

UTILIZAÇÃO DO AGLEPRISTONE NO TRATAMENTO DA HIPERPLASIA FIBROEPITELIAL MAMÁRIA FELINA

Francis Brito da Silva¹
Alessandra Estrela da Silva Lima²
Lorena Gabriela Rocha Ribeiro³
João Moreira da Costa Neto⁴
Ana Carolina Farias Costa⁵
Camila Pinho Balthazar da Silveira⁶
Stella Barrouin Mello⁷
Daniela Farias Larangeira⁷
Arianne Pontes Oriá⁷

RESUMO

A hiperplasia mamária é uma alteração benigna da glândula mamária, caracterizada por um crescimento exacerbado do parênquima, após estímulo de substâncias progesteronais endógenas ou exógenas. Corresponde a uma mastopatia observada principalmente em fêmeas felinas jovens. Por se tratar de uma lesão extensa, nos últimos anos, terapias alternativas à mastectomia têm sido testadas, a exemplo dos fármacos antagonistas da progesterona. Neste contexto, o trabalho relatou oito casos de gatas portadoras de hiperplasia mamária e tratadas com o aglepristone. Com base nos resultados observados o protocolo utilizado demonstrou ser uma alternativa factível e segura para o tratamento da hiperplasia fibroepitelial mamária em felinos.

Palavras-chave: progesterona, antagonista, glândula mamária, *Felis catus*.

USE OF AGLEPRISTONE IN THE TREATMENT OF FELINE MAMMARY FIBROEPITHELIAL HYPERPLASIA

ABSTRACT

Mammary hyperplasia is a benign alteration of the mammary gland, characterized by an overgrowth of the parenchyma, after stimulation of endogenous or exogenous progestational substances. Corresponds to a mastopathy observed mostly in young female cat. As it is extensive lesion, in recent years, alternative therapies to mastectomy have been tested, like progesterone antagonist drugs. In this context, this paper reported eight cases of queens suffering from mammary hyperplasia and treated with aglepristone. Based on the results, the used protocol showed to be a feasible and safe treatment for feline mammary fibroepithelial hyperplasia.

Keywords: progesterone, antagonist, mammary gland, *Felis catus*.

¹ Residente em Clínica Médica de Pequenos Animais Hospmev/UFBA

² Professor(a) Departamento de Patologia e Clínicas da Universidade Federal da Bahia(UFBA)

³ Médica Veterinária, Mestre em Ciência Animal nos Trópicos (UFBA)

⁴ Professor(a) Departamento de Patologia e Clínicas da Universidade Federal da Bahia(UFBA)

⁵ Médica Veterinária, Mestre em Ciência Animal nos Trópicos (UFBA)

⁶ Residente em Cirurgia de Pequenos Animais Hospmev/UFBA

⁷ Professores do Departamento de Patologia e Clínicas da Universidade Federal da Bahia(UFBA)

USO DE AGLEPRISTONA EN EL TRATAMIENTO DE HIPERPLASIA FIBROEPITELIAL MAMARIA FELINA

RESUMEN

La hiperplasia mamaria es una alteración benigna de la glándula mamaria, que se caracteriza por el crecimiento excesivo del parénquima, después de la estimulación de sustancias progesteronales endógenas o exógenas y que se observa principalmente en gatas jóvenes. Por tratarse de una alteración extensa, en los últimos años han sido experimentados tratamientos alternativos, por ejemplo, los fármacos antagonistas de la progesterona. En este contexto, el trabajo reporta ocho casos de gatas con hiperplasia mamaria que fueron tratadas con aglepristona. Con base en los resultados observados, el protocolo utilizado demostró ser una alternativa viable y segura para el tratamiento de la hiperplasia fibroepitelial mamaria felina.

Palavras clave: antagonista, progesterona, glándula mamaria, *Felis catus*.

INTRODUÇÃO

A hiperplasia fibroepitelial mamária felina é um distúrbio do crescimento tecidual, de caráter benigno, que resulta no crescimento rápido, porém ordenado, tanto do parênquima quanto do estroma da glândula mamária (1). Ocorre principalmente em felinos, sendo mais frequente em fêmeas jovens, logo após o primeiro cio ou nas gestantes. Porém, também pode acometer animais de meia idade após uso de progestágenos exógenos (2-5). Aparentemente não há predisposição racial ou morfológica, sendo os pares torácicos e abdominais igualmente acometidos (6).

