



## Hiperplasia Prostática Benigna em Cães: uma revisão

*Benign Prostatic Hyperplasia in Dogs: A Review*

Fernanda Camila da Silva Gularte, Aline Groth, Lilian Rigatto Martins<sup>‡</sup>

Laboratório de Reprodução Animal, Universidade Federal de Mato Grosso, Sinop, Mato Grosso, Brasil.

<sup>‡</sup>Correspondência: [lirigatto@gmail.com](mailto:lirigatto@gmail.com)

### Resumo

A hiperplasia prostática benigna é uma alteração comumente encontrada em cães de meia-idade e idosos não castrados, que se caracteriza pela hipertrofia e principalmente pela hiperplasia das células epiteliais e estromais da próstata. Os sinais clínicos, quando observados, estão relacionados com a compressão da uretra e do cólon, ocasionados pelo aumento excessivo dessa glândula. Embora a patogenia da hiperplasia prostática benigna não seja totalmente compreendida, a dihidrotestosterona (DHT) é considerada o principal hormônio envolvido na estimulação do aumento da próstata canina. O diagnóstico é feito principalmente por meio da anamnese/exame físico e do exame ultrassonográfico por meio dos quais são verificadas sintomatologia e alteração na dimensão da glândula. O tratamento de eleição é a orquiectomia bilateral, pois se trata de uma patologia andrógeno-dependente. O diagnóstico precoce dessa afecção permite a prevenção de outros distúrbios prostáticos, visto que a hiperplasia prostática predispõe ao surgimento de outras prostatopatias. Este artigo revisa os procedimentos diagnósticos, os avanços e as descobertas recentes sobre a hiperplasia prostática benigna na espécie canina.

**Palavras-chaves:** Dihidrotestosterona, patologia, próstata, prostatomegalia

### Abstract

*Benign prostatic hyperplasia is a disorder commonly found in middle-aged and un-neutered dogs, characterized by hypertrophy and mainly hyperplasia of prostatic epithelial and stromal cells. The clinical signs, when observed, are related to the compression of the urethra and the colon, caused by the excessive increase of this gland. Although the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia is not fully understood, dihydrotestosterone (DHT) is considered the main hormone involved in the stimulation of canine prostate enlargement. The diagnosis is made mainly through anamnesis/physical examination and ultrasonographic examination, in which symptomatology and alteration in the gland dimension are observed. The treatment of choice is bilateral orchietomy, since it is an androgen-dependent pathology. The early diagnosis of this condition allows the prevention of other prostatic disorders, since prostatic hyperplasia predisposes the appearance of other prostate pathologies. This manuscript reviews the diagnosis procedures, the advances and the recent discoveries about canine benign prostatic hyperplasia.*

**Keywords:** Dihydrotestosterone, pathology, prostate, prostatomegaly.

### Introdução

A hiperplasia prostática benigna (HPB) é a afecção prostática mais comum no cão não-castrado. Este distúrbio é observado principalmente em cães idosos (Wolf et al., 2012). Segundo Sirinarumitr et al. (2001), mais de 80% dos cães sexualmente intactos com mais de cinco anos de idade apresentam alguma evidência macroscópica ou microscópica de HPB. Berry et al. (1986) observaram que a prevalência de HPB em cães da raça Beagle com mais de seis anos era superior a 80% e que em cães com nove anos, essa prevalência atingia 95%.

Embora os andrógenos sejam de fundamental importância para o desenvolvimento e para a manutenção das funções fisiológicas da próstata, são considerados os principais hormônios envolvidos na formação da HPB em camundongos (Fujimoto e Kanno, 2016). Também é aceito que o desequilíbrio na relação existente entre estrógenos e andrógenos esteja envolvido com o desenvolvimento da HPB (Barsanti e Finco, 1986). Na espécie humana, outros hormônios, como por exemplo, a prolactina (PRL), estão sendo estudados pela possibilidade de desempenharem papel na instauração dessa afecção (La Vignera et al., 2016). No cão, um estudo realizado por Wolf et al. (2012) demonstrou que não houve correlação entre as concentrações séricas de PRL e aquelas encontradas no fluido prostático. Entretanto, estes autores assumem que a PRL possa agir como um fator de crescimento local demandando estudos futuros a fim de investigar a fonte de prolactina na secreção prostática e com o objetivo de explicar a falta de correlação observada neste estudo, uma vez que na espécie humana, este hormônio exerce papel importante nesta patologia.

Sabe-se que a dihidrotestosterona (DHT) age, em humanos, regulando a expressão/atividade de diversos fatores de crescimento como o fator de crescimento semelhante à insulina do tipo I (IGF-I); o fator de crescimento fibroblástico (FGF); o fator de transformação do crescimento (TGF) e proteínas relacionadas ao fator de crescimento epidermal (EGF) (Carson e Rittmaster, 2003).

A HPB pode ser uma alteração normal da idade, estando ou não associada à sinais clínicos. A sintomatologia é observada quando há um grande aumento da próstata (MacPhail, 2013). Ademais, essa afecção pode predispor ao aparecimento de outros distúrbios prostáticos, dentre eles a prostatite (Lévy et al., 2014).

A detecção precoce de prostatopatias visa evitar possíveis complicações no quadro clínico dos pacientes. Sendo assim, estudos vêm sendo realizados a fim de desenvolver e aprimorar técnicas diagnósticas, como por exemplo, a mensuração da esterase específica prostática canina (CPSE; *canine prostatic specific esterase*) – um marcador bioquímico que se encontra em níveis elevados em cães com HPB – a fim de que tais métodos sejam eficazes e sensíveis para serem utilizados rotineiramente e para auxiliarem no tratamento, acarretando em melhoria na qualidade de vida do paciente (Barsanti e Finco 1986; Paclikova et al., 2006; Holst et al., 2017; Pinheiro et al., 2017).

