

Alterações hemodinâmicas na próstata e nos testículos de cães acometidos por hiperplasia prostática benigna e tratados com finasterida*

Prostatic and testicular hemodynamic changes in dogs with untreated benign prostatic hyperplasia and treated with finasteride

Resumo

Este trabalho avaliou os efeitos do tratamento com finasterida nas variáveis vasculares e hemodinâmicas da próstata e testículos de cães acometidos pela hiperplasia prostática benigna (HPB). Para tal, foram selecionados dez cães de idades variadas (5-13 anos). Os grupos experimentais foram constituídos de cães acometidos pela HPB (HPB, n=5) e cães com HPB e tratados com finasterida (HPB+F, n=5). Três avaliações foram realizadas, com intervalo mensal entre elas (dia 0 – início do tratamento com finasterida, 30 dias e 60 dias). Foi realizada a ultrassonografia em modo-B para mensuração do volume da próstata e dos testículos. Com a ultrassonografia com Doppler colorido foi avaliado o escore de vascularização da próstata (1-3). O perfil hemodinâmico das artérias prostática e testicular foi mensurado com o Doppler espectral. Ocorreu redução

de 35,2% no volume prostático no grupo HPB+F depois de 60 dias de tratamento, enquanto o grupo HPB sofreu elevação de 15,4%. O escore de vascularização no dia 60 foi maior no grupo HPB (2,4±0,2) em relação ao grupo HPB+F (1,6±0,2). Na análise por Doppler espectral, foi observado maior índice de pulsatilidade da artéria testicular no grupo HPB (2,1±0,2) em relação ao HPB+F (1,9±0,1). Os demais índices hemodinâmicos não apresentaram diferença estatística. Assim, a terapia com finasterida além de promover a redução da angiogênese provocada pela HBP também reduziu o índice de pulsatilidade da artéria testicular e, portanto, é capaz de reduzir a eficiência da espermatogênese. Em conclusão, a terapia com finasterida reduz o volume e a vascularização da próstata. Ademais, sugere-se a análise do índice de pulsatilidade como possível marcador para prognóstico da HPB em cães.

Recebido em 07 de outubro de 2016 e aprovado em 26 de janeiro de 2017.

*Artigo apresentado no 14º Congresso Paulista de Especialidades, promovido pela Sociedade Paulista de Medicina Veterinária, durante a Pet South America 2016.

Daniel de Souza Ramos Angrimani¹

Maira Morales Brito¹

Renata Azevedo de Abreu¹

Leticia Lima de Almeida¹

Marcílio Nichi¹

Camila Infantsi Vannucchi¹

Rua Rio Doce, 11, Vila Diva,
Carapicuíba/SP, CEP: 06350-030
✉ angrimani@gmail.com

Abstract

The aim of this study was to evaluate the effects of finasteride treatment on prostatic and testicular hemodynamic and vascular variables in dogs with benign prostatic hyperplasia (BPH). Ten dogs aged between 5 and 13 years were selected and assigned to two experimental groups: dogs with BPH (BPH, n=5), and dogs with BPH treated with finasteride (BPH+F, n=5). Three monthly evaluations were performed (day 0 – onset of finasteride treatment, day 30 and day 60). Testicular and prostatic volumes were measured through mode-B ultrasound; prostatic vascularization score (1-3) was measured with the color Doppler ultrasound; and the hemodynamic profile of the prostatic and testicular arteries was measured with spectral Doppler. A reduction of 35.2% in the

prostate volume occurred in the HPB+F group after 60 days of treatment, while in the HPB group, it increased 15.4%. Vascularization score on day 60 was higher in the BPH group (2.4±0.2) in comparison to the BPH+F group (1.6±0.2), suggesting that finasteride therapy reduces the angiogenesis caused by BPH. Regarding the spectral Doppler analysis, it was possible to observe higher pulsatility index of the testicular artery in the BPH group (2.1±0.2) compared to BPH+F (1.9±0.1), which is capable of reducing the efficiency of spermatogenesis. The remaining hemodynamic indexes presented no statistical difference. In conclusion, finasteride therapy reduces prostatic volume and vascularization. Moreover, the pulsatility index can be employed as a prognostic marker of BPH in dogs.



Palavras-chave

Hiperplasia prostática benigna. Ultrassonografia Doppler. Cães.

