals*. 55(3):283–292. doi:10.1111/rda.13616
- Belanger J, Bellumori T, Bannasch D, Famula T, Oberbauer A. 2017. Correlation of neuter status and expression of heritable disorders. *Canine Genetics and Epidemiology*. 4(1):1–12. doi:10.1186/s40575-017-0044-6.
- Bennett T, Matz B, Henderson R, Straw R, Liptak J, Selmic L, Collivignarelli F, Buracco P. 2018. Total Prostatectomy as a Treatment for Prostatic Carcinoma in 25 Dogs. *Veterinary Surgery*. 47(3):367–377. doi:10.1111/vsu.12768.
- Boria PA, Glickman NW, Schmidt BR, Widmer WR, Mutsaers AJ, Adams LG, Snyder PW, DiBernardi L, de Gortari AE, Bonney PL, et al. 2005. Carboplatin and piroxicam therapy in 31 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Veterinary and Comparative Oncology*. 3(2):73–80. doi:10.1111/j.1476-5810.2005.00070.x.
- Borrego J. 2017. Urogenital and Mammary Gland Tumors. In: Ettinger J, Feldman E, Côté E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat*. 8ª edição. Saint Louis (MO): Elsevier; p. 2119-2126.
- Bradbury CA, Westropp JL, Pollard RE. 2009. Relationship between prostatomegaly, prostatic mineralization, and cytologic diagnosis. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 50(2):167–171. doi:10.1111/j.1740-8261.2009.01510.x.
- Brandão CVS, Manprim M, Ranzani J, Marinho L, Borges A, Zanini M, Antunes S, Bicudo A. 2006. Orquiectomia para redução do volume prostático. Estudo experimental em cães. *Arch Vet Sci*. 11(2):7–9.
- Brendler C, Berry S, Ewing L, McCullough A, Cochran R, Strandberg J, Zirkin B, Coffey D, Wheaton L, Hiler M, et al. 1983. Spontaneous benign prostatic hyperplasia in the beagle. Age-associated changes in serum hormone levels, and the morphology and secretory function of the canine prostate. *Journal of Clinical Investigation*. 71(5):1114-1123. doi:10.1172/JCI110861
- Bryan J, Keeler M, Henry C, Bryan M, Hahn A, Caldwell C. 2007. A Population Study of Neutering Status as a Risk Factor for Canine Prostate Cancer. *The Prostate*. 67(11):1174–1181. doi:10.1002/pros.20590.
- Christensen BW. 2018. Canine Prostate Disease. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. 48(4):701–719. doi:10.1016/j.cvsm.2018.02.012.
- Cooley DM, Beranek BC, Schlittler DL, Glickman NW, Glickman LT, Waters DJ. 2002. Endogenous gonadal hormone exposure and bone sarcoma risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 11(11):1434–1440.
- Cornell KK, Bostwick DG, Cooley DM, Hall G, Harvey HJ, Hendrick MJ, Pauli BU, Render JA, Stoica G, Sweet DC, et al. 2000. Clinical and pathologic aspects of spontaneous canine

- prostate carcinoma: A retrospective analysis of 76 cases. *Prostate*. 45(2):173–183. doi:10.1002/1097-0045(20001001)45:2<173::AID-PROS12>3.0.CO;2-R.
- Crane SW. 1991. Occurrence and management of obesity in companion animals. *Journal of Small Animal Practice*. 32(6):275–282. doi:10.1111/j.1748-5827.1991.tb00930.x.
- Culp W, Johnson E, Giuffrida M, Palm C, Mayhew P, Kent M, Rebhun R, Burton J. 2019. Use of transrectal ultrasonography for assessment of the size and location of prostatic carcinoma in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 80(11):1012–1019. doi:10.2460/ajvr.80.11.1012.
- Cunto M, Mariani E, Anicito Guido E, Ballotta G, Zambelli D. 2019. Clinical approach to prostatic diseases in the dog. *Reproduction in Domestic Animals*. 54(6):815–822. doi:10.1111/rda.13437.
- D’Francisco F, Merlo ML, Lapuente C, Blasco A, Gobello C. 2020. Quantitative bidimensional and Doppler ultrasound assessment of the effect of a GnRH antagonist on canine prostatic hyperplasia. *Theriogenology*. 144:41–44. doi:10.1016/j.theriogenology.2019.12.018.
- Danielpour D. 2005. Functions and regulation of transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) in the prostate. *European Journal of Cancer*. 41(6):846–857. doi:10.1016/j.ejca.2004.12.027
- Davidson A. 2017. Reproductive Disorders in the Neutered Male or Female Dog. In: Ettinger J, Feldman E, Côté E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat*. 8<sup>a</sup> edição. Saint Louis (MO): Elsevier; p. 1893-1901.
- Davidson AP, Baker TW. 2009. Reproductive Ultrasound of the Dog and Tom. *Topics in Companion Animal Medicine*. 24(2):64–70. doi:10.1053/j.tcam.2008.11.003.
- De Gier J, Buijtelts J, Albers-Wolthers C, Oei C, Kooistra H, Okkens A. 2012. Effects of gonadotrophin-releasing hormone administration on the pituitary-gonadal axis in male and female dogs before and after gonadectomy. *Theriogenology*. 77(5):967–978. doi:10.1016/j.theriogenology.2011.10.003
- De Gier J. 2011. Reproductive endocrinology of the dog effects of medical and surgical intervention [dissertation]. Utrecht(NL): Faculty of Veterinary Medicine, Utrecht University.
- De Godoy MRC. 2018. Pancosma Comparative Gut Physiology Symposium: All About Appetite Regulation: Effects of diet and gonadal steroids on appetite regulation and food intake of companion animals. *Journal of Animal Science*. 96(8):3526–3536. doi:10.1093/jas/sky146.
- De la Riva G, Hart BL, Farver TB, Oberbauer AM, Messam LLM V., Willits N, Hart LA. 2013. Neutering Dogs: Effects on Joint Disorders and Cancers in Golden Retrievers. *PLoS One*. 8(2). doi:10.1371/journal.pone.0055937.
- Dearakhshandeh N, Mogheiseh A, Nazifi S, Ahrari Khafi M, Abbaszadeh Hasiri M, Golchin-Rad K. 2020. Treatment of experimentally induced benign prostatic hyperplasia with Tadalafil and castration in dogs. *Theriogenology*. 142:236–245. doi:10.1016/j.theriogenology.2019.10.040