Sabe-se que existe uma relação temporal entre o estabelecimento da hiperplasia mamária e a estimulação pela progesterona, de forma que a exposição ao hormônio (endógeno ou exógeno) antecede sempre o aparecimento dos sintomas. O tempo médio de evolução é compreendido entre duas a cinco semanas. No entanto, no momento do diagnóstico as concentrações séricas hormonais podem apresentar-se dentro dos limites de normalidade (6).

Ao exame clínico, as glândulas afetadas mostram-se uniformes e intensamente aumentadas de volume, firmes, com bordas bem delimitadas da parede abdominal subjacente (3). Úlceras cutâneas podem ser observadas devido ao rápido crescimento tecidual ou, ainda, por lambeduras excessivas do local (4, 7). Histologicamente verifica-se proliferação do epitélio dos ductos e células mioepiteliais periglandulares, edema marcante e grande quantidade de tecido conjuntivo. Estão presentes ninhos de proliferação de ductos glandulares ramificados, cobertos por uma camada única de células cubóides com uma ou duas camadas apicais de células epiteliais colunares. Não há invasão do estroma por estas células, uma vez que se trata de condição benigna não neoplásica (2, 6, 7).

O diagnóstico é balizado no histórico e sinais clínicos da paciente, podendo ser confirmado pela citologia por punção com agulha fina (8) e pelo exame histopatológico. A terapêutica primária é a remoção do estímulo da progesterona. Portanto, nos casos de administração exógena do hormônio, esta deve ser interrompida imediatamente (9, 10). Quando a enfermidade é ocasionada de modo endógeno espera-se redução espontânea. Contudo a involução do volume mamário é lenta, podendo prolongar-se por meses até o retorno ao tamanho normal (11). O tratamento cirúrgico, pela técnica de mastectomia, foi por muito tempo preconizado, principalmente quando o crescimento anormal da glândula mamária superava a capacidade de seu aporte sanguíneo e torna o tecido necrótico (4). No entanto, em função da ampla extensão da lesão que requer um procedimento mais invasivo, o uso de antagonistas da progesterona (como o aglepristone), equivale a uma alternativa terapêutica da hiperplasia mamária felina e vem sendo motivo de estudos de diversos autores

(12-15). Em adição, a ovariosalpingohisterectomia (OSH) é preconizada, invariavelmente, após diminuição do volume mamário, como forma de evitar recorrências (16, 17).

Nesse contexto, o objetivo deste trabalho correspondeu em relatar a utilização do medicamento aglepristone no tratamento de oito casos de hiperplasia fibroepitelial mamária felina, atendidos em um Hospital Veterinário Universitário.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram atendidas oito gatas jovens (casos 1 a 8), com idades inferiores a 12 meses, portadoras de aumento exacerbado das glândulas mamárias e cujo tempo de evolução variou de 15 dias a dois meses. Em cinco casos, a alteração foi precedida por uso de contraceptivo, e em um deles (caso 8), informações relativas ao histórico clínico eram desconhecidas, uma vez que a paciente fora resgatada da rua. Conduziu-se a avaliação das pacientes no Hospital Veterinário Renato de Medeiros Neto, da Universidade Federal da Bahia (Hospmev/UFBA).

Todos os animais foram submetidos a exame clínico geral. Em seguida solicitaram-se alguns exames complementares (hemograma com contagem de plaquetas e dosagem sérica de alanina aminotransferase, gamaglutamil transferase, creatinina e uréia), destinados a avaliação do estado geral. Balizado no histórico e sinais clínicos apresentados, firmou-se o diagnóstico presuntivo de hiperplasia fibroepitelial mamária. Assim, instituiu-se a terapêutica com aglepristone⁸ em todas as pacientes, na dose de 10mg/Kg, via subcutânea (SC), a cada 24 horas, durante quatro dias consecutivos (12). Como tratamento de suporte, no intuito de fornecer maior conforto e controle da dor provocada pela patologia mamária, foram utilizados anti-inflamatórios não esteroidais (flunixin meglumine, 1mg/kg, SC, em três casos e meloxicam, 0,1mg/kg, SC, nos demais), durante três dias e aplicação de compressas mornas por dez minutos, duas vezes ao dia até a regressão das glândulas a seu tamanho normal. Em três pacientes (casos 3, 7 e 8) foi necessário estabelecer antibioticoterapia (amoxicilina com ácido clavulânico, 20mg/kg, via oral, a cada 12 horas, por 15 dias) em consequência da leucocitose por neutrofilia com desvio a esquerda observados no hemograma.

RESULTADOS

Ao exame físico, as alterações restringiam-se apenas ao aumento das glândulas mamárias (Figura 1). Em um caso (caso 8), a gata apresentava escore corporal ruim. Os dados do histórico e evolução do tratamento das pacientes encontram-se sumarizados na Tabela 1.