Keywords

Benign prostatic hyperplasia. Doppler ultrasonography. Dogs.

Nos últimos anos, a senescência em cães vem ascendendo como foco de estudo em diferentes especialidades ligadas à Medicina Veterinária (WATERS, 2014), fato que decorre da maior longevidade da espécie canina que, como os humanos, a cada ano apresenta maior expectativa de vida (CREEVY *et al.*, 2016). Assim, os médicos-veterinários começam a se deparar com diversas afecções intercorrentes da senilidade, que até então não eram observadas e tampouco estudadas.

Dentre as doenças intimamente relacionadas à senescência, destaca-se a hiperplasia prostática benigna (HPB), que é uma condição análoga em homens e cães não castrados, caracterizada por aumento do número (hiperplasia) e tamanho (hipertrofia) das células prostáticas, acompanhada de angiogênese local (KRAWIEC; HEFLIN, 1992; MEMON, 2007; KIM *et al.*, 2011). Berry *et al.* (1986) relataram que a incidência da HPB em cães é de 16%, 50% e 95%, respectivamente, aos 2, 5 e 9 anos de idade. Todavia, a afecção terá característica sintomática apenas quando o aumento do volume glandular promover a compressão

¹ Departamento de Reprodução Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo/SP, Brasil.

de segmentos dos tratos urinário e intestinal, resultando em sinais clínicos como constipação, tenesmo, polaquúria, disúria, hematúria e hematospermia (BADAWY; ABDELHAFEZ; ABUZEID, 2012; ZELLI *et al.*, 2013a).

Atualmente, o diagnóstico presuntivo da HPB é clínico, associado a exames de imagem – principalmente, a ultrassonografia. Todavia, entre essas avaliações, ainda não foram encontrados sinais patognomônicos da doença, sendo seu diagnóstico definitivo realizado apenas por meio da biópsia da próstata (ZELLI *et al.*, 2013a). Dessa forma, a ultrassonografia Doppler surge como alternativa para elucidar a fisiopatologia e auxiliar no diagnóstico da HPB (KOJIMA *et al.*, 1997). Ozdemir *et al.* (2005) observaram aumento dos índices de resistência intravascular (RI) da próstata de homens doentes, em comparação aos hígidos, porém, Zelli *et al.* (2013a), em estudo pioneiro com cães, não relataram diferenças hemodinâmicas por ultrassonografia Doppler na presença ou ausência da HPB. Portanto, maiores estudos acerca da HPB são necessários, com abordagem na análise hemodinâmica e vascularização da próstata hipertrófica.

Para o tratamento da hiperplasia prostática benigna é preconizada a instituição da finasterida, inibidor sintético da enzima 5 α -redutase. Ao bloquear a ação enzimática, o tratamento resulta em diminuição dos níveis séricos de di-hidrotestosterona (DHT) e, conseqüentemente, do diâmetro e do volume prostáticos, reduzindo os sinais clínicos dessa afecção (KAPLAN, 2001). Assim, a terapia com finasterida surge como alternativa para o tratamento cirúrgico (orquiectomia), principalmente para cães reprodutores de alto valor genético (LAROQUE *et al.*, 1995) e homens doentes (PARSONS *et al.*, 2012). Contudo, os efeitos do fármaco na hemodinâmica da próstata e dos testículos em cães ainda não foram estudados.

Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi caracterizar os efeitos do tratamento com finasterida nas variáveis vasculares e hemodinâmicas da próstata e dos testículos de cães acometidos pela HPB.

Material e métodos

Este experimento foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) da Universidade de São Paulo (USP) sob o protocolo nº 7122171213.

Animais e grupos experimentais

Este estudo foi realizado em cães não castrados, de raças variadas, com idades entre 5 e 13 anos e peso corpóreo de 10 a 30kg. Os critérios de exclusão adotados foram monorquidismo e criptorquidismo uni ou bilateral, bem como quaisquer afecções do cunho reprodutivo e hormonal.

