

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA DE FELINOS
DOMÉSTICOS**

**USO DE AGLEPRISTONE NO TRATAMENTO DA HIPERPLASIA MAMÁRIA
FELINA: RELATO DE CASO TRÊS CASOS**

Autora: Haydee Guarento

PORTO ALEGRE

2021

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA DE FELINOS
DOMÉSTICOS**

**USO DE AGLEPRISTONE NO TRATAMENTO DA HIPERPLASIA MAMÁRIA
FELINA: RELATO DE TRÊS CASOS**

Autora: Haydee Guarento

**Trabalho apresentado à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para a
obtenção do grau de Especialista em
Clínica Médica de Felinos Domésticos**

Orientador: Prof. Dr. Alan Gomes Pöpl

**Coorientadora: M.V. MSc. Dra. Viviana
Cauduro Matesco**

PORTO ALEGRE

2021

HAYDEE GUARENTO

**USO DE AGLEPRISTONEUSO NO TRATAMENTO DA HIPERPLASIA MAMÁRIA
FELINA: RELATO DE TRÊS CASOS**

Aprovada em

APROVADO POR:

Prof. Dr. Alan Gomes Pöppel

M.V. MSc. Rochana Rodrigues Fett

M.V. MSc. Bruna Cenci Ortiz

RESUMO

Este trabalho relata três casos de hiperplasia mamária felina (HMF) em três gatas com menos de um ano de idade. Esta alteração tem caráter benigno e se caracteriza por um rápido e progressivo crescimento das glândulas mamárias, ocorrido após estímulo hormonal por progesterona endógena ou exógena. Nos três casos relatados, foi realizado tratamento clínico com aglepristone, um fármaco antiprogestágeno que atua bloqueando receptores da progesterona e, conseqüentemente, provoca a redução do volume mamário. O aglepristone vem sendo utilizado mais recentemente na terapêutica da HMF. Ambas as gatas do estudo apresentavam aumento de volume bilateral e envolvimento de todas as glândulas mamárias. As cadeias mamárias apresentavam consistência firme e sem aderências. Uma das gatas recebeu contraceptivo injetável, sendo a que apresentou maior morbidade, com úlceras e necrose de uma das mamas. As outras duas gatas desenvolveram HMF após o cio. O aglepristone foi instituído na dose de 10mg/kg, via subcutânea 1 vez ao dia, por 4 dias seguidos associado a tratamento suporte. Ocorreu uma rápida regressão nos dois casos em que não houve administração prévia de contraceptivo. Já, no caso da paciente que recebeu contraceptivo, a involução completa das mamas demandou mais tempo. A utilização do aglepristone é importante, pois bloqueia a ação da progesterona. A OSH juntamente com a terapêutica com aglepristone teve resultados satisfatórios neste estudo, representando, portanto, uma opção terapêutica menos invasiva quando comparado com a mastectomia,

Palavras-chave: Antiprogestágeno, Contraceptivo, Cats, Hiperplasia fibroepitelial felina, Hiperplasia fibroadenomatosa mamária felina, Progesterona,

ABSTRACT

This paper reports three cases of feline mammary hyperplasia (FMH) in female cats under one year of age. This is a benign disease, characterized by fast and progressive growth of the mammary glands, usually after hormonal stimulation by endogenous or exogenous progesterone. In all three cases, clinical treatment was instituted using aglepristone, an antiprogestin that blocks progesterone receptors and, consequently, causes reduction in mammary volume. The progesterone receptor blocker aglepristone was usually used to induce abortion, but has recently found place in FMH therapy. In the present study, the three cats showed bilateral swelling, involving all mammary glands. Presentation included remarkable increase in mammary volume, firm consistency, and no adherences. One cat has previously received injectable contraceptive, showing increased morbidity, with ulcers and necrosis of one mammary gland. The two other cats developed FMH after heat. Treatment included aglepristone at the dose of 10mg/kg, subcutaneously, once daily, during 4 consecutive days, associated with supportive treatment. Both cases with no previous history of contraceptive administration showed rapid regression of the mammary glands to its normal size. On the other hand, the patient who had received contraceptives required more time until complete involution of the mammary glands. The use of aglepristone has been proved to be important, since it blocks the main endogenous and exogenous sources of progesterone, preventing further recurrences of the disease. Aglepristone therapy showed satisfactory results in this study and, therefore, appears as a less invasive and more effective option when compared to mastectomy.

