

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

Rodrigo Supranzetti de Rezende¹, Renato Souto Severino², Humberto Eustáquio Coelho³,
Pedro Carlos Lucas de Oliveira³, Renato Linhares Sampaio³

RESUMO

A próstata é um conjunto de 30 a 50 glândulas ramificadas, que circunda o colo da bexiga urinária e a uretra pélvica no macho. Consiste de um lobo mediano e dois laterais, envoltos por uma cápsula fibrosa, contendo fibras musculares lisas. Os cães, assim como os homens são os únicos mamíferos que sofrem naturalmente de processos patológicos na próstata associados com a idade. O presente trabalho teve como objetivo pesquisar as alterações microscópicas da glândula próstata de cães de diferentes idades, não orquiectomizados, mensurando peso, volume e dimensões prostáticas, correlacionando estes achados com o tipo de lesão tecidual, verificando assim, se existe ligação entre as diferentes lesões do tecido prostático e a idade. Foram necropsiados 50 cães machos, adultos de diferentes raças e faixas etárias, separados em dois grupos com idade de 1 a 7 anos e superior a 7 anos. Depois de colhidas, as glândulas eram mensuradas, pesadas e avaliadas macroscopicamente quanto à coloração, consistência e aspecto. Após fixação em formol à 10%, realizaram-se cortes transversais, em seus dois lobos. A seguir, o material era processado para confecção das lâminas seguindo protocolo utilizado pelo laboratório de histopatologia da Universidade de Uberaba. Finalmente avaliou-se a frequência de cada afecção prostática, correlacionando os achados histopatológicos com a idade dos animais. O tratamento estatístico pautou-se no teste de correlação de Sperman, considerando um nível de significância menor que 5%. O peso e o volume médios das glândulas próstatas normais em cães não orquiectomizados com idade inferior a 7 anos corresponderam a 0,67 g/Kg de p.v e 0,78 cc/Kg de p.v respectivamente. As patologias mais frequentes no grupo de animais com média de idade entre 1 a 7 anos foram prostatite focal (19%) e prostatite difusa

(15%), já naqueles com idade superior a 7 anos a H.P.B (42%), prostatite difusa (18%) e prostatite focal (15%). Em apenas 5% das glândulas examinadas em cães com idade superior a 7 anos não encontrou-se alteração histopatológicas, contudo é possível concluir que a idade do cão interfere no surgimento de patologias do tecido prostático de cães não orquiectomizados, principalmente naquelas correlacionadas também com estímulos hormonais androgênicos como a H.P.B.

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

INTRODUÇÃO

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

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

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

¹ Médico Veterinário. Mestrando em Ciências Veterinárias. Faculdade de Medicina Veterinária. Universidade Federal de Uberlândia (UFU). Rua Ceará S/n°, Bloco 2T-Campus Umuarama. Uberlândia-MG. rezendehvu@hotmail.com

² Médico Veterinário. Doutor. Professor Titular. Universidade Federal de Uberlândia.

³ Médico Veterinário. Doutor. Professor. Universidade de Uberaba.

A metaplasia do epitélio da glândula próstata verifica-se em casos de infecção ou irritação crônica, estimulação prolongada de estrógenos endógenos e exógenos, e envenenamento por naftaleno clorado (JOHNSTON et al., 2001).

Observam-se prostatites em todas as espécies de animais domésticos, mas evidenciam-se clinicamente com maior frequência em cães, onde essa moléstia pode estar associada à hiperplasia da glândula e ao envolvimento de bactérias gram positivas e gram negativas além do vírus da cinomose (JONES et al., 2000).

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

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

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

Objetivou-se pesquisar alterações microscópicas da glândula próstata de cães de diferentes idades, não orquiectomizados, necropsiados no laboratório de patologia animal da Universidade de Uberaba (UNIUBE), Uberaba - MG, mensurando peso, volume e dimensões prostáticas, correlacionando estes dados com o tipo de lesão tecidual, verificando assim se existe ligação entre as diferentes lesões do tecido prostático e a idade dos animais.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram necropsiados 50 cães machos, adultos de diferentes raças e faixas etárias, separados em dois grupos: idade média entre 1 e 7 anos (25 animais) e superior a 7 anos (25 animais). As necropsias realizadas no laboratório de anatomia patológica da Universidade de Uberaba (UNIUBE) eram provenientes de óbitos do setor de clínica médica do Hospital da referida Universidade, sendo conhecido o histórico clínico destes animais, evoluindo ao óbito por patologias não relacionadas à próstata.