Os cães apresentaram o diagnóstico de hiperplasia prostática benigna (HPB), efetuado por meio da associação dos dados obtidos na anamnese, sinais clínicos, toque retal e biometria prostática por ultrassonografia em modo-B. Dentre os sinais clínicos mais comumente apresentados pelos animais, destacaram-se a hematospermia, tenesmo, disúria e hematúria. Depois do diagnóstico presuntivo da HPB, os cães foram aleatoriamente alocados nos grupos experimentais: grupo HPB (n=5): cães acometidos pela HPB sem nenhum tratamento (cirúrgico ou farmacológico) e grupo HPB + finasterida (n=5): cães submetidos à terapia medicamentosa com finasterida depois do diagnóstico de HPB, com a posologia de 5mg por animal, via oral, a cada 24 horas, durante dois meses (KAMOLPATANA *et al.*, 1998).

Todos os cães foram acompanhados por dois meses, pontualmente, em três avaliações: dia 0, dia 30 e dia 60. O dia inicial foi o da instituição da terapia medicamentosa. Nos referidos momentos, foi realizada a ultrassonografia prostática em modo-B, ultrassonografia com Doppler colorido, e espectral.

Avaliação ultrassonográfica

A avaliação ultrassonográfica da próstata e do testículo foi realizada com equipamento da marca Mindray®, modelo M5, equipado com transdutor linear de 5,5MHz. Os cães foram posicionados em decúbito dorsal, e a avaliação foi realizada por via transabdominal para exame prostático e transescrotal para os testículos. As mensurações relacionadas ao comprimento (C) e à profundidade (PT) foram realizadas em cortes transversais, enquanto em cortes longitudinais foram aferidas a largura (L) e novamente a profundidade (PL) da próstata. O volume foi calculado segundo a fórmula de Atalan, Holt e Barr (1999): volume prostático (cm³) = 0,487 x C x L x (PL + PT)/2 + 6,38. As mensurações de comprimento (C) e largura (L) foram realizadas nos testículos direito e esquerdo. O volume foi calculado com o emprego da fórmula volume testicular (cm³): C x L2 x 0,71 (ORTEGA-PACHECO *et al.*, 2006; VANNUCCHI *et al.*, 1997).

As avaliações da perfusão tecidual e da velocidade do fluxo sanguíneo na próstata e testículo foram realizadas pela ultrassonografia Doppler. As artérias testiculares e prostáticas foram escaneadas, respectivamente, na região do funículo espermático e em região abdominal hipogástrica crânio-dorsal à próstata (STEFANOV, 2004). O Doppler pulsado ou espectral (PW, *pulsed-wave Doppler*) foi utilizado para caracterizar a forma da onda. Os parâmetros de velocidade do fluxo sanguíneo (PS, ED e TAMAX) e os índices hemodinâmicos (RI, PI, S/D) foram calculados automaticamente pelo software

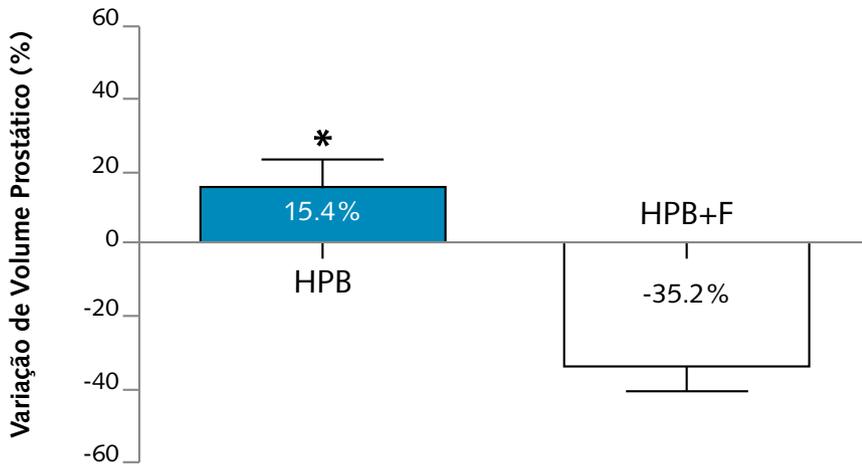


Figura 1 - Avaliação do volume prostático nos diferentes grupos experimentais: HPB e HPB+finasterida (HPB+F).

*indica $p < 0,001$.

Fonte: Arquivo pessoal.