Keywords: *Antiprogestin, Contraceptive, Cats, Feline fibroepithelial hyperplasia, Feline mammary fibroadenomatous hyperplasia, Progesterone.*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 –** Fêmea felina, com oito meses de idade, sem raça definida, nulípara, não castrada, atendida com queixa de aumento de volume mamário em todas as mamas, apresentando e pequena área de necrose na mama torácica cranial direita (seta vermelha). Diagnóstico presuntivo de hiperplasia mamária..... 12
- Figura 2 –** Paciente felina do caso 1 com hiperplasia mamária no pós-operatório imediato de ovariectomia com abordagem pela linha média..... 13
- Figura 3A e 3B –** Paciente felina do caso 1 com hiperplasia mamária seis dias após a realização de ovariectomia. Observa-se acentuado aumento de volume das mamas, com hiperemia generalizada e necrose em mama torácica direita (setas vermelhas). Nota-se, ainda, deiscência da sutura cirúrgica (setas laranja)..... 13
- Figura 4 –** Paciente felina do caso 1 com hiperplasia mamária 27 dias após o início do tratamento com aglepristone. Houve notável melhora da condição hiperplásica, porém persistia área de necrose em mama torácica direita (seta vermelha) e solução de continuidade na ferida cirúrgica (seta laranja)..... 14
- Figura 5 –** Paciente felina do caso 1 com hiperplasia mamária quatro meses após início do tratamento com o aglepristone. Observa-se regressão completa do tecido mamário hiperplásico..... 15

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μL	Microlitro
bpm	Batimentos por minuto
dL	Decilitro
ECC	Escore de condição corporal
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> ; e outros
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
GH	Hormônio de crescimento
HMF	Hiperplasia mamária felina
Kg	Quilograma
mg	Miligrama
ml	Mililitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
mpm	Movimentos por minuto
OH	ovariohisterectomia
PAS	Pressão arterial sistólica
RE	Receptor de estrogênio
SP	São Paulo
SRD	Sem raça definida
TPC	Tempo de preenchimento capilar
TR	Temperatura retal
USG	Ultrassonografia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	09
2	RELATO DOS CASOS.....	11
2.1	Caso 1.....	11
2.2	Caso 2.....	15
2.3	Caso 3.....	16
3	DISCUSSÃO.....	18
4	CONCLUSÕES.....	22
	REFERÊNCIAS.....	23

1 INTRODUÇÃO

A hiperplasia mamária felina (HMF), também descrita como hiperplasia fibroepitelial felina ou hiperplasia fibroadenomatosa mamária felina, é uma alteração caracterizada por rápido crescimento da glândula mamária resultante da hiperplasia dos tecidos epitelial e mesenquimal em arranjo focal ou difuso (McCAW, 1996; NORSWORTHY, 2004; JOHNSON, 2006). Representa uma condição benigna, sendo o principal diagnóstico diferencial a neoplasia mamária (AMORIM, 2007). Desde o primeiro relato, feito por Allen em 1973, ficou evidente que o hiperdesenvolvimento mamário ocorre por influência de progesterona endógena ou exógena (MARTIN DE LAS MULAS *et al.*, 2000).

Vários hormônios têm sido implicados na patogênese, incluindo os progestágenos sintéticos, como o acetato de medroxiprogesterona, utilizados principalmente como contraceptivos (LORETTI *et al.*, 2005). A HMF acomete preferencialmente fêmeas felinas jovens, com menos de dois anos de idade, prenhas ou em diestro, geralmente logo após o primeiro cio. Sua ocorrência raramente está associada ao macho felino (ANJOS *et al.*, 2005).

A alteração acomete unicamente em felinos domésticos (VASCONCELLOS, 2003; McALOOSE; MUNSON; NAYDAN, 2007).

Frequentemente mais de uma glândula é afetada, podendo apresentar edema, ulceração, áreas de necrose e infecção bacteriana secundária. Ocorrem ainda sinais clínicos sistêmicos, como apatia, anorexia, febre e desidratação (VASCONCELLOS, 2003; VERSTEGEN, 2004). O diagnóstico é baseado no histórico, sinais clínicos e exame citológico, porém o diagnóstico definitivo só pode ser realizado por meio de biópsia com análise histopatológica. Dosagens de progesterona sérica podem ser realizadas para a constatação de alta concentração hormonal no animal, que são compatíveis com HMF (GIMÉNEZ *et al.*, 2010). Contudo, quando a causa da HMF é a administração exógena, a dosagem de progesterona pode estar baixa, conferindo baixa sensibilidade a este método diagnóstico (PAYAN-CARREIRA, 2013).

O nível de morbidade da HMF varia de animal para animal, podendo ocorrer óbito ou mesmo solicitação de eutanásia por consequência das complicações advindas da doença (LORETTI *et al.*, 2004).

O tratamento consiste na retirada do estímulo hormonal através de ovariectomia (OH) ou bloqueio hormonal com uso de antiprogestágenos (SILVA *et al.*, 2008). Entretanto, se houver necrose e reações inflamatórias e/ou infecciosas acentuadas, o tratamento deverá

envolver também cuidados de suporte, incluindo o uso de analgésicos, antibióticos e anti-inflamatórios. Compressas de água fria são indicadas várias vezes ao dia (AMORIM, 2007).

Em alguns animais não se observa redução do volume mamário após a utilização do antiprogéstágeno ou ocorre recidiva dentro de certo tempo, podendo ser necessária a realização de mastectomia (VASCONCELLOS, 2003). A mastectomia é utilizada como tratamento para a HMF principalmente nos casos em que a irrigação sanguínea não é suficiente para o suprimento demandado pelo tecido mamário, causando ulceração e posterior infecção das mamas (NELSON; COUTO, 2001). Em alguns casos, pode não haver resposta aparente ao tratamento cirúrgico, com piora do estado do animal, aparecimento de extensas áreas ulceradas e reincidência mesmo após mastectomia. Nesses casos, a eutanásia pode ser considerada, devido ao mau prognóstico (LORETTI *et al.*, 2005).

