

CARLOS ALBERTO MONTE GOBBO

**EFEITOS DA TERMOTERAPIA INDUZIDA
PELA ÁGUA NA PRÓSTATA.**

Estudo experimental em cães.

*Tese apresentada ao Curso de Pós
Graduação em Cirurgia na Área de
Concentração "Bases Gerais da
Cirurgia e Cirurgia Experimental",
(recredenciado C.F.E. 788/87) para
obtenção do Título de Doutor.*

Orientador: Prof. Dr. Luiz Antonio Corrêa

**Faculdade de Medicina de Botucatu
Universidade Estadual Paulista
2001**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: SULAMITA SELMA CLEMENTE COLNAGO

Gobbo, Carlos Alberto Monte

Efeitos da termoterapia induzida pela água na próstata. Estudo experimental em cães. /Carlos Alberto Monte Gobbo. – 2001.

Tese (doutoramento) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2001.

Orientador: Luiz Antonio Corrêa

1. Próstata – Termoterapia – Estudos experimentais.

CDD 616.650632

Palavras-chave: Próstata; Termoterapia; Ultra-sonografia; Água; Cão; Histopatologia.

Agradeço a Deus por poder compartilhar esta conquista com meus pais e, mais uma vez, oferecê-la como forma de reconhecimento pelo apoio, incentivo, exemplo e, sobretudo, profundo amor que recebi.

Um homem não se completa apenas pelas suas conquistas profissionais, pois estas se tornam sem sentido se não tivermos uma família para compartilhar, e este é meu maior tesouro. À minha esposa Júlia e minhas filhas Lais e Flávia, luzes que inundam meu coração de alegria e estímulo de caminhar sempre em frente, declaro minha eterna gratidão por me escolherem como marido e pai.

Agradeço, também, a minha querida vovó Flor que, estando onde estiver, sei que nunca deixou de acompanhar e inspirar este seu neto em sua jornada terrena.

Na oportunidade da dissertação apresentada no meu mestrado, agradeço o fato de tê-lo como meu Professor, Orientador e amigo.

Hoje, além de reiterar este agradecimento, quero aqui deixar registrado que seu incentivo para que eu prosseguisse em minha carreira universitária foi decisivo para a concretização de mais esta etapa.

Eternamente grato ao mestre e amigo ,

Prof. Dr. Luiz Antonio Corrêa

AGRADECIMENTOS

- Ao Dr. José C. Murashima Jr., veterinário, especializado em ultra-sonografia em pequenos animais, pelos exames realizados durante o experimento;

- Ao Prof. Dr. Carlos Roberto Padovan, pelo interesse e dedicação com que conduziu e orientou os trabalhos estatísticos;

- Ao Dr. Raimundo Gerônimo da Silva Jr. e aos docentes do Departamento de Patologia, pela orientação, interpretação e análise histopatológicas;

- Ao Prof. Dr. José Carlos de Souza Trindade, Prof. Dr. Carlos Gomes de Araújo (in memoriam), Prof. Dr. Luigi Armando Paolo Vercesi, Prof. Dr. Luiz Antonio Corrêa, Prof. Dr. Milton Flávio Marques Lautenschlager, Prof. Dr. Fernando da Rocha Câmara, Prof. Dr. José Goldberg, pela minha formação médica urológica e pela confiança e apoio depositados ao me acolherem no Departamento de Urologia da Faculdade de Medicina de Botucatu;

- Aos colegas de Departamento Prof. Dr. João Luiz Amaro, Profa. Dra. Eliana Milanesi Rubio Colauto, Prof. Assist. Dr. José Carlos Souza Trindade Filho e Dr. Carlos Márcio Nóbrega de Jesus, pelo incentivo e espírito de companheirismo;

- Ao Prof. Dr. Aparecido Donizeti Agostinho que, além do espírito de companheirismo e incentivo como colega de departamento, compartilhou comigo a parceria, o respeito, a confiança e amizade desenvolvida em nossa clínica privada;

- Aos funcionários do Laboratório de Cirurgia Experimental da Urologia, José Lucas de Carvalho e Lourival Passaroni, pelo suporte técnico oferecido durante a realização dos experimentos e cuidados com os animais;

- Ao Sr. Airton Lourenço e funcionários do Biotério Central do "Campus" de Botucatu - UNESP, pelo pronto fornecimento de cães com as especificações exigidas no experimento;

- Aos funcionários da Patologia, Paulo Roberto Cardoso e Maria Luiza Falagueira Ardanaz, pelo suporte técnico fornecido no preparo dos materiais para o exame histopatológico e pela

orientação na aferição dos diâmetros dos cortes histológicos nos equipamentos apropriados;

- Aos funcionários da minha clínica privada e da minha residência, que souberam entender e colaborar para suavizar meus momentos de maior tensão e sobrecarga de trabalho;
- À secretária Jerusa Verpa, do Departamento de Urologia, pela dedicação, disponibilidade e eficiência na digitação e apresentação visual deste trabalho;
- À secretaria Glaúcia Luzia Garcia Chiamente e demais funcionários do Departamento de Urologia, pela atenção que sempre dispensaram as minhas solicitações de ajuda;
- À Vera Aparecida Mengue, Supervisora da Seção de Pós-Graduação e demais funcionários, pela dedicação e simpatia presentes em toda esta minha jornada;
- Aos Professores e colegas do Curso de Pós-Graduação em Bases Gerais da Cirurgia e Cirurgia Experimental da Faculdade de Medicina de

Botucatu, pelo agradável convívio e aprendizado compartilhado;

- Aos funcionários da Biblioteca do Campus e, especialmente, à Sulamita Selma Clemente Colnago, pela elaboração da ficha catalográfica e à Rosemary Cristina da Silva, pela revisão da Bibliografia necessária no presente trabalho;

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	1
MATERIAIS E MÉTODOS	11
1. Animais de experimentação	11
2. Grupos e subgrupos experimentais	11
3. Seqüência experimental	12
3.1 Anestesia	12
3.2 Termoterapia - Equipamentos	12
3.3 Procedimentos cirúrgicos	14
3.4 Exames ultra-sonográficos	18
3.5 Sacrifício dos animais	19
4. Cronograma geral de experimento	20
5. Determinação do volume da próstata	20
5.1 Cálculo do volume da próstata a partir da determinação das medidas dos seus diâmetros	22
6. Estudo histológico	23
7. Estudos estatísticos	25
7.1 Valores das medidas de temperatura obtidas pelos termopares durante o experimento	25
7.2 Metodologia estatística utilizada na comparação dos valores obtidos com as medidas de volumes e pesos prostáticos, aferidos pelos vários métodos	25
7.3 Metodologia estatística empregada para o estudo da área da próstata e a necrose	25
7.4 Comparações dos volumes prostáticos obtidos com as medidas ultra-sonográficas antes e após o tratamento	26
7.5 Interpretação dos resultados estatísticos	26

RESULTADOS	27
1. Peso dos animais	27
2. Resultados dos exames ultra-sonográficos	27
3. Observações clínicas feitas durante e após a termoterapia	31
4. Medidas das temperaturas intra e extra prostáticas	34
5. Determinação do peso e do volume da próstata	44
6. Observações macroscópicas das próstatas nos grupos controle e experimental	51
7. Resultados das áreas da próstata e da luz uretral, obtidas dos cortes prostáticos transversais, na altura do verumontanum	55
8. Resultados do exame histológico das próstatas após o sacrifício dos animais	57
DISCUSSÃO	60
1. Modelo experimental	60
1.1 Escolha do animal de experimentação	60
1.2 Estabelecimento dos grupos e subgrupos experimentais - Momentos do estudo	63
1.3 Aplicação do método - Técnicas cirúrgicas	63
2. Temperaturas intra e extra prostáticas registradas pelos termossensores e temperaturas registradas pelo equipamento Thermoflex TM	65
3. Exame ultra-sonográfico da próstata	67
3.1 Ecotextura do tecido prostático	68
3.2 Determinação do volume da próstata	69
4. Observações pós-operatórias	74
5. Pesos e volumes prostáticos	74
5.1 Comparações entre os métodos utilizados para o cálculo	

dos volumes	76
5.2 Influência da temperatura sobre os volumes	78
5.3 Influência da temperatura sobre a densidade	79
6. Áreas de necrose das próstatas submetidas a tratamento térmico	81
7. Alterações histopatológicas causadas pelo tratamento térmico	82
8. Comentários finais	85
CONCLUSÃO	87
SUMÁRIO	88
SUMMARY	91
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	94
APÊNDICE	124

INTRODUÇÃO

A hiperplasia prostática benigna (HPB) é, provavelmente, um dos crescimentos neoplásicos mais comuns que aparece nos homens. É uma condição comum no homem idoso e sua prevalência aumenta com a idade^(13,25,30,89).

Atualmente, a HPB vem sendo considerada um problema de saúde pública em diversos países porque, com o envelhecimento progressivo da população devido ao aumento da expectativa de vida, a sua prevalência tem aumentado^(4,8).

Em diversos estudos epidemiológicos constatou-se que a HPB chega a atingir 25% dos homens na faixa dos 40 anos, 80% destes quando chegam aos 70 anos e a quase totalidade ao atingirem os 80 anos de idade^(10,35,48,138).

Nesses mesmos trabalhos, estima-se que, atualmente, um em cada dois homens chega aos 80 anos de idade nos países mais desenvolvidos, dos quais 90% têm HPB pouco ou muito sintomática, sendo que, em 20 a 30% desses casos, é realizada a prostatectomia^(4, 138).

Segundo cálculos de probabilidades, 80% dos homens serão, de alguma forma, tratados da HPB ao menos uma vez durante a vida e, para um homem com idade acima de 50 anos, a probabilidade de que uma intervenção cirúrgica ocorra devido à HPB é de 35%. Ainda segundo estimativas estatísticas, verifica-se que 10 a 15% dos pacientes que têm manifestações clínicas de HPB deverão sofrer intervenção cirúrgica⁽¹⁰⁾.

Assim, milhares de cirurgias para HPB são realizadas, atualmente, no mundo todo e a um custo bastante alto. Há que se considerar nesses procedimentos, ainda, os fatores de risco cirúrgico, que causam taxas de morbidade e mortalidade, embora baixas, nada desprezíveis^(19,35).

No Brasil, os dados epidemiológicos sobre HPB e a sintomatologia que causa são muito escassos. Martins e cols.⁽⁸⁹⁾, na cidade de Ribeirão Preto, Estado de São Paulo, observaram que 11,8% dos indivíduos, com idade acima de 40 anos, atendidos em uma campanha para o diagnóstico precoce do câncer de próstata e nos quais haviam sido excluídos câncer e neoplasia intraepitelial prostática, apresentavam sintomas de prostatismo que demandariam algum tipo de assistência médica, incluindo-se tratamento clínico ou cirúrgico.

Em campanha similar, realizada em Botucatu, Estado de São Paulo, observamos, em idênticas condições, que 12,1% dos indivíduos, com idade superior a 40 anos, apresentavam queixas de prostatismo (47,4% com sintomatologia moderada e 52,6% com sintomatologia severa). Destes casos sintomáticos, 42,1% necessitaram de tratamento, sendo que 31,6% dos pacientes foram tratados com medicamentos (bloqueador α 1) e em 10,5% foi indicado o tratamento cirúrgico⁽²⁵⁾.

Tanto os dados observados em Ribeirão Preto quanto os verificados em Botucatu são semelhantes àqueles que, de um modo geral, são encontrados na literatura médica. Entretanto, sabe-se que os dados epidemiológicos podem variar de país para país e até de região para região, de acordo com as fontes escolhidas para estudo^(47,135). Dentre tais fontes, destacam-se o número de pacientes hospitalizados por HPB comparados com outras causas de hospitalização; o número de homens que necessitam cirurgia da próstata em função da população da região; estudos clínicos de observação; resultados de campanhas para o diagnóstico precoce do câncer da próstata e estudos de necropsia⁽¹³⁸⁾.

Em relação à última fonte de dados citada, sabe-se que 10% dos indivíduos começam a apresentar evidências histológicas de HPB ao redor dos 40 anos, e aos 80 anos de idade, a HPB é encontrada em cerca de 90% dos casos⁽⁹⁶⁾.

Não foi por outra razão que a Organização Mundial de Saúde, reconhecendo a importância da questão, deu suporte à "Première Consultation Internationale sur l'Hypertrophie Bénigne de la Prostate", que aconteceu em Paris em 1993. Esta primeira reunião de especialistas teve por finalidade estudar novas opções diagnósticas e terapêuticas. Todos estão de acordo que é necessário um melhor conhecimento da história natural da doença, da sua etiologia e fisiopatologia, para que se possa assegurar uma melhor seleção dos pacientes para as opções terapêuticas disponíveis atualmente^(79,88,116,119,129).

Há necessidade de uma avaliação crítica de diferentes alternativas terapêuticas para se determinar que tratamento escolher para cada paciente. Deve-se considerar os resultados e os efeitos secundários imediatos e tardios, seja qual for a modalidade terapêutica adotada e os custos do tratamento^(19,41,42,55,137).

Há que se considerar, ainda, a importância de definições precisas em relação ao volume prostático^(9,37,125,134), avaliação urodinâmica⁽¹¹³⁾ e sintomatologia^(15,73,74), além das variações histológicas encontradas na HPB^(43,57,87,90,96,102,118).

A amplitude e a complexidade do problema é tal que as conseqüências são dramáticas para todos os órgãos dos Serviços de Saúde Pública^(25,89).

Entretanto, graças às pesquisas desenvolvidas na área da farmacologia e ao avanço tecnológico há, atualmente, um número variável de opções terapêuticas, além da opção cirúrgica^(66,115).

Até quinze anos atrás, o diagnóstico e o tratamento da hiperplasia prostática benigna (HPB) constituíam-se em procedimentos conduzidos de modo simples. Excluía-se, por toque retal, o adenocarcinoma prostático e os sintomas eram subjetivamente avaliados. A urografia excretora e a uretroscopia eram rotineiramente realizadas, avaliando-se, no primeiro

caso, eventuais patologias coexistentes no trato urinário superior e, no segundo, o grau de obstrução vesical, sendo esta estimada pela oclusão causada pelos lobos laterais e/ou mediano da próstata, pelo aspecto da trabeculação vesical e pela urina residual pós-miccional.

Em 1932, McCarthy construiu um ressector de visão direta, com iluminação incandescente e eletrodos que permitiam corte e coagulação. As dificuldades técnicas e a limitação do equipamento trouxeram muitos riscos e complicações a este método^(41,52,130).

Até 1970, a prostatectomia transvesical (PTV) era responsável por 60% das intervenções na próstata. Atualmente, apenas 5% dos casos são operados dessa forma e a ressecção transuretral da próstata (RTUP) é hoje uma das cirurgias mais freqüentes, sendo superada em número apenas pelas cirurgias de catarata⁽¹³⁸⁾.

Por isso mesmo, com o vasto conhecimento adquirido com a RTUP, pôde-se observar taxas de complicações variáveis, compreendendo contratura do colo vesical (0,5 a 1,0%), estenose uretral (1,2 a 1,9%), incontinência moderada de estresse (0,5%), disfunção erétil (5 a 10%), ejaculação retrógrada (70 a 75%), infecção urinária (5 a 10%), síndrome da RTU (0,3 a 0,5%), necessidade de transfusão sangüínea (5 a 10%) e, tardiamente (cinco anos), necessidade de nova ressecção em 4 a 10% dos pacientes⁽¹²⁹⁾. O impacto da HPB na economia dos países tem sido grande, gerando numerosas consultas médicas, hospitalizações e morbidades, a um custo elevado.

Baseados nisso e nas projeções que sinalizam que 50% da população em 2020 será constituída de homens com mais de 50 anos, nos países mais desenvolvidos, além do fato de que a incidência de HPB a partir da quinta década se eleva de 23% a 88% na nona década de vida, é que se considerou a necessidade de se encontrar métodos mais simples para o tratamento da próstata. Tem-se observado, particularmente nos últimos

dez anos, o desenvolvimento de métodos de tratamento do prostatismo com menos riscos e de aplicação ambulatorial de menores custos. Desenvolveram-se métodos de avaliação da HPB por meio de novas e refinadas modalidades diagnósticas e terapêuticas. Em geral, têm sido investigadas a história natural da HPB^(4,8,10,35,48,114), a patofisiologia da obstrução urinária^(15,63,128) e as alternativas estratégicas de tratamento para essa condição freqüentemente encontrada no homem idoso.

Atualmente, a intensidade dos sintomas, o mal-estar que causam e o impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes portadores de HPB são objetivamente quantificados e a obstrução vesical tem sido avaliada por questionários^(42,74) validados mundialmente como, por exemplo, o índice Internacional de Sintomas Prostáticos (I-PSS)⁽⁷³⁾, a ultrasonografia^(1,70,132,142), a uretrocistoscopia e as técnicas urodinâmicas que, crescentemente sofisticadas⁽¹¹³⁾, têm tornado a prostatectomia apenas uma das opções de tratamento.

Diversas terapêuticas minimamente invasivas, como se convencionou denominá-las por serem, em sua maioria, procedimentos ambulatoriais e que necessitam apenas de anestesia tópica, foram desenvolvidas nos últimos sete ou oito anos como alternativa à RTUP, considerada no mundo todo, ainda hoje, como o melhor método de tratamento⁽³³⁾.

Entre as novas opções, incluem-se tratamentos clínicos com diversos medicamentos, tais como os bloqueadores α adrenérgicos^(58,66,77), usados para diminuir o tônus da musculatura lisa intraprostática e capsular e a finasterida, inibidor da 5 α reductase⁽⁸⁷⁾, que diminui o volume das células cilíndricas dos ácinos prostáticos, levando a uma redução da resistência da uretra prostática. Até mesmo antigas opções medicamentosas, como o uso de fitoterápicos, tem sido reinvestigadas^(40,83).

As novas técnicas minimamente invasivas de tratamento de HPB baseiam-se na aplicação de calor⁽⁸⁸⁾ - hipertermia^(7,28,81,119) e termoterapia^(17,23,29,36,50,53,54,67,69,109,110,111,127,128); de laser⁽⁷⁹⁾; de radiofrequência^(31,62,94,95,107,117,144) e de ultra-som⁽⁸⁵⁾; na dilatação da uretra - balões dilatadores^(34,78,121) e endopróteses uretrais^(72,93,100,133); na prostatotomia - incisão transuretral da próstata^(22,32,60,80,86,120) e, ainda, na eletrovaporização da próstata^(68,104).

Podemos citar, ainda, como método alternativo, a crioterapia, que tinha, inicialmente, o propósito de tratar o câncer prostático. Esse método passou por momentos alternados de entusiasmo e ceticismo. Sabe-se que temperaturas de -40°C, ou ainda mais baixas, causam uma ampla e bem definida área de necrose de coagulação do tecido prostático. Entretanto, a utilização desse método de tratamento de HPB ainda pertence mais ao domínio das pesquisas experimentais em animais de laboratório^(44,45,46,82).

A incisão transuretral da próstata, que já havia sido proposta em 1834 por Guthrie e que foi retomada recentemente por Orandi, tem se mostrado eficiente em próstatas menores que 30 gramas^(22,32,80,86). É de rápida execução, há pouco sangramento^(22,120), não há ocorrência de intoxicação hídrica, é mínima a necessidade de cateterismo pós-operatório⁽⁶⁰⁾ e o procedimento anestésico é rápido.

As técnicas que utilizam balões dilatadores demonstraram que, apesar da simplicidade e da possibilidade de serem realizadas de forma ambulatorial, apresentam efeitos que são, na maioria das vezes, de curta duração e limitados, estando seu uso praticamente abandonado⁽⁷⁸⁾.

A utilização de endopróteses baseia-se na colocação de uma estrutura tubular, de forma helicoidal ou de malha, que é posicionada na extensão da uretra prostática, com a finalidade de evitar a protrusão do tecido prostático na luz uretral⁽⁹³⁾.

Essas próteses devem ter, como propriedade, a facilitação da epiteliação da uretra sobre elas, impedindo, assim, a incrustação de cálculos na sua estrutura. Tal método apresenta pouca eficácia em pacientes com próstata superior a 80g ou em próstata com lobo mediano grande, próstatas muito pequenas, em pacientes com predominância de sintomas irritativos e em casos de mau funcionamento vesical^(72,100). É um método promissor pela simplicidade de aplicação e pelo fato de dispensar procedimento anestésico, estando bem indicado em pacientes com alto risco cirúrgico ou anestésico⁽¹³³⁾.

A utilização de calor para o tratamento da HPB baseia-se na produção de energia térmica a partir da geração de microondas (TUMT - transurethral microwave thermotherapy), ondas de radiofrequência (TUNA - transurethral needle ablation), ondas de ultra-som (HIFU - high intensity focused ultrasound) e, mais recentemente, o emprego de raio laser.

A energia térmica pode ser transferida para um meio, órgão ou tecido, por radiação, correntes de convecção ou condução.

Baseada na última forma de transmissão de energia calorífica, surgiu a técnica da termoterapia induzida pela água (WIT - water induced thermotherapy)^(23,24,26,98).

O uso de calor tem sido explorado como um modo de tratar a HPB sintomática. A termoterapia envolve o aquecimento da próstata a temperaturas maiores que 45°C, a fim de produzir necrose tecidual. Este regime de tratamento resulta em uma terapêutica intermediária entre o tratamento medicamentoso e a prostatectomia.

O objetivo da termoterapia é produzir mudanças celulares no tecido adenomatoso prostático, que se traduzam numa melhora clínica dos sintomas e das características da micção, sem causar qualquer complicação^(54,69).

A temperaturas menores que 45°C (hipertemia), o calor afeta os mecanismos de transporte celular, observando-se, no que se refere à histologia, uma reação inflamatória com infiltração linfocítica⁽²⁸⁾. Entretanto, verificou-se que, nesse caso, não havia alteração do volume da glândula, nenhuma mudança do antígeno prostático específico (PSA)⁽⁸¹⁾ e nenhuma lesão irreversível que pudesse ser demonstrada pela microscopia eletrônica⁽²⁸⁾. Dessa forma, a resposta clínica favorável, observada por alguns autores com esse método, não pode ser imputada à morte celular e pode estar, eventualmente, relacionada à inibição dos adrenoreceptores e/ou ao relaxamento das fibras musculares lisas⁽¹¹⁹⁾.

Essa forma de terapêutica requer múltiplas sessões de uma hora de duração e, por apresentar poucos bons resultados, com alterações histológicas mínimas, como discreto edema com infiltrado mononuclear, tem sido abandonada.

Já o objetivo da termoterapia é obter temperaturas intraprostáticas superiores a 45°C, resultando, então, em mudanças irreversíveis nos tecidos prostáticos, uma vez que, em temperaturas maiores que 45°C, obtém-se necrose de coagulação⁽²⁴⁾. Assim, desenvolveram-se os métodos já citados, como a TUMT, em que se obtém temperaturas situadas entre 45 e 70°C; a TUNA, com produção de temperatura em torno de 100°C e a HIFU, capaz de induzir um rápido aumento de temperatura a 80 ou 100°C; o laser acima de 60°C e a termoterapia induzida pela água, que atinge 60°C.

Como já foi mencionado, a energia térmica pode ser transferida para um órgão ou tecido por radiação, convecção ou condução.

A radiação eletromagnética, ao atravessar um meio, é amortecida por absorção, processo pelo qual parte da energia de radiação é transformada em outra forma de energia, como o calor, e por dispersão, que é a alteração da trajetória da onda por interação com a matéria, causando uma diminuição de sua intensidade em determinada direção. A composição

e a densidade da matéria, além do comprimento de onda, são fatores que determinam a intensidade da absorção e da dispersão. A penetração de ondas eletromagnéticas na matéria é inversamente proporcional ao comprimento de onda, isto é, a penetração aumenta com a frequência (número de oscilações por segundo), enquanto esta é inversamente proporcional ao período (tempo decorrido entre duas oscilações).

Baseados nesses princípios de eletromagnetismo, e conhecendo-se o espectro das radiações eletromagnéticas, que varia das ondas de radiofrequência até a frequência de radiações γ de substâncias radioativas, foi possível desenvolver geradores de ondas eletromagnéticas (radiofrequência e microondas) que, conduzidas por eletrodos, chegam ao tecido prostático sob a forma de energia térmica ou calorífica, atingindo temperaturas que podem chegar até 100°C.

No caso da termoterapia induzida pela água, o método baseia-se na transferência da energia térmica por convecção e por condução.

Nos líquidos, o calor propaga-se por correntes de convecção, isto é, ocorre movimento da matéria. Essas correntes fluem no sentido da região de maior para a de menor temperatura porque, com o calor, ocorre dilatação com conseqüente diminuição da densidade do fluido, havendo necessidade de reajuste do equilíbrio.

Estando em contato com um líquido aquecido, um meio pode receber calor pela propagação deste de um local de temperatura mais elevada para outra menos elevada, através de meios materiais que assumem temperaturas intermediárias, sem deslocamento da matéria. Trata-se de difusão de energia cinética entre átomos e moléculas de um meio, constituindo-se na difusão da energia térmica por condução.

O método da termoterapia induzida pela água baseia-se nesses princípios da propagação da energia térmica.

Um cateter transuretral, especialmente elaborado para proteger a uretra de temperaturas superiores a 41°C, possui um balão que é localizado na uretra prostática. Por esse balão circula água a uma temperatura de 60°C, que é mantida por instrumento que, controlado por mecanismo eletrônico, mantém a temperatura constante da água situada em reservatório fechado. A partir deste, a água circula por uma via até o balão e, por outra, retorna ao reservatório. A temperatura de 60°C é mantida no balão por correntes de convecção e a energia térmica, por condução, é transferida para os tecidos prostáticos adjacentes.

Todos os estudos que hoje são realizados certamente levarão a uma diversidade de opções terapêuticas, que, provavelmente, induzirão à necessidade de se desenvolver um algoritmo lógico que, caso a caso, possa estabelecer a melhor opção de tratamento.

Assim, o presente trabalho teve por objetivos:

- 1) avaliar a segurança e a eficiência do método da termoterapia induzida pela água num modelo experimental em cães;
- 2) verificar as alterações histopatológicas causadas por esse método terapêutico e
- 3) estabelecer comparações entre métodos de avaliação do volume da próstata, quando se utiliza métodos indiretos (ultra-som, medidas dos eixos principais com paquímetro) e diretos (deslocamento de volume líquido em bureta e peso da próstata).

MATERIAIS E MÉTODOS

1. ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO.

Para a realização dos procedimentos experimentais, foram selecionados 27 cães adultos, sem raça definida, machos, animais estes que se encontravam no canil do Biotério Central da UNESP, no Campus de Botucatu. Seus pesos corpóreos variaram de 11,5 a 32,0kg.

Previamente ao experimento, os animais foram mantidos no canil dos Laboratórios de Medicina Experimental da Faculdade de Medicina de Botucatu por 30 dias, período em que receberam tratamento para parasitoses intestinais (nematódeos e cestódeos), pela administração de mebendazol (100mg, duas vezes ao dia, por três dias).

Para melhorar as condições nutritivas dos animais, a alimentação diária foi suplementada com ração industrial para cães (Ralston Purina do Brasil Ltda).

2. GRUPOS E SUBGRUPOS EXPERIMENTAIS.

Os 27 animais foram distribuídos em dois grupos: controle, no qual se realizou o tratamento simulado, e experimental, no qual se efetuou a termoterapia. Fizeram parte do grupo-controle (C) 9 cães, distribuídos por três subgrupos (C1, C2 e C3), cada um deles com 3 animais; e do grupo experimental (E) participaram 18 cães, também distribuídos em três subgrupos (E1, E2 e E3), cada um deles com 6 animais. Os animais dos subgrupos C1 e E1 foram sacrificados 12 horas após serem submetidos ao tratamento simulado (C1) ou à termoterapia (E1), os cães dos subgrupos C2

e E2 foram sacrificados após 72 horas e os dos subgrupos C3 e E3 duas semanas depois do momento inicial.

3. SEQÜÊNCIA EXPERIMENTAL.

3.1. ANESTESIA.

Após jejum de 14 horas, os cães foram anestesiados com pentobarbital sódico endovenoso, na dose de 30mg/kg do peso corporal. Doses suplementares foram administradas durante o procedimento cirúrgico, sempre que necessárias.

Optou-se por esse barbitúrico como agente anestésico, por ser freqüentemente utilizado em cirurgia experimental de cães e por oferecer boa anestesia e boa margem de segurança.

3.2. TERMOTERAPIA - EQUIPAMENTOS.

Para a aplicação de calor na próstata e aferição das temperaturas intra e extraprostáticas foram utilizados os seguintes equipamentos:

a) um cateter tipo Foley (fig. 1a) 18 Fr, que possui, em toda a sua extensão, com exceção da sua extremidade, uma bainha isolante térmica para a proteção da uretra contra temperaturas mais elevadas que 41°C.

A extremidade distal deste cateter possui um balão para ser insuflado no interior da bexiga e é dotado com um outro de 2cm de comprimento que é termotransmissor. Na extremidade proximal deste cateter existem quatro vias: uma para eliminação de urina, uma para insuflação do balão endovesical, e duas outras para a entrada e a saída de água, que circula pelo balão termotransmissor, o qual é para ser colocado

na uretra prostática. Há uma via que permite o enchimento desse balão termotransmissor com água, assim que o cateter seja conectado ao reservatório contendo tal líquido, que é aquecido ali à temperatura de 60°C (fig. 1b detalhe 1);

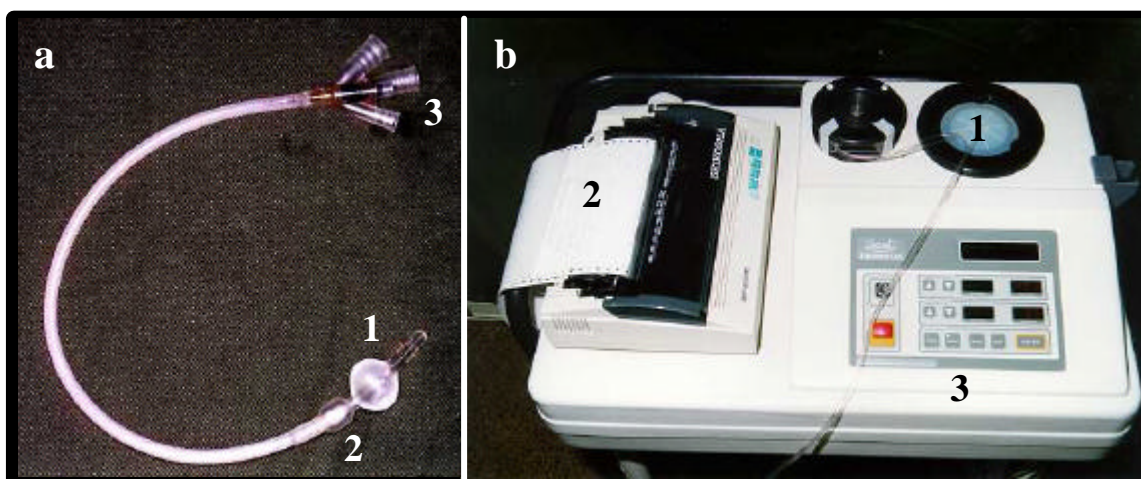


Figura 1 (a) Sonda de Foley nº 18, própria para a termoterapia: (1) balão vesical, (2) balão intra-prostático, (3) quatro vias, duas para circulação de água quente no balão prostático, uma para encher o balão vesical e uma para drenagem de urina; **(b)** Aparelho sistema ThermoflexTM WIT Argomed Ltda: (1) reservatório de aquecimento da água, (2) impressora de registro de temperatura e (3) painel de controle.

a) um aparelho Sistema ThermoflexTM WIT - Argomed Ltda (fig.1b), contendo uma câmara para aquecimento da água contida no reservatório e uma bomba tipo rolete para promover a circulação da água, de tal modo que esta tenha um fluxo pulsátil, indo do reservatório em que se encontra aquecida para o balão termotransmissor do cateter uretral, retornando posteriormente ao reservatório, constituindo-se assim num sistema de circulação fechado;

b) um termômetro digital GUL term 700-45 (Gulton do Brasil Ltda), com quatro canais independentes de registro (fig. 2a), no qual foram conectados quatro termossensores (fig. 2b), constituídos de uma liga ferro-

constantan, revestidos de tal modo que somente suas extremidades captassem a energia térmica.