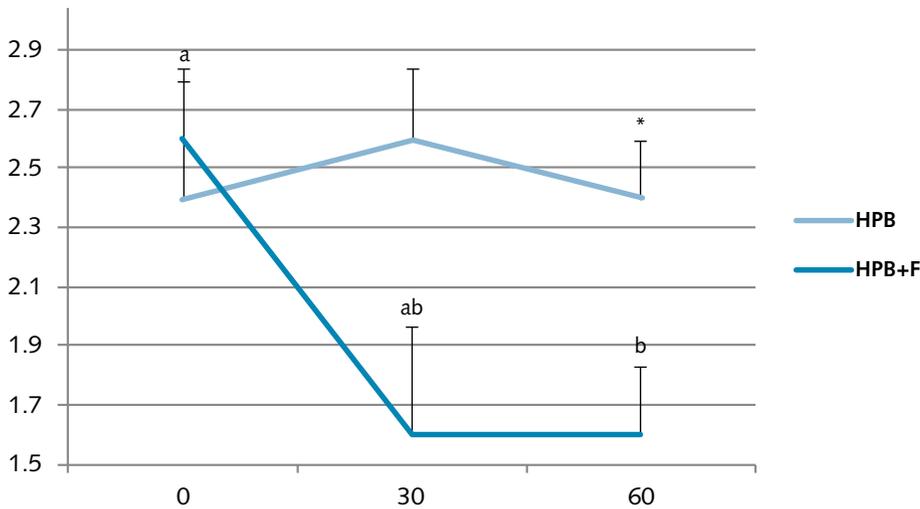


Figura 2 - Avaliação do escore de vascularização da próstata nos diferentes grupos experimentais: HPB e HPB+finasterida (HPB+F).

a-b-indica $p < 0,05$ entre momentos.

*indica $p < 0,05$ entre grupos.

Fonte: Arquivo pessoal.

do equipamento, utilizando as fórmulas matemáticas ou índice de Pourcelot. O volume da amostra sanguínea foi posicionado no centro do vaso e o ângulo de insonação foi corrigido e não ultrapassou 60°. O total de nove ondas estáveis por artéria testicular e prostática foi obtido para o cálculo da média da variável.

O Doppler colorido (CF, *colour-flow* Doppler) foi utilizado para o mapeamento e para a caracterização qualitativa da vascularização, segundo um escore previamente estabelecido de 1 a 3, sendo 1 considerado grau mínimo, 2 grau médio e 3 grau máximo de vascularização.

Análise estatística

Todos os dados foram avaliados com o emprego do Sistema SAS para Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA). Os efeitos de grupo, tempo de avaliação, e as interações entre esses fatores foram estimados pelas medidas repetidas ANOVA (procedimento MIXED do SAS). As diferenças entre os tratamentos foram analisadas por meio

de testes paramétricos e não paramétricos, de acordo com a normalidade residual (distribuição de Gauss) e homogeneidade de variância. No caso de não existirem interações significativas, o efeito dos grupos foi analisado com a fusão de todos os momentos de avaliação, tendo em conta a correção Bonferroni (PROC GLIMMIX); caso contrário, as comparações foram realizadas tendo em conta os efeitos grupo e tempo. Os resultados foram descritos como a média e o erro padrão. O nível de significância utilizado foi de 5%. Portanto as diferenças estatísticas entre as variáveis de classificação para determinada variável resposta foram consideradas para $p \leq 0,05$.

Resultados

Foi constatada a redução de 35,2% no volume prostático de cães com HPB medicados com finasterida (HPB+F) depois de 60 dias de tratamento, o que diferiu significativamente do grupo HPB, que apresentou elevação no volume prostático de 15,4% (Figura 1).