O aglepristone é um antagonista da progesterona, o tratamento é feito com injeções subcutâneas. Verifica-se a completa regressão do volume mamário em uma a duas semanas (AMORIM, 2007). No caso da HMF ter se desenvolvido após a administração de progestágenos de depósito, recomenda-se que o tratamento seja prolongado até que os efeitos dos progestágenos exógenos tenham desaparecido, uma vez que o aglepristone apenas bloqueia os receptores, mas não os torna inativos (VITASEK; DENDISOVA, 2006).

Vários autores descrevem o uso do aglepristone com sucesso no tratamento da HMF por atuar bloqueando os receptores de progesterona, provocando a involução mamária (CHATDARONG *et al.*, 2008; FILGUEIRA; REIS; PAULA, 2008; SILVA *et al.*, 2012; VIANA *et al.*, 2012).

O presente trabalho tem por objetivo descrever uma pequena série de casos de HMF tratados com sucesso com o uso de aglepristone, e discutir aspectos relevantes da terapêutica na espécie.

2 RELATO DOS CASOS

2.1 Caso 1

Uma gata sem raça definida (SRD), com oito meses de idade, nulípara, não castrada, pesando 1,950 Kg, foi atendida em uma clínica em São Paulo. Na anamnese, foi informado que a gata estava com anorexia, apatia, perda de peso e aumento de volume em todas as mamas há cinco dias. A tutora relatou que há 12 dias atrás a paciente havia recebido administração de um contraceptivo à base de acetato de medroxiprogesterona.

No exame clínico de rotina, o animal apresentava-se prostrado, com desidratação moderada, escore de condição corporal (ECC) 3 (escala de 1-9). O leucograma apresentou leucocitose por neutrofilia (23.000 segmentados). Ao exame das mamas, foram observados nódulos mamários bem delimitados em todas as mamas, apresentando edema, hipertermia, hiperemia, ulceração, e pequena área de necrose na mama torácica direita (Figura 1).

Figura 1 – Fêmea felina, com oito meses de idade, sem raça definida, nulípara, não castrada, atendida com queixa de aumento de volume mamário em todas as mamas, apresentando pequena área de necrose na mama torácica cranial direita (seta vermelha). Diagnóstico presuntivo de hiperplasia mamária.



Fonte: a própria autora.

A suspeita clínica foi de HMF e os diagnósticos diferenciais considerados foram mastite, adenocarcinoma e displasia mamária cística. O animal foi internado, e realizaram-se hemograma e bioquímica sérica, leucograma apresentou leucocitose por neutrofilia.

Optou-se pela realização de OH (Figura 2), que tem como objetivo a retirada do estímulo hormonal, e protocolo terapêutico com a administração de tramadol (2mg/kg, a cada 12 horas, durante cinco dias, por via subcutânea), administração de cefovecina (0,1ml/kg por via subcutânea, dose única), anti-inflamatório não esteroideal (meloxicam 0,05mg/kg, a cada 24 horas, durante quatro dias, por via oral) e aplicações tópicas, a cada 12 horas, durante cinco dias, de gel com ação analgésica, anti-inflamatória e antiedematosa, à base de cloridrato de lidocaína, dexametasona e Dimetil-Sulfóxido (DM-Gel®, Vetnil, Louveira, SP). Após seis dias de internação, as mamas seguiram aumentando de volume e houve deiscência da sutura cirúrgica (Figura 3A e 3B). A mama torácica direita apresentava área de necrose, e a mama abdominal cranial direita estava tão aumentada que lateralizava o membro da paciente.

Figura 2 – Paciente felina do caso 1 com hiperplasia mamária no pós-operatório imediato de ovariectomia com abordagem pela linha média.



Fonte: a própria autora.

Figura 3A e 3B – Paciente felina do caso 1 com hiperplasia mamária seis dias após a realização de ovariectomia. Observa-se acentuado aumento de volume das mamas, com hiperemia generalizada e necrose em mama torácica direita (setas vermelhas). Nota-se, ainda, deiscência da sutura cirúrgica (setas laranja).

Fonte: a própria autora.

Realizou-se, então, a terapêutica específica com o antiprogéstágeno aglepristone (Alizin[®], Virbac Saúde Animal, São Paulo, SP), na dose de 10mg/kg, a cada 24 horas, durante cinco dias, por via subcutânea, alternando-se o local de aplicação. A administração do fármaco foi realizada lentamente na região escapular. Realizou-se ainda a aplicação de compressas frias várias vezes ao dia, por 15 minutos, durante dez dias. O animal ficou internado por 12 dias para monitoramento. Ao longo desse período, observaram-se as glândulas mamárias mais flácidas, menos edemaciadas. O animal estava alerta, bem responsivo, se alimentando normalmente e ganhando peso. Não se observou nenhuma reação cutânea às aplicações de aglepristone ou qualquer outro efeito colateral da medicação. Portanto, a paciente foi liberada para casa, com a

prescrição de tratamento tópico com pomada a base de sulfato de gentamicina, sulfadiazina e palmitato de vitamina A (Vetaglós[®], Vetnil, Loureira, SP) a cada 12 horas por dez dias, compressas frias várias vezes ao dia por 15 minutos e uso de roupa pós-cirúrgica 24 horas ao dia até novas recomendações.