Tabela 1. Histórico clínico e evolução do tratamento com aglepristone de gatas portadoras de hiperplasia fibroepitelial mamária. Salvador-BA, 2010.

Caso	Idade (meses)	Utilização de Contraceptivo	Tempo de evolução (dias)	Regressão (dias)	OSH	Recidiva
1	8	Sim	30	30	Após regressão	Não
2	12	Não	30	15	Após regressão	Não
3	8	Sim	30	60*	Após recidiva	Sim
4	11	Sim	45	30	Após regressão	Não
5	7	Sim	30	15	Após regressão	Não
6	6	Sim	15	30	Após regressão	Não
7	9	Não	60	21	Não realizada	Não
8	6	Desconhecido	15	21	Após regressão	Não

*Neste animal observou-se recidiva e a regressão da alteração ocorreu apenas após a realização da OSH.

⁸ Alizin, Virbac – São Paulo – SP



Figura 1. Apresentação clínica da hiperplasia fibroepitelial mamária felina. A e B: fêmea, SRD, 12 meses de idade (caso 2); C e D: fêmea, SRD, 06 meses de idade (caso 8). Em ambas as situações verificam-se aumento de volume exacerbado das glândulas mamárias. Salvador-BA, 2010.

DISCUSSÃO

Todos os animais atendidos no Hospmev/UFBA com suspeita de hiperplasia fibroepitelial mamária tinham idade inferior a doze meses. As características clínicas dos casos condiziam com os dados da literatura, com maior suscetibilidade em animais no início da idade reprodutiva, nas quais as lesões surgem geralmente duas a quatro semanas após o primeiro estro (5, 8). Esta é a apresentação clássica da mastopatia (2, 6, 8, 16). De acordo com alguns autores, a etiologia do processo está fortemente associada à ação da progesterona (7, 18). Tal relação é corroborada pelo fato da patologia mamária ocorrer com frequência durante a fase lútea do ciclo estral ou ainda em resposta à administração exógena do hormônio supracitado (19), sendo estes eventos observados desde a primeira descrição da enfermidade em questão (20).

Excetuando-se três animais (casos 2, 7 e 8), em todas as pacientes atendidas houve administração de anticoncepcionais previamente ao desenvolvimento da hiperplasia mamária, entretanto os proprietários não souberam determinar o princípio ativo utilizado. Tais achados foram similares aos descritos por Loretto et al. (21) que relataram a alteração em oito fêmeas que receberam uma única dose de acetato de medroxiprogesterona. No trabalho dos referidos autores houve crescimento mamário, entre dois dias a três meses após a administração do

fármaco. O uso de progesterona exógena em cães e gatos estimula a síntese de hormônio do crescimento na glândula mamária com proliferação lóbulo-alveolar e consequente hiperplasia de elementos mioepiteliais e secretórios, que pode induzir a formação de alterações benignas em animais jovens (22).

Em gatas sem histórico de exposição a progestágenos sintéticos, a hiperplasia fibroepitelial mamária provavelmente resulta de mudanças na sensibilidade ou resposta a concentrações variáveis de hormônios ovarianos (6, 18). Desta forma, as gatas dos casos 2 e 7 representaram uma ocorrência espontânea de hiperplasia fibroepitelial. No caso 8, não foi possível afirmar a fonte de exposição, uma vez que se trata de um animal de rua.

Ao exame físico, todas as gatas possuíam aumento bilateral acentuado das glândulas mamárias, as quais se encontravam firmes e sensíveis à palpação. De acordo com alguns estudos, as gatas jovens exibem mais frequentemente envolvimento de múltiplas mamas, enquanto as mais velhas costumam ter aumento apenas em uma ou duas glândulas, sendo geralmente as inguinais (16). Em outra pesquisa, as fêmeas felinas avaliadas tinham mamas de consistência macia e flutuante (23), o que diferiu do presente relato, cuja consistência das glândulas era mais firme, provavelmente em função da significativa resposta inflamatória associada.

Em todas as gatas examinadas, a queixa principal se restringiu ao aumento de volume das glândulas mamárias, não sendo evidenciada na análise física outra alteração clínica, com exceção do caso 8 que revelou escore corporal ruim. Gatas com hiperplasia fibroepitelial mamária normalmente não demonstram outras anormalidades associadas. Entretanto pode haver desconforto e dificuldade de locomoção em lesões extensas (16), apatia, anorexia e trombo venoso mamário, com possível êmbolo arterial pulmonar (11). Em situações com presença de amplas áreas de necrose no tecido mamário (e consequente hemorragia), podem ser evidenciados anemia ou até mesmo choque hipovolêmico (11, 14). No presente estudo foi diagnosticado leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda nas gatas dos casos 3, 7 e 8, as quais receberam antibioticoterapia. Tal fato tornou-se importante, uma vez que felinos com hiperplasia fibroepitelial mamária podem desenvolver mastite secundária, sendo assim indicada a utilização de antibiótico de amplo espectro (11).