### Anatomia da próstata canina

A próstata é a única glândula sexual acessória presente no cão (Barsanti e Finco, 1986). É simétrica, bilobada, com formato ovoide (Barsanti e Finco, 1986; Johnston et al., 2000), envolve a uretra pélvica, localiza-se ventralmente ao reto tendo seu limite cranial próximo ao colo da bexiga (Freitag et al., 2007).

Cada lobo é dividido em lóbulos por trabéculas de tecido conjuntivo; no interior destes lóbulos se organizam glândulas túbulo-alveolares e uma secreção que deixa estas glândulas por meio de pequenos ductos que se comunicam com o lúmen da uretra (Smith, 2008).

A próstata contém, em sua maioria, células estromais e epiteliais. O tecido estromal é composto principalmente por fibroblastos, células musculares lisas, células inflamatórias menores, células nervosas e células endoteliais (Wen et al., 2015).

Sua irrigação é realizada pelas artérias prostáticas, que adentram a próstata dorso-lateralmente. O retorno venoso se dá pelas veias prostática e uretral para a veia ilíaca interna. A inervação simpática é feita pelo nervo hipogástrico, responsável pela ejeção do fluido prostático. A inervação parassimpática é feita por meio do nervo pélvico, o qual provoca um aumento na secreção glandular (Freitag et al., 2007).

A principal função da próstata é a produção do fluido prostático, que serve como meio de transporte e de suporte dos espermatozoides durante a ejeção (Barsanti e Finco, 1986). A secreção basal do líquido prostático é continuamente drenada para os ductos excretores prostáticos e para a uretra pélvica. Quando não está ocorrendo micção nem ejeção, a pressão da uretra move esse fluido para a bexiga urinária ou para fora do orifício uretral externo (Barsanti e Finco, 1986; Johnston et al., 2000). Essa secreção drenada constantemente pode ter grande variação na sua quantidade, dependendo do tamanho da próstata (Johnston et al., 2000).

Nos cães, o tamanho da próstata varia de acordo com a idade, com o porte físico e com a raça (Barsanti e Finco, 1986). Seu crescimento, assim como o volume de secreção produzido são mediados pela dihidrotestosterona (DHT), um metabólito da testosterona formado na presença da enzima 5 $\alpha$ -redutase (Johnston et al., 2000).

### Fisiopatologia da HPB

A hiperplasia prostática benigna é caracterizada pelo crescimento excessivo das células estromais e epiteliais da próstata (Afriyie et al., 2014) associado à diminuição na taxa de morte celular programada (Yang et al., 2017). O aumento prostático se deve à hipertrofia e principalmente à hiperplasia dessas células (Memon, 2007; Lévy et al., 2014).

Conforme observado por Parry (2006), existem duas formas microscópicas de HPB: a hiperplasia glandular e a complexa. A hiperplasia glandular acomete cães jovens com até seis anos de idade; nela há uma proliferação uniforme das estruturas secretoras e a glândula permanece com consistência normal. Já a hiperplasia complexa acomete predominantemente cães idosos; nela há aumento do tecido estromal, alvéolos císticos dilatados apresentando ou não alterações nas células epiteliais (MacPhail, 2013). Acredita-se que a hiperplasia glandular progrida para a hiperplasia complexa, que também é denominada hiperplasia cística (Smith, 2008) ou glândulo-cística (Lévy et al., 2014). A princípio, as células epiteliais dos ácinos aumentam de tamanho; com a progressão formam-se pequenos cistos, que se desenvolvem nos ductos excretores prostáticos levando a obstruções e à hiperplasia prostática glândulo-cística (Lévy et al., 2014).

A HPB é uma patologia multifatorial de dependência hormonal. Ela é a expressão – intensificando-se com a idade – de disfunções que regulam os seus mecanismos funcionais. Ao nível das células epiteliais cilíndricas hormonodependentes, a análise das rotas bioquímicas de sensibilidade hormonal revela um aumento progressivo de receptores de testosterona, assim como o desenvolvimento considerável da sua transformação em

dihidrotestosterona pela  $5\alpha$ -redutase. Além disso, os estrógenos podem igualmente intervir no desenvolvimento da hipertrofia. Efetivamente, observa-se com o avanço da idade uma modificação das taxas relativas de testosterona, DHT (redução) e estrógenos (constância) a favor destes últimos. Por um lado, os estrógenos são agentes indutores de receptores a DHT e por outro lado, capazes de modificar as taxas de mortalidade celular (Klausner et al., 1994).

Nas células epiteliais da próstata, a testosterona é convertida em DHT, metabólito responsável por regular a função secretora e pelo crescimento/desenvolvimento deste órgão (Johnston et al., 2000). A DHT e a testosterona atuam ligando-se aos receptores de andrógenos (Andriole et al., 2004); essa ligação desencadeia uma série de reações que estimulam vários fatores de crescimento levando à proliferação celular e ao aumento do tamanho da próstata (Nicholson e Rieke, 2011) e, concomitantemente, ao favorecimento do processo de angiogênese local (Olson et al., 1987).