O animal retornou 15 dias após sua alta hospitalar para reavaliação. A tutora relatou que a gata estava se alimentando bem, estava ativa e notou redução no tamanho das mamas (Figura 4). Orientou-se a continuidade das compressas frias como recomendado anteriormente e pomada Vetaglós[®] a cada 12 horas na lesão da mama torácica direta e na ferida cirúrgica por mais cinco dias. A paciente fez retornos a cada 20 dias, com boa evolução de todo quadro mamário e cutâneo. Após quatro meses do início do tratamento com o aglepristone observou-se regressão completa do tecido mamário hiperplásico (Figura 5).

Figura 4 – Paciente felina do caso 1 com hiperplasia mamária 27 dias após o início do tratamento com aglepristone. Houve notável melhora da condição hiperplásica, porém persistia área de necrose em mama torácica direta (seta vermelha) e solução de continuidade na ferida cirúrgica (seta laranja).



Fonte: a própria autora.

Figura 5 – Paciente felina do caso 1 com hiperplasia mamária quatro meses após início do tratamento com o aglepristone. Observa-se regressão completa do tecido mamário hiperplásico.



Fonte: a própria autora.

2.2 Caso 2

Na mesma clínica, atendeu-se uma gata da raça Exótica, de dez meses de idade, castrada recentemente, domiciliada, pesando 2,300 Kg. Na anamnese a queixa principal era que a paciente havia sido castrada há 16 dias, após dois períodos de manifestação de cio, com duração de cinco dias cada, com intervalo de dez dias entre eles. A tutora referiu aumento de volume mamário seis dias após OH, com manutenção do apetite, ingestão de água e nível de atividade. A tutora negou uso prévio de contraceptivo.

No exame clínico de rotina, o animal apresentava-se ativo, hidratado. Ao exame das mamas observou-se que todas as mamas estavam aumentadas, rigidez, e eram bem delimitadas. A mama torácica esquerda apresentava-se mais edemaciada, com pequena ulceração e secreção purulenta.

A suspeita clínica foi de HMF, sendo considerados os diagnósticos diferenciais mastite, adenocarcinoma e displasia mamária cística. Realizaram-se hemograma e bioquímica sérica.

Optou-se pelo tratamento clínico, com meloxicam (0,05mg/kg, a cada 24 horas, durante três dias, por via oral), amoxicilina com clavulanato (12,5mg/kg, a cada 12 horas, durante cinco dias, por via oral), dipirona (25mg/kg, a cada 12 horas, durante três dias, por via oral) e aglepristone (10mg/kg, a cada 24 horas, por dois dias, por via subcutânea) e tratamento tópico

com pomada Vetaglós® a cada 12 horas por dez dias. Notou-se redução total do tecido hiperplásico em 15 dias. O animal foi acompanhado por mais 60 dias; não havendo recidiva.

2.3 Caso 3

Foi atendida na mesma clínica uma gata da raça Persa de sete meses de idade, inteira, domiciliada, pesando 2,600 Kg. A tutora relatou que o animal tivera cio de quatro dias e, após 12 dias, percebeu aumento de volume mamário, além de hiporexia, secreção nasal aquosa e espirros esporádicos. A tutora negou administração de contraceptivo.

No exame clínico de rotina, o animal apresentava-se ativo, hidratado. Examinando as mamas, observou-se que todas estavam aumentadas; as mais afetadas nesse caso eram as inguinais, que estavam rígidas, eritematosas e bem delimitadas.

A suspeita clínica foi de hiperplasia mamária; considerando-se os mesmos diagnósticos diferenciais de mastite, adenocarcinoma e displasia mamária cística. Realizaram-se hemograma e bioquímica sérica.

Optou-se pelo tratamento clínico com meloxicam (0,05mg/kg, a cada 24 horas, durante três dias, por via oral) e aglepristone (10mg/kg, a cada 24 horas, por dois dias, por via subcutânea). Para a crise respiratória, foi indicado famciclovir (50mg/kg, a cada 12 horas, por 14 dias, por via oral), inalação com solução fisiológica em aparelho ultrassônico três vezes ao dia, lavagem das narinas com solução fisiológica duas vezes ao dia e alimento hipercalórico e palatável. No primeiro retorno, após dez dias, notou-se redução considerável de todas as mamas, melhora no eritema e melhora do quadro respiratório. Sugeriu-se esperar mais cinco dias para a realização da OH por conta do quadro respiratório. Após 15 dias, a paciente foi submetida ao procedimento cirúrgico de OH. Depois de duas semanas, o animal retornou para retirada dos pontos e nova avaliação evidenciando total regressão da hiperplasia das mamas. O animal foi acompanhado por mais 60 dias não ocorrendo recidiva.