- Della Santa D, Dandrieux J, Psalla D, Gorgas D, Lang J, Geissbuehler U, Howard J. 2008. Primary prostatic haemangiosarcoma causing severe haematuria in a dog. *Journal of Small Animal Practice*. 49(5):249–251. doi:10.1111/j.1748-5827.2007.00501.x.
- Domosławska A, Zduńczyk S, Jurczak A, Janowski T. 2018. Elastography as a diagnostic tool in the prostate tumour detection in Labrador retriever. *Andrologia*. 50(10):1–3. doi:10.1111/and.13139.
- Doré M, Chevalier S, Sirois J. 2005. Estrogen-dependent induction of cyclooxygenase-2 in the canine prostate in vivo. *Veterinary Pathology*. 42(1):100–103. doi:10.1354/vp.42-1-100.
- Dorn M, Seath IJ. 2018. Neuter status as a risk factor for canine intervertebral disc herniation (IVDH) in dachshunds: a retrospective cohort study. *Canine Genetics and Epidemiology*. 5(1):1–14. doi:10.1186/s40575-018-0067-7.
- England G, Russo M, Freeman S. 2013. The bitch uterine response to semen deposition and its modification by male accessory gland secretions. *Veterinary Journal*. 195(2):179–184. doi:10.1016/j.tvjl.2012.04.027
- European Medicines Agency. 2012. Suprelorin Deslorelin. Londres (UK): European Medicines Agency. EMEA/V/C/000109.
- Evans H, de Lahunta A. 2013. The Urogenital System. In: Miller's Anatomy of the Dog. 4<sup>a</sup> edição. Saint Louis (MO): Elsevier; p. 361-406.
- Ewing L, Thompson D, Cochran R, Lasley B, Thompson M, Zirkin B. 1984. Testicular androgen and estrogen secretion and benign prostatic hyperplasia in the beagle. *Endocrinology*. 114(4):1308–1314. doi:10.1210/endo-114-4-1308
- Fair W, Cordonnier J. 1978. The pH of prostatic fluid: a reappraisal and therapeutic implications. *The Journal of Urology*. 120:695-698. doi:10.1016/s0022-5347(17)57333-4
- Fan T, de Lorimier L. 2007. Tumors of the Male Reproductive System. In: Withrow and McEwen's Small Animal Clinical Oncology. 4<sup>a</sup> edição. Saint Louis (MO): Elsevier; p. 637-648.
- Feldman E, Nelson R. 2004. Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. 3<sup>a</sup> edição. Saint Louis (MO): Saunders.
- Fontaine E, Fontbonne A. 2011. Clinical Use of GnRH Agonists in Canine and Feline Species. *Reproduction in Domestic Animals*. 46(2):344–353. doi:10.1111/j.1439-0531.2010.01705.x
- Foster RA. 2012. Common Lesions in the Male Reproductive Tract of Cats and Dogs. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. 42(3):527–545. doi:10.1016/j.cvsm.2012.01.007.
- Foster RA. 2017. Male Reproductive System. In: Zachary J, editors. *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 6<sup>a</sup> edição. Saint Louis (MO): Elsevier; p. 1194-1222.
- Fredsø N, Koch BC, Toft N, Berendt M. 2014. Risk Factors for Survival in a University Hospital Population of Dogs with Epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 28(6):1782–1788. doi:10.1111/jvim.12443.

