



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E CLÍNICAS**

FRANCIS BRITO DA SILVA

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

**SALVADOR
2008**

FRANCIS BRITO DA SILVA

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

Monografia apresentada ao curso de graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Médico Veterinário.

Orientador: Prof Dr João Moreira da Costa Neto

Salvador
Semestre 2/ 2008

Silva, Francis Brito da
Utilização de aglepristone no tratamento da hiperplasia mamária felina: relato de casos./ Francis Brito da Silva
2008.
37f.

Orientador: João Moreira da Costa Neto
Monografia (Graduação) –
Universidade Federal da Bahia, curso de Medicina Veterinária.
2008

1. Glândulas mamárias 2. Progesterona 3. Terapia hormonal. I Silva, Francis Brito da. II Universidade Federal da Bahia, Escola de Medicina Veterinária. III. Utilização de aglepristone no tratamento da hiperplasia mamária felina: relato de casos.

TERMO DE APROVAÇÃO

Francis Brito da Silva

Utilização de aglepristone no tratamento da hiperplasia mamária felina: relato de casos

Monografia aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Médico Veterinário, Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. João Moreira da Costa Neto
Presidente da banca

MSc. Júlia Morena de Miranda Leão Toríbio

Prof. MSc. Alessandra Estrela da Silva

Aprovado em: 11/12/2008

AGRADECIMENTOS

Este trabalho é apenas um dos desafios superados em uma longa jornada. Seria injusto agradecer àqueles que estiveram apenas neste ponto da viagem. Assim, ofereço meu muito obrigada aos que estiveram comigo.

A Deus, pela sabedoria e pela força de batalhar e seguir em frente.

A meus pais, Francisco Silva e Wilde Brito, por serem meu exemplo, meu porto seguro, pelo apoio em minhas decisões e, basicamente, por tudo que fizeram por mim.

A minha irmã, Saara, por seu otimismo em todas as horas, por seu bom português e disposição de sempre me ajudar.

A Bárbara, Danielle, Jaqueline, Luiz, Luma, Manoela, Mariana, Ramona e Bya pela amizade incondicional em todas as horas.

Aos amigos do gatil e da clínica, pelo tempo compartilhando responsabilidades, conhecimentos e amizade.

Aos amigos da faculdade que ficarão pra sempre em meu coração. Queria citar um a um, mas a folha ficaria muito pequena. Saibam que vocês também fizeram a jornada valer a pena.

A professora Alessandra Estrela e ao veterinário Rafael Odilon, pelas sugestões, correções, sinceridade e, especialmente, disposição para ajudar.

A Lorena e Emanuel, pelo importante auxílio no decorrer do trabalho.

Aos animais, Lilica, Rebeca e Mila, sem os quais este trabalho não seria possível e a seus proprietários pela colaboração.

Ao professor João Moreira, por estar nessa batalha comigo, pelos incentivos e carinho demonstrados durante todos esses meses.

Por fim, um agradecimento muito especial a Virbac, na pessoa da médica veterinária Ana Carolina Farias Costa, por nos ter cedido o Alizin, material indispensável para realização deste trabalho.

RESUMO

Este trabalho relata a utilização de aglepristone como tratamento da hiperplasia mamária felina em três animais. Esta alteração tem caráter benigno e se caracteriza por um rápido e progressivo crescimento das glândulas mamárias, ocorrido após estímulo hormonal de progesterona, de origem endógena ou exógena. O aglepristone é um bloqueador de receptores de progesterona, utilizado como abortivo, sendo utilizado mais recentemente na terapêutica da hiperplasia mamária. Neste estudo, todas as gatas apresentavam aumento de volume bilateral e envolvimento de todas as glândulas mamárias. As cadeias mamárias tinham notável aumento de volume, consistência firme e sem aderências. A terapêutica foi instituída com aglepristone numa dose de 10mg/kg, via subcutânea, associado a tratamento suporte. Ocorreu uma rápida regressão até o tamanho normal em todos os casos. Após resolução da alteração mamária, indicou-se realização de ovariopexia-histerectomia. Este procedimento é importante, pois elimina a principal fonte endógena de progesterona, prevenindo recidivas do processo. A terapêutica com aglepristone teve resultados satisfatórios neste estudo.