Registrou-se idade, raça e peso corpóreo dos animais e, após os procedimentos rotineiros de necropsias, as glândulas eram colhidas, mensuradas com auxílio de paquímetro, pesadas em balança analítica digital de duas casas decimais (Gehaka BG 2000) e avaliadas macroscopicamente, quanto à coloração, consistência e aspecto. Em seguida, acondicionadas em frascos plásticos com tampa de rosca (50 mL) contendo solução de formol tamponado a 10%, onde permaneciam por 48 horas para fixação. Após fixação, realizaram-se cortes transversais do tecido glandular prostático, de forma que cada fragmento contemplasse amostras de seus dois lobos, correspondendo às suas porções cranial, média e caudal. A amostra do tecido foi então alocada em frasco plástico, semelhante ao anteriormente descrito, devidamente identificado, e submerso em solução de formalina tamponada a 10%, por mais 12 horas.

Os fragmentos prostáticos foram então clivados para inclusão em parafina, emergindo o material de forma consecutiva em álcool etílico, com concentrações crescentes por uma hora, seguidas de duas imersões em xilol e duas imersões em parafina líquida, à temperatura de 58 a 60°C, por um período de uma hora cada.

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

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

Determinou-se o volume das glândulas pelo deslocamento de água após sua introdução em provetas graduadas de 10, 50, 100 e 500 cc (de

acordo com o tamanho), contendo água até a metade de sua capacidade máxima.

A avaliação histopatológica das glândulas fundamentou-se na coloração pela H.E. Os achados foram registrados em protocolos previamente elaborados, os quais apresentavam as possibilidades diagnósticas encontradas com maior frequência na literatura, adaptadas de Ladds (1993); Dorfman; Barsanti (1995).

O tratamento estatístico dos resultados em questão, pautou-se na análise de variância dos dados com nível de significância menor do que 5% ($p < 0,05$). As diferentes variáveis estudadas foram submetidas ao teste de correlação de Spearman para discriminar as diferenças e/ou as igualdades entre as médias de cada grupo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Glândulas próstatas com hiperplasia epitelial apresentaram peso significativamente maior em relação às normais, dentro dos dois grupos de animais estudados. Apesar de não terem agrupados os animais da mesma forma, Zirkin; Stranoberg (1984); Moura (2004); Arantes (2003) encontraram padrão semelhante, visto que grupos com cães portadores de hiperplasia demonstraram média de peso maior, que aqueles sem alteração histológica (Tabelas 1 e 2).

Entre as 50 amostras de glândulas próstatas coletadas e observadas através de cortes histológicos corados pelo H.E (25 para cada grupo comparativo), a hiperplasia prostática foi a lesão mais frequente correspondendo a 12 casos (24,0%) (Tabelas 1 e 2). Estando, portanto de acordo com Read; Bryden (1995); Chew (1997); Moura (2004); Arantes (2003), que citam a hiperplasia como a patologia mais comumente encontrada na próstata canina.

As glândulas com prostatite (difusa ou focal), em ambos os grupos tiveram média próxima as normais, sugerindo que o processo inflamatório também resulta em aumento de peso do órgão, seja pelo aumento dos constituintes celulares, ou pelas alterações circulatórias decorrentes do processo inflamatório. A esse respeito Lowseth et al. (1990) referem a presença do infiltrado inflamatório primariamente intersticial e com tendência a aumentar em decorrência da idade, sendo tais circunstâncias também observadas no material ora estudado. Outro dado apresentado por tais pesquisadores refere-se à proporção dos componentes epitelial e estromal, que diminuem e aumentam, respectivamente, com o avançar da idade, justificando maior incidência de hiperplasia estromal acima dos 7 anos de idade (Tabela 2).

Tabela 1. Médias de peso (g/kg PV) e volume (cc/kg PV) prostáticos proporcionais de cães com idade média entre 1 e 7 anos, em relação ao diagnóstico histopatológico, Uberaba-MG, 2007.

Diagnóstico histopatológico	Número de observações	Peso	Volume
Adenoma	1	2,91 a	4,28 a
Hiperplasia benigna	2	2,30 a	3,31 a
Prostatite focal	5	1,84 a	2,43 a
Prostatite difusa	4	2,29 a	3,55 a
Sem alteração	12	0,67 a	0,78 a

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

Tabela 2. Médias de peso (g/kg PV) e volume (cc/kg PV) prostáticos de cães com idade média superior a 7 anos em relação ao diagnóstico histopatológico, Uberaba-MG, 2007.