- Freitag T, Jerram R, Walker A, Warman C. 2007. Surgical management of common canine prostatic conditions. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*. 29(11):656–658.
- Frenette G, Dubé J, Tremblay R. 1983. Effect of castration and steroid treatments on the activity of some hydrolytic enzymes in dog prostate. *Prostate*. 4(4):383–390. doi:10.1002/pros.2990040408
- Ghadiri A, Avizeh R, Baniadam A, Ranjbar A. 2013. Comparison of Transabdominal and Transrectal Ultrasonography of the Prostate Gland in Dogs. *Iranian Journal of Veterinary Surgery*. 8(2):43–48.
- Green RW, Homco LD. 1996. Prostate Gland. In: Green RW, editors. *Small Animal Ultrasound*. 1ª edição. Filadélfia (PA): Lippincott-Raven Publishers. p. 237-250.
- Günzel-Apel AR, Möhrke C, Poulsen Nautrup C. 2001. Colour-coded and pulsed doppler sonography of the canine testis, epididymis and prostate gland: Physiological and pathological findings. *Reproduction in Domestic Animals*. 36(5):236–240. doi:10.1046/j.1439-0531.2001.00288.x.
- Hart BL, Hart LA, Thigpen AP, Willits NH. 2014. Long-term health effects of neutering dogs: Comparison of labrador retrievers with golden retrievers. *PLoS One*. 9(7). doi:10.1371/journal.pone.0102241.
- Hart BL, Hart LA, Thigpen AP, Willits NH. 2016. Neutering of German Shepherd Dogs: associated joint disorders, cancers and urinary incontinence. *Veterinary Medicine and Science*. 2(3):191–199. doi:10.1002/vms3.34.
- Hart BL. 2001. Effect of gonadectomy on subsequent development of age-related cognitive impairment in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 219(1):51–56. doi:10.2460/javma.2001.219.51.
- Harting T, Stubbendorff M, Willenbrock S, Wagner S, Schadzek P, Ngezahayo A, Escobar HM, Nolte I. 2016. The effect of dichloroacetate in canine prostate adenocarcinomas and transitional cell carcinomas in vitro. *International Journal of Oncology*. 49(6):2341–2350. doi:10.3892/ijo.2016.3720.
- Haverkamp K, Harder LK, Kuhnt NSM, Lüpke M, Nolte I, Wefstaedt P. 2019a. Validation of canine prostate volumetric measurements in computed tomography determined by the slice addition technique using the Amira program. *BMC Veterinary Research*. 15(1). doi:10.1186/s12917-019-1778-z.
- Haverkamp K, Harder LK, Kuhnt NSM, Lüpke M, Nolte I, Wefstaedt P. 2019b. Evaluation of canine prostate volume in calculated tomographic images-comparison of two assessment methods. *BMC Veterinary Research*. 15(1). doi:10.1186/s12917-019-2106-3.
- Hayden DW, Klausner JS, Waters DJ. 1999. Prostatic leiomyosarcoma in a dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 11(3):283–286. doi:10.1177/104063879901100313.
- Hayes H, Wilson G. 1977. Hormone-dependent Neoplasms of the Canine Perianal Gland. *Cancer Research*. 37(7):2068–2071.

- Hayward S, Cunha G. 2000. The prostate: Development and physiology. *Radiologic Clinics of North America*. 38(1):1–14. doi:10.1016/S0033-8389(05)70146-9
- Henry CJ, McCaw DL, Turnquist SE, Tyler JW, Bravo L, Sheafor S, Straw RC, Dernell WS, Madewell BR, Jorgensen L, et al. 2003. Clinical evaluation of mitoxantrone and piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 9(2):906–911.
- Hoffman JM, Creevy KE, Promislow DEL. 2013. Reproductive Capability Is Associated with Lifespan and Cause of Death in Companion Dogs. *PLoS One*. 8(4):1–7. doi:10.1371/journal.pone.0061082.
- Howe L. 2006. Surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology*. 66(3):500–509. doi:10.1016/j.theriogenology.2006.04.005
- Howe L. 2015. Current perspectives on the optimal age to spay/castrate dogs and cats. *Veterinary Medicine: Research and Reports*. 6:171–180. doi:10.2147/vmrr.s53264.
- Huggins B, Clark P. 1940. Quantitative Studies of Prostatic Secretion II. The Effect of Castration and of Estrogen Injection on the Normal and on the Hyperplastic Prostate Glands of Dogs. *Journal of Experimental Medicine*. 72(6):747–762. doi:10.1084/jem.72.6.747
- Isaacs J, Coffey D. 1981. Changes in dihydrotestosterone metabolism associated with the development of canine benign prostatic hyperplasia. *Endocrinology*. 108(2):445–453. doi:10.1210/endo-108-2-445
- Jacobi G, Moore R, Wilson J. 1978. Studies on the mechanism of 3 $\alpha$ -androstane diol-induced growth of the dog prostate. *Endocrinology*. 102(6):1748–1755. doi:10.1210/endo-102-6-1748
- Johnson C. 2012. Reproductive Disorders. In: Willard M, Tvedten H, editors. *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*. 5<sup>a</sup> edição. Saint Louis (MO): Elsevier; p. 294–303.
- Johnston S, Kamolpatana K, Root-Kustritz M, Johnston G. 2000. Prostatic disorders in the dog. *Animal Reproduction Science*. 60–61:405–415. doi:10.1016/S0378-4320(00)00101-9.
- Johnston S, Kustritz M, Olson P. 2001a. Disorders of the Canine Prostate. In: *Canine and Feline Theriogenology*. 1<sup>a</sup> edição. Filadélfia (PA): Saunders; p. 337–355.
- Johnston S, Kustritz M, Olson P. 2001b. Sexual Differentiation and Normal Anatomy of the Dog. In: *Canine and Feline Theriogenology*. 1<sup>a</sup> edição. Filadélfia (PA): Saunders; p. 275–286.
- Junaidi A, Williamson P, Cummins J, Martin G, Blackberry M, Trigg T. 2003. Use of a new drug delivery formulation of the gonadotrophin-releasing hormone analogue Deslorelin for reversible long-term contraception in male dogs. *Reproduction, Fertility and Development*. 15(5–6):317–322. doi:10.1071/rd03039
- Junaidi A, Williamson P, Martin G, Stanton P, Blackberry M, Cummins J, Trigg T. 2007. Pituitary and testicular endocrine responses to exogenous gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and luteinising hormone in male dogs treated with GnRH agonist