3 DISCUSSÃO

O desenvolvimento da glândula mamária ocorre por fatores de crescimento e hormônios que interagem entre si juntamente com os tecidos mesenquimais e epiteliais, podemos destacar o GH, estrogênio e progesterona (HOVEY; TROTT; VONDERHAAR, 2002). Formas lactogênicas e não lactogênicas de GH são secretadas pela glândula pituitária e são mais potentes que a influência da prolactina sobre a proliferação do tecido mamário. O que acontece, portanto, é a produção desses reguladores de crescimento na glândula mamária da gata, sob influência das progestinas. Como resposta, o GH mamário recruta células-tronco para diferenciarem-se em tecido glandular, dando origem ao processo hiperplásico (RUTTEMAN, 1992; MOL *et al.*, 1995).

Além disso, as células hiperplásicas felinas possuem receptores tanto para estrogênio quanto para progesterona, sugerindo que ambos os hormônios estão envolvidos nessa condição (GIMÉNEZ *et al.*, 2010). De acordo com estudos imunohistoquímicos, os receptores de estrogênio (RE) podem estar presentes no tecido mamário de animais com hiperplasia (MULAS *et al.*, 2000a; 2000b). Em outro estudo, observou-se que o RE em células hiperplásicas chega a ser menor que a expressão em tecido normal, mas a expressão de receptores de progesterona foi significativamente maior (MILLANTA *et al.*, 2006). A progesterona, exógena ou endógena, causa aumento da sensibilidade dos seus receptores, levando a uma resposta exacerbada de GH das glândulas mamárias, culminando com o processo hiperplásico (GAVIRIA; BONILLA; GÓMEZ, 2010; KRAWCZYK *et al.*, 2017; LOPES; ACKERMANN, 2017).

A HMF acomete principalmente fêmeas jovens e não possui predisposição racial (GORLINGER *et al.*, 2002; ARAÚJO *et al.*, 2017). Fêmeas que estão na puberdade, durante o primeiro cio, gestantes ou que apresentam pseudociese estão entre as mais acometidas (LORETTI *et al.*, 2005). Em gatas castradas diagnosticadas com hiperplasia, a síndrome do ovário remanescente deve ser investigada (GRACANIN *et al.*, 2012). As características clínicas das gatas apresentadas nos casos aqui relatados, junto com histórico, idade e sexo dos animais, condizem com os dados da literatura: fêmeas jovens, com menos de um ano de idade, não castradas (casos 1 e 3) ou castradas muito recentemente (caso 2), com (caso 1) ou sem (casos 2 e 3) histórico de uso de progestágenos.

No Brasil, a maioria dos casos está associada ao uso de anticoncepcionais, seja por via oral ou injetável (FILGUEIRA *et al.*, 2015). Estudos mostram que gatas submetidas a apenas uma administração de um progestágeno sintético podem apresentar hiperplasia mamária (LORETTI *et al.*, 2005). Isso ocorre pelo acúmulo do hormônio exógeno, que pode ainda

permanecer durante meses armazenado no organismo do animal, levando ao aparecimento de nódulos mamários (ROBINSON; NOAKES, 2018). No caso 1, a paciente era uma gata jovem, inteira e que havia sido submetida a uma única administração de anticoncepcional injetável, corroborando com a literatura.

A paciente do caso 2 já era castrada, porém o procedimento havia sido recente, logo após o segundo cio. No caso 3, a paciente não era castrada, porém havia entrado no cio recentemente. Em ambos os casos, pode-se sugerir que o tecido mamário dessas duas gatas continuou sensibilizado devido à ação prolongada da fonte endógena de progesterona, já que o desenvolvimento mamário ocorre por influência de progesterona endógena e/ou exógena (MULAS *et al.*, 2000). A literatura relata que, no Brasil, a maioria dos casos de HMF está associada ao uso de anticoncepcionais, seja por via oral ou injetável (FILGUEIRA *et al.*, 2015). Não se pode descartar que, no caso 2 e 3, os respectivos tutores tenham omitido o uso de contraceptivos durante a anamnese.

O diagnóstico clínico da HMF tem como base a obtenção do histórico do animal, idade, sexo, raça, se a fêmea é castrada ou não, data de início das lesões e os dados reprodutivos, como a data do último cio e se o animal faz uso de progestágenos regularmente (LANA; RUTTEMAN; WITHROW, 2009). Na inspeção das glândulas, pode ser observada ectasia dos vasos, assim como hipertermia ao toque e adelgaçamento da pele das mamas (GAVIRIA; BONILLA; GÓMEZ, 2010; GIMÉNEZ *et al.*, 2010; PAYAN-CARREIRA, 2013). Todos os três casos apresentados nesse trabalho estão condizentes com a literatura. Em nenhum dos casos, porém, foi possível fazer exames adicionais, tais como citologia, ultrassonografia (USG) ou histopatologia, devido às restrições financeiras dos tutores. Nesta série de casos, o diagnóstico presuntivo de hiperplasia mamária se deu através do histórico, resenha e apresentação clínica. No entanto, a boa resposta das pacientes ao aglepristone corrobora o diagnóstico presuntivo de HMF.