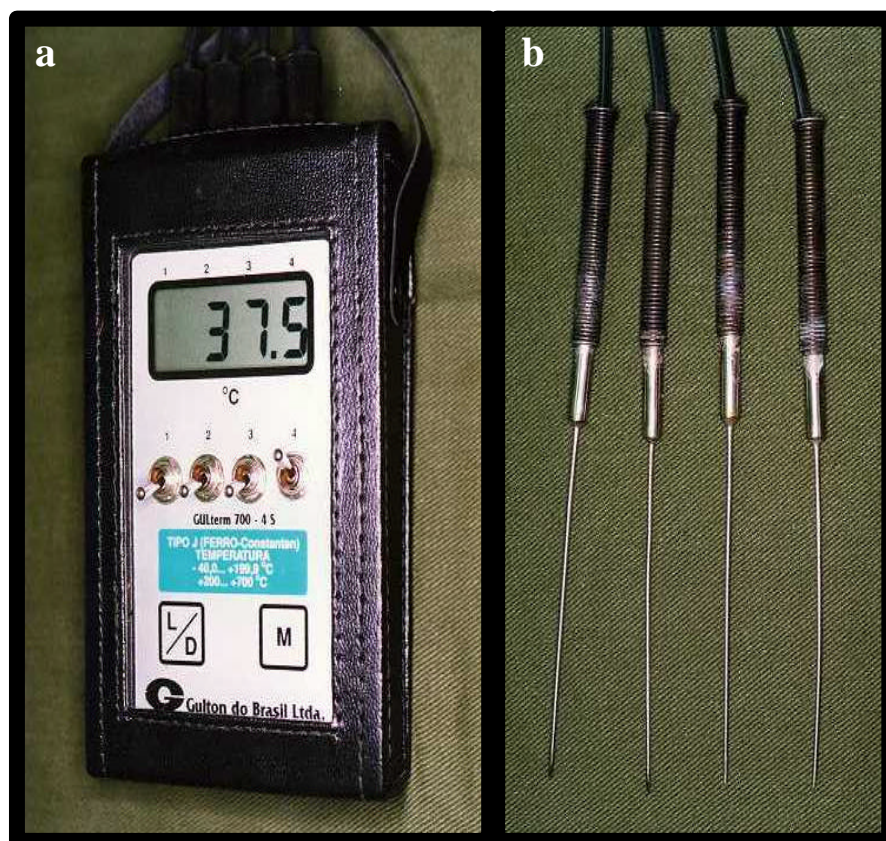


Figura 2: (a) Termômetro digital GUL term 700-45 (Gultron do Brasil Ltda) e (b) Termosensores em número de quatro.

3.3. PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS.

Após a anestesia com pentobarbital sódico, foi realizada uma incisão abdominal parapeniana de, aproximadamente, 10cm, interessando pele e subcutâneo. Abordou-se a cavidade abdominal pela incisão da aponeurose muscular na linha mediana entre os músculos retos abdominais. Previamente à incisão abdominal, introduziu-se uma sonda plástica, tipo Levine 8 Fr, pela uretra peniana do animal até se atingir a bexiga. Esta foi enchida com solução fisiológica.

Tendo-se aberto a cavidade abdominal, abordou-se a bexiga, fazendo-se nela uma incisão de, aproximadamente, 5cm. Introduziu-se a sonda tipo Foley com o balão termotransmissor na uretra prostática (fig. 3).

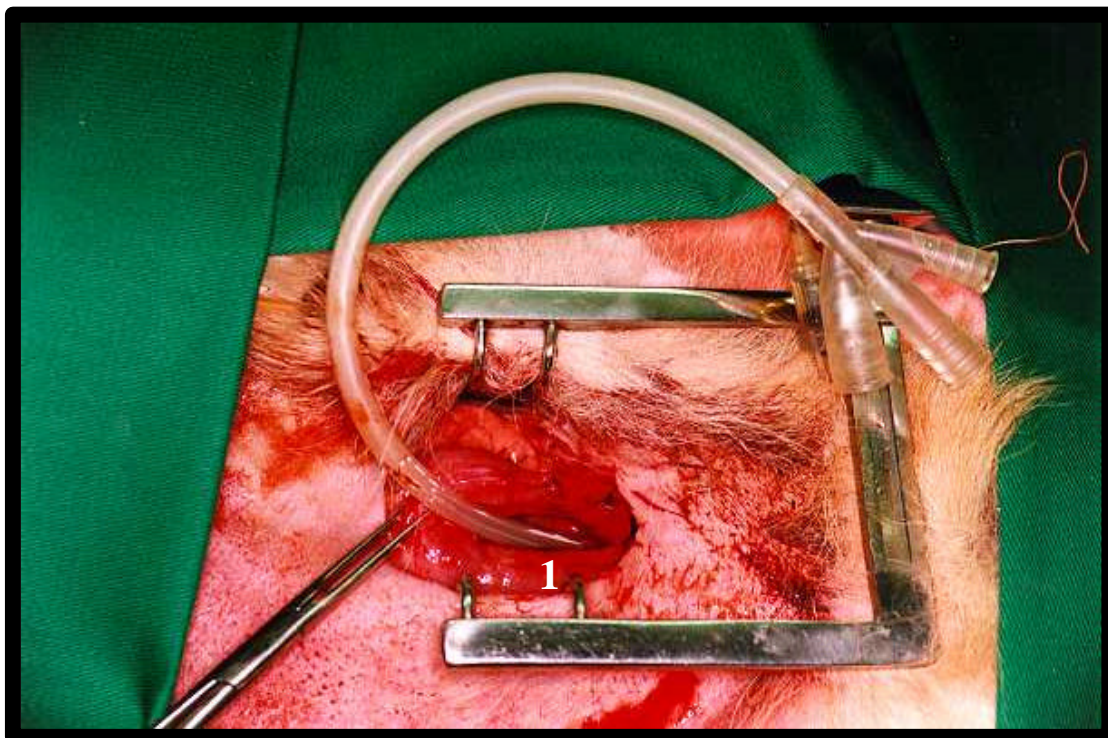


Figura 3 Instalação da sonda de Foley por via vesical, posicionando-se o balão na uretra prostática. Abertura vesical: (1) detalhe do posicionamento da sonda através da abertura vesical.

Para tanto, amarrou-se a extremidade da sonda de tratamento térmico à extremidade da sonda de Levine, que havia sido previamente introduzida na bexiga por via uretral. Tal sonda foi puxada até que o balão termotransmissor ficasse posicionado na uretra prostática. A sonda tipo Levine foi mantida levemente tracionada, a fim de evitar o deslocamento do balão termotransmissor para o interior da bexiga.

A introdução da sonda de tratamento na uretra prostática, por via anterógrada, transvesical, deveu-se ao fato de que essa sonda, de calibre 18 Fr, não pôde ser introduzida pela uretra peniana do cão, que é muito estreita

nesse segmento, permitindo apenas a passagem de sondas que não ultrapassem 10 Fr de diâmetro.

A seguir, foram colocados os quatro termossensores (fig. 4). Dois termossensores foram introduzidos na próstata, um na região periférica e outro mais internamente, junto à uretra prostática (fig. 4 detalhes 1 e 2). Um terceiro termossensor foi colocado na gordura periprostática, situada entre a face ventral, ou anterior, da próstata e a sínfise púbica e um quarto termossensor entre a próstata e o reto (fig. 4 detalhes 3 e 4).

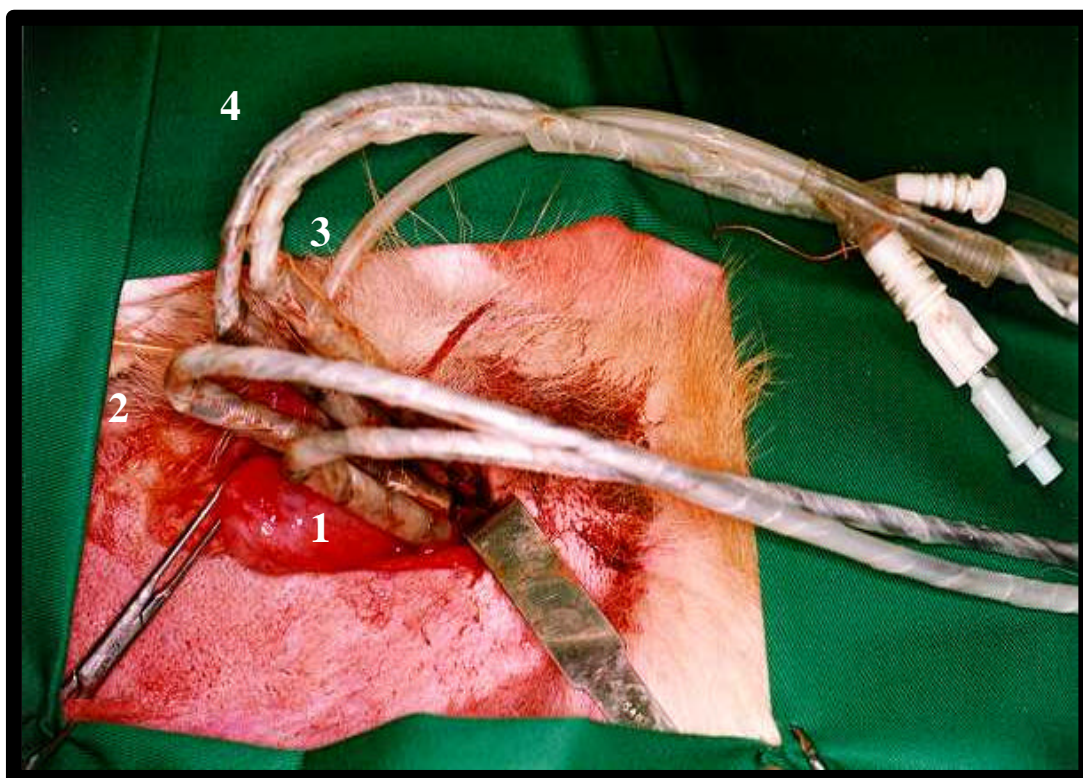


Figura 4 Apresentação da instalação final da sonda e dos termossensores na próstata do cão para início do tratamento: (1) termossensor com sua extremidade localizada na próstata profunda (periuretral); (2) termossensor localizado na periferia da próstata; (3) termossensor localizado na gordura periprostática e (4) termossensor localizado entre a próstata e o reto.

Durante todo o procedimento, controlou-se a temperatura e o tempo do tratamento pelo aparelho Sistema Thermoflex™. O tempo de tratamento foi estabelecido em 60 minutos e a temperatura da água no reservatório em 60°C.

As aferições de temperatura pelos termossensores foram feitas no momento inicial e aos 5, 10, 30, 50 e 60 minutos após o início do tratamento térmico.

Nos animais do grupo-controle, em que o procedimento foi simulado, o tempo de tratamento foi o mesmo do aplicado aos animais do grupo experimental, mas a temperatura da água no reservatório foi estabelecida em 38°C, que é a temperatura corpórea normal dos cães.

As temperaturas registradas pelos quatro termossensores, nos momentos acima descritos, foram anotadas.

Ao final dos 60 minutos de procedimento, o aparelho automaticamente cessou o seu funcionamento, parando a circulação de água.

Uma impressora acoplada ao aparelho registrou, de cinco em cinco minutos e até o final do experimento, a evolução da temperatura da água circulante (fig. 1b, detalhe 2).

Após ter sido desligado o aparelho, a sonda foi removida e procedeu-se ao fechamento da bexiga, em dois planos com fio de catgut cromado 3-0, e da incisão abdominal, em planos distintos (peritônio, músculo, aponeurose e pele), com pontos separados de fio de algodão nº 10.

Todos os animais receberam um dose única de 10mg/kg de peso de enrofloxacin (Flotril R - Schering Plough) de uso veterinário, por via subcutânea.

3.4.EXAMES ULTRA-SONOGRÁFICOS.

Todos os cães foram submetidos a exame ultra-sonográfico da próstata, por via abdominal. Foi utilizado um aparelho da marca Fukuda Deshi, modelo FF Sonic (fig. 5a), com um transdutor linear de 7,5 MHz e um convexo de 5.0 MHz (fig. 5b). Os exames foram realizados sempre por um mesmo médico veterinário.

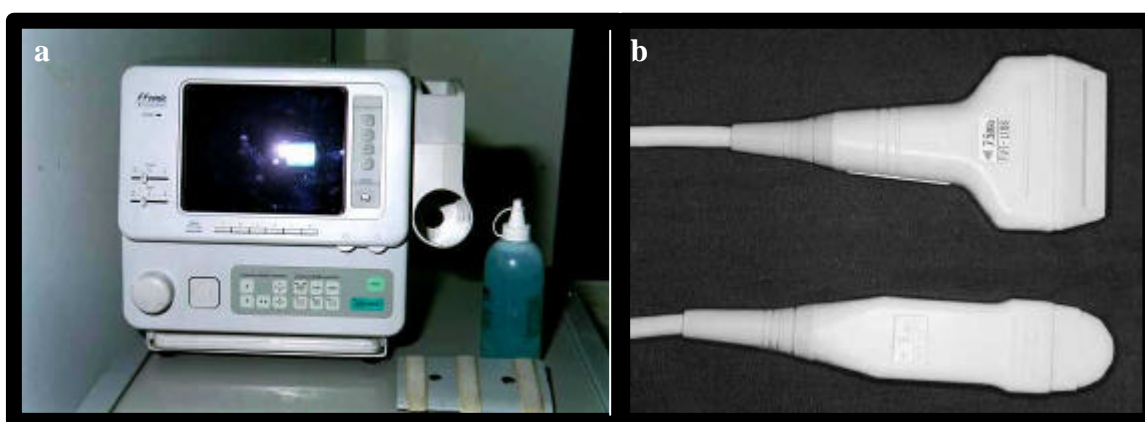


Figura 5: (a) ultra-som marca Fukuda Deschi, modelo FF Sonic e (b) transdutores de 7,5 MHz e 5,0 MHz.

Previamente à aplicação da termoterapia, foi realizada uma avaliação ultra-sonográfica abdominal completa, interessando rins, pâncreas, baço, bexiga e próstata. Neste último caso, os objetivos do exame foram dois: avaliação do tecido prostático e medida dos seus eixos, que permitiram o cálculo do volume da próstata. Os eixos medidos foram o látero-lateral (LL), o crânio-caudal (CC) e o dorso ventral (DV). Foram feitas três aferições dos eixos LL e CC e seis do eixo DV (três medidas em cada lobo prostático lateral).

Depois de ter sido realizado o procedimento da termoterapia, os exames ultra-sonográficos da próstata foram repetidos 12 e 72 horas depois, e uma e duas semanas após, de tal modo que, de acordo com o

grupo, as próstatas dos animais foram examinadas de duas a cinco vezes, uma previamente ao tratamento e quatro no seguimento pós-operatório.

Além da determinação dos principais eixos, que permitiram o cálculo do volume, foram realizadas avaliações das eventuais alterações ecotexturais do tecido prostático.

3.5. SACRIFÍCIO DOS ANIMAIS.

Imediatamente após a realização do último exame ultra-sonográfico da próstata, os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico e, em seguida, procedeu-se à exérese da bexiga e da próstata em conjunto, antes sendo realizada uma inspeção da cavidade abdominal, principalmente da região periprostática e perivesical.

Para a retirada desses órgãos, fez-se uma incisão no mesmo local da anterior. Para a remoção da próstata incisou-se a uretra cerca de 0,5 a 1cm distalmente ao seu apex.

Em seguida, sacrificou-se o animal com uma injeção endovenosa de, aproximadamente, 10ml de formol.

Abriu-se a bexiga com uma incisão longitudinal para se observar eventuais alterações da sua mucosa, separando-se o órgão da próstata. Os dois órgãos foram pesados em balança de precisão marca Owa Labor (Nagama), com três decimais (posteriormente, para a tabulação desses resultados, fez-se aproximação para um decimal).

A seguir, a próstata foi colocada em frasco separado e rotulado, contendo formol tamponado a 10% (para cada litro desta solução adicionou-se 900ml de água destilada; 100ml de formol puro, 4g de fosfato monosódico e 4,5g de fosfato disódico).

4. CRONOGRAMA GERAL DO EXPERIMENTO.

Em resumo, foram as seguintes as etapas e momentos (M) da presente experimentação:

- MO... Seleção dos animais e retirada dos mesmos do canil do Biotério Central;
Determinação dos pesos corpóreos;
- M1... Manutenção, por um mês, dos cães no canil dos Laboratórios de Medicina Experimental;
Determinação dos pesos corpóreos;
Realização de exame ultra-sonográfico abdominal e, em particular, da próstata e da bexiga;
Realização da termoterapia ou da terapia simulada;
- M2... Realização de exame ultra-sonográfico da próstata 12 horas após a cirurgia e, em seguida, sacrifício dos animais dos subgrupos C1 e E1;
- M3... Mesmo procedimento feito em M2, 72 horas após a cirurgia dos animais dos subgrupos C2 e E2;
- M4... Realização de exame ultra-sonográfico da próstata, uma semana após à cirurgia em todos os cães restantes;
- M5... Mesmo procedimento feito em M2 e M3 duas semanas após à cirurgia nos animais dos subgrupos C3 e E3.

5. DETERMINAÇÃO DO VOLUME DA PRÓSTATA.

O volume da próstata foi estimado em diversos momentos, pelo exame ultra-sonográfico e por ocasião da retirada da mesma, no momento

final, sendo utilizados vários outros métodos para avaliação desse parâmetro.

As próstatas foram inicialmente pesadas e, após preservação em formol, os volumes foram estimados pelos seguintes métodos:

a) paquímetro: com este instrumento mediu-se os maiores eixos da próstata (CC, DV e LL) e, a seguir, calculou-se o volume;

b) bureta: uma bureta graduada foi preenchida com água até um certo nível e, a seguir, a próstata foi imersa totalmente. Assim, o deslocamento do nível da água pôde ser verificado pela graduação da bureta e representou o volume da próstata;

c) peso do volume de líquido deslocado: um frasco de Erlenmeyer foi colocado no interior de uma cuba previamente tarada. O Erlenmeyer foi totalmente preenchido com água até que se formasse, na “boca” do frasco, uma superfície líquida de convexidade superior sem que ocorresse derramamento do líquido. Em seguida, a próstata foi inteiramente mergulhada, o que provocou extravasamento de líquido do frasco de Erlenmeyer para a cuba. O Erlenmeyer, contendo a próstata, foi retirada da cuba e esta foi novamente pesada. Este peso do líquido derramado representou o peso da próstata, ou, indiretamente, o seu volume;

d) ultra-som: como já foi descrito, foram feitas aferições dos diâmetros da próstata por ultra-sonografia transabdominal, sendo que foram realizadas três medidas de cada um dos eixos LL e CC e seis do DV (três aferições dos eixos de cada lobo prostático). A partir dessas medidas o volume da próstata foi calculado.

Em resumo, para as determinações dos volumes das próstatas foram utilizados métodos diretos gravimétricos (pesagem da próstata e do volume de líquido deslocado) e volumétricos (bureta), ou indiretos, a partir das avaliações dos diâmetros prostáticos com paquímetro ou ultra-sonografia.

5.1.CÁLCULO DO VOLUME DA PRÓSTATA A PARTIR DA DETERMINAÇÃO DAS MEDIDAS DOS SEUS DIÂMETROS.

O volume (V) de uma esfera é dada pela equação $V = \frac{4}{3} \pi.R^3$, onde R é o raio. Desta equação pode-se obter o volume a partir do diâmetro da esfera, assim: $V = \frac{4}{3} \pi.R^3 = \frac{4}{3} \pi. (D/2)^3 = \frac{4}{3} \pi.D^3/8 = \frac{4}{24} \pi.D^3 = \frac{1}{6} \pi.D^3 = \pi/6.D^3$

O diâmetro (D) ao cubo pode, aproximadamente, ser representado pelo produto de três diâmetros desiguais (CC, DV e LL). Portanto, o volume de uma estrutura esferóide pode ser calculado pela expressão: $V = \pi/6.CC.DV.LL = 0,52.CC.DV.LL$, que é a fórmula comumente utilizada pelos ultra-sonografistas na determinação do volume da próstata.

No caso do uso do paquímetro, foram realizadas cinco aferições, sendo uma do diâmetro LL, duas do CC (uma em cada lobo lateral da próstata) e duas do DV (também uma em cada lobo prostático). Considerou-se, no caso das duas aferições, a média delas para o cálculo do volume da próstata⁽⁹⁾.

Quando o ultra-som foi utilizado para a determinação dos diversos diâmetros, que permitiram o cálculo do volume prostático, chegou-se a dois valores para esse parâmetro. O primeiro deles foi obtido utilizando-se separadamente a média de cada diâmetro. Assim, considerou-se, para os diâmetros LL e CC, a média das três aferições ultrasônicas feitas para cada um deles e, para o diâmetro DV, a média de seis medidas (tendo sido realizadas três em cada lobo prostático). Nesse caso, a fórmula usada para o cálculo do volume foi $V=0,52.CC.LL.DV$. Para obtenção de um segundo valor para o volume prostático, a partir das aferições feitas com ultra-som, considerou-se apenas um valor para o diâmetro, que foi a média dos doze

diâmetros estimados e a fórmula usada foi $V=0,52.D^3$, chamando-se esse valor de volume ultra-som corrigido (VUS_c).

6. ESTUDO HISTOLÓGICO.

Após permanecerem no formol tamponado a 10%, as próstatas foram seccionadas transversalmente ao seu eixo crânio-caudal, na região do maior diâmetro látero-lateral ou dorso-ventral. Foi assim retirada uma fatia de, aproximadamente, 0,5cm de espessura de cada próstata.

Inicialmente, essas fatias foram colocadas em um processador automático de tecidos (marca Leica, ref. TP 1020), que possui doze cubas. As sete primeiras contendo álcool 100%, três contendo xilol e as duas últimas contendo parafina. O aparelho foi regulado para que, pelas duas primeiras cubas, as fatias de tecido prostático permanecessem por 30 minutos em cada uma e, a partir daí, por uma hora e meia em cada uma das seguintes, de tal modo que todo processamento deu-se em 16 horas.

Em seguida, as fatias de próstata passaram, também por processo automático, pelo autoinclusor (marca Leica, ref. EG 1160), onde se fez o “embrocamento” do tecido em parafina histológica. Uma vez feitas essas inclusões, foram realizados cortes em micrótomo (marca Leica, ref. RM 2135) de 5μ de espessura. Estes cortes foram levados a uma estufa de secagem (marca Fanem, ref. Orion 515), onde permaneceram por 20 minutos a uma temperatura situada entre 80 e 90° C.

Após a secagem, as fatias de tecido foram postas em um corador automático (marca Leica, ref. XL Autostainer), passando por dezoito cubas sucessivamente: 1ª cuba nada contendo (mini estufa), à temperatura de 65°C, por 5 minutos; 2ª 3ª e 4ª cubas, contendo xilol, por 2 minutos na primeira e 1 minuto em cada uma das seguintes; 5ª 6ª e 7ª cubas, contendo

álcool 100%, por 30 segundos em cada uma; 8^a cuba (de lavagem), contendo água natural, por 1 minuto; 9^a cuba, contendo solução de hematoxilina (Hematoxylin-Sigma Chemical CO, ref. H-9627), por 7 minutos; 10^a cuba (de lavagem), contendo água natural para a retirada do excesso de hematoxilina, por 5 minutos; 11^a cuba, contendo álcool 100%, por 30 segundos; 12^a cuba, contendo solução de eosina (Eosin Y-Sigma Chemical CO, ref. E-6003), por 3 minutos; 13^a, 14^a e 15^a cubas, contendo álcool 100%, por 10 segundos em cada cuba; 16^a, 17^a e 18^a cubas, contendo xilol, por 30 segundos em cada uma.

Uma vez realizada a coloração, procedeu-se à montagem do tecido entre lâmina e lamínula. Utilizou-se lâminas de vidro de 7,5 x 5,0cm e lamínulas de 6,0 x 4,8cm. Para a fixação da fatia de próstata à lâmina, usou-se resina semisintética (Permout-Histological Mounting Medium – Fisher Chemicals, ref. SP 15-500).

A solução de hematoxilina usada constitui-se de 10g de hematoxilina, 100ml de álcool absoluto, 200g de sulfato de alumínio e potássio e 5g de óxido vermelho de mercúrio. Tal solução foi mantida em estoque e, para sua utilização, acrescentou-se 10ml de ácido acético para cada 500ml de solução.

Para a coloração com eosina, fez-se duas soluções: solução A, constituída por 1g de eosina em 100ml de água destilada, e solução B de phloxina B (Sigma Chemical CO, ref. P-2759), constando de 1g de phloxina em 100ml de água destilada. As duas soluções foram estocadas e, para sua utilização, tomou-se 100ml da solução A, 10ml da solução B, acrescentou-se 780ml de álcool 95° e 4ml de ácido acético.

Todas as lâminas histológicas foram examinadas em microscópio ótico comum, e para o cálculo da área total da secção da próstata e da área central de necrose, utilizou-se um sistema de análise de imagem computadorizado (marca Nireco, Japão, ref. Luzex-F).

7. ESTUDOS ESTATÍSTICOS.

7.1. VALORES DAS MEDIDAS DE TEMPERATURA OBTIDAS PELOS TERMOPARES DURANTE O EXPERIMENTO.

O estudo estatístico das temperaturas observadas durante a aplicação do tratamento nos dois grupos, determinadas em quatro locais e em sete momentos distintos, foi realizado por meio da *análise multivariada dos perfis médios para grupos independentes*, complementada com a construção dos *intervalos de confiança simultâneos*⁽¹⁴¹⁾.

7.2. METODOLOGIA ESTATÍSTICA UTILIZADA NA COMPARAÇÃO DOS VALORES OBTIDOS COM AS MEDIDAS DE VOLUMES E PESOS PROSTÁTICOS, AFERIDOS PELOS VÁRIOS MÉTODOS.

O estudo relativo às medidas de volume e peso prostáticos (ultra-som, ultra-som corrigido, bureta, paquímetro, peso do volume deslocado de água e peso da próstata), nos grupos experimentais e em três distintos momentos de sacrifício dos subgrupos, foi realizado por meio da técnica de *análise de variância para o esquema fatorial (2x3) no modelo inteiramente casualizado*, complementada pelo *teste de Tukey* para todas as possíveis comparações entre pares de média⁽⁹²⁾.

7.3. METODOLOGIA ESTATÍSTICA EMPREGADA PARA O ESTUDO DA ÁREA DA PRÓSTATA E DA NECROSE.

O estudo estatístico da área da próstata foi também realizado por meio da mesma metodologia que a utilizada para o estudo dos volumes e

pesos protáticos⁽⁹²⁾. O da área de necrose nas próstatas do grupo experimental foi realizado por meio da técnica de *análise de variância para o modelo inteiramente casualizado*, na comparação dos distintos momentos de sacrifício dos subgrupos⁽¹⁴¹⁾.

7.4.COMPARAÇÕES DOS VOLUMES PROSTÁTICOS OBTIDOS COM AS MEDIDAS ULTRA-SONOGRÁFICAS ANTES E APÓS O TRATAMENTO.

A análise do volume prostático através do ultra-som obtido antes e após o tratamento nos dois grupos foi realizado por meio de *análise multi variada dos perfis médios das respostas*⁽¹⁴¹⁾.

7.5.INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS ESTATÍSTICOS.

A significância do teste estatístico relativo a comparações de métodos do esquema fatorial foi indicado por meio de letras minúsculas, para comparação de grupos, fixado o momento; e, de letras maiúsculas, para comparação dos momentos dentro dos grupos.

Para a interpretação, procedeu-se da seguinte maneira:

- 1) duas médias seguidas de uma mesma letra minúscula não diferem quanto a resposta dos grupos dentro do momento especificado;
- 2) duas médias seguidas de uma mesma letra maiúscula não diferem quanto a resposta dos momentos dentro de um grupo especificado.

Todas as discussões no presente trabalho foram realizadas no nível de 5% de significância.

RESULTADOS

1. PESO DOS ANIMAIS.

Os cães utilizados no experimento apresentaram pesos iniciais (tabela 1) que variaram de 11,5 a 32,0 Kg, com média e desvio padrão de $19,4 \pm 5,3$ Kg e mediana de 19,6 Kg.

Após o período em que os animais foram mantidos, por 30 dias, em canil, com dieta alimentar geral, suplementada por ração industrial, e com tratamento para parasitoses intestinais, observou-se que, em 14 deles (51,9%), não houve variação do peso, em 10 (37,0%), observou-se aumento (em média de 2,2Kg) e, em 3 (11,1%), ocorreu perda (de 1,1Kg em média).

2. RESULTADOS DOS EXAMES ULTRA-SONOGRÁFICOS.

Os exames ultra-sonográficos dos órgãos intra-abdominais (rins, fígado, vesícula biliar, baço, pâncreas e bexiga), realizados previamente à aplicação da termoterapia na próstata, não mostraram quaisquer alterações dignas de nota.

As próstatas foram ultra-sonograficamente avaliadas, tanto antes da termoterapia quanto nos diversos momentos previamente estipulados, para o estudo de eventuais alterações estruturais.

Normalmente, a ultra-sonografia, o parênquima da próstata dos cães mostrou-se heterogêneo e hiperecogênico. A próstata, com contornos bem definidos e regulares, apresentou-se arredondada ou ovalada no corte, segundo seu eixo transversal, quando seu aspecto bilobado se mostrou bem evidente.

Na tabela 2 encontram-se os principais achados ultra-sonográficos observados nas próstatas dos 27 cães examinados no período pré-termoterapia e nas figuras 6, são mostrados algumas destas observações.

Tabela 1: Pesos iniciais (PI) e finais (PF) de 27 cães e variações do peso final em relação ao peso inicial (VFI), após 30 dias, com média (\bar{x}), desvio padrão (s) e coeficiente de variação (cv%).

Grupo	Cão n°	PI (Kg)	PF (Kg)	VFI (Kg)
C1	1	19,6	19,6	0,0
	2	16,8	16,8	0,0
	3	24,0	21,3	-2,7
C2	4	13,3	13,3	0,0
	5	20,5	20,5	0,0
	6	22,8	23,1	+0,3
C3	7	19,8	19,8	0,0
	8	13,3	12,9	-0,4
	9	23,6	24,8	+1,2
E1	10	20,3	20,0	-0,3
	11	25,6	25,6	0,0
	12	12,5	18,2	+5,7
	13	14,3	18,6	+4,3
	14	12,1	13,2	+1,1
	29	15,0	15,0	0,0
E2	16	24,3	24,3	0,0
	17	15,9	15,9	0,0
	22	21,9	21,9	0,0
	19	26,8	28,1	+1,3
	20	15,8	21,3	+5,5
	21	19,3	19,9	+0,6
E3	18	19,0	19,0	0,0
	23	11,5	11,5	0,0
	24	25,1	26,4	+1,3
	28	32,0	32,0	0,0
	26	14,5	15,3	+0,8
	27	23,5	23,5	0,0
$\bar{x} \pm s$		19,4 \pm 5,3	20,3 \pm 4,3	0,77 \pm 1,8
cv%		27,2	17,6	

Tabela 2: Aspectos ultra-sonográficos da próstata, antes da termoterapia, referentes ao parênquima e contornos da próstata.