- implants. *Reproduction, Fertility and Development*. 19(8):891–898. doi:10.1071/RD07088
- Junaidi A, Williamson P, Trigg T, Cummins J, Martin G. 2009. Morphological study of the effects of the GnRH superagonist deslorelin on the canine testis and prostate gland. *Reproduction in Domestic Animals*. 44(5):757–763. doi:10.1111/j.1439-0531.2008.01066.x
- Kamolpatana K, Johnston GR, Johnston SD. 2000. Determination of canine prostatic volume using transabdominal ultrasonography. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 41(1):73–77. doi:10.1111/j.1740-8261.2000.tb00430.x.
- Knapp D, Richardson R, Chan T, Bottoms G, Widmer W, DeNicola D, Teclaw R, Bonney P, Kuczek T. 1994. Piroxicam Therapy in 34 Dogs With Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 8(4):273–278. doi:10.1111/j.1939-1676.1994.tb03232.x.
- Knapp DW, Glickman NW, Denicola DB, Bonney PL, Lin TL, Glickman LT. 2000. Naturally-occurring canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder: A relevant model of human invasive bladder cancer. *Urologic Oncology*. 5(2):47–59. doi:10.1016/S1078-1439(99)00006-X.
- Kumar V, Majumder P. 1995. Prostate Gland: Structure, Functions and Regulation. *International Urology and Nephrology*. 27(3):231-243. doi:10.1007/BF02564756
- Kustritz MVR. 2002. Early spay-neuter: clinical considerations. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 17(3):124–128. doi:10.1053/svms.2002.34328.
- Kustritz MVR. 2007. Determining the optimal age for gonadectomy of dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 231(11):1665–1675. doi:10.2460/javma.231.11.1665.
- Kutzler MA, Wood A. 2006. Non-surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology*. 66(3):514–525. doi:10.1016/j.theriogenology.2006.04.014
- Kutzler MA. 2017. Prostatic Diseases. In: Ettinger J, Feldman E, Côté E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat*. 8<sup>a</sup> edição. Saint Louis (MO): Elsevier; p. 2031–2036.
- Kutzler MA. 2020. Possible relationship between long-term adverse health effects of gonad-removing surgical sterilization and luteinizing hormone in dogs. *Animals*. 10(4). doi:10.3390/ani10040599.
- Lattiner J, Essman S. 2018. Prostate Gland. In: Thrall D, editors. *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. 7<sup>a</sup> edição. Saint Louis (MO): Elsevier; p. 871-879.
- Leav I, Morfin R, Ofner P, Cavazos L, Leeds E. 1971. Estrogen and Castration-Induced Effects on Canine Prostatic Fine Structure and C19-steroid Metabolism. *Endocrinology*. 89(2):465–483. doi:10.1210/endo-89-2-465
- Leav I, Schelling KH, Adams JY, Merk FB, Alroy J. 2001. Role of canine basal cells in prostatic post natal development, induction of hyperplasia, sex hormone-stimulated growth; and the ductal origin of carcinoma. *Prostate*. 47(3):149–163. doi:10.1002/pros.1058.

- Lee C, Sensibar JA. 1987. Proteins of the rat prostate. II. Synthesis of new proteins in the ventral lobe during castration-induced regression. *Journal of Urology*. 138(4):903–908. doi:10.1016/S0022-5347(17)43413-6
- Leis-Filho A, Fonseca-Alves C. 2018. Anatomy, Histology and Physiology of the Canine Prostate Gland. [Internet]. São Paulo (BR): IntechOpen; [acedido a 6 de Abril de 2020]. doi:10.5772/intechopen.81410
- Leoci R, Aiudi G, Cicirelli V, Brent L, Iaria C, Lacalandra G. 2019. Effects of intratesticular vs intraepididymal calcium chloride sterilant on testicular morphology and fertility in dogs. *Theriogenology*. 127:153–160. doi:10.1016/j.theriogenology.2019.01.006
- Leoci R, Aiudi G, Silvestre F, Lissner E, Lacalandra G. 2014. Alcohol diluent provides the optimal formulation for calcium chloride non-surgical sterilization in dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 56(1):1–7. doi:10.1186/s13028-014-0062-2
- LeRoy BE, Northrup N. 2009. Prostate cancer in dogs: Comparative and clinical aspects. *Veterinary Journal*. 180(2):149–162. doi:10.1016/j.tvjl.2008.07.012.
- Leroy C, Conchou F, Layssol-Lamour C, Deviers A, Sautet J, Concordet D, Mogenicato G. 2013. Normal canine prostate gland: Repeatability, reproducibility, observer-dependent variability of ultrasonographic measurements of the prostate in healthy intact beagles. *Journal of Veterinary Medicine Series C: Anatomia Histologia Embryologia*. 42(5):355–361. doi:10.1111/ahe.12022.
- Lévy X, Nizański W, von Heimendahl A, Mimouni P. 2014. Diagnosis of common prostatic conditions in dogs: An update. *Reproduction in Domestic Animals*. 49(2):50–57. doi:10.1111/rda.12296.
- Liao A, Chu P, Yeh L Sen, Lin C, Liu C. 2009. A 12-year retrospective study of canine testicular tumors. *Journal of Veterinary Medical Science*. 71(7):919–923. doi:10.1292/jvms.71.919.
- Liptak JM, Brutscher SP, Monnet E, Dernell WS, Twedt DC, Kazmierski KJ, Walter CU, Mullins MN, Larue SM, Withrow SJ. 2004. Transurethral resection in the management of urethral and prostatic neoplasia in 6 dogs. *Veterinary Surgery*. 33(5):505–516. doi:10.1111/j.1532-950x.2004.04067.x.
- Lucas X. 2014. Clinical use of deslorelin (GnRH agonist) in companion animals: A review. *Reproduction in Domestic Animals*. 49(4):64–71. doi:10.1111/rda.12388
- Lucroy MD, Bowles MH, Higbee RG, Blaik MA, Ritchey JW, Ridgway TD. 2003. Photodynamic Therapy for Prostatic Carcinoma in a Dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 17(2):235–237. doi:10.1892/0891-6640(2003)17<235:PTFPCI>2.0.CO;2.
- Ludwig C, Desmoulins P, Driancourt M, Goericke-Pesch S, Hoffmann B. 2009. Reversible downregulation of endocrine and germinative testicular function (hormonal castration) in the dog with the GnRH-Agonist Azagly-Nafarelin as a removable implant “Gonazon”; a preclinical trial. *Theriogenology*. 71(7):1037–1045. doi:10.1016/j.theriogenology.2008.10.015
- Lund E, Armstrong P, Kirk C, Klausner J. 2006. Prevalence and risk factors for obesity in adult dogs from private us veterinary practices. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*. 4(2):177–186.