A fim de estudar a hemodinâmica prostática e os achados vasculares em cães submetidos ao tratamento com finasterida, Angrimani et al. (2018) avaliaram ultrassonograficamente a artéria prostática, pelo método Doppler e pelo Modo-B, de cães saudáveis e com HPB que não foram tratados e de cães saudáveis e com HPB tratados com finasterida e verificaram a eficácia da finasterida em reduzir o escore de vascularização prostática, 60 dias após o início do tratamento nos animais tratados.

La Vignera et al. (2016) relataram, em humanos, a interdependência entre os hormônios esteroides intraprostáticos e os fatores de crescimento, como o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I), o fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e fator de crescimento transformador (TGF). Alterações nessa interação podem levar ao desequilíbrio entre a proliferação e a morte celular, o que provocaria o surgimento da HPB. Ainda, o  $3\alpha$  e o  $3\beta$  androstenediol, dois metabólitos produzidos a partir da degradação da dihidrotestosterona, são responsáveis pela proliferação e hipertrofia do epitélio glandular da próstata (Coffey, 1988; Cotard, 1988).

Sabe-se que a testosterona também atua sobre a próstata, mas a atividade da DHT é quatro a cinco vezes maior que a da testosterona (La Vignera et al., 2016). Ademais, a dissociação da testosterona de seu receptor é cinco vezes mais rápida, quando comparada com a dissociação da DHT. Por este motivo, mesmo em concentrações menores, a ligação da DHT com o receptor é favorecida (Grino et al., 1990).

A desproporção entre andrógenos e estrógenos também tem papel no desenvolvimento da HPB, visto que os estrógenos promovem o aumento de receptores androgênicos (Smith, 2008). Ewing et al. (1983) observaram que a administração de estradiol- $17\beta$  em cães da raça Beagle resultou em aumento do peso prostático, porém na diminuição das concentrações de DHT, sugerindo que o estradiol- $17\beta$  sensibilizou, de alguma forma, a resposta do crescimento prostático à DHT.

Ainda, há relatos de que a prolactina possa estar envolvida na patogênese da doença em cães idosos (Wolf et al., 2012). Em humanos, a próstata é, comprovadamente, alvo dos múltiplos efeitos da prolactina (Reiter et al., 1999; La Vignera et al., 2016).

Syms et al. (1985), ao cultivarem células epiteliais de próstata humana com HPB em monocamada, verificaram que houve significativo aumento na proliferação destas células por ação da prolactina. Estudos *in vivo* em cães demonstraram os efeitos regressivos da hipofisectomia sobre o volume prostático e ainda, a capacidade de enxertos de pituitária em promoverem o crescimento prostático em animais castrados (Huggins e Russel, 1946; Grayhack, 1963).

Um estudo realizado em homens que apresentaram hiperprolactinemia mostrou que o excesso deste hormônio diminui o tamanho da próstata. Isso se deve ao fato de que, em homens que desenvolvem esta condição apresentam também níveis de testosterona e de DHT mais baixos que os valores de referência (Colao et al., 2004). Este estudo corrobora com os achados de Syms et al. (1985), que relatam que parte da ação da prolactina está ligada aos andrógenos, embora os autores afirmem que nem toda a atuação da prolactina na formação da HPB é dependente de andrógenos.

Embora existam diversos estudos sobre a HPB, novas pesquisas se fazem necessárias visando à patogênese da doença, visto que o mecanismo de formação dessa afecção ainda não está completamente esclarecido.

### Sinais clínicos da hiperplasia prostática benigna

Normalmente a HPB não manifesta sinais clínicos, mas com sua progressão, essa próstata aumentada pode causar compressão da uretra e do cólon (Smith, 2008). Além disso, ela precede a maiorias dos outros distúrbios prostáticos, principalmente a prostatite (Lévy et al., 2014).

O aumento dessa glândula pode causar constipação; tenesmo; alteração na forma das fezes e disúria, além de contribuir para o desenvolvimento de hérnia perineal por aumentar a pressão sobre o diafragma pélvico, pois elas invariavelmente contêm tecidos paraprostáticos e há evidência de que a castração reduz a sua incidência e a sua recorrência após a reparação cirúrgica. Niebauer et al. (2005) encontraram intensa imunoreatividade da relaxina em cães com hérnia perineal ao avaliarem o epitélio hipertrofiado da próstata e tecidos periprostáticos em comparação com as avaliações imunohistoquímicas da próstata de cães saudáveis, que exibiram coloração similar, porém menos intensa. Já em cães castrados, a coloração era fraca ou estava ausente.

Concluíram que a relaxina de origem prostática possivelmente atua como um fator local de enfraquecimento do tecido conjuntivo e subsequentemente como um agente no desenvolvimento da hérnia perineal.

Geralmente o crescimento da próstata ocorre no sentido centrífugo, por essa razão, raramente ocorrem obstruções urinárias nos animais acometidos (MacPhail, 2013). De acordo com Das et al. (2017), o sinal clínico observado em 100% dos cães do estudo, foi a passagem de pequena quantidade de fezes em forma de fita. Este sintoma característico se deve ao aumento do tamanho da próstata, que causa a compressão do cólon e consequentemente interfere na defecação, levando a passagem de fezes por um canal estreito e achatado. Outros sinais clínicos observados nesse estudo foram: esforço durante micção e defecação; incontinência urinária; hematúria; fraqueza; perda de peso corporal; inapetência e paralisia de membro posterior.