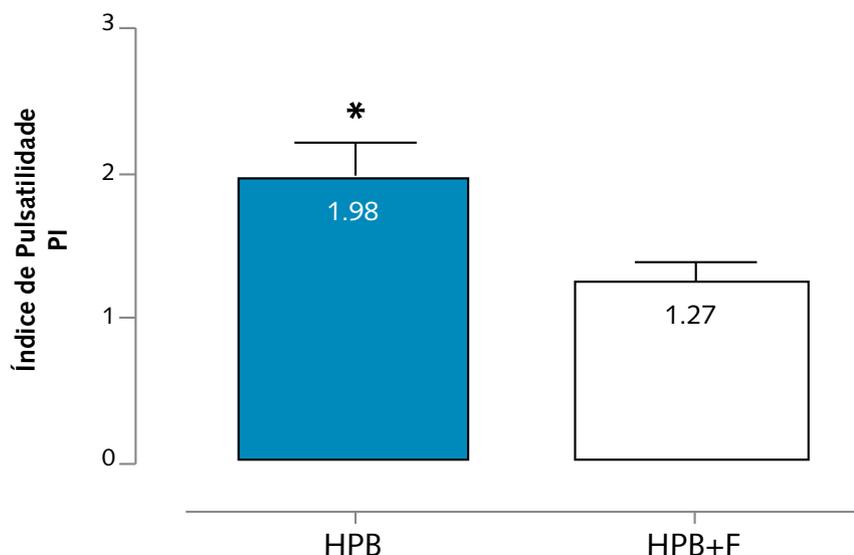


Figura 3 - Avaliação do índice de pulsatilidade da artéria testicular nos diferentes grupos experimentais: HPB e HPB+finasterida (HPB+F).
*indica $p < 0,05$ entre grupos.
Fonte: Arquivo pessoal.

No tocante ao escore de vascularização da próstata, observou-se redução gradativa no grupo HPB+finasterida ao decorrer do tratamento e, depois de 60 dias, o grupo tratado ($1,6 \pm 0,2$) foi significativamente distinto do grupo HPB ($2,2 \pm 0,2$, Figura 2).

Quanto à avaliação por Doppler espectral da artéria testicular, foi observado maior índice de pulsatilidade no grupo HPB ($1,89 \pm 0,24$) em relação ao HPB+finasterida ($1,27 \pm 0,12$, Figura 3).

Discussão

Foi observada redução significativa no diâmetro prostático depois da administração do fármaco durante 60 dias, concomitante à redução dos sinais clínicos, achados já havia descritos por Juniewicz *et al.* (1993) e Laroque *et al.* (1994). Dessa forma, foi demonstrada a eficácia do tratamento na sintomatologia clínica dos animais, pois além da redução nas dimensões da próstata, os animais tratados também apresentaram a remissão nos sinais clínicos hematospermia, tenesmo, disúria e hematúria. De fato, a utilização de finasterida resulta em diminuição dos níveis séricos de DHT e, conseqüentemente, no diâmetro e volume prostáticos, reduzindo assim os sinais clínicos dessa afecção (KAPLAN, 2001; SIRINARUMITR *et al.*, 2001).

Concomitante à redução do volume prostático, observou-se também a redução do escore de vascularização da próstata. Acredita-se que a hiperplasia e a hipertrofia das células prostáticas são mediadas principalmente pela ação do agente mitogênico VEGF (fator de crescimento vascular endotelial), o qual também estimula a angiogênese local (STACHON *et al.*, 2009). Nos animais jovens, há equilíbrio entre os diferentes fatores que controlam o crescimento (VEGF) e a apoptose celular prostática;

porém, quando o animal começa a envelhecer ocorre desequilíbrio entre esses fatores (CARSON; RITTMASER, 2003). Assim, o tratamento com finasterida pode agir como redutor do volume prostático e também da expressão de VEGF, como já relatado em humanos (PAREEK *et al.*, 2003). Ademais, o fármaco eleva as taxas de apoptose celular no tecido prostático, auxiliando na redução de seu volume (SIRINARUMITR *et al.*, 2002). Portanto, ressalta-se o maior escore de vascularização no grupo HPB, concomitantemente associado ao maior volume prostático, como já foi relatado em homens por Rifkin, Sudakoff e Alexander (1993), e em cães por Gunzel-Apel, Mohrke e Poulsen Nautrup (2001).

Com base nos resultados obtidos neste trabalho, pode-se inferir que a angiogênese local parece ser o único parâmetro afetado pelo tratamento com finasterida, já que não foram observadas alterações no fluxo sanguíneo da glândula aumentada, assim como foi descrito por Polisca *et al.*, (2013) em cães com hiperplasia prostática benigna submetidos ao tratamento com deslorelina. Contudo, resultados distintos foram encontrados por Ozdemir *et al.* (2005), que observaram aumento dos índices de resistência intravascular (RI) da próstata de homens com HPB, em comparação aos hígidos. Porém, Zelli *et al.* (2013a), em estudo com cães, não relataram diferenças no índice de resistência intravascular (RI) por ultrassonografia Doppler na presença ou ausência da HPB. Portanto, é provável que as alterações vasculares na hiperplasia da próstata estejam relacionadas à neovascularização do órgão, a despeito das alterações hemodinâmicas da artéria prostática.