- Maarschalkerweerd R, Endenburg N, Kirpensteijn J, Knol B. 1997. Influence of orchiectomy on canine behaviour. *Veterinary Record*. 140(24):617–619. doi:10.1136/vr.140.24.617.
- Maenhoudt C, Santos N, Fontbonne A. 2014. Suppression of fertility in adult dogs. *Reproduction in Domestic Animals*. 49(2):58–63. doi:10.1111/rda.12306
- Mattin M, O'Neill D, Church D, McGreevy P, Thomson P, Brodbelt D. 2014. An epidemiological study of diabetes mellitus in dogs attending first opinion practice in the UK. *Veterinary Record*. 174(14):349. doi:10.1136/vr.101950.
- Mattoon JS, Nyland TG. 2015. Prostate and Testes. In: Mattoon JS, Nyland TG, editors. *Small Animal Diagnostic Ultrasound*. 3<sup>a</sup> edição. Saint Louis (MO): Elsevier; p. 608-633.
- Milne KL, Hayes HM. 1981. Epidemiologic features of canine hypothyroidism. *The Cornell Veterinarian*. 71(1):3–14.
- Moore R, Wilson J. 1973. The effect of androgenic hormones on the reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate:  $\Delta^4$ -3-ketosteroid 5 $\alpha$ -oxidoreductase of rat ventral prostate. *Endocrinology*. 93(3):581–592. doi:10.1210/endo-93-3-581
- Murakoshi M, Ikeda R, Fukui N, Tagawa M. 2001. Correlation between prostatic atrophy and apoptosis in the canine spontaneous benign prostatic hyperplasia (BPH) following chlormadinone acetate (CMA) administration. *Journal of Toxicological Pathology*. 14(4):267–271. doi:10.1293/tox.14.267.
- Mutsaers A, Widmer W, Knapp D. 2003. Canine Transitional Cell Carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 17(2):136–144. doi:10.1892/0891-6640(2003)017<0136:CTCC>2.3.CO;2.
- Nolan MW, Kogan L, Griffin LR, Custis JT, Harmon JF, Biller BJ, Larue SM. 2012. Intensity-Modulated and Image-Guided Radiation Therapy for Treatment of Genitourinary Carcinomas in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 26(4):987–995. doi:10.1111/j.1939-1676.2012.00946.x.
- O'Shea J. 1962. Studies on the Canine Prostate Gland. I. Factors Influencing It's Size and Weight. *Journal of Comparative Pathology*. 72:321-331. doi:10.1016/S0368-1742(62)80037-X
- Olson P, Mulnix J, Nett T. 1992. Concentrations of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the serum of sexually intact and neutered dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 53(5):762–766.
- Packeiser EM, Hewicker-Trautwein M, Thiemeyer H, Mohr A, Junginger J, Schille JT, Escobar HM, Nolte I. 2020. Characterization of six canine prostate adenocarcinoma and three transitional cell carcinoma cell lines derived from primary tumor tissues as well as metastasis. *PLoS One*. 15(3):1–25. doi:10.1371/journal.pone.0230272.
- Paclikova K, Kohout P, Vlasin M. 2006. Diagnostic possibilities in the management of canine prostatic disorders. *Veterinarni Medicina (Praha)*. 51(1):1–13. doi:10.17221/5511-VETMED.
- Palm J, Reichler I. 2012. Der Einsatz von Deslorelinazetat (Suprelorin®) in der Kleintiermedizin. *Schweizer Archiv für Tierheilkund*. 154(1):7-12. doi:10.1024/0036-7281