### Métodos de diagnóstico

Na rotina, o diagnóstico da HPB se dá por meio da associação de sinais clínicos – quando observados – e da verificação do aumento da próstata. Os exames de palpção digital retal e de palpção abdominal devem ser realizados simultaneamente para melhor avaliação (Barsanti e Finco, 1986). Eles permitem avaliar tamanho; simetria; consistência e mobilidade da próstata, porém possuem baixa sensibilidade. Este método é considerado básico e não invasivo e deve ser utilizado como triagem e, em caso de dúvidas, deve-se prosseguir com exames específicos (Paclikova et al., 2006; Holst et al., 2017).

O exame radiográfico desempenha um papel na avaliação básica de posicionamento e de determinação do tamanho geral do órgão, entretanto, não permite a visualização do interior da próstata. Radiograficamente, considera-se a próstata aumentada quando, na projeção lateral, esta ocupa mais do que 70% da distância entre a crista sacral e o púbis. Existem limitações que influenciam diretamente no resultado da imagem, como presença de líquido abdominal ou presença de gordura abdominal, não permitindo a utilização exclusiva da radiografia para mensuração exata do tamanho da próstata e visualização de sua cápsula, não sendo recomendado seu uso como ferramenta diagnóstica exclusiva (Paclikova et al., 2006).

A ultrassonografia transabdominal é o exame complementar mais recomendado e utilizado em cães, por ser um procedimento não invasivo, além de ser um exame sensível, permitindo a mensuração acurada do tamanho e da morfologia prostática (Paclikova et al., 2006; Holst et al., 2017) (Fig. 1). Além disso, sua orientação na realização de citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) e de biopsias é de grande valia, diminuindo a morbidade dos pacientes e tornando o procedimento mais seguro (Paclikova et al., 2006; Holst et al., 2017).



Figura 1. Imagem ultrassonográfica de prostatomegalia decorrente de HPB em cão. (Imagem cedida gentilmente pela M.V. Esp. Beatriz Piva Vicentini).

A HPB se desenvolve em duas fases: uma fase glandular e uma fase complexa. Na BPH glandular, a ultrassonografia mostra a próstata de tamanho normal à moderadamente aumentada, sem a presença de cistos, simétrica e com os bordos lisos; a ecogenicidade é uniforme e pode às vezes parecer aumentada de forma difusa. A HPB complexa mostra vários graus de alterações de natureza cística. Estas cavidades anecoicas possuem bordos lisos e apresentam reforço posterior. O restante da próstata tem ecogenicidade aumentada (Morey, 2008).

A biopsia geralmente só é realizada quando outros métodos menos invasivos não obtiveram um diagnóstico conclusivo (Pinheiro et al., 2017). A citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) pode ser realizada mais facilmente pela via perirretal ou transabdominal, sendo associada à ultrassonografia a fim de auxiliar a realização do procedimento. A citologia é considerada vantajosa em relação à biopsia por causar menor lesão no local da coleta, diminuindo assim as chances de complicações após o procedimento (Barsanti e Finco, 1986).

Mais recentemente, estudos envolvendo biomarcadores séricos vêm sendo explorados, pois a mensuração da atividade de algumas proteínas permite a avaliação precoce de distúrbios prostáticos. Diversos métodos de mensuração dessas enzimas vêm sendo estudados a fim de fornecer informações mais precisas sobre esses marcadores e as correlações destes com as alterações prostáticas. Os mais estudados são o antígeno prostático específico (PSA) e a fosfatase ácida (PAP), que apresentam uso na rotina em humanos. O PSA é uma glicoproteína produzida nas células epiteliais da próstata. Pode ser detectada no tecido prostático por imunohistoquímica e é encontrada no soro e no fluido seminal. Níveis elevados de PSA podem estar presentes na corrente sanguínea em decorrência de sua superprodução; por descontinuidade no epitélio prostático ou por alterações na cápsula, levando à difusão de PSA no tecido ao redor, chegando à circulação. Na HPB, o PSA encontra-se elevado, porém, na maioria dos pacientes, o aumento é modesto, ficando entre 3 e 21% acima dos valores encontrados em pacientes com próstata saudável, que apresentam valores de PSA abaixo de 10 pg/L (Armbruster, 1993; Mussel et al., 2010; Sun et al., 2017). Em cães, a PSA apresenta-se como um marcador útil para indicar a presença de lesão na próstata, porém, não permite qualificar a mesma, sendo necessários mais estudos para determinar valores de referência para a espécie canina e seu uso não é indicado para a realização de diagnóstico (Moura et al., 2006).

A esterase específica prostática canina (CPSE) é uma proteína sintetizada e secretada pelo epitélio prostático e está presente em grande quantidade no fluido prostático do cão. Ela é produzida pelas células epiteliais secretoras da próstata; é andrógeno-dependente e, por isso, sua produção é reduzida quando as concentrações de testosterona diminuem. Estudos demonstraram a existência de correlação entre o volume prostático e as concentrações séricas de CPSE, sendo que em cães que apresentam a HPB, os níveis séricos da CPSE encontram-se elevados quando comparados com os níveis encontrados em cães saudáveis, atuando como um marcador biológico da próstata (Alonge et al., 2017; Martins-Bessa, 2018). Consideram-se valores de CPSE iguais ou maiores a 61 ng/mL compatíveis com o aumento do tamanho da próstata, sendo valores abaixo deste, considerados normais. Apesar de a mensuração de CPSE na espécie canina ser fidedigna a fim de detectar aumento prostático, não é um método diagnóstico específico para identificar qual patologia está acometendo a próstata. A mensuração de CPSE diferencia com precisão cães com e sem HBP e pode ser considerado um método alternativo ou complementar aos métodos tradicionalmente utilizados para o diagnóstico de HPB. A disseminação de seu uso pode aumentar as chances de diagnósticos precoces em cães não castrados, de meia-idade e aparentemente saudáveis. A enzima é mensurada no plasma ou soro, por meio do método de ensaio de imunoabsorção enzimática (Brito-Nery et al., 2014; Holst et al., 2017; Pinheiro et al., 2017). Existem kits disponíveis para a realização deste teste, porém não estão disponíveis no Brasil.