O diagnóstico definitivo é firmado pela citologia aspirativa por agulha fina ou exame histopatológico, principalmente em casos atípicos ou em estágios iniciais da doença (5, 16). No entanto, no presente caso, o diagnóstico foi estabelecido de maneira presuntiva, fundamentado no histórico juntamente aos sinais clínicos, como realizado em diversos estudos (12, 13, 15). Não foram executadas dosagens de progesterona sérica, pois esse método é pouco sensível, e já se detectou que apenas 1/3 dos animais afetados apresentam concentrações elevadas deste hormônio (6, 8).

Em todos os casos, indicou-se a terapia primária com o aglepristone (antagonista de receptores de progestágeno) segundo protocolo descrito por Wehrend et al. (12). Outro trabalho testou o aglepristone em 22 felinos com administração de 20mg/kg, semanalmente, até a regressão das glândulas para o volume normal, com semelhante sucesso. Todavia, foi necessário maior tempo para remissão completa das lesões (13). Outro regime de aplicação relatado obteve a redução completa somente após a sexta semana, com infusão do antagonista nos dias 1, 2, 7, 14 e 21 (14).

Das oito gatas tratadas com aglepristone, sete mostraram regressão satisfatória, sem recidivas (Figura 2). A paciente do caso 3, inicialmente respondeu bem a terapia medicamentosa, com diminuição moderada das glândulas afetadas, porém foi detectada recorrência após 20 dias da última administração do antiprogestágeno. Nesta situação optou-se pela realização da OSH com abordagem pelo flanco. O acesso nesta área é preferível à celiotomia, uma vez que há dificuldade de incisão devido ao tecido mamário hiperplásico, além do aumento do risco de infecção e deiscência da ferida cirúrgica (24). Após o procedimento cirúrgico acima descrito, as glândulas mamárias da fêmea do caso 3 envolveram

paulatinamente, e retornaram ao tamanho normal em aproximadamente dois meses. Com base nestas características de evolução aventou-se a possibilidade do estímulo ter ocorrido pela progesterona endógena, uma vez que houve resposta inicial ao aglepristone, porém a remissão completa só foi factível após OSH.



Figura 2. Pacientes com diagnóstico presuntivo de hiperplasia fibroepitelial mamária e tratadas com alevpristone. A e B: fêmea, SRD, 12 meses de idade (caso 2); C e D: fêmea, SRD, 06 meses de idade (caso 8). Notar o aspecto normal das cadeias mamárias após três semanas da última administração do fármaco. Salvador-BA, 2010.

Uma atenção especial deve ser destinada aos animais que foram submetidos ao uso de progestágenos de depósito. Estes possuem efeito prolongado, podendo causar um segundo estímulo nos receptores de progesterona, desencadeando assim recidiva dos sinais clínicos (13, 21, 23). Quando a alteração mamária for estimulada por este tipo de medicamento, recomenda-se uma nova série de aplicação do alevpristone, pois o mesmo apenas bloqueia (e não inativa) os receptores de progesterona, o que poderá predispor a recorrências (13). Além do tratamento com o antiprogestágeno, a terapia de suporte com anti-inflamatórios não

esteróides e uso de compressas mornas foram consignadas em todos os casos, semelhante aos dados da literatura (16).

CONCLUSÃO

Relatos de hiperplasia fibroepitelial mamária felina tornam-se cada vez mais frequentes, possivelmente pelo uso indiscriminado de progestágenos como contraceptivo. O aglepristone na dose utilizada neste trabalho mostrou-se uma alternativa factível e segura para o tratamento de tal enfermidade mamária. Contudo, a administração de progestágenos de depósito pode ser um obstáculo para uma terapêutica exitosa.