- Palmieri C, Foster RA, Grieco V, Fonseca-Alves CE, Wood GA, Culp WTN, Murua Escobar H, De Marzo AM, Laufer-Amorim R. 2019. Histopathological Terminology Standards for the Reporting of Prostatic Epithelial Lesions in Dogs. *Journal of Comparative Pathology*. 171:30–37. doi:10.1016/j.jcpa.2019.07.005.
- Parry NMA. 2007. The canine prostate gland: Part 1 Non-inflammatory diseases. *Companion Animal*. 12(1):37–40. doi:10.1111/j.2044-3862.2007.tb00113.x.
- Pineda M. 2003. Male Reproductive System. In: Pineda M, Dooley M, editors. *McDonald's Veterinary Endocrinology and Reproduction*. 5ª edição. Ames (IA): Iowa State Press; p. 239-282.
- Pinheiro D, Machado J, Viegas C, Baptista C, Bastos E, Magalhães J, Pires MA, Cardoso L, Martins-Bessa A. 2017. Evaluation of biomarker canine-prostate specific arginine esterase (CPSE) for the diagnosis of benign prostatic hyperplasia. *BMC Veterinary Research*. 13(1):76. doi:10.1186/s12917-017-0996-5
- Polisca A, Orlandi R, Troisi A, Brecchia G, Zerani M, Boiti C, Zelli R. 2013. Clinical efficacy of the GnRH agonist (Deslorelin) in dogs affected by benign prostatic hyperplasia and evaluation of prostatic blood flow by doppler ultrasound. *Reproduction in Domestic Animals*. 48(4):673–680. doi:10.1111/rda.12143
- Powe JR, Canfield PJ, Martin PA. 2004. Evaluation of the cytologic diagnosis of canine prostatic disorders. *Veterinary Clinical Pathology*. 33(3):150–154. doi:10.1111/j.1939-165X.2004.tb00365.x.
- Ravicini S, Baines SJ, Taylor A, Amores-Fuster I, Mason SL, Treggiari E. 2018. Outcome and prognostic factors in medically treated canine prostatic carcinomas: A multi-institutional study. *Veterinary and Comparative Oncology*. 16(4):450–458. doi:10.1111/vco.12400.
- Reichler I. 2009. Gonadectomy in Cats and Dogs: A Review of Risks and Benefits. *Reproduction in Domestic Animals*. 44(2):29–35. doi:10.1111/j.1439-0531.2009.01437.x.
- Rhodes L, Ding VDH, Kemp RK, Khan MS, Nakhla AM, Pikounis B, Rosner W, Saunders HM, Feeney WP. 2000. Estradiol causes a dose-dependent stimulation of prostate growth in castrated beagle dogs. *Prostate*. 44(1):8–18. doi:10.1002/1097-0045(20000615)44:1<8::AID-PROS2>3.0.CO;2-V.
- Rodak O, Dzimira S, Podolak A, Płóciennik M, Nizański W. 2018. Accuracy of ultrasonography and fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of prostate diseases in dogs. *Reproduction in Domestic Animals*. 53(August):79–84. doi:10.1111/rda.13341.
- Romagnoli S, Siminica A, Sontas B, Milani C, Mollo A, Stelletta C. 2012. Semen quality and onset of sterility following administration of a 4.7-mg deslorelin implant in adult male dogs. *Reproduction in Domestic Animals*. 47(6):389–392. doi:10.1111/rda.12058
- Romano J, Brinsko S. 2013. Reproductive Physiology of the Male. In: Klein B, editors. *Cunninghams's Textbook of Veterinary Physiology*. 5ª edição. Saint Louis (MO): Elsevier; p. 451-459.
- Rooster H, Porters N. 2017. Effect of Spay or Castration on Long-Term Health of Dogs and Cats. In: Ettinger J, Feldman E, Côté E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat*. 8ª edição. Saint Louis (MO): Elsevier; p. 1860–1862.

- Ru G, Terracini C, Glickman L. 1998. Host Related Risk Factors for Canine Osteosarcoma. *The Veterinary Journal*. 156:31–39. doi:10.1016/s1090-0233(98)80059-2.
- Ruel Y, Barthez P, Mailles A, Begon, D. 1998. Ultrasonographic Evaluation of the Prostate in Healthy Intact Dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 39(3):212-216. doi:10.1111/j.1740-8261.1998.tb00342.x
- Ruetten H, Wegner K, Romero M, Wood M, Marker P, Strand D, Colopy S, Vezina C. 2018. Prostatic Collagen Architecture in Neutered and Intact Canines. *Prostate*. 78(11):839–848. doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.040
- Sannamwong N, Saengklub N, Sriphutthachot P, Ponglowhapan S. 2012. Formula-derived prostate volume determination of normal healthy intact dogs in comparison to dogs with clinical BPH. In: England G, Kutzler M, Comizzoli P, Nizanski W, Rijsselaere T, Concannon P, editors. *Abstracts of the 7<sup>th</sup> International Symposium on Canine and Feline Reproduction*; 26-29 Julho; Whistler, Canadá. Whistler (CA): European Veterinary Society for Small Aniaml Reproduction.
- Schrank M, Romagnoli S. 2020. Prostatic neoplasia in the intact and castrated dog: How dangerous is castration? *Animals*. 10(1):1–17. doi:10.3390/ani10010085.
- Shidaifat F, Gharaibeh M, Bani-Ismael Z. 2007. Effect of castration on extracellular matrix remodeling and angiogenesis of the prostate gland. *Endocrine Journal*. 54(4):521–529. doi:10.1507/endocrj.K07-009
- Short A, Dunne A, Lohi H, Boulton S, Carter S, Timofte D, Ollier W. 2011. Characteristics of epileptic episodes in UK dog breeds: An epidemiological approach. *Veterinary Record*. 169(2):48. doi:10.1136/vr.d1901.
- Sinowatz F. 1984. Frühe Veränderungen an der Prostata des Hundes nach Kastration. *Acta Anatomica (Basel)*. 120(3):103–107. doi:10.1159/000145901
- Smith E, Miller T, Pebler R. 1983. Transepithelial voltage changes during prostatic secretion in the dog. *American Journal of Physiology - Renal Fluid and Electrolyte Physiology*. 14(4):470-477. doi:10.1152/ajprenal.1983.245.4.f470
- Smith J. 2008. Canine prostatic disease: A review of anatomy, pathology, diagnosis, and treatment. *Theriogenology*. 70(3):375–383. doi:10.1016/j.theriogenology.2008.04.039.
- Sorenmo KU, Goldschmidt MH, Shofer FS, Goldkamp C, Ferracone J. 2004. Evaluation of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 expression and the effect of cyclooxygenase inhibitors in canine prostatic carcinoma. *Veterinary and Comparative Oncology*. 2(1):13–23. doi:10.1111/j.1476-5810.2004.00035.x.
- Spain CV, Scarlett JM, Houpt KA. 2004. Long-term risks and benefits of early-age gonadectomy in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 224(3):372–379. doi:10.2460/javma.2004.224.372.
- Strakova A, Murchison E. 2014. The changing global distribution and prevalence of canine transmissible venereal tumour. *BMC Veterinary Research*. 10(1). doi:10.1186/s12917-014-0168-9.
- Sun F, Báez-Díaz C, Sánchez-Margallo FM. 2017a. Canine prostate models in preclinical studies of minimally invasive interventions: Part I, canine prostate anatomy and