### **Tratamentos da afecção**

Por se tratar de uma patologia de origem hormonal, o tratamento de eleição para cães é a orquiectomia. Porém, em animais em que há interesse reprodutivo ou com limitações anestésicas, principalmente por ser uma afecção que acomete majoritariamente animais de meia-idade a idosos, eleva-se o risco para realização de procedimento cirúrgico. Sendo assim, o tratamento conservativo torna-se uma opção importante. Contudo, estudos demonstram que, embora a terapia medicamentosa possa ser útil inicialmente, os sinais clínicos tendem a recidivar com a retirada da medicação (Nizanski et al., 2014).

Dentre os tratamentos conservativos, podemos citar o uso de fármacos, como os inibidores da 5 $\alpha$ -redutase; as injeções intraprostáticas e a quimioablação.

### **Tratamento farmacológico**

A conversão de testosterona para o andrógeno mais potente, a DHT, é catalisada pela 5 $\alpha$ -redutase. Estudos levaram à suposição de que existem duas formas desta isoenzima, sendo esta teoria confirmada por clonagem molecular. O tipo 1 está presente na maioria dos tecidos do corpo, onde a 5 $\alpha$ -redutase é expressa e é a forma dominante nas glândulas sebáceas. A 5 $\alpha$ -redutase do tipo 2 é a isoenzima dominante nos tecidos genitais, incluindo a próstata (Habib et al., 1998; Bayne et al., 1999; Azzouni et al., 2012). A finasterida é um inibidor da 5 $\alpha$ -redutase que tem sido utilizado no tratamento de hiperplasia prostática benigna, causando atrofia do epitélio prostático e do estroma fibromuscular, diminuindo a concentração intraprostática de DHT sem afetar as concentrações de testosterona no soro. Quando a finasterida é usada na dose clínica (0,1 a 0,5 mg/kg/q 24h/VO), seu maior efeito supressor é sobre a 5 $\alpha$ -redutase do tipo 2, porque possui maior afinidade com este tipo de isoenzima. Ela suprime cerca de 85 a 90% da DHT na próstata (Bartsch et al., 2000; Gao et al., 2004).

Os progestágenos reduzem as concentrações séricas de testosterona, além de competirem com a DHT

pelos receptores intracelulares; inibirem a 5 $\alpha$ -redutase e diminuam os receptores de andrógenos, promovendo uma rápida diminuição do tamanho da próstata, além de possuir baixo custo. Em altas doses, podem alterar a qualidade seminal, além de causar alterações hormonais e desequilíbrio glicêmico. Os fármacos desta classe mais utilizados são o acetato de megestrol e o acetato de medroxiprogesterona (Barsanti e Finco, 1986).

A terapia estrogênica não é recomendada por induzir a metaplasia escamosa prostática; cisto de retenção e hipoplasia de medula óssea (Barsanti e Finco, 1986).

A terapia antiandrogênica atua inibindo competitivamente a DHT, ligando-se diretamente aos receptores desta, bloqueando sua ação sobre a próstata. Os fármacos utilizados dessa classe são a flutamida e o acetato de osaterona. Estudos demonstram recidiva do quadro após alguns meses do tratamento (Gao et al., 2004). O acetato de osaterona age impedindo a absorção de DHT na próstata e inibindo a ação da 5 $\alpha$ -redutase, além de reduzir os receptores de andrógeno presentes na próstata. A mudança do tamanho prostático foi abrupta e claramente visível, reduzindo em cerca de 58 a 77% em relação ao tamanho antes do tratamento, com apenas uma semana de tratamento (Nizanski et al., 2014).

### Injeções intraprostáticas e quimioablação

Há mais de um século as injeções intraprostáticas vêm sendo relatadas como método de tratamento para prostatopatias. Esta técnica é descomplicada e de baixo custo, não requerendo intervenções dispendiosas ou investimento substancial de capital. Muitos dos estudos a respeito desta modalidade terapêutica visam buscar a melhor via de aplicação e o agente de quimioablação mais adequado. O uso de agentes injetáveis intraprostáticamente para o tratamento da HBP continua a crescer na Medicina Veterinária. Apesar de ainda ser utilizada apenas em pesquisas, esta técnica é promissora ao promover a ablação tecidual prostática de forma significativa, sendo um procedimento minimamente invasivo, além de induzir considerável redução do volume prostático (Plante et al., 2004).

Em seres humanos, o efeito colateral mais relatado é a hematúria algumas horas após o procedimento, com resolução espontânea em até 72 horas (Saemi e Plante, 2008).

Nas últimas décadas, em humanos, o etanol tem sido usado para ablação de tecidos de vários órgãos. O mecanismo exato da quimioablação causada pelo etanol é desconhecido. A teoria mais aceita é a de que o etanol cause necrose tecidual coagulativa com fechamento trombótico de arteríolas e vênulas locais; desnaturação de proteínas associadas e lise de membrana. Ainda, a injeção intraprostática de etanol absoluto pode efetivamente diminuir o tecido prostático de cães com mínima absorção sistêmica. A cápsula da próstata age como uma barreira relativa à difusão do etanol. A eficiência da necrose coagulativa/liquefativa do tecido prostático demonstrou evidência de relação entre o volume de etanol injetado e o tamanho da lesão causada pelo procedimento. Esta ablação do tecido hiperplásico alivia potencialmente os sinais clínicos, apresentando redução da glândula a partir de um mês após a quimioablação, reduzindo a próstata em 25 a 50% em relação ao tamanho anterior ao procedimento. (Plante et al., 2002; Plante et al., 2003).