Em animais que apresentam produção de leite, a USG abdominal deve ser realizada para descartar qualquer suspeita de gestação. Pode ser também realizada a USG dos tecidos mamários, que será de grande utilidade para a observação do tecido, em que se nota, então, maior ecogenicidade quando comparada ao tecido normal. Os diagnósticos diferenciais devem incluir neoplasias mamárias malignas de crescimento rápido, principalmente adenocarcinomas, e situações mais raras, como displasia mamária cística (mastose) e mastites (HINTON; GASKELL, 1977; MIALOT, 1988).

Para realização de diagnóstico definitivo, a biópsia pode ser empregada (AMORIM *et al.*, 2006). A realização deste exame é complementar ao histórico e sinais clínicos do animal.

Biópsias excisionais e incisionais cirúrgicas podem ser realizadas e analisadas através da histopatologia (LORETTI *et al.*, 2005; AMORIM *et al.*, 2006; LITTLE, 2011). A biópsia de hipertrofia mamária difusa em gatas jovens, usualmente, não é recomendada, porque o histórico, o exame físico e sinais característicos confirmam o diagnóstico (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). Além disso, nos presentes casos, as limitações financeiras também pesaram na não realização de biópsias.

O tratamento inicial da HMF está baseado na utilização de métodos que retirem os estímulos hormonais com o uso dos inibidores dos progestágenos endógenos ou exógenos ou por meio da OH (MACDOUGALL, 2003). Quando se opta pela OH anteriormente à diminuição do volume mamário, o acesso cirúrgico recomendado é pelo flanco, pela dificuldade de acesso através da linha medial (MINGUEZ; MARTINEZ-DARVE; CUESTA, 2005). No caso 1, optou-se pela realização da cirurgia pela linha medial, o que resultou na deiscência da sutura cirúrgica, ressaltando a importância da abordagem pelo flanco nesses casos.

Em situações em que a involução mamária não ocorra mesmo após a retirada do estímulo hormonal ou se observa recidiva, a mastectomia é indicada (AMORIM *et al.*, 2006; VIANA *et al.*, 2012). A mastectomia deve ser cogitada quando se observa um déficit no aporte sanguíneo para o tecido mamário, culminando com o surgimento de processos ulcerativos e necróticos (NELSON; COUTO, 2015).

Nos casos em que há necrose e reações inflamatórias e/ou infecciosas acentuadas, o tratamento deve incluir cuidados de suporte, com o uso de analgésicos, antibióticos e anti-inflamatórios (OGILVIE; MOORE, 2001). No caso mais grave (caso 1), como houve aumento significativo de volume de todas as mamas mesmo após a OH, foi necessária a realização de tratamento de suporte para dor, inflamação e infecção.

O aglepristone (Alizin[®], Virbac Saúde Animal, São Paulo, SP) vem sendo amplamente utilizado como tratamento em casos HMF (UÇMAK *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2012; NELSON; COUTO, 2015) é indicado para interrupção da gestação em cadelas e gatas e tratamento de metrite e piometra em cadelas.

A literatura recomenda a dose de 10mg/kg a cada 24 horas por cinco dias por via subcutânea, não sendo relatados efeitos colaterais (WHEREEND; HOSPES; GRUBER, 2001; VITASEK; DENDISOVA, 2006; GOGNY; FIENI, 2016). Tais dados corroboram o caso 1, em que a involução total se deu em três meses, porém observou-se involução mais acelerada no primeiro mês. Já nos casos 2 e 3, a involução da HMF se deu em menos de um mês como mencionam Whereend, Hospes e Gruber (2001) que, ao testarem o protocolo terapêutico com o aglepristone na dose de 10mg/kg por via subcutânea a cada 24 horas por quatro ou cinco dias,

observaram a regressão completa das lesões em três a quatro semanas após a primeira aplicação e não mencionaram efeitos colaterais, dados estes que corroboram com o do presente estudo. Considera-se, porém, como fator limitante para o uso do antiprogéstágeno seu custo elevado.

4 CONCLUSÕES

A HMF é um quadro não muito comum no atendimento clínico, quando ocorre geralmente é devido principalmente, ao uso de progestágenos exógenos. Apesar dessa condição clínica apresentar caráter benigno, podem-se observar manifestações graves que podem levar ao óbito do paciente. O uso do aglepristone em casos de HMF vem demonstrando ser um tratamento seguro, eficaz e bem tolerado pelos animais, permitindo a redução do número de animais submetidos à mastectomia. A castração ainda é a melhor opção na prevenção da HMF, servindo também como método de controle populacional.