- prostate cancer models. *Translational Andrology and Urology*. 6(3):538–546. doi:10.21037/tau.2017.03.61.
- Sun F, Báez-Díaz C, Sánchez-Margallo FM. 2017b. Canine prostate models in preclinical studies of minimally invasive interventions: Parte II, benign prostatic hyperplasia models. *Translational Andrology and Urology*. 6(3):547-555. doi:10.21037/tau.2017.03.62
- Sundburg CR, Belanger JM, Bannasch DL, Famula TR, Oberbauer AM. 2016. Gonadectomy effects on the risk of immune disorders in the dog: A retrospective study. *BMC Veterinary Research*. 12(1):1–10. doi:10.1186/s12917-016-0911-5.
- Taha M, Noakes D, Allen W. 1982. Hemicastration and castration in the beagle dog; the effects on libido, peripheral plasma testosterone concentrations, seminal characteristics and testicular function. *Journal of Small Animal Practice*. 23(5):279–285. doi:10.1111/j.1748-5827.1982.tb01666.x
- Teske E, Naan EC, Van Dijk EM, Van Garderen E, Schalken JA. 2002. Canine prostate carcinoma: Epidemiological evidence of an increased risk in castrated dogs. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 197(1–2):251–255. doi:10.1016/S0303-7207(02)00261-7.
- Trigg T, Doyle A, Walsh J, Swangchan-uthai T. 2006. A review of advances in the use of the GnRH agonist deslorelin in control of reproduction. *Theriogenology*. 66(6–7):1507–1512. doi:10.1016/j.theriogenology.2006.02.037
- Urfer S, Kaeberlein M. 2019. Desexing Dogs: A Review of the Current Literature. *Animals* 9(12). doi:10.3390/ani9121086
- Usui T, Sakurai M, Nishikawa S, Umata K, Nemoto Y, Haraguchi T, Itamoto K, Mizuno T, Noguchi S, Mori T, et al. 2017. Establishment of a dog primary prostate cancer organoid using the urine cancer stem cells. *Cancer Science*. 108(12):2383–2392. doi:10.1111/cas.13418.
- Van Meervenne S, Volk HA, Verhoeven PS, Van Ham L, O'Neill DG. 2019. Associations between neutering and idiopathic epilepsy in Labrador retrievers and Border collies under primary veterinary care in the UK. *Veterinary Journal*. 252. doi:10.1016/j.tvjl.2019.105354.
- Vanderstichel R, Forzán M, Pérez G, Serpell J, Garde E. 2015. Changes in blood testosterone concentrations after surgical and chemical sterilization of male free-roaming dogs in southern Chile. *Theriogenology* 83(6):1021-1027. doi:10.1016/j.theriogenology.2014.12.001
- Vannucchi C, Angrimani D, Eyherabide A, Mazzei C, Lucio C, Maiorka P, Silva L, Nichi M. 2015. Effects of intratesticular administration of zinc gluconate and dimethyl sulfoxide on clinical, endocrinological, and reproductive parameters in dogs. *Theriogenology*. 84(7):1103–1110. doi:10.1016/j.theriogenology.2015.06.005
- Watanabe K, Iwasaki R, Kondo S, Ohuchi T, Shibata S, Sakai H, Yamazoe K. 2018. A case of prostate B-cell lymphoma recognized in the contents of an irreducible perineal hernia in a dog. *Journal of Veterinary Medical Science*. 80(5):784–789. doi:10.1292/jvms.17-0597.

- White CR, Hohenhaus AE, Kelsey J, Procter-Gray E. 2011. Cutaneous MCTs: Associations with spay/neuter status, breed, body size, and phylogenetic cluster. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 47(3):210–216. doi:10.5326/JAAHA-MS-5621.
- White R. 2018. Prostate. In: Johnston S, Tobias K, editors. *Veterinary Surgery: Small Animal*. 2ª edição. Saint Louis (MO): Elsevier; p. 2168-2184.
- Wilkinson IB, Raine T, Wiles K, Goodhart A, Hall C, O'Neill H. 2017. *Oxford Handbook of Clinical Medicine*. 10ª edição. Oxford (UK): Oxford University Press.
- Wilson G, Hayes H. 1979. Castration for treatment of perianal gland neoplasms in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 174(12):1301–1303.
- Wilson J. 1980. The Pathogenesis of Benign Prostatic Hyperplasia. *The American Journal of Medicine*. 68:745-756. doi:10.1016/0002-9343(80)90274-0
- Wilson J. 2011. The Critical Role of Androgens in Prostate Development. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 40(3):577-590. doi:10.1016/j.ecl.2011.05.003
- Winter M, Pirmann J, Falvo R, Schanbacher B, Miller J. 1982. Steroidal control of gonadotrophin secretion in the orchidectomized dog. *J Reprod Fertil*. 64:449–455. doi:10.1530/jrf.0.0640449
- Winter MD, Locke JE, Penninck DG. 2006. Imaging diagnosis - Urinary obstruction secondary to prostatic lymphoma in a young dog. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 47(6):597–601. doi:10.1111/j.1740-8261.2006.00193.x.
- Yoak A, Reece J, Gehrt S, Hamilton I. 2016. Optimizing free-roaming dog control programs using agent-based models. *Ecological Modelling*. 341:53–61. doi:10.1016/j.ecolmodel.2016.09.018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecolmodel.2016.09.018>.
- Zink MC, Farhooody P, Elser SE, Ruffini LD, Gibbons TA, Rieger RH. 2014. Evaluation of the risk and age of onset of cancer and behavioral disorders in gonadectomized Vizslas. *Journal of the American Veterinary Medicine Association*. 244(3):309–319. doi:10.2460/javma.244.3.309.
- Zirkin B, Strandberg J. 1984. Quantitative Changes in the Morphology of the Aging Canine Prostate. *The Anatomical Record*. 208:207-214. doi:10.1002/ar.1092080207