Aspectos ultra-sonográficos do parênquima:	Cães n^{os}	f	F%
Aumento difuso da ecogenicidade	1,4,16,17 e 18	5/27	18,5%
Homogêneo e hipoecogênico	12,13,19 e 29	4/27	14,8%
Heterogêneo e hiperecogênico	2,3,5,7,8,10,20, 23,27,28 e 24	11/27	40,7%
Heterogêneo e hipoecogênico	9,22 e 26	3/27	11,1%
Cisto	3,10 e 24	3/27	11,1%
Nódulo hipoecogênico	5,7 e 27	3/27	11,1%
Dos contornos da próstata (limites mal definidos)	23 e 29	2/27	7,4%

Na maioria dos casos (40,7%), observou-se um parênquima de aspecto heterogêneo e hiperecogênico e, em outros, ora o aspecto encontrado era o de um parênquima homogêneo e hipoecogênico (14,8% dos casos), ora observou-se heterogeneidade com hipoecogenicidade (11,1% dos casos), ou, ainda, apenas um aumento difuso da ecogenicidade (18,5% dos casos), sem ser possível definir-se homogeneidade ou heterogeneidade do parênquima.

Em quatro cães (14,8%), devido ao estado de agitação em três deles e pela posição extremamente intrapélvica da próstata em um, não foi possível fazer-se a avaliação ultra-sonográfica.

Os cistos encontrados, em geral, eram pequenos, com diâmetros de 3 a 4 mm (cão n° 3, cisto de 4 mm no lobo esquerdo; cão n° 10, cisto de 4 mm no lobo direito; cão n° 24, cisto de 3 mm no lobo esquerdo).

Os nódulos hipoecogênicos observados eram um pouco maiores que os cistos, de forma esférica (cão n° 5, nódulo de 7 x 7 mm no lobo direito;

cão nº 27, nódulo de 9 x 9 mm no lobo direito) ou ligeiramente ovalado (cão nº 7, nódulo de 7 x 10 mm no lobo direito).

Na maioria dos casos, os limites da próstata eram nítidos e os contornos regulares. Em apenas dois animais (cães nºs 23 e 29), esses limites eram imprecisos.

No período pós-tratamento, várias alterações foram encontradas (tabela 3), tanto no grupo experimental (GE-termoterapia) quanto no controle (GC-sem termoterapia, mas com dilatação da uretra pelo balão da sonda).

Tabela 3: Alterações ultra-sonográficas encontradas após a realização do tratamento (GC-grupo controle e GE-experimental).

Alterações:	cães nºs	f	f%
Da uretra prostática	3 e 7 (GC)	2/9	22,2%
(dilatação)	22,19,20,18,23,28 e 26 (GE)	7/18	38,9%
Do contorno da próstata	3,4 e 8 (GC)	3/9	33,3%
(limites imprecisos)	11,13,19 e 26 (GE)	4/18	22,2%
Coleção líquida periprostática	2 (GC), 10 e 16 (GE)	3/27	11,1%
Perda do formato bilobado	8 (GC)	1/9	11,1%
	22,24 e 28 (GE)	3/18	16,7%
Aparecimento de cisto	18 (GE)	1/18	5,6%

A alteração mais frequentemente encontrada, em 33,3% dos casos (9/27), foi a dilatação da uretra prostática. Dois animais (nºs 3 e 7) pertenciam ao grupo controle (22,2% dos animais desse grupo) e sete (nºs 18, 19, 20, 23, 26 e 28) ao grupo experimental (38,9% dos cães desse grupo). Dos animais desse último grupo, em cinco observou-se, além da dilatação uretral, alterações periuretrais (cães nºs 18, 19, 23, 26 e 28),

caracterizadas por uma heterogeneidade e hipoeogenicidade dos tecidos periuretrais.

Quanto ao contorno da próstata, verificou-se com mais freqüência do que o observado nos exames ultra-sonográficos pré-tratamento, imprecisão dos limites do contorno da próstata, seja nos animais do grupo controle (33,3% desses casos), seja nos cães dos grupos experimentais (22,2%).

Em apenas um animal do grupo controle (cão n° 8) e em três do grupo experimental (cães n°s 22, 24 e 28), observou-se a perda, no exame ultra-sonográfico em corte transversal da próstata, do seu aspecto bilobado.

Em 11,1% dos casos (um cão do grupo controle e dois do experimental), verificou-se na ultra-sonografia coleção líquida periprostática de pequena quantidade.

Em um animal (cão n° 18 do grupo experimental), observou-se a presença de um cisto, medindo 7 x 10 mm, na região central do lobo esquerdo, que inexistia no exame pré-operatório.

Quanto à ecotextura do parênquima prostático, não foram observadas alterações, nem quanto à ecogenicidade nem quanto a homogeneidade ou heterogeneidade, em relação ao verificado no exame ultra-sonográfico pré-tratamento, isto é, a ecotextura observada no exame pré-tratamento conservou-se inalterada na fase pós-tratamento.

3. OBSERVAÇÕES CLÍNICAS FEITAS DURANTE E APÓS A TERMOTERAPIA.

Nos animais submetidos ao tratamento termoterápico (grupo experimental), observou-se, durante o procedimento, pequeno sangramento da uretra prostática que afluía para a bexiga. Isso ocorreu na maioria dos cães.

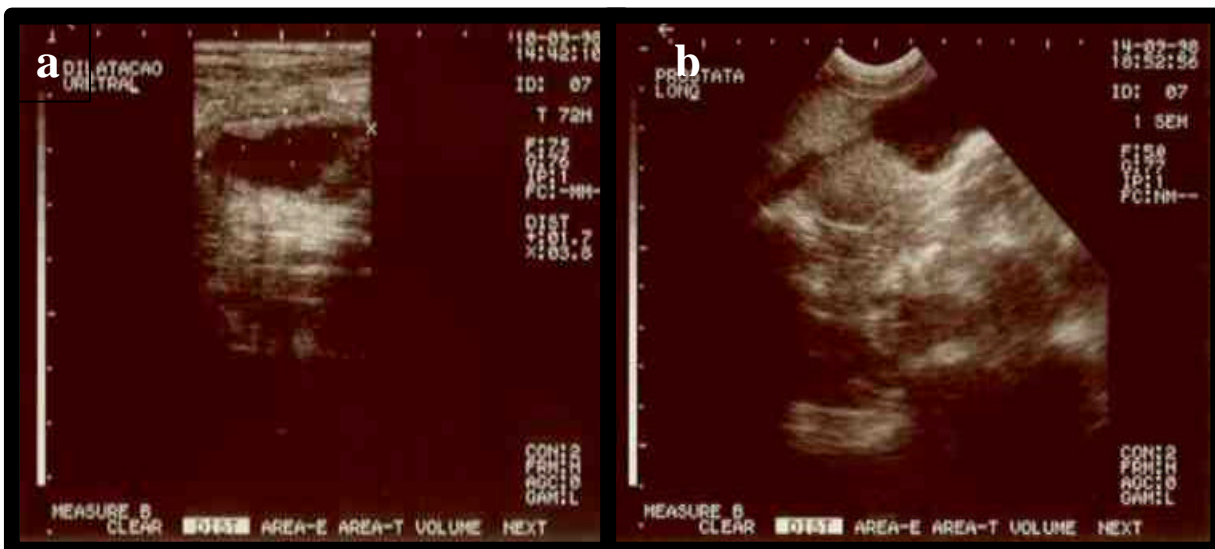


Figura 6: (a) imagem da próstata, corte longitudinal, cão n° 7 grupo (C3, 72hs): observou-se nítida dilatação da uretra prostática; (b) mesmo cão, próstata examinada após uma semana de tratamento, evidenciando importante redução da luz uretral.

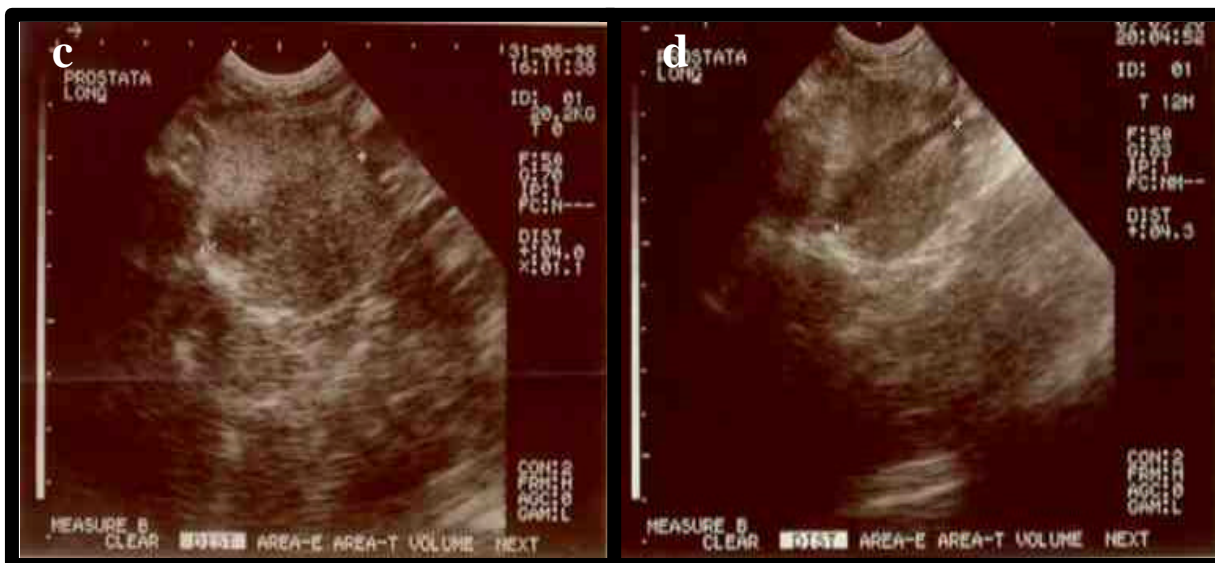


Figura 6: (c) imagem da próstata, corte longitudinal cão n° 1, exame pré tratamento: próstata heterogênea e com aumento difuso da ecogenicidade; (d) mesmo cão, próstata corte longitudinal, 12 hs após a simulação do tratamento: dilatação da luz uretral, parênquima prostático com heterogeneidade mantida.

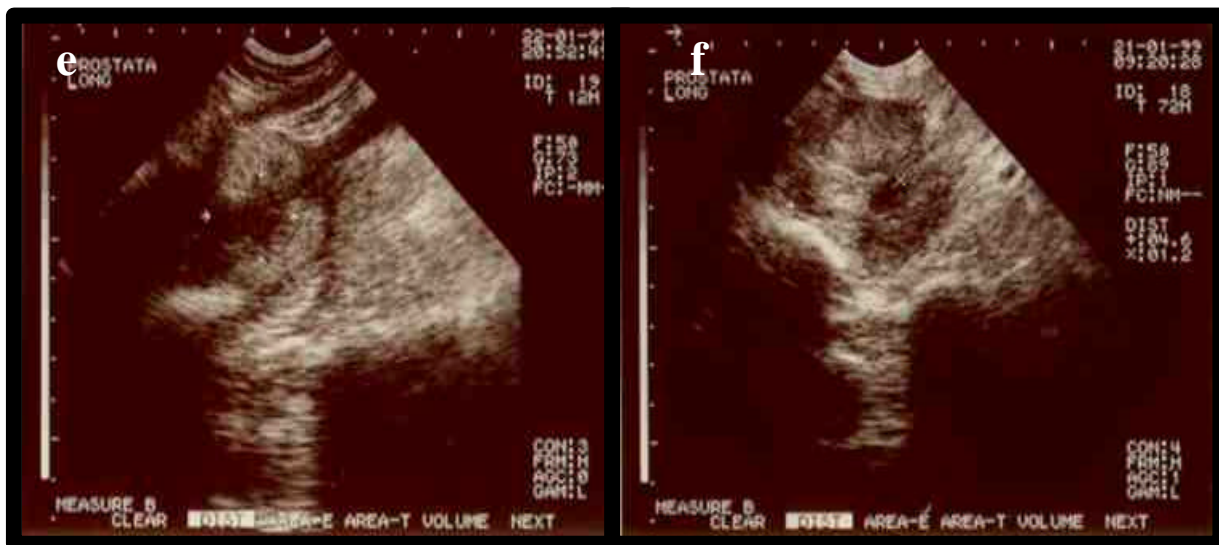


Figura 6: (e) imagem da próstata, corte longitudinal, cão nº 19, 12h pós tratamento: luz uretral dilatada, aumento da ecogenicidade prostática; (f) imagem da próstata, corte longitudinal, cão nº 18, 72h pós tratamento: observa-se o aparecimento de um cisto peri-uretral de 7 x 10 mm, parênquima heterogêneo e hiperecogênico.

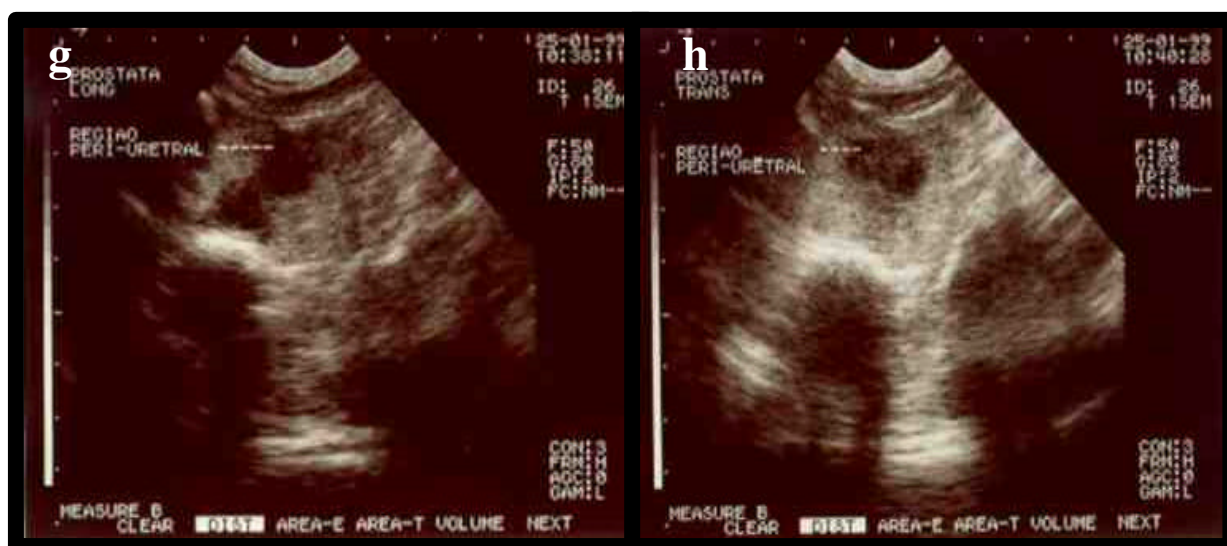


Figura 6: (g) imagem da próstata, corte longitudinal cão nº 26, uma semana pós tratamento evidenciando luz uretral alargada; (h) documentação do exame anterior, em corte transversal, confirmando o grande diâmetro da luz uretral.

Imediatamente após a termoterapia, e antes que se realizasse a síntese da incisão abdominal, observou-se, na maioria dos cães dos subgrupos experimentais, edema da gordura periprostática, fato não observado nos cães dos subgrupos controle.

No pós operatório não houve a necessidade de manutenção de sonda uretral e as primeiras micções observadas foram de urina de aspecto normal na maioria dos animais. No entanto, em alguns deles as primeiras micções eram hematóricas.

Nos animais que foram sacrificados duas semanas após o procedimento, observou-se que, nesse período pós-operatório, as micções eram aparentemente normais.

4. MEDIDAS DAS TEMPERATURAS INTRA E EXTRA PROSTÁTICAS.

As medidas realizadas pelos quatro termossensores, no momento inicial e nos sucessivos (5,10,30,50,55 e 60 minutos); durante a termoterapia (sub grupos experimentais), e a temperatura constante (subgrupos controles), encontram-se nas tabelas 1A, 2A, 3A e 4A do apêndice.

Na tabela 4, esses resultados encontram-se expressos como média, desvio padrão da média, erro padrão da média e coeficiente de variação em porcentagem. O gráfico 1 representa a evolução desses dados no decorrer do experimento.

Pela tabela 4, e mais facilmente pelo gráfico 1, pode-se observar que as temperaturas medidas entre a próstata e o reto (t_1), na gordura periprostática entre a face ventral da próstata e a sínfese púbica (t_2) e no tecido prostático da região periférica (t_4) não ultrapassaram 41°C, quando

se consideram os valores médios, tanto no grupo controle quanto no experimental.

Já as temperaturas medidas no tecido prostático periuretral (t_3), no grupo experimental, foram maiores do que 45°C , quando se consideraram as médias dessas medidas, nos momentos 10, 30 e 50 minutos. Pelo gráfico, verificou-se que essa temperatura manteve-se acima de 45°C por, aproximadamente, 43 minutos, sendo esse nível de temperatura atingido em cerca de 8 minutos.

Tabela 4: Média (\bar{x}), desvio padrão da média (s), erro da média ($S\bar{x}$) e coeficiente de variação em porcentagem das temperaturas, medidas pelos termossensores, localizados entre a próstata e o reto (t_1), na gordura periprostática, situada entre a face ventral da próstata e a sínfese púbica (t_2), no tecido prostático periuretral (t_3) e no tecido prostático da região periférica (t_4), nos diversos momentos, nos cães dos subgrupos controles e experimentais.

MOMENTO (minutos)	GRUPO CONTROLE				GRUPO EXPERIMENTAL				
	$t_1^\circ\text{C}$	$t_2^\circ\text{C}$	$t_3^\circ\text{C}$	$t_4^\circ\text{C}$	$t_1^\circ\text{C}$	$t_2^\circ\text{C}$	$t_3^\circ\text{C}$	$t_4^\circ\text{C}$	
0	$\bar{x} \pm s$	$38,1 \pm 1,5$	$38,3 \pm 1,4$	$38,5 \pm 1,4$	$38,4 \pm 2,1$	$38,8 \pm 1,2$	$39,0 \pm 1,0$	$38,8 \pm 1,0$	$38,8 \pm 0,9$
	$S\bar{x}$	0,5	0,5	0,5	0,7	0,3	0,2	0,2	0,2
	cv%	3,9	3,6	3,6	5,4	3,0	2,5	2,6	2,4
5	$\bar{x} \pm s$	$38,4 \pm 1,3$	$38,6 \pm 1,3$	$38,8 \pm 1,4$	$38,8 \pm 1,7$	$39,0 \pm 1,3$	$39,5 \pm 1,5$	$40,5 \pm 2,1$	$39,6 \pm 1,2$
	$S\bar{x}$	0,4	0,4	0,5	0,6	0,3	0,4	0,5	0,3
	cv%	3,3	3,3	3,6	4,4	3,3	3,8	5,2	3,0
10	$\bar{x} \pm s$	$38,4 \pm 1,3$	$38,8 \pm 1,3$	$38,9 \pm 1,2$	$39,0 \pm 1,7$	$39,2 \pm 1,3$	$39,9 \pm 1,6$	$47,3 \pm 3,8$	$40,6 \pm 1,9$
	$S\bar{x}$	0,4	0,4	0,4	0,6	0,3	0,4	0,9	0,4
	cv%	3,3	3,2	3,2	4,3	3,4	3,9	8,0	4,6
30	$\bar{x} \pm s$	$38,2 \pm 1,1$	$38,5 \pm 1,0$	$38,6 \pm 0,9$	$38,5 \pm 1,0$	$39,4 \pm 1,4$	$40,2 \pm 1,6$	$47,4 \pm 3,7$	$40,6 \pm 1,4$
	$S\bar{x}$	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,9	0,3
	cv%	2,9	2,7	2,3	2,7	3,6	3,9	7,8	3,5
50	$\bar{x} \pm s$	$38,0 \pm 1,3$	$38,2 \pm 1,3$	$38,7 \pm 1,2$	$38,3 \pm 1,3$	$39,3 \pm 1,4$	$40,0 \pm 1,4$	$46,0 \pm 4,3$	$40,5 \pm 1,1$
	$S\bar{x}$	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	1,0	0,3
	cv%	3,4	3,3	3,2	3,3	3,5	3,5	9,3	2,8
55	$\bar{x} \pm s$	$37,9 \pm 1,3$	$38,2 \pm 1,3$	$38,7 \pm 1,3$	$38,4 \pm 1,2$	$39,2 \pm 1,4$	$39,8 \pm 1,3$	$43,2 \pm 3,4$	$40,1 \pm 1,1$
	$S\bar{x}$	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,8	0,3
	cv%	3,5	3,4	3,5	3,0	3,4	3,1	7,8	2,7
60	$\bar{x} \pm s$	$37,9 \pm 1,3$	$38,1 \pm 1,3$	$38,4 \pm 1,2$	$38,3 \pm 1,2$	$39,1 \pm 1,4$	$39,6 \pm 1,1$	$41,5 \pm 1,8$	$39,9 \pm 1,0$
	$S\bar{x}$	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,4	0,2
	cv%	3,5	3,5	3,1	3,0	3,5	2,8	4,3	2,5

Quando essas medidas foram obtidas dos gráficos do aparelho Thermoflex™ (gráficos páginas 135 a 142 do apêndice), observou-se que foram apresentados dados diferentes do obtido no gráfico 1, construído a partir das médias de temperatura registradas pelos termossensores.

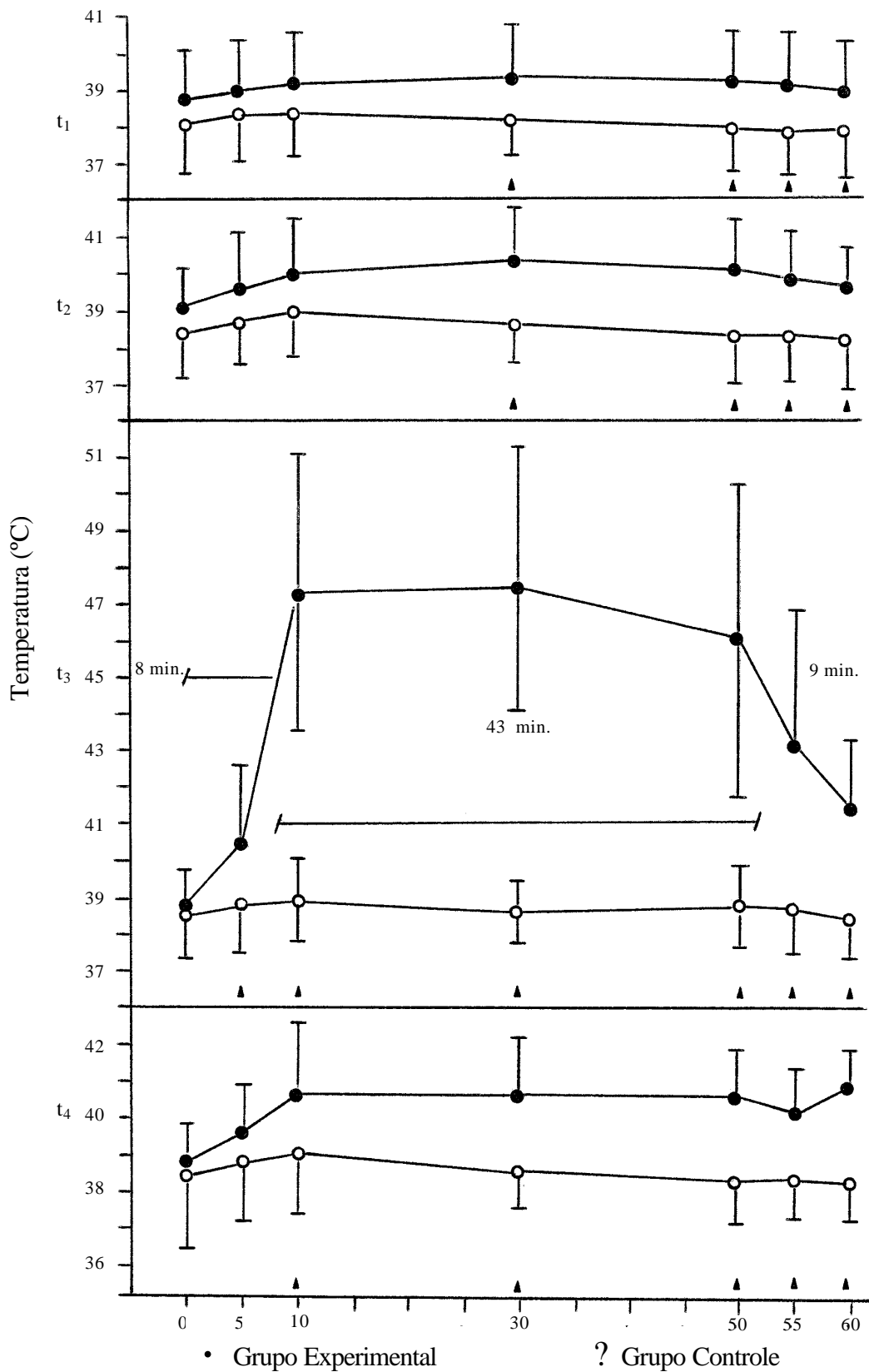
Em treze gráficos, nos quais as estimativas foram feitas, (páginas 135 a 142 do apêndice) o tempo médio para se atingir a temperatura de 45°C no balão termotransmissor foi de $3,8 \pm 1,3$ minutos e o tempo em que as temperaturas mantiveram-se acima desse patamar foi de $55,9 \pm 1,5$ minutos (tabela 5), sendo, pois, diferentes dos dados obtidos pelos termossensores.

A tabela 5A do apêndice mostra as frequências relativas dos animais dos grupos controles e experimentais, nos diversos momentos em que foram medidas as temperaturas pelos termossensores. Por ela podemos complementar as observações feitas a partir do gráfico 1. Aos 10 e 30 minutos após o início da termoterapia, 77,8% (14/18) dos cães do grupo experimental já apresentavam temperatura do tecido prostático periuretral igual ou superior a 45°C. Já aos 50 minutos, somente 55,6% (10/18) dos animais apresentavam essa temperatura que, aos 55 minutos, manteve-se para apenas 27,8% dos cães (5/18).

No estudo estatístico, foi feita a análise de perfil da variável temperatura, nos dois grupos de estudo e nos sete momentos em que a mesma foi medida pelos termossensores. Os resultados encontram-se nas tabelas 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 e 13.

Pode-se verificar, nessas tabelas, que no grupo controle, do momento inicial ao final, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes ($p > 0,05$) quando as temperaturas aferidas por cada um dos termossensores foram comparadas entre si, isto é, para cada local em que as temperaturas foram medidas não existiram diferenças significantes de momento para momento (tabela 6, 8, 10 e 12).

Gráfico 1 - Evolução das temperaturas medidas pelos termossensores na região entre a próstata e o reto (t_1), na gordura periprostática retropúbica (t_2), na região periuretral (t_3) e no tecido periférico da próstata (t_4).



Os momentos assinalados com ? denotam diferença estatisticamente significante ($p < 0,05$).

Tabela 5: Resultado das determinações do tempo necessário para se atingir a temperatura de 45°C (A) e do intervalo de tempo em que a temperatura manteve-se acima desse patamar (B), realizadas por meio dos gráficos fornecidos pelo ThermoflexTM para cães do grupo experimental.

CÃO Nº	A (minutos)	B (minutos)
10	4	56
11	3	57
12	4	56
13	6	54
14	4	56
16	4	56
17	4	56
20	5	53
21	1	59
22	4	56
26	3	57
27	2	56
28	5	54
$\bar{x} \pm s$	$3,8 \pm 1,3$	$55,9 \pm 1,5$
$S\bar{x}$	0,4	0,42
cv%	34,5	2,7

Quando as temperaturas medidas entre a próstata e o reto (t_1) e na gordura periprostática retropúbica (t_2) foram comparadas, segundo o grupo controle e o experimental, verificou-se diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,05$) para os momentos 30, 50, 55 e 60 minutos (tabela 7 para t_1 e tabela 9 para t_2). Entretanto, as diferenças observadas entre as temperaturas maiores, no grupo experimental, e as menores, no grupo controle (controle/experimental), foram, em média, de 2,6%, variando de 1,8 a 3,3% para t_1 , e, em média, de 3,3% para t_2 , variando, nesse caso, de 1,8 a 4,5%.

No grupo experimental, tanto para t_1 como para t_2 , quando as temperaturas, de momento a momento, foram comparadas, em geral, não se encontrou diferenças estatisticamente significantes (tabelas 6 e 8).

A mesma observação pode ser feita para as temperaturas obtidas pelos termossensores na região periférica da próstata (t_4). Embora estatisticamente fossem encontradas diferenças significantes entre os grupos controle e experimental, desde os 10 minutos até o momento final, as diferenças entre as temperaturas maiores, verificadas no grupo experimental, em relação às do controle, variaram de 1,0 a 5,4%, com média de 3,7% (tabela 13). Entretanto, quando no grupo experimental as temperaturas foram comparadas, momento a momento, não foram, em geral, observadas diferenças estatisticamente significantes (tabela 12).

Finalmente, para as temperaturas medidas no tecido postático periuretral (t_3) foram encontradas diferenças estatisticamente significantes, desde o momento de 5 minutos até o final. Aparentemente, aos 55 minutos, atingiu-se um máximo de temperatura nesse local, pois esse momento diferiu estatisticamente dos demais (tabela 10, comparações, momento a momento, dentro do grupo).

Entretanto, quando se comparou as temperaturas prostáticas periuretrais, entre o grupo experimental e o controle, observou-se que, considerando-se as médias aritméticas, as temperaturas maiores (grupo experimental) foram atingidas entre 10 e 30 minutos. Assim, considerando-se a razão temperatura no grupo controle/temperatura no grupo experimental notou-se uma diferença maior aos 10 e 30 minutos, que se estendeu até os 50 minutos. Nesses momentos, as temperaturas medidas pelo termossensor na região periprostática dos animais do grupo experimental foram, respectivamente, 17,8%, 18,6% e 15,9% maiores do que no grupo controle (tabela 11).

Tabela 6: Resultado da análise de perfil das temperaturas medidas entre a próstata e o reto (t_1), nos grupos controle (C) e experimental (E), avaliadas nos sete momentos do estudo.

Hipótese	Valor de P	Conclusão
Semelhança dos perfis médios	F = 3,82 (p < 0,05)	Não existe comportamento semelhante dos grupos ao longo dos momentos
Efeito dos grupos	0 F=1,45 (p>0,05)	C=E
	5 F=1,33 (p>0,05)	C=E
	10 F=1,83 (p>0,05)	C=E
	30 F=4,26 (p<0,05)	C≠E
	50 F=5,42 (p<0,05)	C≠E
	55 F=5,63 (p<0,05)	C≠E
	60 F=5,01 (p<0,05)	C≠E
Efeito dos momentos	C F=1,43 (p>0,05)	0=5=10=30=50=55=60
	E F=3,40 (p<0,05)	(5=10=30=50=55=60), (0≠30), (0≠50), (0=5=10=55=60)

Tabela 7: Comparações entre as médias e desvios padrão das temperaturas medidas entre a próstata e o reto (t_1), nos grupos controle (C) e experimental (E), avaliados nos sete momentos de estudo.

M (minutos)	Grupos		p	C/E (%)
	C	E		
0	38.1 ± 1,5	38,8 ± 1,2		1,8
5	38,4 ± 1,3	39,0 ± 1,3		1,5
10	38,4 ± 1,3	39,2 ± 1,3		2,0
30	38,2 ± 1,1	39,4 ± 1,4	< 0,05	3,0
50	38,0 ± 1,3	39,3 ± 1,3	< 0,05	3,3
55	37,9 ± 1,3	39,2 ± 1,4	< 0,05	3,3
60	37,9 ± 1,3	39,1 ± 1,4	< 0,05	3,1

Tabela 8: Resultado da análise de perfil das temperaturas medidas na gordura periprostática (t_2), nos grupos controle (C) e experimental (E), avaliadas nos sete momentos do estudo.