Palavras-chave: Glândula mamária, felinos, terapia hormonal, progesterona

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1– Figura 1: Felino, fêmea, SRD, um ano de idade. Glândula mamária. Hiperplasia fibroepitelial. (A) H.E., 100x. (B) H.E., 400x. Fonte: Laboratório de Anatomia Patológica/ UFBA (2008). 16
- Figura 2 – Estrutura Molecular de aglepristone e mifepristone. Fonte: Hoffman e Schuler (2000) 19
- Figura 3 – Apresentação comercial disponível de aglepristone. Fonte: Virbac (2008)..20
- Figura 4 – Caso 2 (A e B) e 3 (C e D), felinos, fêmeas, S.R.D., Hiperplasia fibroepitelial mamária: aumento de volume exarcebado das glândulas mamárias, no momento do diagnóstico.....25
- Figura 5 – Citologia aspirativa do caso um. Células epiteliais uniformes, apresentando intensa basofilia citoplasmática e alta relação núcleo:citoplasma (A e B). Quantidade moderada de matriz extracelular eosinofílica, associada a células mesenquimais (C). Células mesenquimais com núcleos ovais estreitos, um a dois nucléolos e citoplasma adelgado (D).....27
- Figura 6 – Utilização de aglepristone no tratamento da hiperplasia fibroepitelial mamária. Animais dos casos dois (A e B) e três (C e D) três semanas após última administração de aglepristone: aspecto normal das cadeias mamárias.....28

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	07
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	09
2.1 Glândula Mamária	09
2.2 Ciclo Estral das Gatas	10
2.3 Hiperplasia Mamária	12
2.4 Aglepristone	19
3. RELATO DE CASOS	24
3.1. Discussão	29
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	33
REFERÊNCIAS	34

1. INTRODUÇÃO

A hiperplasia mamária felina, também denominada hiperplasia fibroepitelial, é um distúrbio do desenvolvimento tecidual de caráter benigno, que resulta em crescimento exarcebado, rápido, porém ordenado, tanto de parênquima quanto de estroma mamário. A alteração ocorre em decorrência a um estímulo de progesterona, que pode ter origem endógena ou exógena.

O estímulo endógeno decorre da elevação da concentração progesterona devido à presença de corpos lúteos, formados durante o estro. Associado a esta maior concentração hormonal, possivelmente há uma maior sensibilidade ou resposta dos receptores de progesterona, desencadeando a alteração. Os progestágenos exógenos, por seu termo, são utilizados para supressão do estro e também indicados em terapias dermatológicas e comportamentais. Podem levar a hiperplasia de elementos mioepiteliais e secretórios, a partir da estimulação da síntese de hormônio do crescimento na glândula mamária e conseqüente proliferação lóbulo-alveolar.

A hiperplasia fibroepitelial pode acometer fêmeas e machos, porém ocorre mais freqüentemente em gatas jovens, no início da idade reprodutiva, após o primeiro estro. O histórico geralmente revela a origem do estímulo da progesterona. Quando de fonte endógena, o estro é relatado entre duas e quatro semanas antes do início do crescimento mamário. Em casos exógenos, a administração de progestágeno pode ocorrer de alguns dias a meses antes da apresentação clínica. O diagnóstico é feito com base nos achados clínicos, associados à citologia aspirativa por agulha fina ou biópsia. Esta alteração deve ser diferenciada de neoplasias mamárias.

A terapêutica convencional consiste em suprimir o estímulo hormonal. Nos casos de administração exógena, sua aplicação deve ser suspensa imediatamente e quando desencadeada

por motivos endógenos, a ovário-salpingo-histerectomia (OSH) deve ser realizada após regressão do volume mamário. A mastectomia, procedimento anteriormente relatado na literatura como terapêutica cirúrgica de eleição, atualmente não se constitui como medida efetiva, apesar de ainda ser utilizada indiscriminadamente.

Recentemente, novas alternativas de terapêutica clínica são estudadas, entre elas, destaca-se o aglepristone, um anti-progestágeno desenvolvido inicialmente como abortivo, e vem sendo testado no tratamento da hiperplasia fibroepitelial felina. Este fármaco age ligando-se a receptores intracelulares de progesterona, bloqueando o estímulo hormonal. Dessa forma, há uma regressão mais rápida das glândulas mamárias ao seu volume normal, quando comparado a casos de regressão natural.