Não obstante, os dados da hemodinâmica da artéria testicular se comportaram de maneira distinta. Neste trabalho, os animais com HPB apresentaram valores superiores do índice de pulsatilidade (PI) em comparação

ao grupo HPB+finasterida. Bergh, Collin e Lissbrant (2001) descreveram que leves reduções no fluxo sanguíneo da artéria testicular podem afetar o processo inicial de espermatogênese. Assim, baixos índices de PI indicam a ocorrência de uma espermatogênese mais eficiente (ZELLI *et al.*, 2013b). Dessa forma, pode-se inferir que o animal com HPB além de possuir alterações nos níveis androgênicos (COCHRAN; EWING; NISWENDER, 1981) também apresenta comprometimento da vascularização testicular, o que pode levar a alterações na espermatogênese. É interessante ressaltar que, nesse caso, a finasterida parece atuar como reguladora da homeostase vascular dos testículos, já que os dados de PI do grupo HPB+finasterida foram reduzidos.

Assim, conclui-se que a terapia com finasterida durante 60 dias reduz o volume e a vascularização da próstata. Ademais, sugere-se a análise do PI como possível marcador para prognóstico da HPB em cães. 📧

Referências

- ATALAN, G.; HOLT, P. E.; BARR, F. J. Ultrasonographic estimation of prostate size in normal dogs and relationship to bodyweight and age. *Journal of Small Animal Practice*, Oxford, v. 40, n. 3, p. 119-122, 1999.
- BADAWY, A. A.; ABDELHAFEZ, A. A.; ABUZEID, A. M. Finasteride for treatment of refractory hemospermia: prospective placebo-controlled study. *International Urology and Nephrology*, Budapest, v. 44, n. 2, p. 371-375, 2012.
- BERGH, A.; COLLIN, O.; LISSBRANT, E. Effects of acute graded reductions in testicular blood flow on testicular morphology in the adult rat. *Biology of Reproduction*, New York, v. 64, n. 1, p. 13-20, 2001.
- BERRY, S. J. *et al.* Development of canine benign prostatic hyperplasia with age. *The Prostate*, New York, v. 9, n. 4, p. 363-373, 1986.
- CARSON, C.; RITTMASER, R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology*, Ridgewood, v. 61, n. 4, p. 2-7, 2003.
- COCHRAN, R. C.; EWING, L. L.; NISWENDER, G. D. Serum levels of follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, testosterone, 5 alpha-dihydrotestosterone, 5 alpha-androstane-3 alpha, 17 beta-diol, 5 alpha-androstane-3 beta, 17 beta-diol, and 17 beta-estradiol from male beagles with spontaneous or induced benign prostatic hyperplasia. *Investigative Urology*, Baltimore, v. 19, n. 3, p. 142-147, 1981.
- CREEVY, K. E. *et al.* The companion dog as a model for the longevity dividend. *Cold Spring Harbor Perspectives Medicine*, Woodbury, v. 6, n. 1, p. a026633, 2016.
- GUNZEL-APEL, A. R.; MOHRKE, C.; POULSEN NAUTRUP, C. Colour-coded and pulsed Doppler sonography of the canine testis, epididymis and prostate gland: physiological and pathological findings. *Reproduction in Domestic Animals*, Berlin, v. 36, n. 5, p. 236-240, 2001.
- JUNIEWICZ, P. E. *et al.* Effect of combination treatment with zanoterone (WIN 49596), a steroidal androgen receptor antagonist, and finasteride (MK-906), a steroidal 5 alpha-reductase inhibitor, on the prostate and testes of beagle dogs. *Endocrinology*, Los Angeles, v. 133, n. 2, p. 904-913, 1993.
- KAMOLPATANA, K. *et al.* Effect of finasteride on serum concentrations of dihydrotestosterone and testosterone in three clinically normal sexually intact adult male dogs. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 59, n. 6, p. 762-764, 1998.
- KAPLAN, S. A. 5alpha-reductase inhibitors: what role should they play? *Urology*, Ridgewood, v. 58, n. 6, p. 65-70, 2001. Suplemento.
- KIM, B. H. *et al.* Cyclooxygenase-2 overexpression in chronic inflammation associated with benign prostatic hyperplasia: is it related to apoptosis and angiogenesis of prostate cancer? *Korean Journal of Urology*, Seoul, v. 52, n. 4, p. 253-259, 2011.
- KOJIMA, M. *et al.* Preliminary results of power Doppler imaging in benign prostatic hyperplasia. *Ultrasound in Medicine & Biology*, Oxford, v. 23, n. 9, p. 1305-1309, 1997.
- KRAWIEC, D. R.; HEFLIN, D. Study of prostatic disease in dogs: 177 cases (1981-1986). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Ithaca, v. 200, n. 8, p. 1119-1122, 1992.
- LAROQUE, P. A. *et al.* Effects of chronic oral administration of a selective 5 alpha-reductase inhibitor, finasteride, on the dog prostate. *The Prostate*, New York, v. 24, n. 2, p. 93-100, 1994.
- LAROQUE, P. A. *et al.* Quantitative evaluation of glandular and stromal compartments in hyperplastic dog prostates: effect of 5-alpha reductase inhibitors. *The Prostate*, New York, v. 27, n. 3, p. 121-128, 1995.
- MEMON, M. A. Common causes of male dog infertility. *Theriogenology*, Los Altos, v. 68, n. 3, p. 322-328, 2007.
- ORTEGA-PACHECO, A. *et al.* Reproductive patterns of stray male dogs in the tropics. *Theriogenology*, Los Altos, v. 66, n. 9, p. 2084-2090, 2006.
- OZDEMIR, H. *et al.* Measuring resistance index in patients with BPH and lower urinary tract symptoms. *Journal of Clinical Ultrasound*, Hoboken, v. 33, n. 4, p. 176-180, 2005.
- PAREEK, G. *et al.* The effect of finasteride on the expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density: a possible mechanism for decreased prostatic bleeding in treated patients. *Journal of Urology*, New York, v. 169, n. 1, p. 20-23, 2003.
- PARSONS, J. K. *et al.* Finasteride reduces the risk of incident clinical benign prostatic hyperplasia. *European Urology*, Amsterdam, v. 62, n. 2, p. 234-241, 2012.
- POLISCA, A. *et al.* 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*, Berlin, v. 48, n. 4, p. 673-680, 2013.
- RIFKIN, M. D.; SUDAKOFF, G. S.; ALEXANDER, A. A. Prostate: techniques, results, and potential applications of color Doppler US scanning. *Radiology*, Oak Brook, v. 186, n. 2, p. 509-513, 1993.