Hipótese		Valor de P	Conclusão
Semelhança dos perfis médios		F=2,12 (p>0,05)	Não existe comportamento semelhante dos grupos ao longo dos momentos
Efeito dos grupos	0	F=2,12 (p>0,05)	C=E
	5	F=2,45 (p>0,05)	C=E
	10	F=3,49 (p>0,05)	C=E
	30	F=8,65 (p<0,05)	C≠E
	50	F=10,65 (p<0,05)	C≠E
	55	F=10,15 (p<0,05)	C≠E
	60	F=8,65 (p<0,05)	C≠E
Efeitos dos momentos	C	F=1,51 (p>0,05)	0=5=10=30=50=55=60
	E	F=4,12 (p<0,05)	(5=10=30=50=55=60), (0≠30), (0≠50), (0=5=10=55=60)

Tabela 9: Comparações entre as médias e desvios padrão das temperaturas medidas na gordura periprostática (t_2), nos grupos controle (C) e experimental (E), avaliados nos sete momentos de estudo.

M (minutos)	Grupos		p	C/E (%)
	C	E		
0	38,3 ± 1,4	39,0 ± 1,0		1,8
5	38,6 ± 1,3	39,5 ± 1,5		2,3
10	38,8 ± 1,3	39,9 ± 1,6		2,8
30	38,5 ± 1,0	40,2 ± 1,6	< 0,05	4,2
50	38,2 ± 1,3	40,0 ± 1,4	< 0,05	4,5
55	38,2 ± 1,3	39,8 ± 1,3	< 0,05	4,0
60	38,1 ± 1,3	39,6 ± 1,1	< 0,05	3,8

Tabela 10: Resultado da análise de perfil das temperaturas medidas no tecido prostático periuretral (t_3), nos grupos controle (C) e experimental (E), avaliadas nos sete momentos do estudo.

Hipótese		Valor de P	Conclusão
Semelhança dos perfis médios		F=5,52 (p>0,05)	Não existe comportamento semelhante dos grupos ao longo dos momentos
Efeito dos grupos	0	F=0,57 (p>0,05)	C=E
	5	F=4,46 (p<0,05)	C≠E
	10	F=41,24 (p<0,05)	C≠E
	30	F=48,22 (p<0,05)	C≠E
	50	F=25,10 (p<0,05)	C≠E
	55	F=14,83 (p<0,05)	C≠E
	60	F=21,27 (p<0,05)	C≠E
Efeitos dos momentos	C	F=0,08 (p>0,05)	0=5=10=30=50=55=60
	E	F=14,57 (p<0,05)	0≠(5=60) ≠55≠(10=30=50)

Tabela 11: Comparações entre as médias e desvios padrão das temperaturas medidas no tecido prostático periuretral (t_3), nos grupos controle (C) e experimental (E), avaliados nos sete momentos de estudo.

M (minutos)	Grupos		p	C/E (%)
	C	E		
0	38,5 ± 1,4	38,8 ± 1,0		0,8
5	38,8 ± 1,4	40,5 ± 2,15	< 0,05	4,2
10	38,9 ± 1,2	47,3 ± 3,8	< 0,05	17,8
30	38,6 ± 0,9	47,4 ± 3,7	< 0,05	18,6
50	38,7 ± 1,2	46,0 ± 4,3	< 0,05	15,9
55	38,7 ± 1,3	43,2 ± 3,4	< 0,05	10,4
60	38,4 ± 1,2	41,5 ± 1,8	< 0,05	7,5

Tabela 12: Resultado da análise de perfil das temperaturas medidas no tecido prostático da região periférica (t_4), nos grupos controle (C) e experimental (E), avaliadas nos sete momentos do estudo.

Hipótese		Valor de P	Conclusão
Semelhança dos perfis médios		F=2,60 (p>0,05)	Não existe comportamento semelhante dos grupos ao longo dos momentos
Efeito dos grupos	0	F=0,70 (p>0,05)	C=E
	5	F=1,80 (p>0,05)	C=E
	10	F=4,81 (p<0,05)	C≠E
	30	F=16,11 (p<0,05)	C≠E
	50	F=19,48 (p<0,05)	C≠E
	55	F=14,77 (p<0,05)	C≠E
	60	F=13,75 (p<0,05)	C≠E
Efeitos dos momentos	C	F=0,43 (p>0,05)	0=5=10=30=50=55=60
	E	F=4,39 (p<0,05)	(0=5) ≠ (10=30=50=55), (5=60), (0≠60), (10=30=50=55=60)

Tabela 13: Comparações entre as médias e desvios padrão das temperaturas medidas no tecido prostático periuretral (t_4), nos grupos controle (C) e experimental (E), avaliados nos sete momentos de estudo.

M (minutos)	Grupos		P	C/E (%)
	C	E		
0	38,4 ± 2,1	38,8 ± 0,9		1,0
5	38,8 ± 1,7	39,6 ± 1,2		2,0
10	39,0 ± 1,7	40,6 ± 1,9	< 0,05	3,9
30	38,5 ± 1,0	40,6 ± 1,4	< 0,05	5,2
50	38,3 ± 1,3	40,5 ± 1,1	< 0,05	5,4
55	38,4 ± 1,2	40,1 ± 1,1	< 0,05	4,2
60	38,3 ± 1,2	39,9 ± 1,0	< 0,05	4,0

5. DETERMINAÇÃO DO PESO E DO VOLUME DA PRÓSTATA.

Os resultados das determinações do peso e dos volumes prostáticos, em cada animal, e as medidas dos diâmetros da próstata, com paquímetro e ultra-som, que permitiram o cálculo do seu volume (VP, VUS e VUSc), encontram-se, respectivamente, nas tabelas 6A e 7A do apêndice.

Nas tabelas abaixo, encontram-se os resultados das análises estatísticas quando foram comparados os dois grupos, controle e experimental, nos três diferentes momentos de avaliação, segundo os diversos diâmetros prostáticos e os seus volumes calculados a partir daqueles.

Tabela 14: Média, desvio padrão e resultados das comparações dos grupos e momentos de avaliação, segundo o diâmetro crânio-caudal, estimado pelo paquímetro.

Grupo	Momento		
	M1	M2	M3
C	3,63 ± 1,60aA	2,57 ± 0,23aA	2,73 ± 0,75aA
E	2,68 ± 0,46aA	2,81 ± 0,49aA	3,25 ± 0,97aA

Tabela 15: Média, desvio padrão e resultados das comparações dos grupos e momentos de avaliação, segundo o diâmetro dorso-ventral, estimado pelo paquímetro.

Grupo	Momento		
	M1	M2	M3
C	3,30 ± 1,37aA	2,73 ± 0,42aA	2,23 ± 0,15aA
E	2,83 ± 0,95aA	2,90 ± 0,26aA	3,27 ± 0,50bA

Tabela 16: Média, desvio padrão e resultados das comparações dos grupos e momentos de avaliação, segundo o diâmetro latero-lateral, estimado pelo paquímetro.

Grupo	Momento		
	M1	M2	M3
C	4,03 ± 1,11aA	3,37 ± 0,61aA	3,13 ± 0,46aA
E	3,22 ± 0,89aA	3,65 ± 0,28aA	4,25 ± 0,95bA

Tabela 17: Média, desvio padrão e resultados das comparações dos grupos e momentos de avaliação, segundo o volume da próstata, estimado pelas medidas dos diâmetros CC, DV e LL, obtidas pelo paquímetro.

Grupo	Momento		
	M1	M2	M3
C	32,83 ± 32,58aA	13,03 ± 4,47aA	10,70 ± 4,21aA
E	15,07 ± 11,12aA	16,35 ± 5,20aA	26,48 ± 12,65aA

Tabela 18: Média, desvio padrão e resultados das comparações dos grupos e momentos de avaliação, segundo o diâmetro crânio-caudal, estimado pelo ultra-som.

Grupo	Momento		
	M1	M2	M3
C	4,40 ± 1,35aA	3,47 ± 0,67aA	3,10 ± 0,70aA
E	3,40 ± 0,80aA	3,87 ± 0,54aA	4,50 ± 1,11bA

Tabela 19: Média, desvio padrão e resultados das comparações dos grupos e momentos de avaliação, segundo o diâmetro dorso-ventral, estimado pelo US.

Grupo	Momento		
	M1	M2	M3
C	3,70 ± 1,21aA	3,33 ± 0,47aA	2,70 ± 0,70aA
E	2,77 ± 0,88aA	3,27 ± 0,21aA	3,62 ± 1,03aA

Tabela 20: Média, desvio padrão e resultados das comparações dos grupos e momentos de avaliação, segundo o diâmetro latero-lateral, estimado pelo US.

Grupo	Momento		
	M1	M2	M3
C	4,30 ± 1,55aA	3,77 ± 0,55aA	3,27 ± 0,68aA
E	3,70 ± 1,11aA	3,77 ± 0,40aA	4,45 ± 0,89aA

Tabela 21: Média, desvio padrão e resultados das comparações dos grupos e momentos de avaliação, segundo o volume da próstata, estimado pelas medidas dos diâmetros CC, DV e LL, obtidas pelo ultra-som.

Grupo	Momento		
	M1	M2	M3
C	45,27 ± 40,55aA	24,00 ± 10,18aA	15,63 ± 8,75aA
E	22,15 ± 17,15aA	25,60 ± 6,68aA	43,28 ± 24,42aA

Nas tabelas seguintes, as médias dos volumes prostáticos calculados no momento final, pelos diferentes métodos, bem como os pesos das próstatas, foram comparados estatisticamente segundo os grupos de animais e os três momentos de estudo.

Tabela 22: Média, desvio padrão e resultados das comparações dos grupos e momentos de avaliação, segundo o peso prostático.

Grupo	Momento		
	M1	M2	M3
C	43,20 ± 42,75aA	20,70 ± 9,83aA	15,00 ± 7,36aA
E	19,78 ± 14,14aA	21,42 ± 5,92aA	36,18 ± 18,31aA

Tabela 23: Média, desvio padrão e resultados das comparações dos grupos e momentos de avaliação, segundo o volume prostático, estimado pelo peso do volume de líquido deslocado.

Grupo	Momento		
	M1	M2	M3
C	38,43 ± 41,56aA	20,77 ± 12,66aA	17,57 ± 8,32aA
E	17,63 ± 14,98aA	20,60 ± 5,72aA	33,45 ± 16,64aA

Tabela 24: Média, desvio padrão e resultados das comparações dos grupos e momentos de avaliação, segundo o volume prostático, estimado pela bureta.

Grupo	Momento		
	M1	M2	M3
C	43,33 ± 41,63bA	20,83 ± 9,46aA	14,17 ± 6,29aA
E	18,92 ± 14,80aA	22,00 ± 7,87aA	34,92 ± 16,70bA

Tabela 25: Média, desvio padrão e resultados das comparações dos grupos e momentos de avaliação, segundo o volume prostático, estimado pelo ultra-som corrigido.

Grupo	Momento		
	M1	M2	M3
C	41,40 ± 37,21aA	22,87 ± 9,26aA	14,60 ± 8,50aA
E	19,82 ± 14,95aA	23,65 ± 5,85aA	39,37 ± 23,64aA

As densidades prostáticas, calculadas a partir das razões VB/P (d_1) e VUSc (d_2), encontram-se na tabela 8A do apêndice e nas tabelas 26 e 27 a seguir apresentadas, mostrando os resultados estatísticos das comparações entre elas.

Tabela 26: Média, desvio padrão e resultados das comparações dos grupos e momentos de avaliação, segundo a densidade calculada pela relação volume prostático, estimado pela bureta/peso da próstata.

Grupo	Momento		
	M1	M2	M3
C	1,00 ± 0,08aA	1,02 ± 0,11aA	0,95 ± 0,08aA
E	0,93 ± 0,12aA	1,01 ± 0,12aA	0,99 ± 0,07aA

Tabela 27: Média, desvio padrão e resultados das comparações dos grupos e momentos de avaliação, segundo a densidade calculada pela relação volume prostático, estimado pelo ultra-som corrigido/peso da próstata.

Grupo	Momento		
	M1	M2	M3
C	1,02 ± 0,10aA	1,16 ± 0,21aA	0,94 ± 0,10aA
E	0,97 ± 0,15aA	1,13 ± 0,22aA	1,04 ± 0,18aA

Os volumes das próstatas, calculados por diferentes métodos, bem como as densidades prostáticas, calculadas a partir dos volumes determinados pela bureta e pelo ultra-som, com correção, foram estatisticamente comparados pelas correlações de Pearson. Os resultados encontram-se na tabelas seguintes.

Os volumes prostáticos, determinados a partir dos diâmetros medidos pelo exame ultra-sonográfico da próstata, foram calculados em cada momento do experimento, isto é, previamente ao tratamento térmico, 12 horas, 72 horas, uma semana e duas semanas após a termoterapia. As alterações encontradas nos volumes finais foram anotadas como variações percentuais em relação ao volume inicial, determinado previamente à termoterapia (tabela 9A do apêndice).

Tabela 28: Correlação de Pearson para Grupo x Momento no Grupo Experimental, entre as diferentes estimativas para o volume da próstata e para as densidades prostáticas calculadas por VB/P e VUSc/P, no momento M1.

	VP	VB	PVLD	VUS	VUSc	P
VP		0,99	0,99	0,99	1,00	1,00
VB	<0,001		0,98	0,99	0,99	0,99
PVLD	<0,001	<0,001		0,98	0,99	0,99
VUS	<0,0001	<0,0001	<0,001		1,00	0,99
VUSc	<0,0001	<0,001	<0,001	<0,0001		1,00
P	<0,0001	<0,001	<0,001	<0,0001	<0,0001	

Tabela 29: Correlação de Pearson, para Grupo x Momento no Grupo Experimental, entre as diferentes estimativas para o volume da próstata e para as densidades prostáticas calculadas por VB/P e VUSc/P, no momento M2.

	VP	VB	PVLD	VUS	VUSc	P
VP		0,92	0,94	0,92	0,90	0,93
VB	<0,01		0,90	0,76	0,74	0,97
PVLD	<0,01	<0,01		0,89	0,88	0,84
VUS	<0,01	<0,05	<0,01		1,00	0,76
VUSc	<0,01	<0,05	<0,05	<0,0001		0,74
P	<0,01	<0,001	<0,05	<0,05	<0,05	

Tabela 30: Correlação de Pearson, para Grupo x Momento no Grupo Experimental, entre as diferentes estimativas para o volume da próstata e para as densidades prostáticas calculadas por VB/P e VUSc/P, no momento M3.

	VP	VB	PVLD	VUS	VUSc	P
VP		0,92	0,94	0,86	0,83	0,93
VB	<0,01		0,98	0,99	0,98	1,00
PVLD	<0,01	<0,001		0,94	0,92	0,99
VUS	<0,05	<0,001	<0,01		1,00	0,97
VUSc	<0,05	<0,001	<0,01	<0,0001		0,96
P	<0,01	<0,0001	<0,001	<0,001	<0,01	

As tabelas seguintes mostram os resultados das comparações estatísticas das médias dos volumes iniciais (tabela 31), finais (tabela 32) e das variações percentuais entre esses volumes determinados pelo ultra-som, corrigido (tabela 33) segundo os grupos controle e experimental nos três momentos do estudo. Na tabela 34, encontram-se os valores da mediana e da semi-amplitude total, determinadas a partir dos dados de variações percentuais entre os volumes inicial e final da próstata, estimados, nos grupos controle e experimental, nos diversos momentos, pelo ultra-som corrigido e que se encontram na tabela 9A.

Tabela 31: Média e desvio padrão dos volumes iniciais da próstata, estimados pelo ultra-som corrigido, nos grupos controle e experimental, nos diversos momentos.

Grupo	Momento		
	M1	M2	M3
C	45,43 ± 51,71bA	20,33 ± 7,29aA	14,33 ± 4,14aA
E	13,08 ± 15,48aA	15,03 ± 3,43aA	40,53 ± 26,43aA

Tabela 32: Média e desvio padrão dos volumes finais da próstata estimados pelo ultra-som corrigido, nos grupos controle e experimental, nos diversos momentos.

Grupo	Momento		
	M1	M2	M3
C	41,40 ± 37,21aA	22,87 ± 9,26aA	14,60 ± 8,50aA
E	19,82 ± 14,95aA	23,65 ± 5,85aA	39,37 ± 23,64aA

Tabela 33: Média e desvio padrão das variações percentuais entre os volumes iniciais e finais da próstata, estimados pelo ultra-som corrigido, nos grupos controle e experimental, nos diversos momentos.

Grupo	Momento		
	M1	M2	M3
C	15,39 ± 32,08aA	11,04 ± 20,01aA	-0,13 ± 49,88aA
E	93,42 ± 90,75aA	62,15 ± 44,46aA	56,30 ± 144,31aA

Tabela 34: Mediana (\bar{M}) e semi amplitude total (SAT) das variações percentuais entre os volumes iniciais e finais da próstata, estimados pelo ultra-som corrigido, nos grupos controle e experimental, nos diversos momentos.

Grupo		Momento		
		M1	M2	M3
C	$\bar{M} \pm \text{SAT}$	25,73 \pm 30,81aA	8,21 \pm 19,86aA	-25,41 \pm 44,82aA
E	$\bar{M} \pm \text{SAT}$	69,67 \pm 129,41aA	66,08 \pm 58,48aA	7,58 \pm 186,47aA

Pela observação desses dados verifica-se a ampla variabilidade dos volumes prostáticos, tanto no momento inicial quanto no final. Por essa razão, a análise estatística não mostrou qualquer diferença significativa quando os grupos controle e experimental foram comparados em cada momento ou, quando dentro de um grupo, os momentos foram cotejados.

6. OBSERVAÇÕES MACROSCÓPICAS DAS PRÓSTATAS NOS GRUPOS CONTROLE E EXPERIMENTAL.

A próstata e a bexiga foram retiradas, em conjunto, com os animais anestesiados, como anteriormente já foi descrito. A bexiga foi aberta com uma incisão longitudinal para se observar eventuais alterações da sua mucosa e, em seguida, dela foi separada a próstata. Após a pesagem, foi feita uma incisão na próstata, no sentido crânio-caudal, na sua face ventral, até se atingir a uretra. Afastando-se os lobos laterais pôde-se observar a uretra em toda a sua extensão prostática.

Nos cães do grupo controle foram observadas, em geral, próstatas com características normais. Apenas nos animais do subgrupo C1,

sacrificados 24 horas após o procedimento cirúrgico, foram notadas algumas exulcerações na mucosa, com áreas de sufusão hemorrágica, oriundas, provavelmente, da introdução da sonda tipo foley de termoterapia ou da insulflação do balão da mesma, com conseqüente traumatismo, causado pela dilatação da uretra prostática (as figuras 7 e 8 mostram as alterações acima descritas).

Em alguns animais do grupo experimental, subgrupo E1, foi observado edema da gordura periprostática, no momento do sacrifício (12 horas) e remoção da próstata.

Nesses cães, quando da observação macroscópica dos efeitos do tratamento térmico na região periuretral prostática, verificou-se extensa área de necrose de toda a uretra. A área de necrose hemorrágica periuretral destacou-se bem do tecido normal, como mostra a figura 9b.

Nos animais do subgrupo E2, as mesmas observações repetiram-se. A área de necrose ao corte histológico, mostrou-se bastante destacada do tecido normal, com uma evidente dilatação uretral, com um conteúdo que estava desprendendo-se do tecido não necrótico (fig. 10b).

Macroscopicamente, a região necrótica da próstata ficava bem evidente como uma área circular em torno da uretra (fig. 10a).

Nas próstatas dos animais do subgrupo E3 (2 semanas), notou-se, em geral, na região periuretral, um tecido de cor esbranquiçada, de aspecto fibroso (fig. 11a). Na lâmina correspondente, ficou evidente esta fibrose periuretral e à microscopia com maior aumento, observou-se reepitelização.

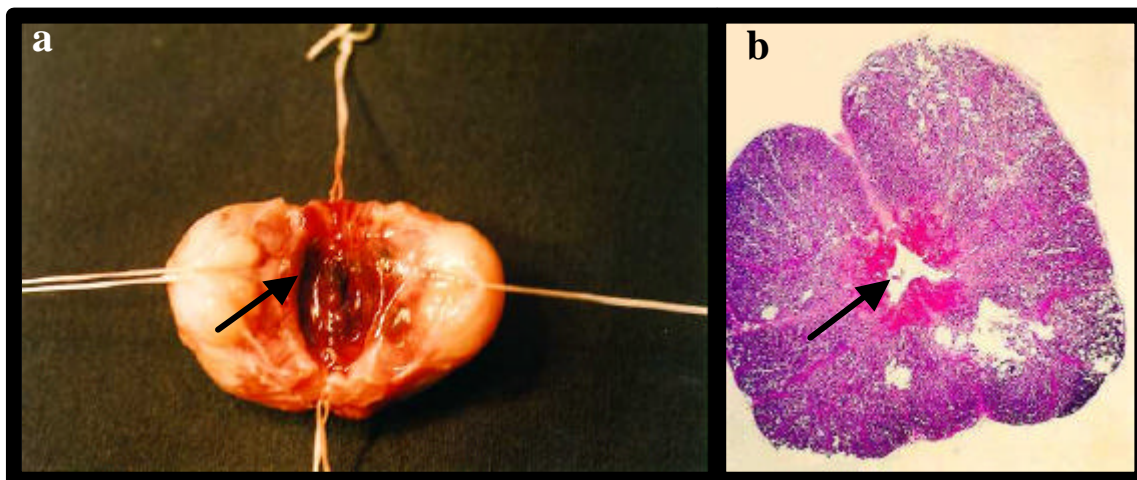


Figura 7: Grupo C1 (a) corte sagital mostrando uretra prostática com exulcerações da mucosa e sufusão hemorrágica uretral; (b) lâmina com corte transversal na altura do verumontanum, evidenciando hemorragia submucosa periuretral (provável efeito de compressão do balão prostático).

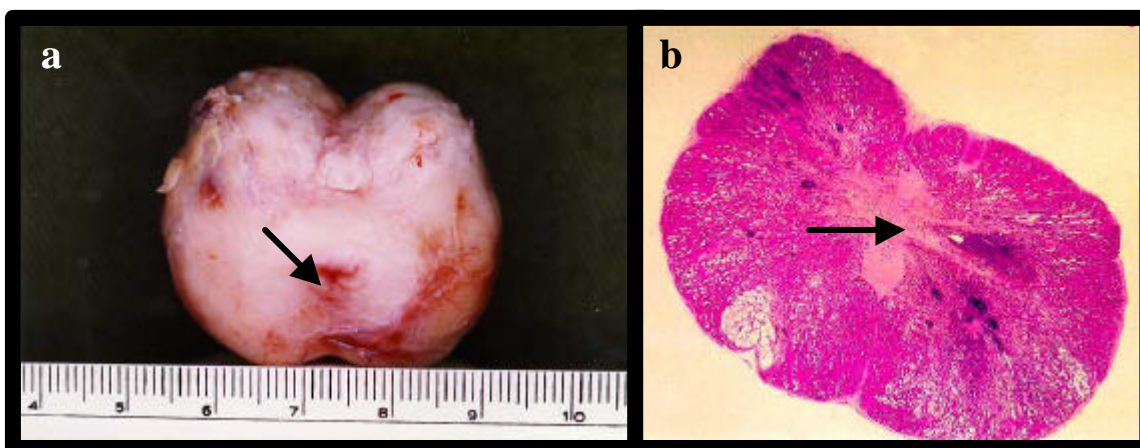


Figura 8: Grupo C3 (a) próstata normal, evidenciando, no detalhe, uretra prostática com luz colabada; (b) lâmina com corte transversal da próstata, na altura do verumontanum, demonstrando a ausência de luz.

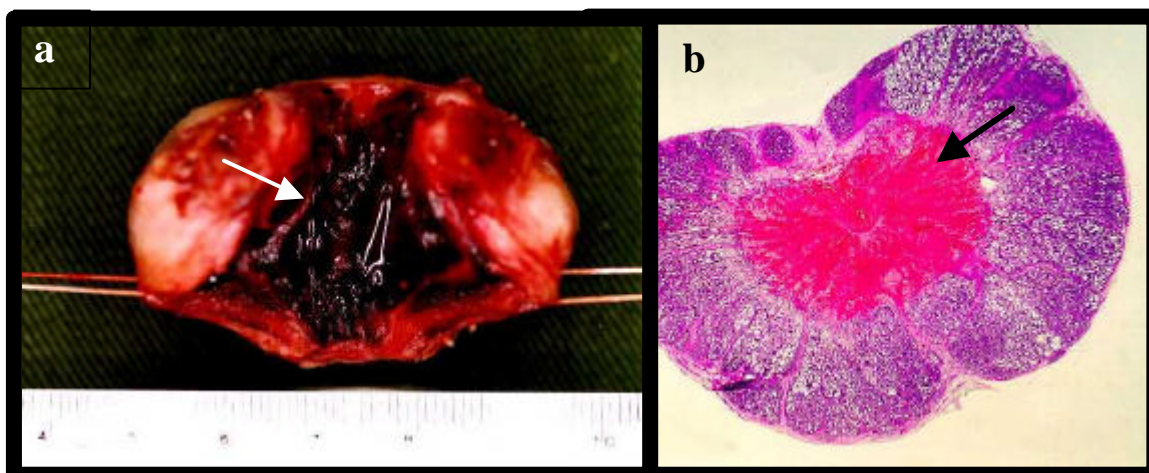


Figura 9: Grupo E1 (a) corte sagital da próstata, evidenciando zona central de tecido prostático, com extensa área de necrose de coagulação; (b) lâmina com corte transversal da próstata, na altura do verumontanum, limitando, de forma clara, área periuretral de necrose de coagulação.

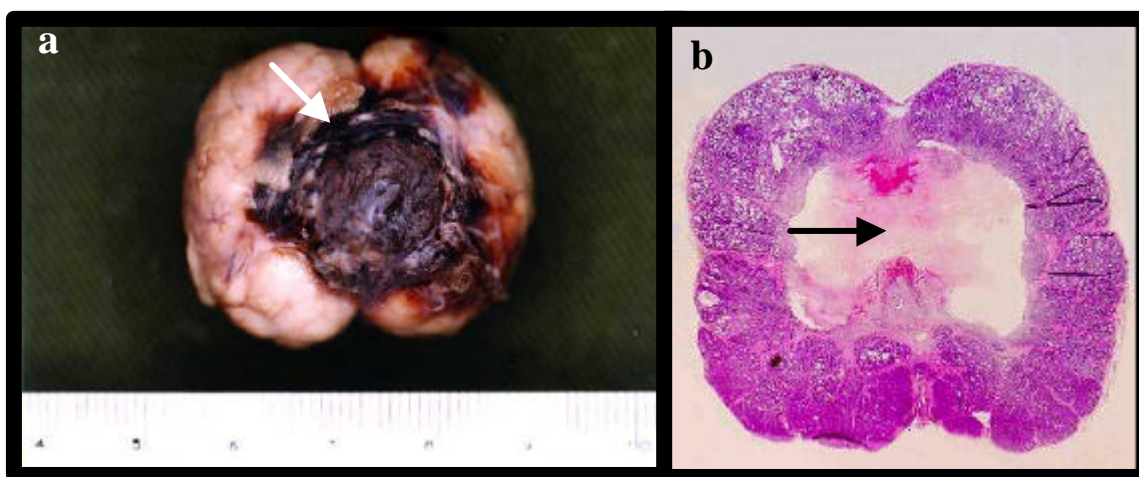


Figura 10: Grupo E2 (a) corte transversal de próstata, com área necrótica periuretral bem delimitada e destacada do tecido prostático normal; (b) lâmina com corte transversal de próstata, na altura do verumontanum, evidenciando o descolamento do tecido necrótico para o interior da luz uretral que, notadamente, mostra-se mais ampla, fato que não foi observado nas próstatas dos cães do grupo controle.

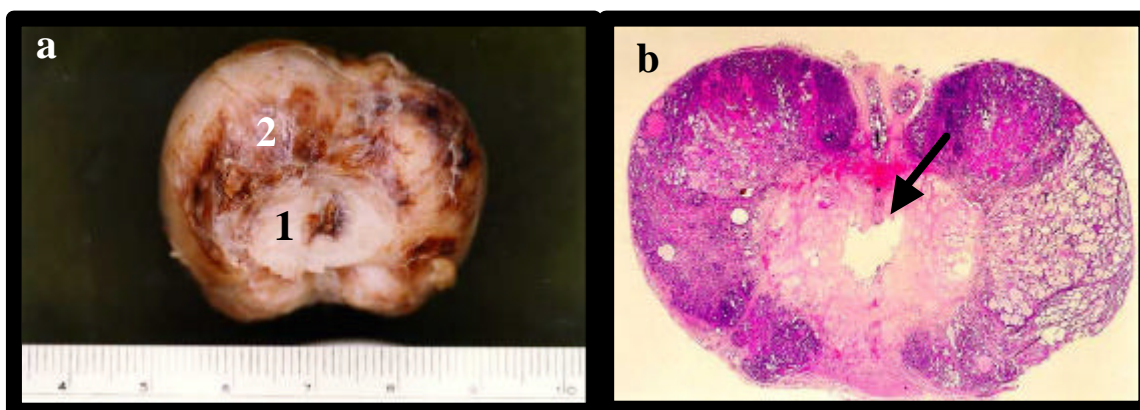


Figura 11: Grupo E3 (a) próstata com área de fibrose periuretral (1) e hematomas crônicos (2), em fase final de reabsorção, com aspecto ocre, na periferia da glândula; (b) lâmina com corte transversal da próstata, na altura do verumontanum, evidenciando processo de reepitelização uretral, luz uretral central, fibrose subepitelial periuretral.

7. RESULTADOS DAS ÁREAS DA PRÓSTATA E DA LUZ URETRAL, OBTIDAS DOS CORTES PROSTÁTICOS TRANSVERSAIS, NA ALTURA DO VEROMONTANUM.

Os resultados das determinações de área prostática, na altura do corte realizado perpendicularmente ao maior eixo da próstata (diâmetro crânio-caudal), segundo o diâmetro dorso-ventral, encontram-se na tabela 10A do apêndice e os resultados, com média e desvio padrão, do grupo experimental, na tabela 35. Nesta, ainda encontram-se as razões entre a área de necrose provocada pela termoterapia, no grupo experimental, e a área total da próstata, na altura do corte acima mencionado, bem como os raios respectivos, da área total e da área de necrose, e a razão entre um e outro em porcentagem.

As áreas e raios, obtidos das próstatas, variaram de 318mm² e 10,1mm (cão 29) até 1.819mm² e 24,1mm (cão 3), respectivamente. As medidas das áreas e raios da zona uretral só foram possíveis nos animais do grupo experimental e mesmo assim, em dois cães (27 e 20) não foi observada luz uretral passível de ser medida. As áreas de luz uretral, medidas nesses grupos, variaram de 0 a 291mm² e os raios de 0 a 9,6mm (tabela 10A do apêndice).

Na tabela abaixo (tabela 37), encontram-se os valores médios dessas determinações e a análise das comparações realizadas entre os raios da próstata, dentro de um mesmo grupo e entre os grupos nos três diferentes momentos do estudo. Os raios de necrose nos subgrupos experimentais também foram comparados entre si (tabela 37).

Tabela 35: Média e desvio padrão ($\bar{x} \pm s$), erro padrão da média ($S\bar{x}$) e coeficiente de variação, em porcentagem (CV%), das áreas da próstata (AP), segundo o eixo dorso-ventral, área de necrose (AN) periuretral, relação percentual AN/AP, raio da próstata (RP), raio da área de necrose (RN) e relação percentual RN/RP, nas próstatas dos cães do grupo experimental .

Parâmetro	$\bar{x} \pm s$	$S\bar{x}$	CV%	N
AP	815,9 ± 360,6	85,0	44,2	18
AN	121,2 ± 82,4	20,6	68,0	16
AN/AP(%)	16,8 ± 8,9	1,6	52,8	16
RP	15,7 ± 3,6	0,9	23,1	18
RN	5,8 ± 2,2	0,5	37,7	16
RN/RP	38,9 ± 16,0	4	41,1	16

Tabela 36: Média, desvio-padrão do raio da próstata e resultado do teste estatístico da comparação dos grupos e momentos.