Este trabalho teve por objetivo relatar e discutir a utilização de aglepristone no tratamento da hiperplasia fibroepitelial em três gatas atendidas no Hospmev/UFBA.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. GLÂNDULA MAMÁRIA

As gatas possuem quatro pares de glândulas mamárias arranjadas bilateralmente em duas cadeias, que se estendem da parte caudal da região peitoral à região inguinal, respectivamente identificadas como torácicas craniais e caudais, abdominais e inguinais (FOSSUM, 2005; JOHNSON, 2006).

As glândulas mamárias são glândulas sudoríparas modificadas, com função apócrina e arranjo tuboalveolar composto, localizadas ao longo da superfície abdominal ventral (PARK e LINDBERG, 2004). São formadas de unidades secretoras agrupadas em lóbulos circunscritos por septos intermediários de tecido conjuntivo. Desenvolvem-se como botões epiteliais que crescem do mesênquima, a partir de espessamentos ectodérmicos lineares, as cristas mamárias (DYCE, 2004).

Cada mama apresenta um complexo glandular ligado à teta, recoberta por tecido cutâneo, constituída de tecido epitelial glandular em seu parênquima e de tecido conjuntivo no seu estroma. A organização histológica do sistema de ductos é única, com os mesmos envoltos por tecido conjuntivo e adiposo (EVANS e CHRISTENSEN, 1993).

A teta é resultante da proliferação do mesênquima que circunda o botão e que se eleva. Um ou mais brotos epidérmicos crescem a partir do botão mamário no tecido conjuntivo da teta e começam a formar canais por volta do nascimento. Cada broto constitui um sistema de ducto separado, associado ao tecido glandular. O crescimento dos ductos e do tecido glandular continua após a puberdade e durante a primeira gestação. Esse processo é controlado por uma interação hormonal complexa (DYCE, 2004).

O desenvolvimento mamário desde o nascimento até a puberdade é relativamente pequeno, compatível com a taxa de crescimento corporal. Seu aumento de volume é consequência de desenvolvimento dos tecidos conjuntivo e adiposo. Imediatamente antes do primeiro ciclo estral, o parênquima mamário começa a se desenvolver mais rapidamente que o crescimento corporal total. Durante cada ciclo estral, a glândula mamária é estimulada pelo estrógeno ovariano, pela prolactina e somatotropina da adenohipófise. O corpo lúteo produz progesterona, que exerce efeito sinérgico com os outros hormônios, estimulando o crescimento e diferenciação dos ductos mamários em um sistema tubuloalveolar (PARK e LINDBERG, 2004).

A progesterona atua modulando a diferenciação e proliferação da glândula mamária, estimulando diretamente na expressão do gene que codifica o hormônio do crescimento (GH), o qual estimula a proliferação do tecido via indução da liberação de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF). Indiretamente, tem efeito na biossíntese local do IGF e interage diretamente com células epiteliais (MOL et al., 1996; LORETTI et al., 2005; ORDAS et al., 2004). Não há evidências que este GH produzido localmente na glândula mamária atinja a circulação (RIJNBERK et al., 2003).

2.2. CICLO ESTRAL DAS GATAS

As gatas são poliéstricas estacionais, com os ciclos sendo influenciados pelo fotoperíodo e pela produção de melatonina. No Brasil, os ciclos ocorrem durante o ano inteiro, se repetindo a cada duas ou três semanas (THOMPSON, 2004). A puberdade geralmente ocorre por volta de três meses e meio a 12 meses de idade, sendo mais comum acontecer após cinco meses de idade (BEAVER, 2005). Como outras espécies, a gata apresenta fase folicular (proestro e estro), fase lútea (estro e diestro) e uma fase quiescente

(anestro) em cada ciclo. Entre um ciclo e outro, há um período chamado de intervalo interestrá (SHILLE e SOJKA, 1997).