REFERÊNCIAS

- AMORIM, F. V. Hiperplasia mamária felina. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 35, supl. 2, p. 279-280, 2007.
- AMORIM, F. V. *et al.* Clinical, cytological and histopathological evaluation of mammary masses in cats from Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 8, p. 379-388, 2006.
- ANJOS, B. L. *et al.* Hiperplasia fibroepitelial de mama em três gatas. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 57, supl. 1, p. 66, 2005.
- ARAÚJO, E. K. D. *et al.* Principais patologias relacionadas aos efeitos adversos do uso de fármacos contraceptivos em gatas em Teresina – PI. **Pubvet**, v. 11, n. 3, p. 256-261, 2017.
- CHATDARONG, K. *et al.* Effects of antiprogestin on the medroxyprogesterone acetate-exposed uterine tissue of cats. *In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON CANINE AND FELINE REPRODUCTION & BIENNIAL EVSSAR CONGRESS*, 6, 2008, Vienna. Vienna: European Veterinary Society for Small Animal Reproduction, 2008.
- FIENI, F. *et al.* Hormonal variation in beaches after early or midpregnancy termination with aglepristone (RU 534). **Journal of Reproduction and Fertility - Supplement**, Colchester, v. 57, p. 243-248, 2001.
- FILGUEIRA, K. D.; REIS, P. F. C. C.; PAULA, V. V. Relato de caso: hiperplasia mamária felina: sucesso terapêutico com o uso do aglepristone. **Ciência Animal Brasileira**, v. 9, n. 4, p. 1010-1016, 2008.
- FILGUEIRA, K. D. *et al.* Caracterização clínica e terapêutica de lesões mamárias não neoplásicas em fêmeas da espécie felina. **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 9, n. 1, p. 98-107, 2015.
- GALAC, S. *et al.* Termination of mid-gestation pregnancy in bitches with aglepristone, a progesterone receptor antagonist. **Theriogenology**, Stoneham, v. 53, n. 3, p. 941-950, 2000.
- GAVIRIA, E. F. B.; BONILLA, D. F. E.; GÓMEZ, A. F. L. Hiperplasia fibroepitelial mamaria felina: reporte de un caso. **CES Medicina Veterinaria y Zootecnia**, Medellín, v. 5, n. 1, p. 70-76, 2010.
- GIMÉNEZ, F. *et al.* Early detection, aggressive therapy: optimizing the management of feline mammary masses. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 12, n. 3, p. 214-224, Mar. 2010
- GOGNY, A.; FIENI, F. Aglepristone: a review on its clinical use in animals. **Theriogenology**, Stoneham, v. 85, n. 4, p. 555-566, 2016.
- GORLINGER, S. *et al.* Treatment of fibroadenomatous hyperplasia in cats with aglepristone. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 16, p. 710-713, 2002.

GRACANIN, A. *et al.* Progesterone receptor isoforms in the mammary gland of cats and dogs. **Reproduction in Domestic Animals**, Berlin, v. 47, n. 6, p. 313-317, 2012.

HINTON, M.; GASKELL, C. J. Non-neoplastic mammary hypertrophy in the cat associated with pregnancy or with oral progestagen therapy. **Veterinary Record**, London, v. 100, p. 277-280, 1977.

HOFFMAN, B.; SCHULER, G. Receptor blockers – general aspects with respect to their use in domestic animal reproduction. **Animal Reproduction Science**, Amsterdam, v. 60-61, n. 2, p. 295-312, 2000.

HOVEY, R. C.; TROTT, J. F.; VONDERHAAR, B. K. Establishing a framework for the functional mammary gland: from endocrinology to morphology. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, New York, v. 7, n. 1, p. 17-38, 2002.

JOHNSON, C. A. Distúrbios do sistema reprodutivo. *In*: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. p. 814-847.

JOHNSTON, S. D.; KUSTRITZ, M. V. R.; OLSON, P. N. S. Disorders of the mammary glands of the queen. *In*: JOHNSTON, S. D.; KUSTRITZ, M. V. R.; OLSON, P. N. S. **Canine and feline theriogenology**. Philadelphia: W. B. Saunders, 2001. p. 474-485.

JURKA, P.; MAX, A. Treatment of fibroadenomatosis in 14 cats with aglepristone – changes in blood parameters and follow-up. **Veterinary Record**, London, v. 165, p. 657-660, 2009.

KRAWCZYK, M. *et al.* Progesterone receptor expression and proliferative activity in relation to histological architecture of feline mammary fibroadenomatous change. **Medycyna Weterynaryjna**, v. 73, n. 1, p. 33-38, 2017.

LANA, S. E.; RUTTEMAN, G. R.; WITHROW, S. J. Tumores de la glándula mamaria. *In*: WITHROW, S. J.; VAILS, D. M. (ed.). **Withrow & MacEwen's oncología clínica de pequeños animales**. 4. ed. Barcelona: Multimédica ediciones veterinárias, 2009. p. 605-622.

LITTLE, S. Feline reproduction: problems and clinical challenges. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 13, p. 508-515, 2011.

LOPES, M. D.; ACKERMANN, C. L. Contraceção em felinos domésticos: novas abordagens. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v. 41, n. 1, p. 270-277, 2017.

LORETTI, A. P. *et al.* Clinical and pathological study of feline mammary fibroadenomatous change associated with depot medroxyprogesterone acetate therapy. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 56, n. 2, p. 270-274, Apr. 2004.