Grupo	Momento			
	M1	M2	M3	
C	17,23 ± 6,01aA	15,20 ± 3,64aA	13,63 ± 2,16aA	M1=M2=M3
E	14,63 ± 4,43aA	15,07 ± 1,86aA	17,50 ± 3,98aA	M1=M2=M3
Conclusão	C=E	C=E	C=E	

Tabela 37: Média, desvio-padrão do raio da necrose e resultado do teste da comparação dos momentos.

Momento 1	Momento 2	Momento 3	
5,30 ± 2,62A	6,90 ± 1,89A	5,42 ± 1,96A	M1=M2=M3

8. RESULTADOS DO EXAME HISTOLÓGICO DAS PRÓSTATAS APÓS O SACRIFÍCIO DOS ANIMAIS.

Os resultados das avaliações das laminais histológicas foram descritos por grupos, em virtude da semelhança dos achados dentro dos grupos e nos diferentes momentos de sacrifício.

As lâminas foram examinadas em microscópio ótico comum, com aumento de 100, 200 e 400x.

Os principais achados foram os seguintes:

a) Grupo C1 (cães 1, 2, 3): Foram observados focos de hemorragia sub-epitelial periuretral e descamação epitelial com áreas de epitélio achatado (fig. 12a);

b) Grupo C2 (cães 4, 5, 6): Observou-se tecido de granulação sub-epitelial e regeneração do epitélio, com muitas figuras de mitose (fig. 12b);

c) Grupo C3 (cães 7, 8, 9): Ao exame, a próstata mostrou-se com aspecto normal com epitélio totalmente regenerado;

d) Grupo E1 (cães 10, 11, 12, 13, 14 e 29): Nos cortes histológicos, observou-se necrose hemorrágica peri-uretral e, no tecido mais distal à luz uretral, notou-se congestão vascular com área de lesão tecidual peri-uretral, bem delimitada em relação ao restante do tecido prostático (fig. 12c);

e) Grupo E2 (cães 16, 17, 22, 19, 20 e 21): Foi observada área peri-uretral com extensa hemorragia, não se observando mais a arquitetura glandular característica, e muita fibrina com infiltrado neutrofílico nos tecidos circunvizinhos à área de necrose hemorrágica; notou-se, também, zona de transição bem evidente entre o tecido lesado e o normal (fig. 12d). No cão nº 20 desse grupo, não foram encontradas essas alterações e a avaliação histológica foi semelhante a do grupo C2;

f) Grupo E3 (cães 18, 23, 24, 26, e 28): No exame dos cortes, ficou evidenciado um aumento da luz uretral, áreas de reorganização epitelial com grande quantidade de figuras de mitose; em algumas áreas, ainda hemorrágicas, encontrou-se grande quantidade de fibrina com infiltrado mononuclear subepitelial (fig. 12e, 12f). No cão nº 27 desse grupo, não foram notadas essas alterações.

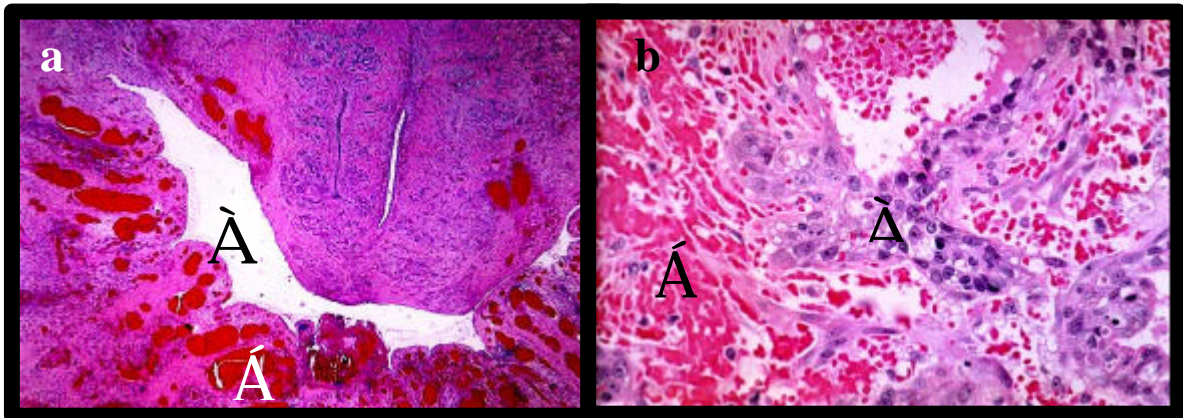


Figura 12: (a) aumento de 100 x (Grupo C1): (1) descamação urotelial; (2) hemorragia periuretral; (b) aumento de 200 x (Grupo C2): (1) figuras de mitose e regeneração epitelial; (2) hemorragia subepitelial.

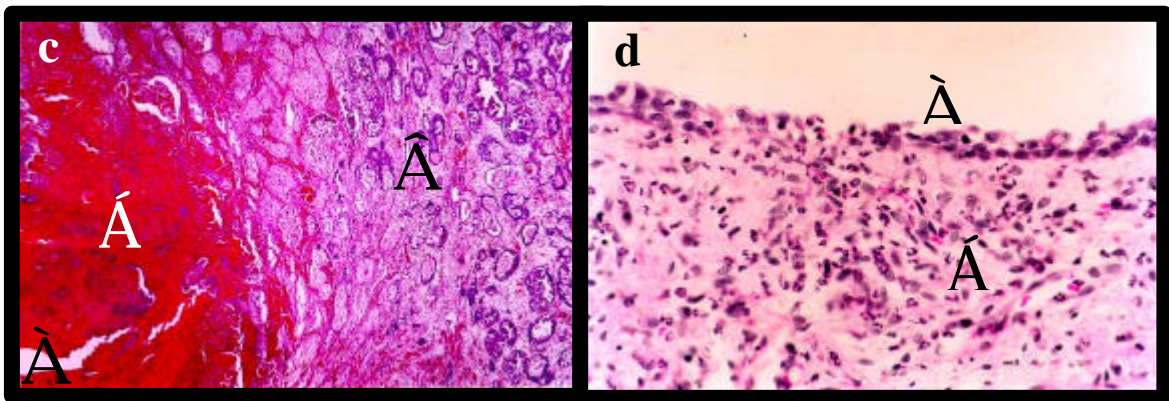


Figura 12: (c) aumento de 100 x (Grupo E1): (1) descamação urotelial; (2) hemorragia peiuretral; (3) necrose hemorrágica periuretral; (d) aumento de 200 x (Grupo E2): (1) exsudato neutrofílico; (2) descamação urotelial.

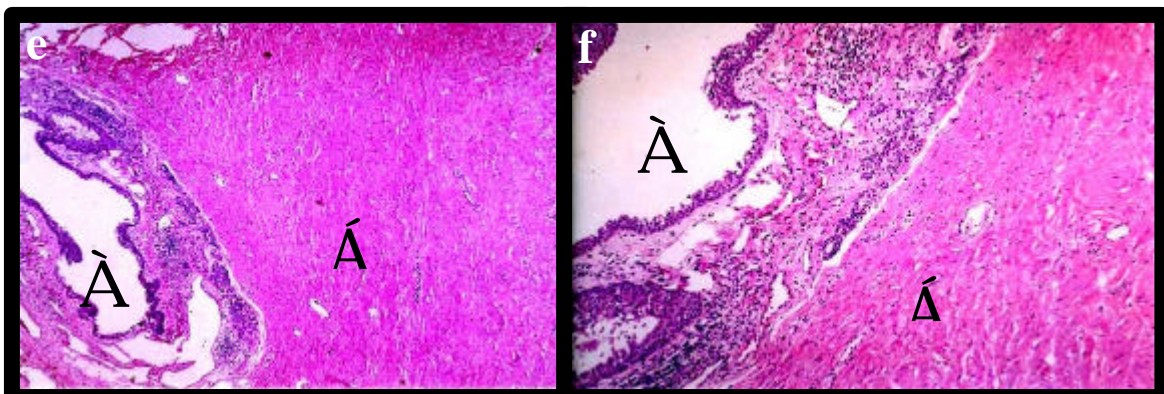


Figura 12: (e) aumento de 40 x (Grupo E3): (1) regeneração epitelial; (2) fibrose periuretral; (f) aumento de 200 x (Grupo E3): (1) reepitelização da uretra com a presença de figuras de mitose; (2) fibrose periuretral.

DISCUSSÃO

1. MODELO EXPERIMENTAL.

1.1.ESCOLHA DO ANIMAL DE EXPERIMENTAÇÃO.

Há mais de quarenta anos, a glândula prostática de cães tem sido utilizada como modelo experimental para a glândula humana, pois, de todas as espécies animais estudadas, é uma das que reconhecidamente pode desenvolver hiperplasia^(12,16). Esta ocorre, quase que exclusivamente, em homens e cães, incidindo, nesses últimos, em 50% dos adultos. Nesses animais, observam-se alterações histológicas, podendo haver ou não aumento da glândula⁽¹⁴³⁾. Quando aumentada, pode levar à obstrução da via urinária que, nos cães, é acompanhada de obstipação intestinal⁽¹²²⁾, levando à necessidade de tratamento cirúrgico^(44,108).

No cão, a incidência de hiperplasia prostática benigna (HPB), assim como no homem, aumenta com a idade^(38,64,84,103,105), sendo comum encontrá-la em cães com cinco anos, ou mais, de idade⁽¹²²⁾.

Em cães da raça beagle, encontra-se hiperplasia prostática em 40% deles com a idade dois anos e meio; em 80% daqueles com seis anos e em 90% dos animais com nove anos ou mais de idade^(38,64,84).

A próstata de cães com hiperplasia pode ser classificada, histologicamente, em dois grupos: hiperplasia glandular, ou parenquimatosa, e metaplasia escamosa com ou sem hipertrofia fibromuscular. A forma glandular é mais freqüente que a fibromuscular^(12,27,97). Nesse aspecto, há uma diferença com relação ao crescimento hiperplásico da próstata humana que, mais freqüentemente, é do tipo histológico fibromioadenomatoso⁽⁹⁶⁾.

A hiperplasia glandular seria verificada devido mais a uma estimulação androgênica e a forma fibromuscular em função da ação de estrógenos, sendo ambos hormônios testiculares, elaborados pelas células de Sertoli - estrógenos - e pelas células de Leydig - andrógenos^(27,61).

A próstata canina é originária dos botões germinativos do epitélio endodermal, possuindo dois lobos, divididos em vários lóbulos, e atinge o desenvolvimento completo na idade de seis anos^(38,105). No animal recém nascido, com menos de dois meses de idade, a próstata ocupa uma posição mais abdominal, torna-se pélvica entre dois meses e oito meses de idade e volta à posição abdominal em animais de oito meses a dez anos de idade ou ainda mais idosos⁽⁵¹⁾.

Como nos homens, a próstata dos cães é bem irrigada. A artéria urogenital, que é um dos ramos da artéria ilíaca interna, e que mais especificamente origina-se da artéria pudenda interna, tem dois ramos: a artéria prostática vesical e a prostática uretral que, por sua vez, origina as artérias prostáticas e a artéria uretral⁽⁵⁹⁾. Essas artérias, com seus ramos parenquimatosos e capsular, podem, inclusive, ser identificadas por exame ultra-sonográfico com doppler⁽⁹⁹⁾.

Inúmeros estudos têm sido realizados com as próstatas caninas, procurando semelhanças e disparidades com as humanas.

Assim, sob o aspecto da inervação simpática e parassimpática vesical e inervação somática da uretra, sabe-se que a próstata de cães é semelhante à humana⁽⁶⁾, o que permitiu pesquisas urodinâmicas, seja sobre a instabilidade do detrusor⁽¹¹²⁾, seja nos processos obstrutivos causados pela hiperplasia prostática⁽¹¹⁾.

Outros estudos comparativos mostram que as próstatas dos cães contém receptores α_1 ^(71,126) e, além destes, foram identificados receptores colinérgicos, serotoninérgicos, histaminérgicos e endotelínicos⁽¹⁰¹⁾. Entretanto, não foram encontradas evidências de células neuroendócrinas⁽³⁾.

que têm, provavelmente, um papel regulador local, tanto no crescimento da glândula quanto na sua diferenciação, podendo estar envolvidas no processo de desenvolvimento da hiperplasia prostática. Também não foi encontrado, na próstata, o antígeno prostático específico⁽¹²²⁾, mas foram identificados antígenos tecido-específicos, que são enzimas proteolíticas⁽²⁾, e dois tipos de isoenzimas 5a-reductase⁽¹²³⁾, além de fosfatase ácida⁽²¹⁾.

Por outro lado, estudo ultraestrutural da próstata canina e de seus anexos demonstrou que ela é muito semelhante à humana, embora existam algumas dissimilitudes celulares que levam à prováveis diferenças funcionais⁽⁵⁾. Entretanto, dessas mesmas estruturas pode originar-se a neoplasia intraprostática (PIN), sendo o cão a única espécie, além do homem, em que ocorre câncer prostático espontaneamente⁽¹³⁹⁾. PIN de alto grau é freqüentemente encontrado em cães idosos.

Por todas as razões acima expostas, é que utilizamos, para o experimento, esse animal, embora, sob o aspecto anatômico, os símios também apresentem próstata semelhante à humana, inclusive no que diz respeito ao conceito zonal de McNeal⁽¹⁴⁾, enquanto as próstatas caninas não têm divisão zonal como a glândula humana^(20,57).

Os cães selecionados não eram de raça definida e, apesar de terem sido escolhidos os de maior tamanho, apresentaram um peso inicial com coeficiente de variação de 27,2%, que diminuiu para 17,6% após um mês. Isso se explica pelo fato de que os animais receberam, nesse período, uma alimentação mais adequada, o que beneficiou os mal nutridos.

Embora a idade dos animais fosse desconhecida, procurou-se escolher os mais idosos pelo estado da dentição, como o fizeram outros autores^(20,122). Dentes mais gastos ou a falta de alguns deles foram os parâmetros utilizados para a escolha.

Os cães mais idosos foram escolhidos na expectativa de que próstatas maiores fossem encontradas, pois diversas observações feitas em

cães com raça definida mostraram a influência da idade no crescimento prostático^(38,84,103,105). No entanto, os volumes ou os pesos das próstatas também apresentaram uma grande variação, que analisaremos mais adiante.

1.2. ESTABELECIMENTO DOS GRUPOS E SUBGRUPOS EXPERIMENTAIS - MOMENTOS DO ESTUDO.

Nove animais constituíram o grupo controle. Nesses a sonda tipo Foley foi introduzida na uretra prostática e o balão insuflado. No entanto, a água circulou à temperatura corpórea normal do animal (38°C). Nesse grupo, o que se procurou estabelecer foi o efeito dilatador do balão sobre a próstata, comparando-o com o grupo experimental.

Dezoito cães fizeram parte do grupo experimental e, nestes, aplicou-se calor à próstata.

Os momentos em que os animais foram sacrificados para a realização dos estudos sobre a próstata foram estabelecidos a partir de um experimento anterior⁽²⁴⁾, no qual os efeitos do calor sobre a glândula foram estudados seqüencialmente 1, 6, 12, 24, 48 e 72 horas e, mais tardiamente, uma e duas semanas após a aplicação do calor. Sob o ponto de vista histológico, observou-se alterações semelhantes nas próstatas examinadas 1 e 6 horas, 12 e 24 horas, 48 e 72 horas, uma e duas semanas após a termoterapia. Neste estudo utilizou-se dois cães em cada momento. Por essa razão, no experimento presente, escolheu-se, como momentos mais significativos para o estudo, os de 12, 72 horas e o de duas semanas.

1.3. APLICAÇÃO DO MÉTODO - TÉCNICAS CIRÚRGICAS.

A escolha do pentobarbital sódico como anestésico, aplicado por via endovenosa, baseou-se na ampla experiência prévia com a sua

utilização em cães no nosso Laboratório de Urologia Experimental. Seu emprego proporciona uma anestesia duradoura, com poucos efeitos colaterais, baixa mortalidade e custo baixo, não necessitando de equipamentos especiais para a manutenção da anestesia. Os cães foram entubados com uma sonda orotraqueal, após a administração do anestésico, para assegurar uma respiração normal e, eventualmente, necessitou-se de um "ambu" para se dar assistência ventilatória em caso de depressão respiratória.

Para a colocação da sonda tipo Foley, com balão termotransmissor, na uretra prostática, introduziu-se a mesma por via anterógrada transvesical. Isso deveu-se ao fato de que essa sonda, de calibre 18 Fr, não pode ser introduzida retrogradamente pela uretra peniana do cão, que é muito estreita não só neste segmento mas também na uretra bulbar, só permitindo a passagem de sondas que não ultrapassem 10 Fr de diâmetro.

Em experimento anterior⁽²⁴⁾, tentamos a introdução, com a aplicação do balão termotransmissor na uretra prostática, através de uma uretrotomia perineal. Mesmo assim, não foi possível a introdução da sonda, pois o diâmetro da uretra bulbar é muito pequeno. Além disso, existem dois problemas que dificultam ou impedem a introdução de sondas mais calibrosas pela uretra canina: a sua flexura isquial e o osso peniano⁽⁴⁶⁾.

Para o exato posicionamento da sonda e a sua manutenção no local, foi necessária a introdução de uma sonda plástica, tipo Levine 8 Fr, por via retrógrada. Amarrou-se a extremidade dessa sonda à extremidade da sonda tipo Foley, de tal modo que, mantendo-se tracionada a sonda de Levine, garantiu-se o exato posicionamento do balão termotransmissor na uretra prostática. Mesmo assim, em dois casos (cães n^os 20 e 27), não foi observado efeito térmico sobre a próstata, como ficou evidenciado tanto pela sua inspeção macroscópica como pelo exame histológico.

2. TEMPERATURAS INTRA E EXTRA PROSTÁTICAS REGISTRADAS PELOS TERMOSENSORES E TEMPERATURAS REGISTRADAS PELO EQUIPAMENTO THERMOFLEX™.

Como demonstrado nos resultados, o termossensor, situado mais profundamente no tecido prostático, isto é, na região periuretral, registrou temperaturas superiores a 45°C por um período de, aproximadamente, 43 minutos. Considera-se que temperaturas iguais ou superiores a 45°C sejam necessárias para causar necrose de coagulação no tecido prostático^(50,53,75,76,85).

Quando essas medidas foram obtidas dos gráficos registrados pelo equipamento Thermoflex™, observou-se que temperaturas iguais ou superiores a 45°C foram mantidas por, aproximadamente, 55,9 minutos, portanto, cerca de 13 minutos mais do que as registradas pelos termossensores. Pelos gráficos expostos no apêndice, observa-se que, na termoterapia de alguns cães, a temperatura elevou-se rapidamente, manteve-se constante por algum tempo e, em seguida, começou a diminuir até que o tratamento fosse interrompido (cães n°s 10, 11, 14, 16, 17, 22 e 26). Em outros animais, os gráficos registrados pelo aparelho Thermoflex™ mostrou oscilações. Não houve um "plateau" de manutenção de temperatura, mas, atingindo um certo nível, ocorreu um declínio lento da temperatura, "em degraus", até o fim do tratamento (cães n°s 12, 13, 20, 21, 27 e 28).

A aferição da temperatura com termossensores é mais precisa. O registro da temperatura realizada pelo equipamento é apenas a consequência do modo como a água é aquecida, daí porque nesse caso

foram obtidos gráficos semelhantes, mesmo considerando aqueles em que houve uma diminuição "em degraus" da temperatura.

As medidas das temperaturas intra e extraprostáticas, realizadas pelos termossensores, apesar da dificuldade em posicioná-los, foram precisas, porque os coeficientes de variabilidade, quando consideradas as médias e o desvio padrão das medidas obtidas por cada um, sempre foi inferior a 10%, como se pode observar pelos dados constantes da tabela 4. Aliás, de cinquenta e seis cálculos de médias e desvios padrão, em apenas seis o coeficiente de variação foi superior a 5%, ou seja, em 11% dos cálculos.

No posicionamento dos termossensores, o que apresenta maior dificuldade é aquele que deve ser colocado próximo à uretra para registrar temperaturas no tecido prostático, próximo ao balão termotransmissor. Por essa razão, em alguns casos, como nos cães 10, 11, 26 e 27 (tabela 3A do apêndice), as temperaturas registradas nesse local foram inferiores às das dos outros animais do grupo experimental. A possibilidade de deslocamento de um termossensor durante o experimento também pode ser uma outra fonte de variação da aferição da temperatura.

Em algumas ocasiões, ao se tentar posicionar o termossensor muito próximo ao balão termotransmissor, este foi furado, havendo necessidade de substituição da sonda.

As temperaturas médias aferidas pelos termossensores entre a próstata e o reto (t_1), gordura pré-prostática (t_2) e tecido prostático próximo à capsula (t_4), em todos os momentos, durante o experimento, mantiveram-se abaixo de 41°C no grupo experimental (tabela 4 e gráfico 1). Isso mostra que, nesses locais, a possibilidade de lesão tecidual pelo calor é pouco provável^(76,136). Estudos sobre hipertermia da próstata mostram que temperaturas inferiores a 45°C não provocam dano tecidual^(7,28,119), embora,

pelo aquecimento, possa ocorrer alteração do nível de antígeno prostático específico⁽⁸¹⁾.

3. EXAME ULTRA-SONOGRÁFICO DA PRÓSTATA.

O exame ultra-sonográfico da próstata ainda é um método de estudo de particularidades do tecido prostático, com baixa sensibilidade e baixa especificidade, principalmente nos casos em que se investiga a possibilidade de existência de tecido canceroso incipiente⁽¹⁾. Entretanto, seu valor é inquestionável quando é utilizado para biópsias dirigidas e para o cálculo do volume prostático, embora neste último caso sejam necessários mais aperfeiçoamentos.

A sua eficiência, como método diagnóstico, depende muito da experiência do examinador e da qualidade das imagens geradas por aparelhos tecnologicamente cada vez mais sofisticados. Assim, pelo exame ultra-sonográfico da próstata humana, é possível identificar-se algumas particularidades histológicas da hiperplasia prostática benigna, como a preponderância de glândulas hiperplásicas e glândulas atróficas ou pequenas⁽⁵⁷⁾. Além disso, é possível identificar-se as zonas de McNeal com suas características ecográficas⁽⁷⁰⁾. Villers e cols.⁽¹³²⁾, em excelente trabalho, compararam exames ultra-sonográficos com estudos histológicos de espécimes de prostatectomia radical, expondo a existência de diferentes formas de crescimento hiperplásico da próstata⁽¹³¹⁾. Esses autores mostraram, também, em próstatas normais, as características ecográficas das zonas de McNeal⁽¹³²⁾.

Em cães, a ultra-sonografia tem sido crescentemente utilizada para o diagnóstico do crescimento hiperplásico da próstata. Foi utilizada, inicialmente, para a determinação do volume prostático^(16,18) e,

posteriormente, para a identificação de casos de prostatite⁽⁹⁹⁾, cistos⁽¹⁰⁶⁾, abscessos⁽¹⁴⁵⁾, neoplasia⁽³⁹⁾ e, com o auxílio do efeito "doppler", para estudar a irrigação da glândula.

Nos homens, o exame ultra-sonográfico da próstata é comumente realizado por via transretal, enquanto que, em cães, é realizado por via transabdominal, com o cão não anestesiado, embora por essa via seja difícil estimar-se o diâmetro latero-lateral, devido à posição do pênis. Entretanto, é possível examinar-se os cães por via transretal, embora o requisito para isso seja a anestesia do animal^(16,65,91,97,145). Adicionalmente, a próstata, nesses animais, é afastada cerca de 1 cm da bexiga, ao contrário do que ocorre nos humanos, e tem uma cápsula fina, sem qualquer fibra muscular⁽⁴⁶⁾. Nos homens, a próstata é trilobada e aderida firmemente à bexiga, possuindo uma fascia espessada, com tecido conectivo e fibras musculares que a conectam firmemente à bexiga.

3.1.ECOTEXTURA DO TECIDO PROSTÁTICO.

Cooney e cols.⁽²⁰⁾ mostraram, com um estudo que utilizou a técnica de realizar, "in vitro", o exame ultra-sonográfico da próstata, correlacionando-o com o exame histológico, que a glândula canina não possui uma divisão zonal como a humana.

A ecotextura, em geral, é, uniformemente, heterogênea e o tecido é, moderadamente, ecogênico^(97,122), embora, segundo Newell e cols.⁽⁹⁹⁾, a próstata canina normal, numa secção transversal, apresenta áreas hipocóicas próximas à região dorsal e ventral. Essas áreas corresponderiam a tecido glandular enquanto que as hiperecóicas, situadas mais centralmente ao redor da uretra, seriam devidas a colágeno e tecido epitelial.

No nosso estudo, em 51,8% dos casos, foi encontrada heterogeneidade do tecido prostático, com hipercogenicidade mais freqüente (40,7% dos casos) do que hipoecogenicidade (11,1%). Em 18,5% dos cães, encontrou-se um aumento difuso da ecogenicidade e, em quatro animais, não foi possível estudar-se a ecotextura do parênquima.

O padrão ultra-sonográfico das próstatas não se alterou no decorrer das sucessivas avaliações, realizadas nos diversos momentos, mesmo nos animais submetidos a tratamento térmico.

Nos homens, a ecotextura varia com a idade. Nos jovens, o tecido prostático é mais homogêneo e levemente hipoecogênico, devido à preponderância de tecido glandular⁽⁵⁷⁾. Nos mais idosos, o tecido prostático é mais heterogêneo e hiperecogênico, certamente devido à presença de nódulos adenomatosos, em que predominam músculo liso e tecido fibroso⁽⁵⁷⁾.

Tanto em cães como em homens, ambos idosos, são mais freqüentemente encontrados cistos, calcificações e nódulos, que acabam conferindo à glândula um aspecto heterogêneo.

3.2.DETERMINAÇÃO DO VOLUME DA PRÓSTATA.

Existem, basicamente, três métodos para o cálculo do volume prostático, quando se utiliza a ultra-sonografia^(9,37).

O método planimétrico, que necessita de equipamento específico e sofisticado para a sua realização, utiliza o cálculo de áreas (A_n) de secções prostáticas, feitas a cada cinco milímetros⁽⁹⁾. Essas secções são realizadas transversalmente ao eixo cranio-caudal da próstata e o volume (V) da próstata é calculado pela somatória das áreas ($V=0,5 \sum A_n$). É considerado o método que melhor estima o volume da próstata e, para maior precisão,

as secções podem ser realizadas a cada dois milímetros ($V=0,2 \text{ S An}$)⁽¹²⁵⁾. Em ambos os casos as áreas são estimadas em cm^2 .

Um dos problemas desse método é o tempo demandado para a realização do exame.

Derivado do método planimétrico, existe o método semiplanimétrico⁽⁹⁾, em que somente são estimados a área transversal maior (ATM) e o comprimento do diâmetro crânio-caudal (CC). O cálculo do volume, nesse caso, é dado pela fórmula $V=8 \times \text{ATM}^2 / 3 \times \text{CC}$.

Os dois outros métodos baseiam-se no fato de que a forma da próstata pode ser comparada à de um elipsóide de revolução, também denominado esferóide. Para o cálculo do volume do esferóide, são necessárias as determinações do comprimento de seus eixos (a, b, c). Se no elipsóide de revolução $a=b$, sendo $a \neq c$ e $b \neq c$, ele é considerado oblato e prolato quando $a=b > c$ e $a=b < c$.

Em ambos os casos, o volume é calculado a partir do volume da esfera ($V=4/3 \times \pi \times R^3$). Como foi mostrado, no capítulo deste trabalho referente à metodologia, dessa fórmula deriva outra, baseada na estimativa do diâmetro da esfera ($V= \pi/6 \times D^3$ ou $V=0,52 \times D^3$).

Então, dos dois métodos fundamentados na estimativa dos diâmetros, um considera a próstata como um esferóide prolato, em que o diâmetro dorso-ventral (DV) é considerado igual ao diâmetro crânio-caudal (CC), sendo ambos diferentes do latero-lateral (LL), e o volume da esfera seria calculado por: $V=0,52 \times \text{DV}^2 \times \text{LL}$ ⁽⁹⁾. O outro considera a forma da próstata, não como um esferóide (elipsóide de revolução), mas como um elipsóide com três diâmetros diferentes quando, nesse caso, o volume seria estimado por: $V=0,52 \times \text{CC} \times \text{DV} \times \text{LL}$.

Terris e Stamey⁽¹²⁵⁾ calcularam o volume prostático em 150 homens, com idade variando de 31 a 79 anos, com catorze diferentes fórmulas, a partir da estimativa dos três diâmetros da próstata. Concluíram

que, para próstatas maiores que 80 gramas, a melhor fórmula é a que considera apenas o diâmetro latero-lateral para o cálculo do volume ($V=0,52 \times LL^3$). Nesse caso, a forma da próstata seria comparada a uma esfera. Para próstatas menores que 80 gramas, a melhor estimativa do volume seria a que considera a forma da próstata semelhante a de um esferóide prolato, portanto, a melhor fórmula seria $V=0,52 \times LL^2 \times DV$. Nesse trabalho, para chegarem a essa conclusão, Terris e Stamey compararam os catorze diferentes cálculos do volume prostático com a estimativa realizada pelo método planimétrico ($V=0,2 \times S \times An$).

Como se poderá notar, existe uma diferença entre esse trabalho e o realizado por Bangma e cols.⁽⁹⁾. Estes últimos autores consideram o diâmetro dorso-ventral como sendo igual ao diâmetro cranio-caudal enquanto que Terris e Stamey consideraram o diâmetro latero-lateral como o mais significativo.

Já Yip e cols.⁽¹³⁴⁾ compararam diversas fórmulas para o cálculo do volume e concluíram que as menos precisas são as que consideram os eixos cranio-caudal e dorso-ventral. Nesse trabalho, usaram espécimes de autópsias e as medidas padrão foram obtidas com um paquímetro eletrônico.

Wolf e cols.⁽¹⁴²⁾ estimaram os volumes previamente à prostatectomia radical. Calcularam o volume pelo exame ultra-sonográfico, utilizando a fórmula do elipsóide ($V=0,52 \times CC \times DV \times LL$) e a do elipsóide prolato ($V=0,52 \times LL^2 \times DV$). Concluíram que esta última é melhor para o cálculo de volume quando a próstata tem menos de 80 gramas.

Essas divergências entre os autores deve-se, em parte, às dificuldades encontradas para a determinação do diâmetro cranio-caudal. Em primeiro lugar, o ponto de aferição do apex prostático com a uretra distal é visualizado na imagem ultra-sonográfica com dificuldade e, em

segundo, a definição entre a base da próstata, vesícula seminal e colo vesical é parcamente determinada. Por outro lado, com o crescimento da próstata pelo processo hiperplásico, a sua forma se modifica, ora se tornando mais globosa, ora mais alongada (prolata) e, por vezes, sua forma torna-se incaracterística, devido ao crescimento do lobo mediano.

Em nosso experimento, os exames ultra-sonográficos da próstata foram realizados por via transabdominal e por um único examinador (um médico veterinário especialista na área e, portanto, familiarizado com o método), tentando-se assim, evitar erros decorrentes das avaliações realizadas por vários examinadores.

Em todos os momentos de avaliação, os diâmetros cranio-caudal e latero-lateral foram aferidos por três vezes cada um, e o diâmetro dorso-ventral foi medido no lobo direito e no esquerdo, em ambos, por três vezes.

Para o cálculo do volume prostático, foram utilizadas duas fórmulas: a do elipsóide, com três diâmetros diferentes ($V=0,52 \times CC \times DV \times LL$) e a da esfera ($V=0,52 \times D^3$), sendo que a esta última foi denominado volume corrigido (VUSc), na expectativa de que a média calculada a partir de doze aferições pudesse levar a uma maior exatidão.