SIRINARUMITR, K. *et al.* Effects of finasteride on size of the prostate gland and semen quality in dogs with benign prostatic hypertrophy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 218, n. 8, p. 1275-1280, 2001.

SIRINARUMITR, K. *et al.* Finasteride-induced prostatic involution by apoptosis in dogs with benign prostatic hypertrophy. **American Journal of Veterinary Research**, v. 63, p. 495-498, 2002.

STACHON, A. *et al.* Secretion of soluble VEGF receptor 2 by microvascular endothelial cells derived by human benign prostatic hyperplasia. **Growth Factors**, Abingdon, v. 27, n. 2, p. 71-78, 2009.

STEFANOV, M. Extraglandular and intraglandular vascularization of canine prostate. **Microscopy Research Technique**, New York, v. 63, n. 4, p. 188-197, 2004.

VANNUCCHI, C. I. *et al.* Afecções prostáticas em cães: sinais clínicos, diagnóstico e tratamento. **Clínica Veterinária**, São Paulo, v. 2, p. 37-42, 1997.

WATERS, D. J. Longevity in pet dogs: understanding what's missing. **The Veterinary Journal**, Kidlington, v. 200, n. 1, p. 3-5, 2014.

ZELLI, R. *et al.* Power and pulsed Doppler evaluation of prostatic artery blood flow in normal and benign prostatic hyperplasia-affected dogs. **Reproduction in Domestic Animals**, Hoboken, v. 48, n. 5, p. 768-773, 2013a.

ZELLI, R. *et al.* Evaluation of testicular artery blood flow by Doppler ultrasonography as a predictor of spermatogenesis in the dog. **Research in Veterinary Science**, Kidlington, v. 95, n. 2, p. 632-637, 2013b.