LORETTI, A. P. *et al.* Clinical, pathological and immunohistochemical study of feline mammary fibroepithelial hyperplasia following a single injection of depot medroxyprogesterone acetate. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 7, n. 1, p. 43-52, Feb. 2005.

- MACDOUGALL, L. D. Mammary fibroadenomatous hyperplasia in a young cat attributed to treatment with megestrol acetate. **Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v. 44, p. 227-229, 2003
- MARTIN DE LAS MULAS, J. M. *et al.* Oestrogen and progesterone receptors in feline fibroadenomatous change: an immunohistochemical study. **Research in Veterinary Science**, London, v. 68, n. 1, p.15-21, Feb. 2000.
- MCALOOSE, D.; MUNSON, L.; NAYDAN, D. K. Histologic features of mammary carcinomas in zoo felids treated with melengestrol acetate (MGA) contraceptives. **Veterinary Pathology**, Basel, v. 44, n. 3, p. 320-326, May 2007.
- MCCAW, D. L. Moléstias da glândula mamária. *In*: BOJRAB, M. J. **Mecanismos da moléstia na cirurgia dos pequenos animais**. 3. ed. São Paulo: Manole, 1996. p. 216-219.
- MIALOT, J. P. Patologia da mama. *In*: MIALOT, J. P. **Patologia da reprodução dos carnívoros domésticos**. Porto Alegre: A Hora Veterinária, 1988. cap.11, p. 128-141.
- MILLANTA, F. *et al.* Steroid hormone receptors in normal, dysplastic and neoplastic feline mammary tissues and their prognostic significance. **Veterinary Record**, London, v. 158, p. 821-824, 2006.
- MINGUEZ, R. E.; MARTINEZ-DARVE, J. G; CUESTA, M. M. Ovariohisterectomia de gatas e cadelas pelo flanco. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v. 29, n. 3-4, p. 151-158, 2005.
- MULAS, J. M. *et al.* Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in feline mammary gland benign and malignant lesions: comparison with biochemical assay. **Domestic Animal Endocrinology**, Auburn, v. 18, n. 1, p. 111-125, 2000a.
- MULAS, J. M. *et al.* Oestrogen and progesterone receptors in feline fibroadenomatous change: an immunohistochemical study. **Research in Veterinary Science**, London, v. 68, n. 1, p. 15-21, 2000b.
- NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Distúrbios da glândula mamária. *In*: **Medicina interna de pequenos animais**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p.685-688.
- NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- NORSWORTHY, G. D. Hiperplasia mamária. *In*: NORSWORTHY, G. D. *et al.* **O paciente felino**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2004. p. 398-400.
- OGILVIE, G. K; MOORE, A. S. **Feline oncology: a comprehensive guide to compassionate care**. New Jersey: Veterinary Learning Systems, 2001. 503 p.
- PAYAN-CARREIRA, R. Feline mammary fibroepithelial hyperplasia: a clinical approach. *In*: **Insights from veterinary medicine**. InTechOpen, 2013. p. 215-232.

ROBINSON, B.; NOAKES, D. E. Reproductive physiology of the female. *In*: NOAKES, D. E. *et al.* **Veterinary reproduction & obstetrics**. Beijing: Elsevier, 2018. p. 2-35.

RUTTEMAN, G. R. Contraceptive steroids and the mammary gland: is there a hazard? – insights from animal studies. **Breast Cancer Research and Treatment**, Dordrecht, v. 23, p. 29-41, 1992.

SILVA, A. P. *et al.* Hiperplasia mamária em uma gata. *In*: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA; 35, 2008, Gramado. **Anais**. Gramado, 2008.

SILVA, F. B. *et al.* Utilização do aglepristone no tratamento da hiperplasia mamária felina. **Veterinária e Zootecnia**, São Paulo, v. 19, p. 399-406, 2012.

UÇMAK, M. *et al.* Treatment of feline mammary fibroepithelial hyperplasia with the combination of aglepristone and cabergoline. **Journal of the Faculty of Veterinary Medicine**, v. 37, n. 1, p. 69-73, Jan. 2011.

VASCONCELLOS, C. H. C. Hiperplasia mamária. *In*: SOUZA, H. J. M. **Coletâneas em medicina e cirurgia felina**. Rio de Janeiro: L. F. Livros, 2003. p. 231-237.

VERSTEGEN, J. Reprodução em felinos. *In*: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. v. 2, p. 1670-1684.

VIANA, D. C. *et al.* Hiperplasia mamária felina-relato de caso. **Veterinária Notícias**, v. 18, n. 2, p. 121-125, 2012.

VITASEK, R.; DENDISOVA, H. Treatment of feline mammary fibroepithelial hyperplasia following a single injection of proligestone. **Acta Veterinaria Brno**, Brno, v. 75, n. 2, p. 295-297, 2006.

WHEREEND, A.; HOSPES, R.; GRUBER, A. D. Treatment of feline mammary fibroadenomatous hyperplasia with a progesterone antagonist. **Veterinary Record**, London, v. 148, n. 11, p. 346-347, 2001.