A injeção intraprostática de toxina botulínica do tipo A recebeu muita atenção nos últimos anos por conta do seu mecanismo de ação e sua eficácia. A toxina botulínica A (TB-A) é uma neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*. O exato mecanismo de ação da TB-A permanece em grande parte desconhecido. Algumas suposições são de que a neurotoxina induz atrofia por denervação; indução de apoptose, além de causar desregulação de receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos. Mostachio et al. (2015) demonstraram a atrofia delimitada e a apoptose difusa do tecido prostático glandular de cães entre um e três meses após a injeção intraprostática de TB-A, porém, o tempo em que o volume prostático permanecerá reduzido e os sinais clínicos ausentes ainda é incerto.

### Tratamento Cirúrgico

A orquiectomia bilateral é o tratamento mais efetivo, com decréscimo permanente do tamanho prostático e desaparecimento dos sinais clínicos dentro de três semanas após a cirurgia. Três dias após esse procedimento ocorre queda brusca da testosterona circulante, de 515 ng/L para 10 ng/L, sendo a involução do tamanho prostático proporcional à queda das concentrações séricas de testosterona (Barsanti e Finco, 1986).

Outra opção de tratamento cirúrgico é a prostatectomia parcial, realizada nos casos não responsivos à medicação e à orquiectomia bilateral. O uso de equipamentos como laser cirúrgico e eletrocautério simplifica a hemostasia e permite a ressecção mais precisa do tecido prostático. A dissecação dorsolateral à próstata deve ser evitada, pois há maior risco de lesão neurovascular da vesícula urinária e da uretra, causando incontinência urinária. A omentização é recomendada em conjunto com a ressecção parcial da próstata (Freitag et al., 2007).

A prostatectomia total raramente é recomendada, sendo mais aplicada como medida terapêutica em casos de neoplasias prostáticas, quando nenhuma metástase é observada, pois além da dificuldade na execução da técnica, complicações cirúrgicas são comumente descritas após o procedimento, sendo a incontinência urinária a mais relatada – e que pode se resolver espontaneamente após a cirurgia –, além da estenose uretral no local da anastomose e de necrose do colo da bexiga. A osteotomia púbica ou a divisão da sínfise podem ser



necessárias para obter acesso ideal à próstata caudal (Freitag et al., 2007).

No período de recuperação pós-operatória de prostatectomias, as funções vitais e a produção de urina do paciente devem ser monitoradas, bem como a analgesia multimodal deve ser realizada. Recomenda-se a avaliação clínica do paciente após quatro semanas; três meses; seis meses e um ano da cirurgia (Freitag et al., 2007).

### Considerações Finais

A hiperplasia prostática benigna é a alteração prostática mais comum em cães, está relacionada com a idade, sendo encontrada em cerca de 95% dos cães com mais de 9 anos de idade. Os sinais clínicos apresentados pelos animais acometidos decorrem do aumento de volume da glândula (MacPhail, 2013).

Apesar do diagnóstico definitivo desta afecção ser realizado por meio do exame histopatológico, geralmente é concluído pela associação do histórico do animal; do exame físico e do exame ultrassonográfico. A ultrassonografia é bastante útil e segura para mensuração do tamanho prostático e para avaliação de sua ecoestrutura.

Tendo em vista a alta incidência dessa prostatopatia, o exame específico desta glândula deve ser realizado rotineiramente, como parte do exame clínico de cães adultos, a fim de detecta-la precocemente, estabelecendo o tratamento visando ao prognóstico favorável. A escolha do tratamento vai depender da idade do animal, da gravidade da doença, se há interesse reprodutivo no animal, da condição financeira do tutor, entre outros pontos.