Diagnóstico histopatológico	Número de observações	Peso	Volume
Adenoma	3	3,31 a	4,41 b
Hiperplasia benigna	10	3,15 a	5,25 a
Prostatite focal	4	1,32 a	1,96 a
Prostatite difusa	5	1,92 a	3,25 a
Sem alteração	3	0,587 a	0,731 a

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

Se considerarmos um total de 50 glândulas próstata estudadas microscopicamente apenas 4 (8%) apresentaram adenoma como diagnóstico histopatológico do tecido prostático, sendo estas observadas com maior frequência em cães com idade superior a 7 anos (Tabela 2). Tal fato não foi relatado por nenhum autor consultado, no entanto consideraram a neoplasia intraepitelial prostática, também chamada de displasia e considerada uma lesão precursora do adenocarcinoma prostático, bastante comum em grupo de animais não orquiectomizados e com idade entre 7 e 17 anos (55%). Waters; Bostwick (1997); Moura (2004); Arantes (2003) demonstraram que a neoplasia intraepitelial prostática está frequentemente presente na glândula próstata de cães sem evidências clínicas de doenças do tecido prostático.

Ainda, autores afirmaram que a dimensão e o peso da próstata canina podem variar em função da idade, raça, peso corpóreo e afecções que a glândula possa apresentar (Tabelas 3 e 4) (FELDMAN; NELSON, 1996; CHEW, 1997), sendo mais comum devido à presença de hiperplasia prostática benigna (POULET, 1985; OLSON et al., 1987; KRAWIECK, 1989; PURSWELL et al., 2000; JOHNSTON et al., 2001; MOURA, 2004; ARANTES, 2003).

Em relação à frequência das alterações prostáticas caninas, representada pela hiperplasia do tecido prostático, tal alteração está presente, tanto em cães com idade média entre 1 e 7 anos (8%), como acima de 7 anos (40%). Esta maior frequência em animais mais velhos deve-se muito provavelmente, ao fato do maior tempo de estimulação hormonal desta glândula (Tabelas 1 e 2). Grande parte das investigações mostraram tal incidência (POULET, 1985; LOWSETH et al., 1990;

OLIVEIRA et al., 1996; BARSANTI 1999; JOHNSTON et al., 2001; TESKE et al., 2002; DI SANTIS, 2003; MOURA, 2004; ARANTES, 2003), exceto Krawiec; Heflin (1992) que descreveram as prostatites, como as de maior ocorrência. No entanto, estes mesmos autores afirmaram ter subestimado casos de HPB, pois não levaram em consideração animais com aumento de volume prostático sem avaliação histopatológica.

Neste estudo foi verificado apenas 3 glândulas (12%) com tecido prostático considerado normal em cães com idade superior a 7 anos (Tabela 1), já no grupo com faixa etária entre 1 e 7 anos 12 próstata (48%) são consideradas normais (Tabela 2). As patologias prostáticas são frequentes em cães, sendo a maior incidência nos animais não orquiectomizados e com idade média de 8 anos, tal observação foi constatada em estudos realizados por Krawiec (1994); Girard; Despôts (1995); Peter et al., (1995); Kustritz; Merkel (1998); Nascimento; Santos (2003); Moura (2004) e Arantes (2003) onde aproximadamente 100% dos cães não orquiectomizados desenvolveram alterações histológicas na próstata com o avanço da idade.

Presença de infiltrado inflamatório mononuclear intersticial periácinar foi observada frequentemente em meio às glândulas estudadas (Figura 1). Tais circunstâncias também são descritas por Amorim (2001); Di Santis (2003); Moura (2004); Arantes (2003) como sendo a lesão mais ocorrente, depois das hiperplasias do tecido prostático. Johnston et al., (2001) colocaram que, além da hiperplasia prostática benigna, a grande quantidade de microorganismos presentes na uretra periprostática, compreende alguns dos fatores predisponentes para a determinação dos quadros de prostatite canina.