No primeiro caso, foi considerada para cada diâmetro, a média das três medidas (para os diâmetros CC e LL) e das seis aferições para o diâmetro DV. No segundo caso, considerou-se a média dos doze comprimentos medidos, como acima já foi referido.

Pela correlação de Pearson (tabelas 28, 29 e 30), que é um teste não paramétrico, usado para saber se dois grupos de medidas estão ou não relacionados (pelo cálculo do coeficiente de correlação, que varia de -1 a +1 e que representa o grau da associação) e qual a significância da associação observada, verificou-se que as duas avaliações do volume, realizadas com cálculos diferentes, correlacionaram-se bem nos três

momentos do estudo, quando se considerou apenas os animais dos subgrupos experimentais.

De fato, nos três momentos, o coeficiente de correlação foi máximo (1,00) com um alto nível de significância ($p < 0,001$), embora os volumes calculados (VUS e VUSc) fossem um pouco diferentes para cada animal (tabela 6A do apêndice).

Quando o VUS e o VUSc foram comparados ao peso da próstata, considerando-se essa medida como aquela com menor erro de aferição entre todas as estimativas volumétricas da próstata, verificou-se que, no momento M1, os coeficientes de correlação de Pearson foram altos (0,99 para VUS x P e 1,00 para VUSc x P), com uma significância de $p < 0,001$. No momento M2, os coeficientes de correlação diminuíram um pouco (0,76 para VUS x P e 0,74 para VUSc x P), porém mais significantes ainda ($p < 0,05$). No momento M3, os coeficientes de correlação voltaram a ser altos (0,97 para VUS x P e 0,96 para VUSc x P), com uma significância de 0,001 (para VUS x P) e de 0,01 (para VUSc x P).

Blum e cols.⁽¹⁶⁾ estimaram, em cães, os volumes prostáticos com exame ultra-sonográfico transabdominal e transretal, comparando-os com os volumes calculados a partir das medidas dos diâmetros prostáticos, feitas com paquímetro. Por análise de regressão, correlacionaram o peso da glândula com os volumes obtidos por ultra-sonografia ou com o uso do paquímetro. Como os coeficientes de correlação encontrados foram de 0,73 para Peso x US transretal, de 0,77 para Peso x US transabdominal e de 0,98 para Peso x Volume aparente (calculado a partir das medidas dos diâmetros com paquímetro), concluíram que pouca diferença existe entre os volumes prostáticos estimados pela via transabdominal ou transretal em cães.

Em nosso experimento, ficou demonstrado, pela correlação de Pearson, que a correlação entre o volume calculado pelo método ultra-sonográfico correlacionou-se de modo significativo com o peso da glândula.

4. OBSERVAÇÕES PÓS OPERATÓRIAS.

Após o tratamento térmico da próstata no grupo experimental, e mesmo no grupo controle, não houve a necessidade de cateterismo para drenagem vesical. Os cães urinaram normalmente e não foi observada nenhuma complicação relacionada aos procedimentos cirúrgicos efetuados, tal como retenção urinária ou fístula vesical com peritonite urinosa.

A não utilização de sondagem vesical contrasta com a absoluta necessidade de cateterismo de demora, quando se realiza termoterapia da próstata em seres humanos^(23,26,98). Nesse caso, é muito freqüente a necessidade de manutenção de uma sonda vesical por até duas semanas.

Tal fato deve-se a uma intensa reação inflamatória aguda, com edema, causada pelo aquecimento da próstata, com o conseqüente aumento da resistência da uretra prostática ao fluxo urinário.

O fato de os cães não apresentarem retenção urinária após o tratamento poderia, eventualmente, ser explicado pelo efeito transitório da dilatação prostática, causada pelo balão termotransmissor, que também é dilatador. Outra explicação é que, em homens, o tratamento é aplicado quando estes apresentam sintomas de prostatismo, muitas vezes com obstrução parcial ou total da via urinária, o que não é o caso dos cães que foram utilizados nesta experimentação. Portanto, em homens com sintomas obstrutivos, o processo inflamatório, com edema, pode ser o fator desestabilizador.

5. PESOS E VOLUMES PROSTÁTICOS.

Em cães, o peso da próstata hipertrófica pode variar de 38 a 105 gramas. Os comprimentos dos diâmetros, nesses casos estudados por

Berg⁽¹²⁾, variaram de 4,4 a 7,0cm para o cranio-caudal, de 4,3 a 5,6cm para o latero-lateral e de 2,4 a 4,5cm para o dorso-ventral.

Souza⁽¹²²⁾, avaliando os diâmetros cranio-caudal e dorso-ventral, por ultra-sonografia, de cães sem raça definida, observou que, quanto maior a idade, maior a variação em comprimento dos eixos prostáticos. Assim, para os diâmetros cranio-caudal e dorso-ventral, para cães com idade situada entre 1 e 3 anos, 4 e 6 anos e 7 e 11 anos, foram, respectivamente: CC=2,7 a 4,7cm (variação de 2,0cm), 2,8 a 5,4cm (variação de 2,6cm) e 2,8 a 6,0cm (variação de 3,2cm); DV=2,0 a 3,6cm (variação de 1,6cm), 2,1 a 4,1cm (variação de 2,0cm) e 1,5 a 4,9cm (variação de 3,4cm).

Miyashita e cols.⁽⁹¹⁾ chegaram a resultados semelhantes quando estimaram, por ultra-sonografia e medidas com paquímetro, os três diâmetros prostáticos de cães, com peso corpóreo variando de 9 a 17 Kg: CC (1,8 a 3,2cm ao US e 1,3 a 4,8cm com paquímetro), DV (0,8 a 2,6cm ao US e 1,4 a 3,0cm com paquímetro) e LL (2,1 a 4,9cm ao US e 1,3 a 4,0cm com paquímetro).

Outros tantos autores têm mostrado que a variabilidade de medidas dos eixos prostático existe tanto nos cães como nos homens, não havendo correlação entre o peso da glândula e o peso do indivíduo, principalmente nos seres mais idosos⁽¹²⁾, como também é fato conhecido não haver relação entre o volume prostático e o grau de obstrução urinária que provoca.

Em nosso experimento, as medidas, por qualquer método que tenha sido utilizado na determinação dos diâmetros prostáticos, mostraram a existência dessa variabilidade. Os cães utilizados não tinham raça definida, seus pesos corpóreos iniciais variaram de 11,5 a 32,0Kg e suas idades eram indeterminadas, de tal modo que os resultados obtidos já eram esperados.

A variabilidade dos comprimentos dos diâmetros prostáticos evidentemente, reflete-se no cálculo do volume, pois este é uma variável dependente da primeira, quando foram estimadas, por paquímetro e ultra-

sonografia. A variabilidade desses valores pode ser observada nas tabelas 6A e 7A do apêndice.

Quanto aos valores obtidos pelos métodos diretos gravimétricos (pesagem da próstata e do volume por ela deslocado) e volumétricos (imersão da próstata em bureta com deslocamento do nível líquido), observou-se a mesma variabilidade, porque o tamanho das próstatas, como acima já foi mencionado, é variável de animal para animal.

Independentemente dessa variabilidade natural, duas questões são relevantes. Primeira: os métodos utilizados para a determinação dos volumes prostáticos se equivalem ou são díspares? Segunda: a aplicação de calor na próstata altera o seu tamanho quando comparado ao de uma próstata que não recebeu tratamento térmico?

5.1.COMPARAÇÕES ENTRE OS MÉTODOS UTILIZADOS PARA O CÁLCULO DOS VOLUMES.

Como já foi citado anteriormente, o tamanho das próstatas foi avaliado por métodos diretos, no momento do sacrifício dos animais. A pesagem direta da próstata encerra pouca margem de erro, pois foi utilizada balança de precisão com até três casas decimais. A gravimetria da próstata, nessas condições, constitui-se no parâmetro principal de comparação para as outras variáveis.

Outro método direto utilizado foi o da pesagem do volume de líquido deslocado pela imersão da próstata em água. Trata-se da aplicação do princípio de Arquimedes, segundo o qual todo corpo mergulhado num fluido recebe um impulso de baixo para cima igual ao peso do volume do fluido deslocado, daí resultando que os corpos mais densos que o fluido imergem, enquanto os menos densos flutuam. Como não conhecíamos a densidade da próstata, a medida desse parâmetro foi importante, porque

nem sempre os corpos mais volumosos são os mais pesados. Uma bolinha de vidro, com um centímetro de diâmetro, tem peso maior que uma de pingue-pongue com três centímetros e, no entanto, nessas condições, tem um volume vinte e sete vezes menor.

Em tal método, mesmo as próstatas menos densas que a água (ver tabela 8A do apêndice) foram totalmente imersas. Foi, então, feita a pesagem do volume de água deslocado.

Para a comparação do peso da próstata (P) e do peso do volume de líquido deslocado (PVLD), usou-se a correlação de Pearson. Nas tabelas 28, 29 e 30 constam os coeficientes de correlação (nível superior das tabelas) e as respectivas significâncias (nível inferior das tabelas), que indicam as probabilidades das duas variáveis serem diferentes. Assim, quanto mais próximo de 1,0 estiver o coeficiente de correlação, menor será a probabilidade de que as duas variáveis comparadas sejam diferentes.

Pelas tabelas, pode-se verificar que, nos três momentos do experimento, P e PVLD têm um alto coeficiente de correlação, com baixa probabilidade de serem diferentes. Portanto, a conclusão que se pode tirar é que a variabilidade das densidades prostáticas não causa discrepâncias entre pesos e volumes das próstatas.

Do mesmo modo, podem ser analisadas as correlações dos volumes calculados a partir das determinações dos diâmetros, efetuadas com o paquímetro (VP) e com o ultra-som (VUS e VUSc), bem como do volume estimado pela imersão da próstata em líquido contido numa bureta (VB). Todas essas variáveis correlacionam-se entre si com pouca probabilidade de serem diferentes.

Dessas observações, pode-se concluir que as estimativas de volume prostático, quando realizadas por ultra-sonografia, correspondem, nas condições experimentais deste estudo, ao volume real da próstata.

5.2. INFLUÊNCIA DA TEMPERATURA SOBRE OS VOLUMES.

Para se avaliar o efeito do tratamento térmico sobre o tamanho das próstatas, os pares de médias foram comparados em cada momento do experimento (grupo controle x grupo experimental), e dentro de um mesmo grupo, nos três momentos. Essas comparações foram feitas considerando-se os três diâmetros avaliados pelo paquímetro (tabelas 14, 15 e 16) e pelo exame ultra-sonográfico (tabelas 18, 19 e 20). Os volumes, calculados a partir desses diâmetros, também foram comparados (tabelas 17 e 21).

Pelo exame dos dados contidos nessas tabelas e pelo resultado da análise estatística, verifica-se que, em geral, não houve diferenças estatisticamente significantes quando os momentos foram comparados dentro de um mesmo grupo. Quando os pares de médias (grupo controle x grupo experimental) foram comparados, em cada momento, observou-se algumas diferenças significantes ($p < 0,05$) nos momentos M3 (tabela 15, 16 e 18). Essas diferenças, que se referem aos diâmetros dorso-ventral e latero-lateral estimados pelo paquímetro, e diâmetro cranio-caudal estimado pelo ultra-som, foram fortuítas, porquanto não se refletiram nas comparações entre os volumes determinados a partir desses mesmos diâmetros, sejam eles estimados pelo paquímetro (tabela 17) ou pelo exame ultra-sonográfico (tabela 21).

Do mesmo modo, foram comparados os pesos (P e PVLD) e os volumes prostáticos (VB e VUSc). Observando os dados contidos nas tabelas 22, 23, 24 e 25, verifica-se que, em geral, não houve diferenças estatisticamente significantes, a não ser nos momentos M1 e M3, quando comparado o grupo controle com o grupo experimental no caso do volume estimado pela bureta (tabela 24). No momento M1, os volumes prostáticos do grupo controle foram, em média, maiores que os do grupo experimental, ocorrendo o contrário no momento M3. Essas diferenças foram ocasionais

porque não apareceram quando foram comparados os pesos (P e PVLD) e o volume estimado pelo ultra-som corrigido.

Por todos os resultados das comparações realizadas, pode-se concluir que, provavelmente, o tratamento térmico não causou alterações nos volumes prostáticos. Essa conclusão pode ser corroborada pelo fato de que, também, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes quando foram comparadas, momento a momento, os pares de médias (grupo controle x grupo experimental) e, dentro de um mesmo grupo, nos três momentos, os volumes iniciais e os volumes finais estimados pelo método do ultra-som corrigido, que foi escolhido para efeito de comparação (tabelas 31 e 32).

As variações percentuais do volume final em relação ao volume inicial (tabela 9A do apêndice) também foram comparadas (tabela 33) e não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes.

Considerou-se, ainda, para efeito de comparação, a mediana e a semi amplitude total dessas variações percentuais, não se encontrando diferenças estatisticamente significantes.

5.3. INFLUÊNCIA DA TEMPERATURA SOBRE A DENSIDADE.

Miyashita e cols.⁽⁹¹⁾ calcularam, pelo princípio de Arquimedes, a gravidade específica (densidade) do tecido prostático de cães como sendo 1,063 (média), variando de 1,055 a 1,070.

Em nosso experimento, foi calculada a densidade da próstata, considerando uma medida volumétrica direta (VB) e uma indireta (VUSc). As densidades foram, então, calculadas em relação a uma grandeza gravimétrica direta (P). Disso resultou duas estimativas para a densidade: $d_1=VB/P$ e $d_2=VUSc/P$.

Pela tabela 8A do apêndice, pode-se fazer as seguintes observações: as densidades d_1 apresentaram, no cálculo das médias e desvios padrão, nos diferentes subgrupos, um coeficiente de variação de um valor mínimo de 6,59% (GE - M3) a um valor máximo de 12,95% (GE - M1), enquanto que, com as densidades d_2 , esses valores foram de 9,95% (GC - M1) a 19,38% (GE - M2). Isso mostra que, quando usou-se valores de medição direta para o cálculo da densidade (VB/P), a variabilidade dos resultados foi menor do que quando se usou um valor indireto de medição (VUSc/P). Os valores de d_1 variaram de um valor mínimo ($\bar{x} - s$) de 0,81 (GE - M1) até um valor máximo ($\bar{x} + s$) de 1,13 (GE - M3), enquanto que os valores de d_2 , na mesma condição, variaram de 0,82 a 1,37.

No trabalho de Miyashita e cols⁽⁹¹⁾ foram utilizados dez cães, de raça definida (beagles), com idade média de 2,9 anos e pesando, em média, 11,7Kg. Na determinação das densidades prostáticas encontraram somente valores acima de 1,0.

No nosso experimento, quando se considera os valores d_1 , observamos que 44,4% das próstatas apresentaram $d > 1,0$ e, quando se considera d_2 , em 63% delas encontramos $d > 1,0$.

Na comparação dos nossos achados em relação aos de Miyashita e cols. temos que considerar que os animais da nossa experimentação não tinham raça definida, os pesos corpóreos eram maiores (em média 20,3Kg no momento final), provavelmente com mais idade e submetidos à dilatação da uretra (grupo controle) ou à aplicação de calor (grupo experimental). Na literatura, não encontramos estudos correlacionando variação de densidade prostática com a idade. No entanto, um fator que poderia explicar a quantidade de próstatas com densidade menor que 1,0 (44,4% no caso de d_1 e 37,0% no caso de d_2) é o fato de a hiperplasia prostática em cães ser muito mais freqüentemente do tipo glandular (acinar) do que do tipo fibromuscular⁽¹²⁾. Em geral, observam-se áreas

focais de atrofia, entremeando a hiperplasia glandular e muitos acinos ficam cisticamente dilatados⁽²⁷⁾.

Considerando o aspecto macroscópico da lâmina histológica, observamos, independentemente dos efeitos tratamento e momento, que 81% das próstatas tinham um aspecto esponjoso (57% um aspecto esponjoso cístico e 24% apenas esponjoso) e 19% não apresentavam essa textura. A proporção de próstatas esponjosas císticas foram iguais para os grupos controle e experimental (57%) e daquelas com aspecto apenas esponjoso foi de 28,6% no grupo controle e de 21,4% no experimental.

6. ÁREAS DE NECROSE DAS PRÓSTATAS SUBMETIDAS A TRATAMENTO TÉRMICO.

As próstatas foram seccionadas transversalmente ao eixo cranio-caudal, na região do maior diâmetro latero-lateral ou dorso-ventral, que corresponde, aproximadamente, à região do verumontanum. Os cortes foram realizados de forma cuidadosa, para que se pudesse obter uma secção completa sem distorção da lâmina de tecido. As lâminas histológicas, para as determinações das áreas transversas da próstata e da área de necrose, foram examinadas por um sistema de análise de imagem computadorizada, conferindo às medidas mais precisão. Os resultados encontrados estão na tabela 10A do apêndice.

É possível que, no processo de fixação, coloração e secagem das fatias de tecido prostático, possa ter ocorrido retração tecidual. Então, as medidas das áreas poderiam ser um pouco menores do que o esperado. Como todas as próstatas foram processadas da mesma maneira e o estudo foi comparativo, a interferência do processo de elaboração das lâminas na análise dos dados foi anulada.

No grupo controle, não foi feita qualquer outra medida além da determinação da área transversa da próstata. A luz uretral, em geral, mostrava-se normal.

Quando os raios das áreas das secções transversas das próstatas foram comparados entre os grupos (controle e experimental), em cada momento, e, dentro de um mesmo grupo, em momentos sucessivos, não foram detectadas diferenças estatisticamente significantes.

Os raios das áreas de necrose foram comparados nos três momentos do estudo, não sendo detectadas, também, quaisquer diferenças estatisticamente significantes. Considerando-se, em conjunto, os três subgrupos experimentais, os raios variaram em média de 3,6 a 8,0 mm (tabela 35) e a razão entre o raio da área de necrose e o raio da área transversa da próstata variou de 22,9 a 54,9% (tabela 35). Em dois animais, houve falha do tratamento térmico (cães n^os 20 e 27).

Esses dados demonstram ter havido desde uma discreta até uma significativa ampliação da uretra prostática, pois supõe-se que o tecido necrótico, após o período de duas semanas de observação, ao final do tratamento térmico, iria ser eliminado. Nesse sentido, acredita-se que uma investigação, que virá complementar o presente experimento, deverá ser feita para verificar, num período mais tardio, o diâmetro definitivo da uretra prostática.

7. ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS CAUSADAS PELO TRATAMENTO TÉRMICO.

As alterações teciduais que foram observadas em trabalho anteriormente realizado⁽²⁴⁾, juntamente com as do presente experimento, poderiam ser resumidas do seguinte modo: 1 a 6 horas após o tratamento

térmico, ocorre descamação urotelial da uretra e observa-se hemorragia periuretral; entre 12 e 14 horas, observa-se, ainda, descamação urotelial uretral, hemorragia subepitelial e infiltrado neutrofílico, que se torna menos intenso no final de um dia após a aplicação do calor; entre 48 e 72 horas, nota-se trombose de vasos, necrose hemorrágica e presença de figuras mitóticas com atipias regenerativas; 1 a 2 semanas, observa-se a presença de infiltrado mononuclear subepitelial e fibrose, sendo que esta é discretamente mais intensa nas duas semanas após o tratamento térmico e verifica-se, ainda, reepitelização uretral.

A necrose tecidual, causada pelo tratamento térmico da próstata, ficou bem evidente. A área de necrose de coagulação ficou, nas lâminas, facilmente identificável, tendo tornado possível uma medição dessa área, porque o seu perímetro ficou bem nítido.

Uma questão que, pelo tempo de observação que foi estipulado pós tratamento, deverá ser respondida em outro trabalho seqüencial a este é: quanto tempo será necessário para que essa área necrótica se desprenda e seja eliminada? Em alguns casos, pudemos observar um material necrótico liquefeito (figura 10b), sugerindo uma ampliação da luz uretral. Em que medida, então, ocorrerá, por decorrência dessa necrose, uma diminuição do volume da próstata? Por outro lado, é interessante observar que, com duas semanas, já existem sinais de regeneração tecidual, como indica a presença de reepitelização uretral. O tecido afetado é substituído por fibrose e o resultado final é aquele que se pode observar na figura 10b e 12f.

Há uma outra questão, que poderá vir a ser estudada, que é a possibilidade de ocorrência de apoptose nos tecidos vizinhos à área de necrose. Há uma série de trabalhos^(56,124) que mostram que apoptose ocorre na próstata e que pode ter relação com o desenvolvimento do adenocarcinoma⁽⁵⁶⁾. Mostrou-se que a apoptose pode ser desencadeada por

hipertermia moderada e que, em caso de células tumorais, ela induz apoptose rapidamente⁽¹²⁴⁾.

Mas, a hipertermia não induz apoptose somente em células anormais. Células como os espermatozóides também são por ela afetadas.

A apoptose é uma forma programada de "limpeza" de células. É um mecanismo fisiológico importante, pois permite que as células alteradas sejam removidas sem que ocorram alterações nos tecidos circunvizinhos. As células apoptóticas, que mantêm suas organelas citoplasmáticas preservadas, são reconhecidas e ingeridas, ainda intactas, pelos macrófagos. O conteúdo potencialmente tóxico das células apoptóticas não é, portanto, liberado e, assim, não ocorre resposta inflamatória local.

As células apoptóticas são células com algumas alterações e que, por isso, são "programadas" para morrer e podem, por influências externas, apressar a própria morte.

Na próstata, ocorre apoptose em larga escala⁽¹²⁴⁾ e pode ser observada, por exemplo, quando há uma interrupção abrupta do suprimento de andrógeno pela castração.

Fatores como radiação ionizante, toxinas, hipoxia e temperaturas elevadas causam morte celular e, por conseqüência, necrose tecidual. Esta é uma resposta a uma alteração anômala, iniciada externamente à célula e, inclusive, dependente da sua intensidade. Basicamente, ocorre uma mudança da permeabilidade da membrana citoplasmática, rompendo o equilíbrio celular.

No caso de uma célula que, pelo seu tempo de existência, se "programa" para morrer, pode-se considerar tal ocorrência como um processo de eliminação natural de uma unidade que não está funcionando bem. Mas, como vimos, vários fatores podem "induzir" uma célula à apoptose, entre elas a hipertermia.

No caso do presente experimento, observou-se uma área de necrose periuretral de extensão variável. Como a energia térmica utilizada foi transmitida pela água, o calor se propagou pelo tecido prostático por convecção e condução. Nesse caso, ocorreu dissipação da energia térmica de tal modo que, na região periuretral, onde o balão termotransmissor foi aplicado, a temperatura tecidual ficou alta e, na periferia da próstata, a temperatura esteve bem mais baixa. Houve, portanto, uma faixa de tecido prostático em que a temperatura deve ter variado entre 42 e 45°C. Essa faixa pode situar-se nas vizinhanças da área necrótica e, nessas condições de temperatura, células poderiam ser induzidas à apoptose, que poderiam ser identificadas por microscopia eletrônica ou por métodos que detectam e quantificam a fragmentação do DNA nos tecidos ou em células em suspensão⁽⁴⁹⁾.

8. COMENTÁRIOS FINAIS.

Há dois anos atrás, após realização de um experimento em cães⁽²⁴⁾, utilizando o mesmo equipamento que permite realizar a termoterapia induzida pela água, tratamos 16 pacientes com intensa sintomatologia urinária de prostatismo, alguns deles com retenção total de urina⁽²³⁾. Eram pacientes, em média, com 68 anos e todos eles com graves doenças associadas, nos quais a indicação de cirurgia era difícil e muito arriscada. Após um ano de segmento, os resultados obtidos foram considerados bons em 50% dos pacientes, porque houve uma melhora da sintomatologia, estimada pelo score internacional de sintomas prostáticos (I-PSS), e um aumento do fluxo urinário máximo, de 3,9 para 17,2ml/seg. Em 12,5% dos casos (2 pacientes), os resultados foram apenas razoáveis porque, embora tivesse ocorrido uma moderada melhora do score de sintomas e do fluxo

urinário, os pacientes sentiam-se insatisfeitos e não referiam nenhuma alteração na sua qualidade de vida e, em 6 pacientes, (37,5%) o resultado foi ruim.

Outros trabalhos semelhantes^(26,98) apresentaram resultados um pouco melhores que os nossos. Como terapêutica alternativa, acreditamos que, para pacientes extremamente selecionados, seja pela gravidade das doenças associadas que apresentem ou por outros motivos, o método de tratamento é válido. Entretanto, cremos que muitos estudos devem ainda ser realizados, principalmente experimentais, a fim de permitirem conhecer os exatos mecanismos da atuação da energia térmica no tecido prostático, para que possamos chegar a introduzir, com segurança, o método na prática médica.

CONCLUSÃO

- A termoterapia induzida pela água é um método capaz de provocar uma área de necrose periuretral de extensão variável;
- O exame ultra-sonográfico, por via transabdominal, em cães é um método que, na presente investigação, é confiável na estimativa do volume prostático;
- A aplicação de calor na próstata, que eleva a temperatura do tecido periuretral acima de 45°C, não provocou qualquer alteração do volume prostático final, quando comparado ao volume estimado antes da aplicação térmica, em todos os momentos do estudo;
- A utilização do cão, como modelo experimental, permitiu que todos os objetivos propostos na presente investigação fossem alcançados;
- Mais pesquisas, utilizando o mesmo modelo experimental, devem ser implementadas, para que a proposta de tratamento térmico da próstata, para casos de HPB, com temperaturas acima de 45°C (termoterapia), seja melhor fundamentada.

SUMÁRIO

Nos últimos anos, foram desenvolvidas diversas modalidades alternativas para o tratamento da HPB. Entre elas, incluem-se terapêuticas medicamentosas e aquelas que se convencionou denominar de "minimamente invasivas". Estas últimas fundamentam-se na aplicação de calor (hipertermia e termoterapia), de laser, de radiofrequência, de ultrassom, na dilatação uretral com balões, na colocação de endopróteses uretrais e na incisão transuretral da próstata.

Entre os métodos que utilizam o calor para tratamento da HPB, encontra-se a termoterapia induzida pela água ou WIT (water induced thermotherapy).

Com o objetivo de se estudar os efeitos do calor sobre a próstata, foi realizado este trabalho experimental, que utilizou o equipamento ThermoflexTM (Argomed Ltda.), o qual, de modo controlado, produz aquecimento da água que circula de um reservatório até a extremidade de uma sonda tipo Foley, onde existe um balão insuflável termotransmissor, que deve ser posicionado na uretra prostática.

Utilizou-se, no experimento, 27 cães, sem raça definida, com peso variando de 11,5 a 32,0kg, distribuídos em três subgrupos controles (n=9) e três experimentais (n=18). Os animais foram sacrificados 12, 72 horas e duas semanas (momentos M1, M2 e M3) após o procedimento. Nessa ocasião, as próstatas foram removidas e seus volumes foram aferidos por gravimetria, volume de água deslocado em bureta, peso do volume de água deslocado e, indiretamente, pelas medidas dos eixos cranio-caudal, dorso-ventral e latero-lateral, com um paquímetro.

Durante todo o período de experimentação, foram realizados exames ultra-sonográficos transabdominais, fazendo-se a determinação dos

volumes prostáticos considerando-se a forma da próstata como sendo a de um esferóide ($V=0,52 \times D^3$) ou de um elipsóide ($V=0,52 \times CC \times DV \times LL$). Também foi realizado um exame ultra-sonográfico da próstata previamente ao experimento. Além da determinação do volume, examinou-se a ecotextura do tecido prostático.

O balão insuflável termotransmissor da sonda tipo Foley foi posicionado na uretra por via anterógrada, isto é, através de uma abertura na face anterior da bexiga, tendo esta via sido escolhida porque não foi possível passar a sonda de calibre 18Fr pela uretra dos cães, que é muito estreita.

Os cães do grupo experimental foram submetidos à termoterapia por sessenta minutos, enquanto que os do grupo controle, durante o mesmo período de tempo, não o foram.

Durante a termoterapia, foram aferidas temperaturas por quatro termossensores de uma liga de ferro-constantan. As temperaturas foram registradas na região entre a próstata e o reto (t_1), na gordura periprostática (t_2), no tecido prostático periuretral (t_3) e no tecido prostático próximo à cápsula (t_4). Observou-se, no grupo experimental, que as próstatas ficaram submetidas a uma temperatura (t_4) superior a 45°C , por 35 minutos, em média. Nos animais do grupo controle, a água que circulou pelo balão termotransmissor foi aquecida a 38°C .

As temperaturas t_1 , t_2 e t_4 , medidas pelos termossensores, mantiveram-se sempre abaixo de 41°C , não havendo qualquer lesão tecidual nos locais em que foram aferidas.

O tecido prostático periuretral, que foi submetido à uma temperatura superior a 45°C , sofreu necrose de coagulação. O raio dessa área variou, em média, de 3,6 a 8,0 mm, considerando-se os três subgrupos experimentais, independentemente dos momentos do estudo.

Histologicamente observou-se descamação urotelial uretral, hemorragia subepitelial e infiltrado neutrofílico 12 horas após a aplicação térmica, trombose de vasos, necrose hemorrágica e figuras de mitose com atipias regenerativas nas próstatas retiradas 72 horas após o tratamento e infiltrado subepitelial, fibrose e reepitelização uretral duas semanas após.

Os volumes calculados por medidas diretas (peso da próstata, volume deslocado por imersão da próstata e peso do volume de líquido deslocado), quando comparados àqueles obtidos por medidas indiretas (cálculo do volume a partir de medidas dos eixos cranio-caudal, dorso-ventral e latero-lateral, com paquímetro ou pelo exame ultra-sonográfico) não apresentaram diferenças estatisticamente significantes.

À ultra-sonografia, observou-se heterogeneidade do parênquima prostático em 51,8% dos casos (com hiperecogenicidade em 40,7% e hipoecogenicidade em 11,0%), em 18,5% encontrou-se aumento difuso da ecogenicidade; homogeneidade com hipoecogenicidade foi notada em 14,8% dos casos e, em quatro cães, não foi possível fazer-se o exame ultra-sonográfico (14,8%).

Não foram observadas alterações dos volumes prostáticos com o tratamento térmico, pois, na comparação dos volumes calculados pelo exame ultra-sonográfico no momento M0 e M3 não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes.

Este trabalho experimental permitiu concluir que a termoterapia induzida pela água é um método capaz de provocar área de necrose periuretral de extensão variável, que o exame ultra-sonográfico por via transabdominal em cães é um método confiável para a estimativa do volume da próstata e que não há qualquer alteração do volume provocado pelo tratamento térmico.

O modelo experimental em cães permitiu que os objetivos propostos para o experimento fossem alcançados.

SUMMARY

Over the past years, several alternative treatments for Benign Prostate Hyperplasia (BPH) have been developed including drug therapies and the so called “minimally invasive” therapies. These latter are based on the application of heat (hyperthermia and thermotherapy), laser, radiofrequency, ultrasound; balloon urethral dilation; placement of urethral endoprotheses and transurethral incision of the prostate.

One of the methods that use heat to treat BPH is water-induced thermotherapy (WIT).

The present experimental work was undertaken with the purpose of studying the effects of heat on the prostate using Thermoflex™ (Argomed Ltda.), a device that heats the water that circulates from a reservoir to the tip of a Foley-like catheter, which has an inflatable thermotransmitting balloon that is placed in the prostatic urethra.

Twenty-seven mongrel dogs, weighing 11.5-32.0 kg, were divided into three control (N=9) and three experimental (N=18) subgroups. The animals were sacrificed 12 hrs., 72 hrs. and two weeks (moments M1, M2 and M3, respectively) after heat application. Their prostates were removed and prostatic volume was estimated by gravimetry, the amount of water displaced from a burette, weight of the displaced water volume and, indirectly, by measuring the cranio-caudal, dorso-ventral and latero-lateral axes with a pachymeter.

Throughout the experiment, transabdominal ultrasonographic examinations were performed to determine prostatic volume, considering prostatic shape to be either spheroid ($V= 0.52 \times D^3$) or ellipsoid ($V= 0.52 \times$

CC x DV x LL). Ultrasonography was also performed prior to the experiment. Echotexture of the prostatic tissue was also analyzed.