### Referências

- Afriyie DK, Asare GA, Bugyei K, Adjei S, Lin J, Peng J, Hong Z.** Treatment of benign prostatic hyperplasia with *Croton membranaceus* in an experimental animal model. *J Ethnopharmacol*, v.157, p.90-98, 2014.
- Alonge S, Melandri M, Leoci R, Lacalandra GM, Aiudi G.** Canine prostate specific esterase (CPSE) as an useful biomarker in preventive screening programme of canine prostate: CPSE threshold value assessment and its correlation with ultrasonographic prostatic abnormalities in asymptomatic dogs. *Reprod Domest Anim*, v.53, p.359-364, 2017.
- Andriole G, Bruchovsky N, Chung LWK, Matsumoto AM, Rittmaster R, Roehrborn C, Russell D, Tindall D.** Dihydrotestosterone and the prostate and scientific rationale for 5 $\alpha$ -reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, v.72, p.1399-1403, 2004.
- Angrimani DSR, Silvestrini GR, Brito MM, Abreu RA, Almeida LL, Vanucchi CI.** Effects of benign prostatic hyperplasia and finasteride therapy on prostatic blood flow in dogs. *Theriogenology*, v.114, p.103-108, 2018.
- Armbruster DA.** Prostate-Specific Antigen: Biochemistry, analytical methods, and clinical application. *Clin Chem*, v.39, p.181-195, 1993.
- Azzouni F, Godoy A, Li Y, Mohler J.** The 5 alpha-reductase isozyme family: a review of basic biology and their role in human diseases. *Adv Urol*, v.2012, p.1-18, 2012.
- Barsanti JA, Finco DR.** Canine prostatic diseases. In: *Reproduction and Periparturient Care. Vet Clin North Am: Small Anim Pract*, v.16, p.587-599, 1986.
- Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H.** Dihydrotestosterone and the concept of 5alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, v.37, p.367-380, 2000.
- Bayne EK, Flanagan J, Einstein M, Ayala J, Chang B, Azzolina B, Whiting DA, Mumford RA, Thiboutot D, Singer II, Harris G.** Immunohistochemical localization of types 1 and 2 5 $\alpha$ -reductase in human scalp. *Br J Dermatol*, v.141, p.481-491, 1999.
- Berry SJ, Strandberg JD, Saunders WJ, Coffey DS.** Development of canine benign prostatic hyperplasia with age. *Prostate*, v.9, p.363-373, 1986.
- Brito-Nery LT, Tilburg MF, Menezes EB, Machado VP, Moura AAA, Oliveira ECS.** Proteínas do plasma seminal canino: revisão. *Rev Bras Reprod Anim*, v.38, p.110-115, 2014.
- Carson 3rd C, Rittmaster R.** The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology*, v.61, p.2-7, 2003.
- Coffey DS.** Androgen action and the sex accessory tissues. In: Knobil E, Neill JB, (Eds). *The Physiology of Reproduction*. New York: Raven Press; p.1081-1119, 1988.
- Colao A, Vitale G, Sarno AD, Spiezia S, Guerra E, Ciccarelli A, Lombardi G.** Prolactin and prostate hypertrophy: A pilot observational, prospective, case-control study in men with prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, v.89, p.2770-2775, 2004.
- Cotard, JP.** Le chien et sa prostate. *Point Vet*, v.20, p.7-14, 1988.
- Das MR, Patra RC, Das RK, Rath PK, Mishra BP.** Hemato-biochemical alterations and urinalysis in dogs suffering from benign prostatic hyperplasia. *Vet World*, v.10, p.331-335, 2017.
- Ewing LL, Berry SJ, Higginbottom EG.** Dihydrotestosterone concentration of Beagle prostatic tissue: Effect



- of age and hyperplasia. *Endocrinol*, v.113, p.2004-2009, 1983.
- Freitag T, Jerram RM, Walker AM, Warman CGA.** Surgical management of common canine prostatic conditions. *Compend Contin Educ Vet*, v.29, p.656-672, 2007.
- Fujimoto N, Kanno J.** Increase in prostate stem cell antigen expression in prostatic hyperplasia induced by testosterone and 17 $\beta$ -estradiol in C57BL mice. *J Steroid Biochem Mol Biol*, v.158, p.56-62, 2016.
- Habib FK, M. Ross M, Bayne CW, Grigor k, Buck AC, Bollina P, Chapman K.** The localization and expression of 5 $\alpha$ -reductase types I and II mRNAs in human hyperplastic prostate and in prostate primary cultures. *J Endocrinol*, v.156, p.509-517, 1998.
- Huggins C, Russell PS.** Quantitative effects of hypophysectomy on testis and prostate of dogs. *Endocrinol*, v.39, p.1-7, 1946.
- Gao W, Kearbey JD, Nair VA, Chung K, Parlow AF, Miller DD, Dalton JT.** *Endocrinol*, v.145, p.5420-5428, 2004.
- Grayhack JT.** Pituitary factors influencing growth of the prostate. *NCI (Natl Cancer Inst) Monogr*, v.12, p.189-199, 1963.
- Grino PB, Griffin JE, Wilson JD.** Testosterone at high concentrations interacts with the human androgen receptor similarly to dihydrotestosterone. *Endocrinol*, v.126, p.1165-1172, 1990.
- Holst BS, Holmroos E, Frilling L, Hanas S, Langborg LM, Franko MA, Hansson K.** The association between the serum concentration of canine prostate specific esterase (CPSE) and the size of the canine prostate. *Theriogenology*, v.93, p.33-39, 2017.
- Johnston SD, Kamolpatana K, Root-Kustritz MV, Johnston GR.** Prostatic disorders in the dog. *Anim Reprod Sci*, v.60, p.405-415, 2000.
- Klausner JS, Makonkakiyoon S, Moreira A, Metetapip P, Boyle PR.** Recent developments in the diagnosis and treatment of HPB and prostatic carcinoma. *Proc Am Coll Vet Intern Med*, p.547-548, 1994.
- La Vignera S, Condorelli RA, Russo RA, Morgia G, Calogero AE.** Endocrine control of benign prostatic hyperplasia. *Andrology*, v.4, p.404-411, 2016.
- Lévy X, Nizański W, von Heimendahl A, Mimouni P.** Diagnosis of common prostatic conditions in dogs: an update. *Reprod Domest Anim*, v.49, p.50-57, 2014.
- MacPhail CM.** Cirurgia dos sistemas reprodutivo e genital. In: Fossum TW (Ed). *Cirurgia de Pequenos Animais*. 4ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p.780-853, 2013.
- Martins-Bessa A.** CPSE determination and detection of canine prostatic diseases: The importance of a specific diagnosis. *Reprod Domest Anim*, v.53, p.1259-1260, 2018.
- Memon MA.** Common causes of male dog infertility. *Theriogenology*, v.68, p.322-328, 2007.
- Morey E.** Demarches diagnostique et therapeutique des affections prostatiques chez le chien. Tese (Doutorado em Veterinária) - Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, Université de Lyon, Lyon, 2008, 137p.
- Mostachio GQ, Apparício M, Motheo TF, Alves AE, Vicente WRR.** Administração de toxina botulínica A e a orquiectomia no tratamento da hiperplasia prostática benigna no cão. *Cienc Rural*, p.1-6, 2015.
- Moura VMDB, Santis GW, Amorim RL, Baliero JC, Bandarra EP.** Androgens, estrogen, prostatic acid phosphatase (PAP) and prostatic specific antigen (PSA) measure in adult male dogs with normal and hyperplastic prostate. *Braz J Vet Res Anim Sci*, v.43, p.65-73, 2006.
- Mussel C, Melo FR, Blume H, Mulinari F.** Canine prostatic diseases: diagnosis methods. *Cienc Rural*, v.40, p.2616-2622, 2010.
- Nicholson TM, Ricke WA.** Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: Past, present and future. *Differentiation*, v.82, p.184-199, 2011.
- Niebauer GW, Shibly S, Seltenhammer M, Pirker A, Brandt S.** Relaxin of prostatic origin, therefore, is possibly a local factor in connective tissue weakening and subsequently in perineal hernia formation. *Ann NY Acad Sci*, v.1041, p.415-422, 2005.
- Nizanski W, Levy X, Ochota M, Pasikowska J.** Pharmacological treatment for common prostatic conditions in dogs – Benign prostatic hyperplasia and prostatitis: An update. *Reprod Dom Anim*, v.49, p.8-15, 2014.
- Olson PN, Wrigley RH, Thrall MA, Husted PW.** Disorders of the canine prostate gland pathogenesis, diagnosis, and medical therapy. *Compend Contin Educ Pract Vet*, v.9, p.613-624, 1987.
- Paclikova K, Kohout P, Vlasin M.** Diagnostic possibilities in the management of canine prostatic disorders. *Vet Med Czech*, v.51, p.1-13, 2006.
- Parry NMA.** Non-inflammatory diseases of the canine prostate gland. *UK Vet*, v.11, p.1-5, 2006.
- Plante MK, Bunnell ML, Trotter SJ, Jackson TL, Esenler AC, Zvara P.** Transurethral prostatic tissue ablation via a single needle delivery system: initial experience with radio-frequency energy and ethanol. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, v.5, p.183-188, 2002.
- Plante MK, Anderson R, Badlani G, Rukstalis D.** Transurethral ethanol injection of the prostate. *BJU International*, v.42, p.73-75, 2003.
- Plante MK, Folsom JB, Zvara P.** Prostatic tissue ablation by injection: a literature review. *J Urol*, v.172, p.20-26, 2004.
- Pinheiro D, Machado J, Viegas C, Baptista C, Bastos E, Magalhães J, Pires M, Cardoso, L, Bessa A.**