REFERÊNCIAS

1. Hayden DW, Johnson KH, Ghobrial HK. Ultrastructure of feline mammary hypertrophy. *Vet Pathol.* 1983;20(3):254-64.
2. Souza TM, Figuera RA, Langohr IM, Barros CSL. Hiperplasia fibroepitelial mamária em felinos: cinco casos. *Cienc Rural.* 2002;32(5):891-4.
3. Silva AP, Salbego FZ, Palma HE, Amaral AS, Schmidt C, Silva CF. Hiperplasia fibroepitelial em uma gata. In: *Anais do 35º Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária; 2008, Gramado. Gramado: Expogramado; 2008.*
4. Johnson CA. Distúrbios do sistema reprodutivo. In: Nelson RW, Couto CG. *Medicina interna de pequenos animais.* 4a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. p 944-9.
5. Gaviria EFB, Bonikka DFE, Gómez AFL. Hiperplasia fibroepitelial mamaria felina: reporte de un caso. *Rev Ces Med Vet Zootec.* 2010;5(1):70-6.
6. Hayden DW, Johnston SD, Kiang DT, Johnson KH, Barnes DM. Feline mammary hypertrophy/fibroadenoma complex: clinical and hormonal aspects. *Am J Vet Res.* 1981;42(10):1699-703.
7. Martín de las Mulas J, Millán Y, Bautista MJ, Pérez J, Carrasco L. Oestrogen and progesterone receptors in feline fibroadenomatous change: an immunohistochemical study. *Res Vet Sci.* 2000;68(1):15-21.
8. Norsworthy GD. Hiperplasia mamária. In: Norsworthy GD, Crystal MA, Grace SF, Tilley LP. *O paciente felino.* 2ª ed. São Paulo: Manole; 2004. p.398-400.
9. Pukay BP, Stevenson DA. Mammary hypertrophy in a ovariohysterectomized cat. *Can Vet J.* 1983;24(5):143-4.
10. Macdougall LD. Mammary fibroadenomatous hyperplasia in a young cat attributed to treatment with megestrol acetate. *Can Vet J.* 2003;44(3):227-9.
11. Chisholm HC. Massive mammary enlargement in a cat. *Can Vet J.* 1993;34(3):315.
12. Wehrend A, Hospes R, Gruber AD. Treatment of feline mammary fibroadenomatous hyperplasia with progesterone antagonist. *Vet Rec.* 2001;148(11):346-7.

13. Gorlinger S, Kooistra HS, Van de Broek A, Okkens AC. Treatment of fibroadenomatous hyperplasia in cats with aglepristone. *J Vet Intern Med.* 2002;16(6):710-3.
14. Vitásek R, Dendisova H. Treatment of feline mammary fibroepithelial hyperplasia following a single injection of proligestone. *Acta Vet Brno.* 2006;75(2):295-7.
15. Filgueira KD, Reis PFCC, Paula VV. Hiperplasia mamária felina: sucesso terapêutico com uso do aglepristone. *Cienc Anim Bras.* 2008;9(4):1010-6.
16. Vasconcellos CHC. Hiperplasia mamária. In: Souza HJM. *Coletâneas em medicina e cirurgia felina.* Rio de Janeiro: LF Livros; 2003. p.231-7.
17. Amorim FA. Hiperplasia mamária felina. *Acta Sci Vet.* 2007;35(Supl 2):279-80.
18. Enginler SO, Senünver A. The Effects of progesterone hormone applications used for suppression of estrus on mammary glands in queens. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 2011;17(2):277-84.
19. McCaw DL. Moléstias da glândula mamária. In: Bojrab MJ. *Mecanismos da moléstia na cirurgia dos pequenos animais.* 3a ed. São Paulo: Manole; 1996. p.216-9.
20. Allen HL. Feline mammary hypertrophy. *Vet Pathol.* 1973;10(6):501-8.
21. Loretto AP, Ilha MRS, Ordás J, Martín de las Mulas J. Clinical, pathological and immunohistochemical study of feline mammary fibroepithelial hyperplasia following a single injection of depot medroxyprogesterone acetate. *J Feline Med Surg.* 2005;7(1):43-52.
22. Mol JA, Van Garderen E, Rutteman GR, Rijnberk A. New insights in the molecular mechanism of progestin-induced proliferation of mammary epithelium: induction of the local biosynthesis of growth hormone (GH) in the mammary gland of dogs, cats and humans. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1996;57(1-2):67-71.
23. Loretto AP, Ilha MRS, Breitsameter I, Faraco CS. Clinical and pathological study of feline mammary fibroadenomatous change associated with depotmedroxyprogesterone acetate therapy. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2004;56(2):270-4.
24. Minguez RE, Martinez-Darve JG, Cuest AMM. Ovariohisterectomia de gatas e cadelas pelo flanco. *Rev Bras Reprod Anim.* 2005;29(3-4):151-8.

Recebido em: 05/03/12

Aceito em: 10/07/12