The inflatable thermotransmitting balloon of the Foley-like catheter was introduced in the urethra by an anterograde route, i.e., through an opening of the bladder anterior face. This route was used because it was not possible to pass the 18Fr catheter through the narrow urethra of the dogs.

The animals in the experimental group were submitted to thermotherapy for sixty minutes whereas the controls were not.

Over thermotherapy, temperature was determined by four Constantan-iron alloy thermosensors. Temperature was recorded in the region between the prostate and the rectum (t1), in the periprostatic fat (t2), periurethral prostatic tissue (t3) and the prostatic tissue close to the capsula (t4). In the experimental group, it was observed that prostates were, on average, submitted to a temperature (t4) higher than 45°C for 35 minutes. In the control animals, the water that circulated through the thermotransmitting balloon was heated to 38°C.

The temperatures t1, t2 and t4, determined by the thermosensors, remained below 41°C and no tissue lesions were observed at the sites where they were obtained.

The periurethral prostatic tissue, which was submitted to a temperature higher than 45°C, underwent coagulation necrosis. The radius of this area ranged, on average, from 3.6 to 8.0 mm in the three experimental subgroups, regardless of the moment.

Histological analysis revealed urethral urothelial desquamation, subepithelial hemorrhage and neutrophil infiltrate 12 hours following heat application; vessel thrombosis, hemorrhagic necrosis and mitotic figures with

regenerative atypias in the prostates removed 72 hours after treatment; and, subepithelial infiltrate, fibrosis and urethral reepithelization after two weeks.

No significant statistical differences were observed between the volumes directly measured (prostate weight, volume displaced by the immersion of the prostate and weight of the displaced liquid volume) and those indirectly obtained (measuring the cranio-caudal, dorso-ventral and latero-lateral axes, using a pachymeter or ultrasound).

Ultrasonography revealed heterogeneous prostatic parenchyma in 51.8% of the cases (hyperchogenicity in 40.7% and hypoechogenicity in 11.0%); diffusely increased echogenicity in 18.5%. Homogeneity with hypoechogenicity was seen in 14.8% of the cases. Ultrasonographic examination was not possible in 4 dogs (14.8%).

No changes in the prostatic volumes were observed after thermotherapy because the volume determined by ultrasonography did not statistically differ from those obtained at moments M0 and M3.

This present experimental work allowed us to conclude that: water-induced thermotherapy may give rise to periurethral necrotic areas of variable extents; in dogs, ultrasonography by the transabdominal route may be reliably used to determine prostatic volume; and, thermotherapy caused no change in volume.

The experimental model used in dogs allowed the achievement of the proposed objectives.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AARNINK, R.G., BEERLAGE, H.P., DE LA ROSETTE, J.J.M.C.H., DEBRUYNE, F.M.J., WIJKSTRA, H. Transrectal ultrasound of the prostate: innovations and future applications. *J. Urol.*, v.159, p.1568-1579, 1998.
2. AHMED, U., SCHULMAN, S. Fractionation of the antigens of canine prostatic fluid. *J. Immunol.*, v.108, p.432-45, 1972.
3. ANGELSEN, A., MECSEI, R., SANDVIK, A.K., WALDUN, H.L. Neuroendocrine cells in the prostate of the rat, guinea pig, cat and dog. *Prostate*, v.33, p.18-25, 1997.
4. ARRIGHI, M.H., METTER, E.J., GUESS, H.A., FOZZARD, J.A. Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy. The Baltimore longitudinal study of aging. *Urology*, v.38, suppl., p.4-8, 1991.
5. AUMÜLLER, G., STOFFT, E., TUNN, U. Fine structure of the canine prostatic complex. *Anat. Embryol.*, v.160, p.327-40, 1980.
6. AWAD, S.A., DOWNIE, J.W. Relative contributions of smooth and striated muscles to the canine urethral pressure profile. *Br. J. Urol.*, v. 48, p.347-54, 1976.

7. BAERT, L., AMEYE, F., PIKE, M.C., WILLEMEN, P., ASTRAHAN, M.A., PETROVICH, Z. Transurethral hypertermia for benign prostatic hyperplasia patients with retention. *J. Urol.*, v.147, p.1558-61, 1992.
8. BALL, A.J., FENELEY, R.C.L., ABRAMS, P.H. The natural history of untreated prostatism. *Br. J. Urol.*, v.53, p.613, 1982.
9. BANGMA, C.H., NIEMER, A.Q.H.J., GROBEE, D.E., SCHRÖDER, F.H. Transrectal ultrasonic volumetry of the prostate: in vivo comparison of different methods. *Prostate*, v.28, p.107-10, 1996.
10. BARRY, M.J. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urol. Clin. North. Am.*, v.17, p.495-507, 1990.
11. BASINGER, R.R., RAW LINGS, C.A., BARSANTI, J.A., OLIVER, J.E. Urodynamic alterations associated with clinical prostatic diseases and prostatic surgery in 23 dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v.25, p.385-92, 1989.
12. BERG, O.A. Parenchymatous hypertrophy of the canine prostate gland. *Acta Endocrinol.*, v.27, p.140-54, 1958.

13. BERRY, S.J., COFFEY, D.S., WALSH, P.C., EWING, L.L. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J. Urol.*, v.132, p. 474-9, 1984.
14. BLACKLOCK, N.J., BOUSKILL, K. The zonal anatomy of the prostate in man and in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Urol. Res.*, v.5, p.163-7, 1977.
15. BLAIVAS, J.G. Pathophysiology and differential diagnosis of benign prostatic hypertrophy. *Urology*, v.32, suppl., p.5-11, 1988.
16. BLUM, M.D., BAHNSON, R.R., LEE, C.C., DESCHLER, T.W., GRAYHAC, J.T. Estimation of canine prostatic size by in vivo ultrasound and volumetric measurement. *J. Urol.*, v.133, p.1082-6, 1985.
17. BREHMER, M. Morphological changes in prostatic adenomas after transurethral microwave thermotherapy. *Br. J. Urol.*, v.80, p.123-27, 1997.

18. CARTEE, R.E., ROWLES, T. Transabdominal sonographic evaluation of the canine prostate. *Am. Coll. Vet. Radiol.*, v.24, p.156-64, 1983.
19. CHIRICOS, T.N., SANFORD, E. Cost consequences of surveillance, medical management or surgery for benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, v.155, p.1311-6, 1996.
20. COONEY, J.C., CARTEE, R.E., GRAY, B.W., RUMPH, P.F. Ultrasonography of the canine prostate: with histologic correlation. *Theriogenology*, v.38, p.877-95, 1992.
21. CORAZZA, M., GUIDI, G., ROMAGNOLI, S., TOGNETTI, R., BUONACCORSI, A. Serum total prostatic and non-prostatic acid phosphatase in healthy dogs and in dogs with prostatic diseases. *J. Small Anim. Pract.*, v.35, p.307-10, 1994.
22. CORDEIRO, P.: Avaliação tardia da incisão transuretral da próstata no tratamento da hiperplasia prostática benigna. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP, 1998.

23. CORRÊA, L.A., AGOSTINHO, A.D., CÂMARA, F.R., AMARO, J.L., TRINDADE Fº, J.C.S., GOBBO, C.A.M., TRINDADE, J.C.S., PRAUM, O.H. Experiência clínica inicial com termoterapia induzida pela água em pacientes com hiperplasia prostática benigna- Segmento de um ano. *An. CAU*, p.36, 1998.
24. CORRÊA, L.A., SILVA JR, R.G., NUNES, A.J.F., CAMARGO, J.L.V. Alterações histológicas produzidas pela termoterapia em próstata de cães. *An. CAU*, p.35, 1998.
25. CORRÊA, L.A., TRINDADE, J.C.S., AGOSTINHO, A.D., TRINDADE Fº, J.C.S. Prevalência de HPB numa campanha de prevenção das doenças da próstata. *J. Bras. Urol.*, v.543, p.139, 1999.
26. DANIELLI, L., KAVER, I., FINTSI, Y., SIDI, A., BRAF, Z. Water-induced thermotherapy (WIT): a non-surgical alternative for the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH)-One year's clinical experience. *J. Urol.*, v.155, p.405A, 1996.

27. DE KLERCK, D.P., COFFEY, D.S., EWING, L.L., MC DERMOTT, I.R., REINER, W.G., ROBINSON, C.H., SCOTT, W.W., STRANDBERG, J.D., TALALAY, P., WALSH, P.C., WHEATON, L.G., ZIRKIN, B.R. Comparison of spontaneous and experimentally induced canine hyperplasia. *J. Clin. Invest.*, v.64, p.842-9, 1979.
28. DEVONEC, M., BERGER, N., PERRIN, P. Transurethral microwave heating of the prostate or from hypertermia to thermotherapy. *J. Endourol.*, v.5, p.129-35, 1991.
29. DEVONEC, M., BERGER, N., BRINGEON, G., CARTER, S., PERRIN, P.: Long term results of transurethral microwave therapy in patients with benign prostatic hypertrophy. *J. Urol.*, v.145, p.390A, 1991.
30. DIOKNO, A.C. Benign changes in the prostate with ageing. *Br. J. Urol.*, v.82, suppl., p.44-6, 1998.
31. DIXON, C.M. Transurethral needle ablation for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol. Clin. North. Am.*, v.22, p. 441-44, 1995.

32. DÖRSAM, J., WIESEL, M., MÖHRING, K., POWER, S., KÄEBLE, T., STACHLER G. Transurethral incision of the prostate following renal transplation. *J. Urol.*, v.153, p.1499-501, 1995.
33. DOWD, J.B. Benign prostatic hyperplasia: practice makes perfect. *J. Urol.*, v.155, p.190, 1996.
34. DOWD, J.B., SMITH III, J.J. Balloon dilatation of the prostate. *A.U.A. Today*, v.2, p.1 e 4, 1989.
35. ECKMAN, P. BPH: epidemiology and risk factors. *Prostate* , v.22, suppl., p.23-31, 1989.
36. ELIASSON, T., DAMBER, J.E. Temperature controlled high energy transurethral microwave thermoterapy for benign prostatic hyperplasia using a heat shock strategy. *J. Urol.*, v.160, p. 777-82, 1998.
37. EZZ EL DIN, K., DE LA ROSETTE, J.J.M.C.H. Transrectal ultrasonography of the prostate. *Br. J. Urol.*, v.78, p.2-9, 1996.

38. EWING, L.L., BERRY, S.J., HIGGINBOTTOM, E.G.
Dihydrotestosterone concentration of beagle prostatic tissue: effect of age and hyperplasia. *Endocrinology*, v.113, p.2004-9, 1983.
39. FEENEY, D.A., JOHNSTON, G.R., KLAUSNER, J.S., BELL, F.W.
Canine prostatic ultrasonography. *Semin. Vet. Med. Surg.*, v.4, p. 44-57, 1989.
40. FITZPATRICK, J.M., LYNCH, T.H. Phytotherapeutic agents in the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urol. Clin. North. Am.*, v.22, p.407-12, 1995.
41. FOX, M., COURTNEY, S., WILKINSON, P.A. Mortality and morbidity of prostatectomy. How far does preselection and preoperative care influence the result? *Eur. Urol.*, v.20, p.277-81, 1991.
42. FOWLER JR., F.J., BARRY, M.J. Quality of life assessment for evaluating benign prostatic hyperplasia treatments. *Eur. Urol.*, v.24, suppl., p.24-7, 1993.

43. FRANKS, L.M. Benign prostatic hypertrophy: gross and microscopic anatomy. Appud: WALSH, P.C. Benign prostatic hyperplasia. In: WALSH, P.C., RETIK, A.B., STAMEY, T.A. VAUGHAN JR., E.D. (Eds.) *Campbell's Urology*. 6.ed. Philadelphia: Saunders, 1992. p.1009-27.
44. GALANTY, M. Organism reaction to cryodestruction of the prostatic gland in dogs. *Arch. Vet. Pol.*, v.34, p.55-61, 1994.
45. GALANTY, M., BIELECHI, W. Changes in the prostate after the cryoapplication in dogs. *Arch. Vet. Pol.*, v.34, p.45-54, 1994.
46. GALANTY, M., LECHOWSKI, R. Cryodestruction technique in the prostatic gland in dogs. *Arch. Vet. Pol.*, v.34, p.38-44, 1994.
47. GARRAWAY, W.M., COLLINS, G.N., LEE, R.J. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet*, v.338, p.469-71, 1991.

48. GIRMAN, C.J. Population-based studies of the epidemiology of benign prostatic hyperplasia. *Br. J. Urol.*, v.82 ,suppl. 1, p.34-43, 1998.
49. GOLD, R., SCHMIED, M., GIEGERICH, G., BREITSCHOPF, H., HARTUNG, H.P., TOYA, K.V., LASSMANN, H. Differentiation between cellular apoptosis and necrosis by the combined use of in situ tailing and nick translation techniques. *Lab. Invest.*, v.71, p.219-25, 1994.
50. GOLDFARB, B., BARTKIN, T., TRACHTENBERG, J. Microwave therapy of benign prostatic hyperplasia. *Urol. Clin. North. Am.*, v.22, p.431-9, 1995.
51. GORDON, N. The position of the canine prostate gland. *Am. J. Vet. Res.*, v.1, p.142-6, 1961.
52. GRAVERSEN, P.H., GASSER, T.C., WASSON, J.H., HINMAN, F.JR., BRUSKEWITZ, R.C. Controversies about indications for transurethral resection of the prostate. *J. Urol.*, v.141, p. 475 - 478, 1989.

53. HALLIN, A., BERLIN, T. Transurethral microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia: clinical outcome after 4 years. *J. Urol.*, v.159, p.459-64, 1998.
54. HALLIN, A., BERLIN, T. Does transurethral microwave thermotherapy (TUMT) affect emission of semen? *Scand. J. Urol. Nephrol.*, v.32, p. 212-4, 1997.
55. HANNAPPEL, J., KRIEGER, S. Subjective and clinical results after transurethral resection and suprapubic prostatectomy in benign prostatic hypertrophy. *Eur. Urol.*, v.20, p.272-6, 1991.
56. HARRIS, D.R., SAVILL, J. Apoptosis and the prostate. *Br. J. Urol.*, v.75, suppl. 1, p.27-33, 1995.
57. HASEGAWA, Y., SAKAMOTO, N., GOTOH, K. Relationship of ultrasonic and histologic findings in benign prostatic hyperplasia. *Prostate*, v.28, p.111-6, 1996.

- 58.HINMAN JR, F. Point of view: capsular influence on benign prostatic hyperplasia. *Urology*, v.28, p.347-50, 1986.
- 59.HODSON, N. On the intrinsic blood supply to the prostate and pelvic urethra in the dog. *Rev. Vet. Sci.*, v.9, p. 274-80, 1968.
- 60.IRANI, J., FAUCHERY, A., DORI, B., BON, D., MARRONCE, M., AUBERT, J. Systematic removal of catheter 48 hours following transurethral resection and 24 hours following transurethral incision of prostate: a prospective randomized analysis of 213 patients. *J. Urol.*, v.153, p.1537-9, 1995.
- 61.ISAACS, J.T., COFFEY, D.S. Changes in dihydrotestosterone metabolism associated with the development of canine benign prostatic hyperplasia. *Endocrinology*, v.108, p.445-53, 1981.
- 62.ISSA, M.M. Transurethral needle ablation of the prostate: report of initial United State clinical trial. *J. Urol.*, v.156, p.413-9, 1996.

63. JACOBSEN, S.J., JACOBSEN, D.J., GINMAN, C.J., ROBERTS, R.O., RHODES, T., GUESS, H.A., LIEBER, M.M. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J. Urol.*, v.158, p.481-7, 1997.
64. JAMES, R.W., HEYWOOD, R. Age-related variations in the testes and prostate of beagle dogs. *Toxicology*, v.12, p.273-9, 1979.
65. JUNIEWICZ, P.E., EWING, L.L., DAHNERT, W.F., HAMPER, U.M., DEMBECK, C., SANDERS, R.C., COFFEY, D.S. Determination of canine prostatic size in situ: comparison of direct caliper measurement with radiologic and transrectal ultrasonographic measurements. *Prostate*, v.14, p.55-64, 1989.
66. KANE, M.M., FIELDS, D.M., VAUGHAN JR, E.D. Medical management of benign prostatic hyperplasia. *Urol. Suppl*, v.36, p.5-12, 1990.
67. KAPLAN, S.A. Editorial: Benign prostatic hyperplasia - Are we too "hot" on new therapies? *J. Urol.*, v.156, p.426-7, 1996.

68. KAPLAN, S.A., LAOR, L., FATAL, M., TE, A.E. Transurethral resection of the prostate versus transurethral electrovaporization of the prostate: a blinded, prospective comparison study with 1-year follow up. *J. Urol.*, v.159, p.454-8, 1998.
69. KAPLAN, S.A., OLSSON, C.A. State of the art: microwave therapy in the management of men with benign prostatic hyperplasia: current status. *J. Urol.*, v.150, p.1597-602, 1993.
70. KAYE, K.N., RICHTER, L. Ultrasonographic anatomy of normal prostate gland: reconstruction by computer graphics. *Urology*, v.35, p.12-7, 1990.
71. KENNY, B.A., RED. A.M., NAYLOR, A.M., GREENGRASS, P.M., CARTER, A.J., WYLLIE, M.G. Effect of alpha 1 adrenoceptor antagonists on prostatic pressure in the anesthetized dog. *Urology*, v.44, p.52-7, 1994.

72. KLETSCHER, B.A., OESTERLING, J.E. Prostate stents-Current perspectives for the management of benign prostatic hyperplasia. *Urol. Clin. North. Am.*, v.22 , p.423-30, 1995.
73. KOJIMA, M., NAYA, A., INOUE, W., UKIMURA, O., WATANABE, M., SAITOH, M., WATANABE, H. The American Urological Association Symptom index for benign prostatic hyperplasia as a function of age, volume and ultrasonic appearance of the prostate. *J. Urol.*, v.157, p.2160-5, 1997.
74. LAMPING, D.L., ROWE, P., BLACK, N., LESSOF, L. Development and validation of an audit instrument: the prostate outcomes questionnaire. *Br. J. Urol.*, v.82, p.49-62, 1998.
75. LARSON, T.R., BASTWICK, D., CORICA, A. Temperature-correlated histopathologic changes following microwave thermoablation of obstructive tissue in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, v.47, p.463-9, 1996.

76. LARSON, T.R., COLLINS, J.M., CORICA, A. Detailed interstitial temperature mapping during treatment with a novel transurethral microwave thermoablation system in patients with benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, v.159, p.258-64, 1998.
77. LEPOR, H. Nonoperative management of benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, v.141, p.1283-9, 1989.
78. LEPOR, H., SYPHERD, D., MACHI, G., JEFFREY, D. Randomized double-blind study comparing the effectiveness of balloon dilatation of the prostate and cystoscopy for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, v.147, p.639-44, 1992.
79. LEV, A. L'application de la chaleur par les micro-ondes et le laser dans la prostate. *J. Urol.*, v.99, p.335-6, 1993.
80. LIN, C.T. Transurethral incision and posterior resection of prostate (TUI-PRP) for selected patients with benign obstructive prostatic disease. *Urology*, v.39, p.508-11, 1992.

- 81.LINDNER, A., SIEGEL, Y.I., KORCKZAK, D. Serum prostatic specific antigen levels during hyperthermia treatment of benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, v.144, p.1388-9, 1990.
- 82.LITTRUP. P.J., MODY, A., SPARSCHU, R., PRACHEVSKI, P., MONTIE, J., ZINGAS, A.P., GRIGNON, D. Prostatic cryotherapy: ultrasonographic and pathologic correlation in the canine model. *Urology*, v.44, p.175-84, 1994.
- 83.LOWE, F.C., KU, J.C. Phytotherapy in treatment of benign prostatic hyperplasia: a critical review. *Urology*, v.48, p.12-20, 1996.
- 84.LOWSET, L.A., GERLACH, R.F., GILLET, N.A., MUGGENBURG, B.A. Age-related changes in the prostate and testes of the beagle dog. *Vet. Pathol.*, v.27, p.347-53, 1990.
- 85.MADERSBACHER, S., KRATZIK, C., SUSANI, M., MARBERGER, M. Tissue ablation in benign prostatic hyperplasia with high intensity focused ultrasound. *J. Urol.*, v.152, p.1956-61, 1994.

86. MADSEN, F.A., BRUSKEWITZ, R.C. Transurethral incision of the prostate. *Urol. Clin. North Am.*, v.22, p.369-73, 1995.
87. MARKS, L., PARTIN, A.W., GORMLEY, G.J., DOREY, F.J., SHERY, E.D., GARRIS, J.B., SUBONG, E.N.P., STONER, E., KERNION, J.B. Prostate tissue composition and response to finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, v.157, p.2171-8, 1997.
88. MARTINI, E., VAGGI, L., RUCCI, A., DI CLEMENTE, L. Le traitement non chirurgical de l'hipertrophie prostatique bénigne. *J. Urol.*, v.6, p.276-82, 1993.
89. MARTINS, A.C.P., FALCONI, R.A.R., SUAID, H.J., COLOGNA, A.J., REIS, R.B., CORTEZ, R.R. Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) - Alguns dados epidemiológicos do Município de Ribeirão Preto. *Rev. Col. Bras. Cir.*, v.26, supl, p.17-9, 1999.
90. MASUMORI, N., TSUKAMOTO, T., KUMAMOTO, Y., MIYAKE, H., RHODES, T., GIRMAN, C.J., GUESS, H.A., JACOBSEN, S.J.,

- LIEBER, M.M. Age-related differences in internal prostatic architecture on transrectal ultrasonography: results of a community based survey in Japan. *J. Urol.*, v.157, p.1718-22, 1997.
91. MIYASHITA, H., WATANABE, H., OHE, H., SAITOH, M., OOGAMA, Y., IIJIMA, S. Transrectal ultrasonography of the canine prostate. *Prostate*, v.5, p.453-7, 1984.
92. MONTGOMERY, D.C. *Design and analysis of experiments*. 3.ed. New York: John Wiley, 1991. p.649
93. MORI, K., OKAMOTO, S., AKIMOTO, M. Placement of the urethral stent made a shape memory alloy in management of benign prostatic hypertrophy for debilitated patients. *J. Urol.*, v.154, p.1065-8, 1995.
94. MOSTAFID, A.H., HARRISON, N.W., DAWKINS, G.P.C., FLETCHER, M.S. Interstitial radiofrequency therapy of the prostate: results of a pilot study. *J. Urol.*, v.155, p.1946-9, 1996.

- 95.MOSTAFID, A.H., HARRISON, N.W., THOMAS, P.J., FLETCHER, M.S. A prospective randomized trial of interstitial radiofrequency therapy versus transurethral resection for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Br. J. Urol.*, v.80, p.116-22, 1997.
- 96.MOSTOFI, F.K. Benign hyperplasia of the prostate gland. In: CAMPBELL, M.F., HARRISON, J.H. (Eds.) *Urology*. 3.ed. Philadelphia: Saunders, 1970. p.1065-129
- 97.MURASHIMA JR, J.C. Aspectos histológicos e ultrassonográficos da próstata canina. Botucatu, SP, 1998. 15p. Monografia apresentada como Exame Geral de Qualificação ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Universidade Estadual Paulista.
- 98.MUSCHTER, R., SCHORSCH, I., NORDLING, J., RUSSEL, C. Clinical outcomes of water-induced thermotherapy (WIT) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, v.159, p.305, 1998.

99. NEWELL, S.M., NEUWIRTH, L., GINN, P.E., ROBERTS, G.D., PRIME, L.S., HARRISON, J.M. Doppler ultrasound of the prostate in normal dogs and in dogs with chronic lymphocytic-lymphoplasmocytic prostatitis. *Vet. Radiol. Ultrasound.*, v.39 , p.332-36, 1998.
100. NORDLING, J., OVESEN, H., PAULSEN, A.L. The intraprostatic spiral: clinical results in 150 consecutive patients. *J. Urol.*, v.147, p.645-7, 1992.
101. NORMANDIN, D.E., LODGE, N.J. Pharmacological characterization of the isolated canine prostate. *J. Urol.*, v.155, p.1758-61, 1996.
102. OESTERLING, J.E. Benign prostatic hyperplasia: a review of its histogenesis and natural history. *Prostate*, v.6, p.67-73, 1996.
103. O'SHEA, J.D. Studies on the canine prostate gland. I. Factors influencing its size and weight. *J. Comp. Pathol.*, v.72, p.321-31, 1962.
104. PATEL, A., FUCHS, G.J., GUTIÉRREZ-ACEVES, J., RYAN, T.P. Prostate heating patterns comparing electrosurgical transurethral resection and vaporization: a prospective randomized study. *J. Urol.*, v.157, p.169-72, 1997.
105. POULET, F. Evolution de la prostate canine en fonction de l'âge. *Ann. Med. Vet.*, v.129, p. 567-84, 1985.

106. RAMIREZ III, O., HOMCO, L.D. Ultrasonographic diagnosis: cystic prostatic hyperplasia. *Vet. Radiol. Ultrasound.*, v.36, p.146-7, 1995.
107. RAMON, J., LYNCH, T.H., EARDLEY, I., EKMANS, P., FRICK, J., JUNGWIRTH, A., PILLAI, M., WIKLUNDS, P., GODLWASSER, B., FITZPATRICK, J.M. Transurethral needle ablation of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a collaborative multicentre study. *Br. J. Urol.*, v.80, p.128-35, 1997.
108. RAWLINGS, C.A., CROWELL, W.A., BARSANTE, J.A., OLIVER, J.E. Intracapsular subtotal prostatectomy in normal dogs: use of an ultrasonic surgical aspirator. *Vet. Surg.*, v.23, p.182-9, 1994.
109. DE LA ROSETTE, J.J.M.C.H., D'ANCONA, F.C.H., DEBRUYNE, F.M.J. Current status of thermotherapy of the prostate. *J. Urol.*, v.157, p.430-8, 1997.
110. DE LA ROSETTE, J.J.M.C.H., DE WILDT, M.J.A.M., ALIVIZATOS, G., FROELING, F.M.J.A., DEBRUYNE, F.M.J. Transurethral

microwave thermotherapy (TUMT) in benign prostatic hyperplasia: placebo versus TUMT. *Urology*, v.44 , p.58-63, 1994.

111. DE LA ROSETTE, J.J.M.C.H. DE WILDT, M.J.A.M., HÖFNER, K., CARTER, S.ST.C., DEBRUYNE, F.M.J., TUBARO, A. High energy thermotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: results of the European Prostatic Hyperplasia study Group. *J. Urol.*, v.156, p.97-102, 1996.
112. RICHMANN, M., HOLDER, C.R., SABAN, R., NIELSEN, K.T., RHODES, P.R., HEISRY, D., BRUSKEWITZ, R.C. Dog model for studying detrusor instability secondary to acutely induced variable bladder outlet obstruction. *Prostate*, v.34, p.182-90, 1998.
113. RUUD BOSCH, J.L.H. Urodynamic effects of various treatment modalities for benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, v.158, p.2034-44, 1997.
114. SANDA, M.G., DOEHRING, C.B., BINKOWITZ, B., BEATY, T.H., PARTIN, A.W., HALE, E.; STONER, E., WALSH, P.C. Clinical and

- biological characteristics of familial benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, v.157, p.876-9, 1997.
115. SCHATZL, G., MADERSBACHER, S., LANG, T., MARBERGER, M. The early post operative morbidity of transurethral resection of the prostate and of 4 minimally invasive treatment alternatives. *J. Urol.*, v.158, p.105-11, 1997.
116. SCHULMAN, C.C., VANDENBOSSCHE, M. La thermothérapie transurétrale par radiofréquence à des températures variables dans l'hypertrophie prostatique bénigne. Experience clinique avec Thermex II Direx. *J. Urol.*, v.99, p.344-8, 1993.
117. SCHULMAN, C.C., ZLOTTA, A.R. Transurethral needle ablation of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: early clinical experience. *Urology*, v.45, p.28-33, 1995.
118. SCHUSTER, G.A., SCHUSTER, T.G. The relative proportions of epithelium, total stroma, muscle, connective tissue and lumen by prostate gland size. *J. Urol.*, v.159, p.113, 1998.

119. SERVADIO, C. Expérience avec l'hyperthermie prostatique. *J. Urol.*, v.99, p.337, 1993.
120. SHAFIK, A. Prostatic commissurotomy - A simple technique of benign prostate hypertrophy. *Br. J. Urol.*, v.58, p.157-60, 1986.
121. SLOAN, J.B. Prostate balloon dilatation monitored by transrectal ultrasound. *Urology*, v.38, p.20-5, 1991.
122. SOUZA, F.F. *Estudo da próstata canina pelo exame ultrasonográfico, palpação retal, dosagens séricas de testosterona, 17 β -estadiol, fosfatase ácida prostática e antígeno específico prostático.* Jaboticabal, SP, 1998. 85p. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista.
123. SPAN, P.N., SHALKEN, J.A., SWEEP, F.G.J., SMALS, A.G.H. Identification and partial characterization of two steroid 5 α -reductase isozymes in the canine prostate. *Prostate*, v.34, p.222-30, 1998.
124. TAKANO, Y.S., HARMON, B.V., KERR, J.F.R. Apoptosis induced by mild hyperthermia in human and murine tumor cell lines: a study

- using electron microscopy and DNA gel eletrophoresis. *J. Pathol.*, v.163, p.329-36,1991.
125. TERRIS, M.K., STAMEY, T.A. Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. *J. Urol.*, v.145, p.984-7, 1991.
126. TESTA, R., GUARNERI, L., IBBA, M., STRADA, G., POGGESI, E., TADDEI, C., SIMONAZZI, I., LEONARD, A. Characterization of α 1-adrenoreceptor subtypes in prostate and prostatic urethra of rat, rabbit, dog and man. *Eur. J. Pharmacol.*, v.249, p.307-15, 1993.
127. TRACHTENBERG, J., TOI, A., YEUNG, E., HABIB, F. Thermal dose calculations in the treatment of symptomatic prostatism with high-temperature microwave thermotherapy. In: MARBERGER, M. (Eds.) *Application of newer forms of therapeutic energy in Urology*. Oxford: Isis Medical Media, 1995. p. 51-60.
128. TUBARO, A., CARTER, S.ST.C., DE LA ROSETTE, J., HÖFNER, K., TRUCCHI, A., OGDEN, C., MARIANO, L., VALENTI, M., JONAS, U., DEBRUYNE, F. The prediction of clinical outcome

from transurethral microwave thermotherapy by pressure-flow analysis: a European Multicenter Study. *J. Urol.*, v.155, p.1956-8, 1996.

129. TUBARO, A., PARADISO GAGATIOTO, G., TRUCCHI, A., MIANO, L. La thermothérapie transurétrale par microondes chez les patients ayant une hypertrophie prostatique bénigne obstructive. *J. Urol.*, v.99, p.338-43, 1993.
130. UCHIDA, T., OHORI, M., SOH, S., SATO, T., IWAMURA, M., AO, T., KOSHIBA, K. Factors influencing morbidity in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Urology*, v.53, p.98-105, 1999.
131. VILLERS, A., STEG, A., BOCCON-GIBOD, L. Anatomy of the prostate: review of the different models. *Eur. Urol.*, v.20, p.261-8, 1991.
132. VILLERS, A., TERRIS, M.K., MCNEAL, J.E., STAMEY, T.A. Ultrasound anatomy of the prostate: the normal gland and anatomical variations. *J. Urol.*, v.143, p.732-8, 1990.