- Evaluation of biomarker canine-prostate specific arginine esterase (CPSE) for the diagnosis of benign prostatic hyperplasia. *BMC Vet Res*, v.13, p.1-7, 2017.
- Reiter E, Hennuy B, Bruyninx M, Cornet A, Klug M, McNamara M, Closset J, Hennen G.** Effects of pituitary hormones on the prostate. *Prostate*, v.38, p.159-165, 1999.
- Saemi AM, Plante MK.** Injectables in the prostate. *Curr Opin Urol*, v.18, p.28-33, 2008.
- Sirinarumitr K, Johnston SD, Root-Kustritz MV, Johnston GR, Sarkar DK, Memon MA.** Effects of finasteride on size of the prostate gland and semen quality in dogs with benign prostatic hypertrophy. *J Am Vet Med Assoc*, v.218, p.1275-1280, 2001.
- Smith J.** Canine prostatic disease: a review of anatomy, pathology, diagnosis, and treatment. *Theriogenology*, v.70, p.375-383, 2008.
- Sun F, Baéz-Díaz C, Sánchez-Margallo FM.** Canine prostate models in preclinical studies of minimally invasive interventions: part II, benign prostatic hyperplasia models. *Transl Androl Urol*, v.6, p.547-555, 2017.
- Syms AJ, Harper ME, Griffiths K.** The effect of prolactin on human BPH epithelial cell proliferation. *Prostate*, v.6, p.145-153, 1985.
- Wen S, Chang HC, Tian J, Shang Z, Niu Y, Chang C.** Stromal androgen receptor roles in the development of normal prostate, benign prostate hyperplasia, and prostate cancer. *Am J Pathol*, v.185, p.293-301, 2015.
- Wolf K, Kayacelebi H, Urhausen C, Piechotta M, Mischke R, Kramer S, Einspanier A, Oei CH, Günzel-Apel A.** Testicular steroids, prolactin, relaxin and prostate gland markers in peripheral blood and seminal plasma of normal dogs and dogs with prostatic hyperplasia. *Reprod Domest Anim*, v.47, p.243-246, 2012.
- Yang DL, Xu JW, Zhu JG, Zhang YL, Xu JB, Sun Q, Cao XN, Zuo WL, Xu RS, Huang JH, Jiang FN, Zhuo YJ, Xiao BQ, Liu YZ, Yuan DB, Sun ZL, He HC, Lun ZR, Zhong WD, Zhou WL.** Role of GPR30 in estrogen-induced prostate epithelial apoptosis and benign prostatic hyperplasia. *Biochem Biophys Res Commun*, v.487, p.517-524, 2017.
-