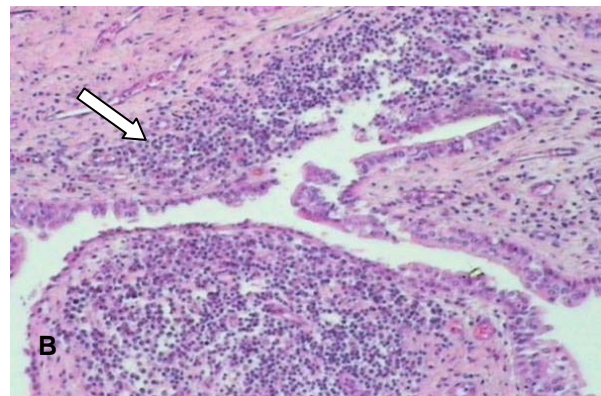
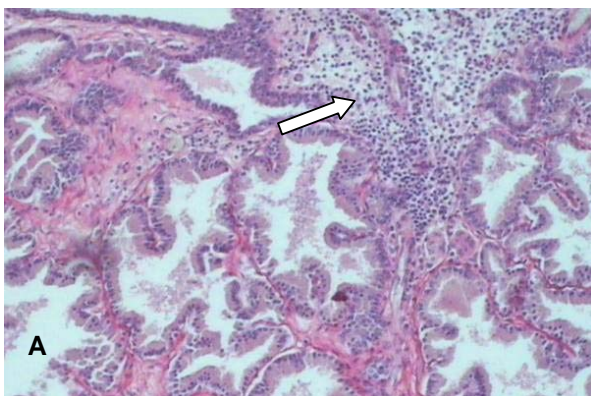


Figura 1. Fotomicrografias das glândulas próstata de cão com idade superior a 7 anos apresentando prostatite. A: infiltrado inflamatório intersticial mononuclear focal (seta). B: Infiltrado inflamatório intersticial e periuretral mononuclear focal (seta). Coloração H.E, 32X.

Tabela 3. Médias de comprimento, largura e altura (cm) prostática em cães com idade entre 1 e 7anos, em relação ao diagnóstico histopatológico, Uberaba-MG, 2007.

Diagnóstico histopatológico	Número de observações	Comprimento	Largura	Altura
Adenoma	1	4,37 a	3,95 b	3,05 c
Hiperplasia benigna	2	4,67 a	4,93 a	3,27 a
Prostatite focal	5	3,97 a	4,02 a	2,92 a
Prostatite difusa	4	4,65 a	4,92 a	3,26 a
Sem alteração	12	2,02 a	3,03 a	2,33 a

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

Tabela 4. Médias de comprimento, largura e altura (cm) prostática em cães com idade superior a 7 anos, em relação ao diagnóstico histopatológico, Uberaba-MG, 2007.

Diagnóstico histopatológico	Número de observações	Comprimento	Largura	Altura
Adenoma	3	2,30 a	2,28 a	1,78 a
Hiperplasia benigna	10	4,70 a	5,70 b	3,17 c
Prostatite focal	4	4,11 a	4,30 a	2,55 a
Prostatite difusa	5	2,79 a	2,72 a	1,30 a
Sem alteração	3	2,70 a	3,09 a	2,38 a

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

CONCLUSÕES

Nas condições que este estudo foi realizado pode-se concluir que as alterações histopatológicas do tecido prostático dos cães, possuem uma estreita relação com a faixa etária, já que aumenta sua ocorrência com o avançar da idade, principalmente naquelas relacionadas com a estimulação androgênica, como a hiperplasia prostática, alterando assim as dimensões desta glândula.

Prostate tissue histopathologic alterations in non-castrated dogs at different ages

ABSTRACT

The prostate gland consists of 30 to 50 ramified glands around the neck of the bladder and the pelvic urethra in the male. It is divided in a medial and two lateral lobes, covered by a fibrinous capsule that contains smooth muscle fibers. Dogs, as men, are unique mammals that suffer with age a natural pathologic process in the prostate gland. The purpose of this study was to research microscopic alterations of the prostate gland in dogs not submitted to orchiectomy at different ages. The points considered were weight, size and extension of the prostate. These findings were correlated to