133. YACHIA, D., AVIDOGAN, I.A. The use of removable stent in patients with prostate cancer and obstruction. *J. Urol.*, v.155, p.1956-8, 1996.
134. YIP, Y.L., CHAN, C.W., CHU, V., LAU, M.L. Quantitative analysis of the accuracy of linear array transrectal ultrasound in measurement of the prostate. *Br. J. Urol.*, v.67, p.79-82, 1991.
135. YU, E.Y., SIEGAL, J.A., MEYER, G.E., JI, X.R., NI, X.Z., BRAWER, M.K. Histologic differences in benign prostate hyperplasia between chinese and american men. *Prostate*, v.31, p.175-9, 1997.
136. WAGRELL, L., SCHELIN, S., BOLMSJÖ, M., BRUDIN, L. Intraprostatic temperature monitoring during transurethral microwave thermotherapy for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, v.159, p.1583-7, 1998.
137. WALDÉN, M., ACOSTA, S., CARLSSON, P., PETTERSSON, S., DAHLSTRAND, C. A cost-effectiveness analysis of transurethral

resection of the prostate and transurethral microwave thermotherapy for treatment of benign prostatic hyperplasia: two-year follow-up. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, v.32, p.204-10, 1997.

138. WALSH, P.C.: Benign Prostatic Hyperplasia In: WALSH PC., RETIK, A.B., STAMEY, T.A., DARRACOT VANGHAN, J.R.E. (Eds.) *Campbell's Urology*. 6. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992. cap. 25, p.1009-27.
139. WATERS, D.J., BOSTWICK, D.G. The canine prostate is a spontaneous model of intraepithelial neoplasia and prostate cancer progression. *Anticancer Res.*, v.17, p.1467-70, 1997.
140. DE WILDT, M.J.A.M., TUBARO, A., HÖFNER, K., CARTER, S.ST.C., DE LA ROSETTE, J.J.M.C.H., DEVONEC, M. Responders and nonresponders to transurethral microwave thermotherapy: a multicenter retrospective analysis. *J. Urol.*, v.154, p.1775-8, 1995.
141. WICHORN, D.W., JOHNSON, R.A. *Applied multivariated statistical analysis*. 3.ed. New Jersey: Prattice Hall, 1992. 642 p.

142. WOLFF, J.M., BOECKMANN, W., MATTELAER, P., HANDT, S., ADAM, G., JAKSE, G. Determination of prostate gland volume by transrectal ultrasound: correlation with radical prostatectomy specimens. *Eur. Urol.*, v.28, p.10-2, 1995.
143. ZIRKIN, B.R., STRANDBERG, J.D. Quatitative changes in the morphology of the aging canine prostate. *Anat. Rec.*, v.208, p.207-14, 1984.
144. ZLOTTA, A.R., RAVIV, G., PENY, M.O., NOEL, J.C., HAOT, J., SCHULMAN, C.C. Possible mechanisms of action of transurethral needle ablation of the prostate on benign prostatic hyperplasia symptoms: a neurohistochemical study. *J. Urol.*, v.157, p.894-9, 1997.
145. ZOHIL, A.M., CASTELLANO, C. Prebubic and transrectal ultrasonography of the canine prostate: a comparative study. *Vet. Radiol. Ultrasound.*, v.36, p.393-96, 1995.

APÊNDICE

Tabelas de temperaturas medidas pelos termossensores (1A a 5A).

Tabelas de volumes e densidades prostáticas (6A a 9A).

Tabelas das áreas e raios das próstatas e das regiões de necrose (10A).

Gráficos das variações de temperaturas da água circulante registradas pelo equipamento ThermoflexTM, nos cães n^{os} 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 20, 21, 22, 26, 27 e 28.

Tabela 1A: Temperatura (t_1) medidas pelo termossensor localizado entre a próstata e o reto, nos diversos momentos, nos cães dos subgrupos controles e experimentais.

Subgrupos	Cães n ^o s	Momentos (minutos)						
		0	5	10	30	50	55	60
C1	1	36,4	37,3	37,4	37,0	37,1	37,0	37,1
	2	38,1	38,2	38,5	37,9	37,4	37,6	37,6
	3	40,3	40,6	40,8	40,3	40,4	40,3	40,2
C2	4	37,2	37,3	37,3	37,0	36,8	36,9	36,8
	5	37,9	37,9	37,9	37,7	37,3	37,2	37,2
	6	39,3	39,0	38,9	38,8	38,7	38,6	38,7
C3	7	35,9	36,7	36,8	37,3	36,7	36,1	36,0
	8	39,6	39,7	39,6	39,5	39,4	39,4	39,4
	9	38,5	38,5	38,7	38,3	38,1	38,2	38,1
	$\bar{x} \pm s$	38,1 \pm 1,5	38,4 \pm 1,3	38,4 \pm 1,3	38,2 \pm 1,1	38,0 \pm 1,3	37,9 \pm 1,3	37,9 \pm 1,3
	cv%	3.9	3.3	3.3	2.9	3.4	3.5	3.5
E1	10	37,3	37,2	37,4	37,5	37,4	37,4	37,4
	11	40,4	40,5	40,5	40,6	40,5	40,4	40,4
	12	38,2	38,2	38,3	38,4	38,3	38,4	38,4
	13	40,4	40,6	40,5	40,9	40,7	40,7	40,5
	14	39,0	39,9	40,8	41,5	41,3	41,2	41,3
	29	39,1	39,2	39,1	39,1	38,9	39,2	39,1
E2	16	37,8	37,8	38,0	38,3	38,5	38,6	38,6
	17	39,	39,5	39,5	39,6	39,2	39,2	39,1
	19	39,3	39,5	39,5	40,3	40,6	40,7	40,7
	20	38,9	38,5	38,6	38,8	38,5	38,5	38,3
	21	39,8	40,9	41,4	41,3	40,9	40,8	40,6
	22	36,8	37,1	38,0	38,5	38,3	37,8	37,4
E3	18	40,0	40,3	40,7	41,0	41,2	40,9	40,7
	23	36,6	36,6	36,8	36,8	36,8	36,9	36,8
	24	38,0	38,2	38,2	38,1	38,0	38,0	37,9
	28	38,0	38,1	38,0	38,0	38,1	38,	38,1
	26	39,0	39,2	39,3	39,2	39,5	39,1	39,1
	27	39,8	40,0	40,1	40,5	40,2	40,1	40,1
	$\bar{x} \pm s$	38,8 \pm 1,2	39,0 \pm 1,3	39,2 \pm 1,3	39,4 \pm 1,4	39,3 \pm 1,4	39,2 \pm 1,4	39,1 \pm 1,4
	cv%	3.0	3.3	3.4	3.6	3.5	3.4	3.5

Tabela 2A: Temperaturas (t_2) medidas pelo termossensor localizado na gordura periprostática situada entre a face ventral da próstata e a sínfise púbica, nos diversos momentos, nos cães dos subgrupos controles e experimentais.

Subgrupos	Cães n ^o s	Momentos (minutos)						
		0	5	10	30	50	55	60
C1	1	36,9	37,7	38,2	38,0	37,8	37,7	37,8
	2	38,5	38,6	38,7	38,1	37,6	37,7	37,8
	3	40,0	40,6	40,6	40,2	40,4	40,3	40,3
C2	4	37,5	37,5	37,5	37,1	36,9	37,0	36,9
	5	37,7	38,0	38,0	38,0	37,6	37,4	37,4
	6	38,7	38,8	38,9	38,8	38,7	38,7	38,7
C3	7	35,9	36,7	36,9	37,4	36,7	36,2	36,1
	8	39,8	39,7	39,8	39,7	39,8	39,7	39,7
	9	39,5	39,8	40,2	38,9	38,5	38,8	38,6
	$\bar{x} \pm s$	38,3±1,4	38,6±1,3	38,8±1,3	38,5±1,0	38,2±1,3	38,2±1,3	38,1±1,3
	cv%	3.6	3.3	3.2	2.7	3.3	3.5	3.5
E1	10	37,4	37,5	38,4	39,0	38,9	38,7	38,5
	11	40,7	40,6	41,2	41,7	41,4	41,1	41,0
	12	38,4	38,3	38,8	38,6	38,6	38,5	38,5
	13	40,4	40,4	40,3	40,7	40,6	40,6	40,6
	14	39,2	39,9	41,0	41,1	41,2	41,1	41,1
	29	39,2	39,4	39,4	39,4	39,4	39,4	39,4
E2	16	37,9	38,0	38,5	39,7	39,3	39,2	39,2
	17	39,2	39,5	39,6	40,3	39,8	39,6	39,5
	19	39,2	40,1	40,4	41,3	41,5	41,4	41,3
	20	38,9	38,6	38,6	38,4	38,2	38,2	38,2
	21	39,5	43,2	44,7	43,3	42,3	41,9	40,0
	22	37,4	37,6	38,8	38,9	39,1	38,8	38,0
E3	18	40,0	40,5	40,9	40,7	40,8	40,6	40,4
	23	38,1	41,8	41,0	43,4	42,9	41,6	40,7
	24	38,1	38,2	38,4	38,5	38,4	38,2	38,2
	28	38,1	38,3	38,4	38,2	38,4	38,4	38,3
	26	39,4	39,3	39,3	39,4	39,7	39,4	39,3
	27	40,0	40,0	40,2	40,5	40,1	40,1	40,1
	$\bar{x} \pm s$	39,0±1,0	39,5±1,5	39,9±1,6	40,2±1,6	40,0±1,4	39,8±1,3	39,6±1,1
	cv%	2.5	3.8	3.9	3.9	3.5	3.1	2.8

Tabela 3A: Temperaturas (t_3) medidas pelo termossensor localizado no tecido prostático periuretral, nos diversos momentos, nos cães dos subgrupos controles e experimentais.

Subgrupos	Cães n ^o s	Momentos (minutos)						
		0	5	10	30	50	55	60
C1	1	36,9	37,4	38,4	38,6	38,9	38,9	38,6
	2	38,2	38,3	38,5	37,9	37,4	37,5	37,6
	3	39,3	40,3	40,4	40,1	40,2	40,2	40,1
C2	4	39,0	39,1	38,9	38,6	38,5	38,6	37,8
	5	37,8	37,9	38,0	37,9	37,6	37,4	37,4
	6	39,2	39,0	38,9	38,8	38,7	38,6	38,6
C3	7	36,0	36,6	36,7	37,3	36,8	36,6	36,5
	8	39,8	40,4	40,2	39,8	39,8	39,8	39,8
	9	40,1	40,5	40,4	38,4	40,2	40,5	39,3
	$\bar{x} \pm s$	38,5±1,4	38,8±1,4	38,9±1,2	38,6±0,9	38,7±1,2	38,7±1,3	38,4±1,2
	cv%	3.6	3.6	3.2	2.3	3.2	3.5	3.1
E1	10	37,4	38,1	41,9	42,3	41,5	40,8	40,2
	11	40,6	40,8	41,3	41,2	41,0	40,7	40,7
	12	38,3	42,4	48,7	45,4	44,0	40,5	40,3
	13	40,1	40,4	48,2	48,2	48,2	41,9	41,0
	14	38,5	39,9	46,1	48,6	48,4	42,8	42,9
	29	39,5	40,0	46,0	46,0	46,0	39,8	39,7
E2	16	37,8	37,8	52,7	50,1	50,1	46,4	43,8
	17	38,5	45,1	53,1	53,5	53,0	47,0	44,6
	19	38,8	39,7	46,0	46,9	46,1	46,1	41,0
	20	38,1	38,3	52,0	52,7	52,7	52,0	40,3
	21	38,8	45,0	50,0	50,6	47,8	43,1	42,0
	22	39,6	42,0	48,4	51,6	51,9	48,0	46,0
E3	18	40,3	41,2	48,0	48,0	42,7	42,1	41,7
	23	37,3	38,8	48,1	48,2	48,5	42,7	41,3
	24	38,0	38,1	48,2	48,9	40,0	39,3	38,9
	28	38,1	40,4	49,2	46,2	43,6	42,7	41,3
	26	39,3	40,7	41,8	43,0	42,2	41,3	40,6
	27	39,9	40,0	41,1	41,4	40,7	40,6	40,4
	$\bar{x} \pm s$	38,8±1,0	40,5±2,1	47,2±3,8	47,4±3,7	46,0±4,3	43,2±3,4	41,5±1,8
	cv%	2.6	5.2	8.0	7.8	9.3	7.8	4.3

Tabela 4A: Temperaturas (t_4) medidas pelo termossensor localizado no tecido prostático da região periférica, nos diversos momentos, nos cães dos subgrupos controles e experimentais.

Subgrupos	Cães n ^o s	Momentos (minutos)						
		0	5	10	30	50	55	60
C1	1	35,4	38,0	38,6	38,4	38,4	38,4	38,3
	2	38,3	38,4	38,6	37,9	37,3	37,5	37,6
	3	39,9	40,2	40,4	40,2	40,4	40,2	40,2
C2	4	37,2	37,3	37,4	37,0	36,8	36,9	36,8
	5	37,6	37,9	37,9	37,9	37,6	37,4	37,4
	6	39,2	39,0	39,0	38,9	38,7	38,6	38,6
C3	7	36,0	36,5	36,8	37,6	37,1	37,5	37,4
	8	39,8	40,1	40,0	39,8	39,9	39,8	39,9
	9	41,9	42,1	42,3	38,7	38,9	39,3	38,8
	$\bar{X} \pm s$	38,4±2,1	38,8±1,7	39,0±1,7	38,5±1,0	38,3±1,3	38,4±1,2	38,3±1,2
	Cv%	5.4	4.4	4.3	2.7	3.3	3.0	3.0
E1	10	37,6	38,8	43,1	42,9	42,3	41,6	40,9
	11	40,3	41,0	43,2	42,5	41,5	41,3	41,1
	12	38,6	38,9	40,2	39,9	40,0	39,3	39,4
	13	40,4	42,6	44,3	41,1	40,7	40,6	40,6
	14	39,2	39,7	40,3	40,7	40,8	40,8	40,8
	29	39,0	39,7	39,7	39,9	40,1	39,9	39,7
E2	16	37,8	37,7	37,8	38,2	38,3	38,4	38,4
	17	38,9	41,0	43,9	42,3	41,5	41,0	40,8
	19	39,1	39,6	39,7	40,4	40,5	40,5	40,5
	20	38,5	39,6	39,6	39,6	39,7	39,0	38,5
	21	39,4	39,7	40,3	40,3	40,2	40,1	40,0
	22	38,3	39,2	41,0	41,3	41,8	40,6	40,3
E3	18	39,9	40,8	41,1	41,3	41,5	41,2	41,0
	23	37,3	38,9	40,6	43,2	42,0	41,3	40,5
	24	37,9	38,0	38,4	39,5	38,9	38,5	38,4
	28	37,9	38,2	38,4	38,4	38,9	38,3	38,3
	26	39,2	39,3	39,5	39,6	39,7	39,4	39,2
	27	39,9	40,0	40,2	40,5	40,1	40,6	40,1
	$\bar{X} \pm s$	38,8±0,9	39,6±1,2	40,6±1,9	40,6±1,4	40,5±1,1	40,1±1,1	39,9±1,0
	Cv%	2.4	3.0	4.6	3.5	2.8	2.7	2.5

Tabela 5A: Distribuição dos animais do grupo controle e do experimental segundo intervalos de temperatura do tecido intra e extra prostático durante a termoterapia.

Sensor	M	T ≤ 39°C		39°C < t < 45°C		T > 45°C	
		GC	GE	GC	GE	GC	GE
t1	0	6(66,6%)	10(55,6%)	3(33,3%)	8(44,4%)	0	0
	5	7(77,8%)	8(44,4%)	2(22,2%)	10(55,6%)	0	0
	10	7(77,8%)	8(44,4%)	2(22,2%)	10(55,6%)	0	0
	30	7(77,8%)	8(44,4%)	2(22,2%)	10(55,6%)	0	0
	50	7(77,8%)	9(50,0%)	2(22,2%)	9(50,0%)	0	0
	55	7(77,8%)	8(44,4%)	2(22,2%)	10(55,6%)	0	0
t2	60	7(77,8%)	8(44,4%)	2(22,2%)	10(55,6%)	0	0
	0	6(66,6%)	8(44,4%)	2(22,2%)	10(55,6%)	0	0
	5	6(66,6%)	7(38,9%)	3(33,3%)	11(61,1%)	0	0
	10	6(66,6%)	7(38,9%)	3(33,3%)	11(61,1%)	0	0
	30	7(77,8%)	6(33,3%)	3(33,3%)	12(66,7%)	0	0
	50	7(77,8%)	5(27,8%)	2(22,2%)	13(72,2%)	0	0
t3	55	7(77,8%)	(33,3%)	2(22,2%)	12(66,7%)	0	0
	60	7(77,8%)	(33,3%)	2(22,2%)	12(66,7%)	0	0
	0	5(55,6%)	11(61,1%)	4(44,4%)	7(38,9%)	0	0
	5	5(55,6%)	5(27,8%)	4(44,4%)	11(61,1%)	0	2(11,1%)
	10	6(66,6%)	0	3(33,3%)	4(22,2%)	0	14(77,8%)
	30	7(77,8%)	0	2(22,2%)	4(22,2%)	0	14(77,8%)
t4	50	6(66,6%)	0	3(33,3%)	8(44,4%)	0	10(55,6%)
	55	6(66,6%)	0	3(33,3%)	13(72,2%)	0	5(27,8%)
	60	6(66,6%)	1(5,6%)	3(33,3%)	16(88,8%)	0	1(5,6%)
	0	5(55,6%)	10(55,6%)	4(44,4%)	8(44,4%)	0	0
	5	6(66,6%)	6(33,3%)	3(33,3%)	12(66,7%)	0	0
	10	6(66,6%)	3(16,7%)	3(33,3%)	15(83,3%)	0	0
t4	30	7(77,8%)	2(11,1%)	2(22,2%)	16(88,9%)	0	0
	50	7(77,8%)	3(16,7%)	2(22,2%)	15(83,3%)	0	0
	55	6(66,6%)	4(22,2%)	3(33,3%)	14(77,8%)	0	0
	60	7(77,8%)	4(22,2%)	2(22,2%)	14(77,8%)	0	0

Tabela 6A: Volumes das próstatas determinados por gravimetria (P e PVLD), volumetria (VB) e pelas medidas dos diâmetros prostáticos avaliados com paquímetro (VP) ou por ultra-sonografia (VUS e VUSc), nos animais dos grupos controle e experimental, no momento final.

Grupo	Cães n ^o s	P	PVLD	VB	VP	VUS	VUSc	
Controle	M1	1	27,4	17,4	30,0	21,8	33,5	30,3
		2	10,6	11,6	10,0	7,2	11,9	11,0
		3	91,6	86,3	90,0	69,5	90,4	82,9
		$\bar{x} \pm s$	43,20 \pm 42,75	38,43 \pm 41,56	43,33 \pm 41,63	32,83 \pm 32,58	45,27 \pm 40,55	41,40 \pm 37,21
		cv%	98,96	108,12	96,08	99,24	89,58	89,89
	M2	4	9,5	7,0	10,0	7,9	12,8	12,5
		5	24,7	31,9	27,5	16,1	32,7	30,3
		6	27,9	23,4	25,0	15,1	26,5	25,8
		$\bar{x} \pm s$	20,70 \pm 9,83	20,77 \pm 12,66	20,83 \pm 9,46	13,03 \pm 4,47	24,00 \pm 10,18	22,87 \pm 9,26
		cv%	47,49	60,95	45,43	34,32	42,43	40,48
	M3	7	14,5	20,4	15,0	10,3	15,6	13,5
		8	7,9	8,2	7,5	6,7	6,9	6,7
9		22,6	24,1	20,0	15,1	24,4	23,6	
$\bar{x} \pm s$		15,00 \pm 7,36	17,57 \pm 8,32	14,17 \pm 6,29	10,70 \pm 4,21	15,63 \pm 8,75	14,60 \pm 8,50	
	cv%	49,09	47,36	44,41	39,39	55,97	58,27	
Experimental	M1	10	43,1	43,8	45,0	33,5	52,1	45,1
		11	19,4	14,5	20,0	14,6	23,1	20,0
		12	29,4	26,7	25,0	22,5	29,5	28,2
		13	7,9	7,8	6,0	5,6	9,2	8,4
		14	11,6	7,1	10,0	8,9	13,4	12,2
		29	7,3	5,9	7,5	5,3	5,6	5,0
		$\bar{x} \pm s$	19,78 \pm 14,14	17,63 \pm 14,98	18,92 \pm 14,80	15,07 \pm 11,12	22,15 \pm 17,15	19,82 \pm 14,95
		cv%	71,50	84,95	78,24	73,81	77,41	75,44
	M2	16	32,3	28,1	35,0	24,4	33,5	30,5
		17	23,0	25,7	25,0	21,2	33,5	30,5
		22	21,3	22,3	25,0	15,1	23,1	21,2
		19	18,8	13,3	17,0	12,3	19,4	17,8
		20	16,7	17,6	15,0	12,8	25,8	24,3
		21	16,4	16,6	15,0	12,3	18,3	17,6
		$\bar{x} \pm s$	21,42 \pm 5,92	20,60 \pm 5,72	22,00 \pm 7,87	16,35 \pm 5,20	25,60 \pm 6,68	23,65 \pm 5,85
		cv%	27,64	27,75	35,79	31,82	26,08	24,73
	M3	18	37,1	37,1	35,0	28,0	43,6	38,1
		23	26,5	23,0	27,5	24,4	34,4	30,9
24		56,4	51,3	52,0	44,6	62,9	56,7	
28		56,7	49,4	55,0	32,7	78,0	75,1	
26		9,2	7,2	10,0	6,1	8,9	7,6	
27		31,2	32,7	30,0	23,1	31,9	27,8	
	$\bar{x} \pm s$	36,18 \pm 18,32	33,45 \pm 16,64	34,92 \pm 16,70	26,48 \pm 12,65	43,28 \pm 24,42	39,37 \pm 23,64	
	cv%	50,62	49,76	47,84	47,78	56,41	60,04	

Tabela 7A: Determinações com paquímetro e ultra-som dos diâmetros crânio-caudal (CC), dorso-ventral (DV) e latero-lateral (LL) no momento final do experimento.

Grupo	Cães n°s	Diâmetros					
		Paquímetro			Ultra-som		
		CC	DV	LL	CC	DV	LL
M1	1	3,5	3,0	3,9	4,3	3,5	4,2
	2	2,1	2,1	3,0	3,1	2,6	2,8
	3	5,3	4,8	5,2	5,8	5,0	5,9
	$\bar{x} \pm s$	$3,63 \pm 1,60$	$3,30 \pm 1,37$	$4,03 \pm 1,11$	$4,40 \pm 1,35$	$3,70 \pm 1,21$	$4,30 \pm 1,55$
	cv%	44,15	41,66	27,42	30,7	32,77	36,10
M2	4	2,3	2,4	2,7	2,7	2,8	3,2
	5	2,7	3,2	3,5	3,9	3,7	4,3
	6	2,7	2,6	3,9	3,8	3,5	3,8
	$\bar{x} \pm s$	$2,57 \pm 0,23$	$2,73 \pm 0,42$	$3,37 \pm 0,61$	$3,47 \pm 0,67$	$3,33 \pm 0,47$	$3,77 \pm 0,55$
	cv%	9,00	15,23	18,15	19,21	14,18	14,62
M3	7	2,3	2,4	3,4	3,1	2,4	3,8
	8	2,3	2,1	2,6	2,4	2,2	2,5
	9	3,6	2,2	3,4	3,8	3,5	3,5
	$\bar{x} \pm s$	$2,73 \pm 0,75$	$2,23 \pm 0,15$	$3,13 \pm 0,46$	$3,10 \pm 0,70$	$2,70 \pm 0,70$	$3,27 \pm 0,68$
	cv%	27,46	6,84	14,74	22,58	25,93	20,84
M1	10	3,1	4,3	4,6	4,8	3,9	5,2
	11	2,6	2,9	3,6	3,5	2,9	4,2
	12	3,3	3,6	3,6	3,7	3,7	4,1
	13	2,1	2,0	2,5	2,7	2,2	2,9
	14	2,7	2,2	2,8	3,0	2,0	3,8
	29	2,3	2,0	2,2	2,7	1,9	2,0
	$\bar{x} \pm s$	$2,68 \pm 0,46$	$2,83 \pm 0,95$	$3,22 \pm 0,89$	$3,40 \pm 0,80$	$2,77 \pm 0,88$	$3,70 \pm 1,11$
cv%	17,06	33,61	27,56	23,53	31,65	30,10	
M2	16	3,7	3,1	4,0	4,1	3,4	4,5
	17	3,0	3,3	4,0	4,8	3,5	3,7
	22	2,8	2,8	3,6	3,8	3,2	3,6
	19	2,5	2,6	3,5	3,6	2,9	3,5
	20	2,4	2,9	3,4	3,7	3,4	3,9
	21	2,5	2,7	3,4	3,2	3,2	3,4
	$\bar{x} \pm s$	$2,82 \pm 0,49$	$2,90 \pm 0,26$	$3,65 \pm 0,28$	$3,87 \pm 0,54$	$3,27 \pm 0,21$	$3,77 \pm 0,40$
cv%	17,31	8,99	7,70	14,04	6,61	10,58	
M3	18	3,6	3,3	4,4	5,0	3,6	4,5
	23	2,9	3,7	4,2	4,4	3,6	4,1
	24	4,9	3,5	4,8	5,8	4,2	4,8
	28	3,3	3,3	5,3	4,9	5,1	5,9
	26	2,0	2,3	2,5	2,5	2,0	3,2
	27	2,8	3,5	4,3	4,4	3,2	4,2
	$\bar{x} \pm s$	$3,25 \pm 0,97$	$3,27 \pm 0,50$	$4,25 \pm 0,95$	$4,50 \pm 1,11$	$3,62 \pm 1,03$	$4,45 \pm 0,89$
cv%	29,94	15,20	22,31	24,59	28,54	20,04	

Tabela 8A: Densidades da próstata calculadas pelas razões entre o volume determinado pela bureta e o peso ($VB/P = d1$) e entre o volume determinado pelo ultra-som, corrigido, e o peso da próstata ($VUSc/P = d2$).

Grupo	Cães n°s	d1 = VB/P	d1 = VUSc/P	
Controle	M1	1	1,09	1,11
		2	0,94	1,04
		3	0,98	0,91
		$\bar{x} \pm s$	1,00 \pm 0,08	1,02 \pm 0,10
		cv%	7,74	9,95
	M2	4	1,05	1,32
		5	1,11	1,23
		6	0,90	0,92
		$\bar{x} \pm s$	1,02 \pm 0,11	1,16 \pm 0,21
		cv%	10,61	18,14
	M3	7	1,03	0,93
		8	0,95	0,85
9		0,88	1,04	
	$\bar{x} \pm s$	0,95 \pm 0,08	0,94 \pm 0,10	
	cv%	7,87	10,15	
Experimental	M1	10	1,04	1,05
		11	1,03	1,03
		12	0,85	0,96
		13	0,76	1,06
		14	0,86	1,05
		29	1,03	0,68
		$\bar{x} \pm s$	0,93 \pm 0,12	0,97 \pm 0,15
		cv%	12,95	15,17
	M2	16	1,08	0,94
		17	1,09	1,33
		22	1,17	1,00
		19	0,90	0,95
		20	0,90	1,46
		21	0,91	1,07
		$\bar{x} \pm s$	1,01 \pm 0,12	1,13 \pm 0,22
		cv%	11,83	19,38
	M3	18	0,94	1,03
		23	1,04	1,17
24		0,92	1,01	
28		0,97	1,32	
26		1,09	0,83	
27		0,96	0,89	
	$\bar{x} \pm s$	0,99 \pm 0,07	1,04 \pm 0,18	
	cv%	6,59	17,33	

Tabela 9A: Variações percentuais do volume final em relação ao volume inicial da próstata, determinado pelo ultra-som com correção (VUSc), nos diferentes momentos, nos animais dos grupos controle e experimental.

Grupo	Cães n ^o s	Momentos					Variações Percentuais	
		Pré	12h	72h	1sem	2sem		
Controle	M1	1	24,1	30,3	-	-	-	25,73
		2	7,8	11,0	-	-	-	41,03
		3	104,4	82,9	-	-	-	-20,59
	M2	4	13,5	14,5	12,5	-	-	-7,41
		5	28,0	28,4	30,3	-	-	8,20
		6	19,5	33,3	25,8	-	-	32,31
	M3	7	18,1	16,1	16,1	16,8	13,5	-25,41
		8	9,9	8,5	8,1	7,5	6,7	-32,32
		9	15,0	16,4	11,7	13,9	23,6	57,33
Experimental	E1	10	43,9	45,1	-	-	-	2,73
		11	13,1	20,0	-	-	-	52,67
		12	7,8	28,2	-	-	-	261,54
		13	4,5	8,4	-	-	-	86,7
		14	5,7	5,7	-	-	-	0,0
		29	3,5	5,0	-	-	-	42,86
		16	20,0	31,1	30,5	-	-	52,50
		17	15,4	28,7	30,5	-	-	98,05
		22	11,8	17,4	21,2	-	-	79,66
		19	17,8	22,5	17,8	-	-	0,0
		20	11,2	17,6	24,3	-	-	116,96
		21	14,0	21,0	17,6	-	-	25,70
		18	42,1	45,9	37,2	33,7	38,1	-9,50
		23	41,2	39,0	38,8	43,4	30,9	-25,00
		24	76,5	66,5	61,3	65,8	56,7	-25,88
		28	59,4	59,4	75,1	79,1	75,1	26,43
26	1,7	11,8	10,8	10,5	7,6	347,06		
27	22,3	34,8	29,3	29,3	27,8	24,66		

Tabela 10A: Determinação da área da próstata (AP) segundo corte realizado sobre o eixo dorso-ventral perpendicularmente ao eixo crânio-caudal, da área de necrose (AN), das razões AN/AP e dos respectivos raios destas áreas.

Grupo	Cão n°	AP (mm ²)	AN (mm ²)	AN/AP	AN/AP%	RP (mm)	RN (mm)	RN/RP %
C1	1	676	-	-	-	14,7	-	-
	2	523	-	-	-	12,9	-	-
	3	1,819	-	-	-	24,1	-	-
	$\bar{x} \pm s$	$17,23 \pm 6,01$						
C2	4	377	-	-	-	11,0	-	-
	5	913	-	-	-	17,1	-	-
	6	967	-	-	-	17,5	-	-
	$\bar{x} \pm s$	$15,20 \pm 3,64$						
C3	7	563	-	-	-	13,4	-	-
	8	426	-	-	-	11,6	-	-
	9	796	-	-	-	15,9	-	-
	$\bar{x} \pm s$	$13,63 \pm 2,16$						
E1	10	1.356	291	0,21	21,5	20,8	9,6	46,2
	11	795	60	0,08	7,6	15,9	4,4	27,7
	12	1.071	112	0,10	10,5	18,5	6,0	32,4
	13	380	61	0,16	16,1	11,0	4,4	40,0
	14	414	8	0,02	1,9	11,5	1,6	13,9
	29	318	107	0,34	33,7	10,1	5,8	57,4
$\bar{x} \pm s$	$14,63 \pm 4,43$					$5,30 \pm 2,63$		
E2	16	1.100	54	0,05	4,9	18,7	4,2	22,5
	17	587	189	0,32	32,2	13,7	7,8	56,9
	19	664	111	0,17	16,7	14,5	5,9	40,7
	20	623	0	-	-	14,1	-	-
	21	732	177	0,24	24,2	15,3	7,5	49,0
	22	623	258	0,41	41,4	14,1	9,1	64,5
$\bar{x} \pm s$	$15,07 \pm 1,86$					$6,90 \pm 1,89$		
E3	18	924	29	0,03	3,1	17,2	3,0	17,4
	23	806	215	0,27	26,7	16,0	8,3	51,9
	24	1.429	61	0,04	4,3	21,3	4,4	20,7
	28	1.354	106	0,08	7,8	20,8	5,8	27,9
	26	348	100	0,29	28,7	10,5	5,6	53,3
	27	1.162	0	-	-	19,2	-	-
$\bar{x} \pm s$	$17,50 \pm 3,98$					$5,42 \pm 1,96$		