## ANEXOS

### Anexo 1 – Aprovação do projeto de investigação pela Comissão de Ética para a Investigação e Ensino



FACULDADE DE  
MEDICINA VETERINÁRIA  
*Comissão de Ética para a  
Investigação e Ensino (CEIE)*



Exma. Senhora  
Professora Doutora Luisa Mateus  
Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa, 28 de fevereiro 2020

Assunto: Avaliação projeto de investigação – N/Refº 010/2020

Vimos pela presente informar V.Exa. que a CEIE, após ter avaliado as atividades que envolvem manipulação de animais, no âmbito do projeto de investigação "Determinação do volume prostático em cães orquiectomizados e fatores que o influenciam" considerou que estão salvaguardados os princípios éticos e de bem-estar animal exigidos pela legislação vigente e pelo código de boas práticas, pelo que aprovou a execução do protocolo experimental nas instalações e serviços da FMV, conforme requerido por V.Exa.

Com os melhores cumprimentos,

Luis Telo da Gama  
Presidente da Comissão de Ética para a Investigação e Ensino

**Anexo 2 – Validação das fórmulas para determinação do volume prostático e do volume prostático máximo em cães orquiectomizados**

Animal em estudo	Volume medido (cm <sup>3</sup> )	Vnormal (cm <sup>3</sup> )	Vmáximo (cm <sup>3</sup> )	
<b>Doença testicular</b>	9	2,64	6,00	11,86
	20	3,85	6,23	12,23
	22	1,89	2,51	6,78
	24	1,01	3,55	7,67
	56	15,23	7,58	14,35
	57	1,78	1,90	5,83
	58	1,94	1,88	5,74
	59	0,93	3,33	8,73
<b>Eletiva</b>	3	0,74	0,78	3,00
	4	4,09	4,07	7,99
	5	4,50	3,59	8,17
	7	1,61	2,00	5,02
	12	4,40	2,68	5,82
	14	1,34	1,34	4,60
	15	4,26	3,61	8,66
	17	1,94	0,56	2,78
	18	0,54	2,93	6,35
	21	7,59	4,58	8,71
	23	0,82	1,66	4,26
	25	1,08	1,14	3,79
	27	12,22	5,25	9,84
	28	2,05	4,44	9,91
	29	0,26	0,15	2,19
	32	1,11	1,79	4,54
	33	0,64	0,76	3,01
	34	0,93	1,82	4,67
	35	0,29	0,25	2,52
	36	2,04	0,30	2,40
	38	6,26	5,36	10,45
	39	0,69	0,35	2,65
	41	2,95	5,60	9,92
	42	1,01	3,07	6,46
	43	1,24	2,35	6,04
	44	1,74	5,26	9,86
	46	5,27	3,29	7,83
	47	1,87	1,69	5,00
48	0,16	0,00	2,16	
49	1,21	2,98	6,33	
51	1,31	0,98	3,55	
55	0,89	0,40	2,73	

	<b>60</b>	0,37	0,95	3,34
	<b>61</b>	0,58	1,34	5,21
	<b>62</b>	3,45	3,07	6,99
<b>Hiperplasia prostática benigna</b>	<b>1</b>	2,44	2,83	7,43
	<b>2</b>	11,33	7,05	14,32
	<b>6</b>	5,84	3,81	9,89
	<b>8</b>	12,81	5,51	11,84
	<b>10</b>	9,85	4,92	9,73
	<b>11</b>	5,83	7,56	14,31
	<b>13</b>	6,03	6,02	11,83
	<b>19</b>	3,94	6,01	11,63
	<b>26</b>	6,83	6,23	12,63
	<b>30</b>	2,17	1,85	5,84
	<b>31</b>	12,78	7,53	14,41
	<b>37</b>	1,74	3,08	7,79
	<b>40</b>	4,28	5,42	11,23
	<b>45</b>	5,97	6,84	13,53
	<b>50</b>	1,02	2,09	6,54
	<b>52</b>	3,24	5,28	10,41
<b>53</b>	3,87	4,54	10,18	
<b>54</b>	5,02	5,55	11,74	

Legenda: Vnormal – Volume prostático normal num cão orquiectomizado calculado com base na equação determinada ( $V_{normal} = -0,7875 + 0,1481 \times \text{peso} + 0,2090 \times \text{idade à castração}$ ); Vmáximo – Volume prostático máximo num cão orquiectomizado calculado com base na equação determinada ( $V_{máximo} = 0,6771 + 0,2120 \times \text{peso} + 0,4743 \times \text{idade à castração}$ ).