the tissue found in the lesions. The objective was to analyze if there is any association between the different lesions of the prostatic tissue and the age. A total of fifty adult male dogs of different breeds and ages were submitted to necropsy. They were separated into two groups: 25 with age 1 to 7 years and 25 with age over 7 years. The glands were collected, measured, weighed and evaluated by naked eye; the factors that were considered were color, consistency and aspect of the glands. After fixed in a 10% formaldehyde solution, transverse cuts were made and samples of the lobes were observed. The samples were then processed in order to make the slides according to the protocol used by the histopathology laboratory of the Universidade de Uberaba. The incidence of each prostatic disease was evaluated, correlating the histopathologic findings to the age of the animals. The results were analyzed using Spearman's Rank Correlation Coefficient with a significance level minor than 5%. The average weight and size of the normal prostate gland in non-castrated dogs younger than 7 years were 0,67g/kg and 0,78 cc/kg. Within the age group from 1 to 7 years, the most common histopathologic diagnosis were: focal (19%) and diffused prostatitis (15%). For those older than 7 years the findings were: Benign Prostatic Hyperplasia (**BPH**) (42%), diffused (18%) and focal prostatitis (15%). Only 5% of the glands examined in dogs with over of 7 years of age

were found without histopathological alterations. It is possible to conclude that the age is a significant factor predisposing to diseases of the prostate tissue of non-castrated dogs, especially when correlated with androgenic hormone stimulus from BPH.

Keywords: prostate gland, age, histopathology, testosterone, dog.

REFERÊNCIAS

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

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

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

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

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

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

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

DI SANTIS, G.W. **Estudo morfológico, morfométrico e imunoistoquímico de próstatas caninas normais e hiperplásicas.** 2003. 128p,

Dissertação (Mestrado)- Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2003.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- LEAV, I.; SCHELLING, K.H.; ADAMS, J.Y.; MERK, F.B.; ALROY, J. Role of canine basal cells in prostatic post natal development, induction of hyperplasia, sex hormone stimulated growth; and the ductal origin of carcinoma. **The Prostate**, v.47, p.149-163, 2001.
- LOWSETH, L.A.; GERLACH, R.F.; GILLETT, N.A.; MUGGENBURG, B.A. Age-related in the prostate and testes of the beagle dog. **Vet. Pathol.**, v.37, p.347-353, 1990.
- MOURA, V.M.B.D. **Estudo laboratorial, anatomopatológico e imunoistoquímico da próstata de cães adultos**. 2004. 116p, Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, 2004.
- NASCIMENTO, E.F.; SANTOS, R.L. **Patologia da Reprodução dos Animais Domésticos**, 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 137p.
- OLIVEIRA, E.G.; BANDARRA, E.P.; SEQUEIRA, J.L.; LAUFER, R.; CASTRO, A.P. Afecções da próstata em cães na região de Botucatu, Estado de São Paulo. In: IX CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UNESP, 7, 1996, Jaboticabal. **Anais...** 1996, p.327.
- OLSON, P.N.; WRIGLEY, R.H.; THRALL, M.A.; HUSTED, P.W. Disorders of the canine prostate gland: pathogenesis, diagnosis and medical therapy. **Comp.Cont.Ed.**, v.9, n.6, p.613-623, 1987.
- PETER, A.T.; STEINER, J.M.; ADAMS, L.G. Diagnosis and Medical Management of Prostate Disease in the Dog. **Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim.)**, v.10, p.35-42, 1995.
- POULET, F. Evolution de la prostate canine en fonction de l'âge. **Ann.Med.Vet.**, v.129, p.567-584, 1985.
- PURSWELL, B.J.; PARKER, N.A.; FORRESTER S.D. Prostatic diseases in dogs: a review. **Vet.Med.**, p.315-321, 2000.
- READ, R.A.; BRYDEN, S. Urethral Bleeding as a Presenting Sign of Benign Prostatic Hyperplasia in the Dog: A Retrospective Study (1979-1993). **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.**, v.31, p.261-267, 1995.
- TESKE, E.; NAAN, E.C.; Van DIJK, E.M.; Van GARDEREN, E.; SCHALKEN, J.A. Canine prostate carcinoma: epidemiological evidence of an increased risk in castrated dogs. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v.197, p.251-255, 2002.
- WATERS, D.J.; BOSTWICK, D.G. The canine is a spontaneous model of intraepithelial neoplasia and prostate cancer progression. **Antic. Res.**, v.17, p.1467-1470, 1997.
- WATERS, D.J.; HAYOEN, D.W.; BELL, F.W.; KLAUSNER, J.S.; QIAN, J.; BOSTWICK, D.G. Prostatic Intraepithelial neoplasia in dogs with spontaneous prostate cancer. **The Prastate**, v.30, p.92-97, 1997.
- ZIRKIN, B.R.; STRANOBERG, J.D. Quantitative changes in the morphology of the aging canine prostate. **Anatomical Record**, v.208, p.207-214, 1984.