A fase folicular do ciclo se caracteriza por concentrações séricas crescentes de 17- β - estradiol, no início do proestro e estro, que geralmente são reconhecidas pelas suas mudanças comportamentais (JOHNSON, 2006). O proestro é uma fase curta, com período de um a três dias, não sendo, entretanto, manifestado pela maioria das gatas. Ao contrário, quando há manifestação dessa fase, a gata se comporta de modo afetivo, se esfregando em outros gatos, objetos e pessoas, passando posteriormente a rolar, ronronar se contorcer e estirar, além de vocalizar (BEAVER, 2005).

Durante o estro, há uma acentuada vocalização, lordose, posicionamento lateral da cauda e permissão para cópula. Esta fase possui duração aproximada de sete dias, porém esse período varia bastante (JOHNSON, 2006). Antes do acasalamento, a concentração sérica do 17- β - estradiol é extremamente elevada (STABENFELDT e DAVIDSON, 2004). Aproximadamente no segundo dia do estro os folículos atingem a maturidade, com este hormônio atingindo concentrações acima de 50pg/mL (SHILLE e SOJKA, 1997). A ovocitação é induzida mediante reflexo neuroendócrino iniciado por estímulo mecânico na vagina e cérvix, o qual induz a uma liberação de um pico de LH pela hipófise (JOHNSON, 2006).

Após o acasalamento, há liberação de LH, o que resulta em ovocitação após 24 horas. Por esta ovulação ser induzida, a progesterona não desempenha papel essencial nesta fase, sendo importante apenas durante a gestação (BEAVER, 2005). A presença de folículos maduros e de pulsos adequados de LH, os quais são dependentes da quantidade e da frequência de coitos, constituem condições essenciais para uma ovulação bem sucedida. (SHILLE e SOJKA, 1997). Diferentemente das cadelas, quando não há ovulação nas gatas, a

concentração sérica de progesterona se mantém baixa e os folículos ovulatórios simplesmente regridem (THOMPSON, 2004).

Após a ovulação, os folículos sofrem luteinização e suas células secretam progesterona, iniciando a fase lútea do ciclo. A concentração de progesterona atinge picos elevados 25 a 30 dias após a ovulação, tornando-se necessária para manutenção da prenhez. Os corpos lúteos continuam a produzir progesterona durante toda a prenhez, com declínio gradual na segunda metade da gestação (JOHNSON, 2006). Em casos de acasalamentos não fecundos, o corpo lúteo permanece ativo durante várias semanas, resultando em pseudogestação, com pico elevado de progesterona semelhante ao observado à prenhez, porém com sua regressão antecipada, ao redor do 35º dia de pseudogestação. Em casos de gestação, essa redução ocorre de forma lenta, apenas no período próximo ao parto (BEAVER, 2005).

2.3 HIPERPLASIA MAMÁRIA

A hiperplasia mamária 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 as neoplasias mamárias (AMORIM, 2007). Essa alteração assume denominações diferentes como hiperplasia fibroepitelial (SOUZA et al., 2002; LORETTI et al., 2005; VITASEK e DENDISOVA, 2006), hiperplasia fibroadenomatosa (MACDOUGALL, 2003), fibroadenoma, fibroadenomatose, alteração fibroadenomatosa parcial ou total (MCCA W, 1996) e hipertrofia mamária (PUKAY e STEVENSON, 1983; CHISHOLM, 1993) termo incorreto, uma vez que o crescimento mamário se dá por um aumento do número de células epiteliais ductais e de seu

estroma. Assim, hiperplasia fibroepitelial retrata melhor a morfologia da condição (VASCONCELLOS, 2003).

A alteração incide unicamente em felinos, particularmente nos domésticos. Em felinos selvagens em cativeiro, ainda que sejam administrados sintéticos para inibição do estro, não foram encontrados relatos de hiperplasia mamária (VASCONCELLOS, 2003; McALOOSE et al., 2007). Acomete fêmeas (SOUZA et al., 2002; RAHAL et al., 2003; LORETTI, et al., 2005) e machos (PUKAY e STEVENSON, 1983; ESTEVEZ et al., 1999; MACDOUGALL, 2003), expostos a estímulo de progestágeno, seja este endógeno ou exógeno, porém, a apresentação clínica clássica ocorre em gatas, de duas a quatro semanas após primeiro estro (NORSWORTHY, 2004).

A progesterona parece estar envolvida na patogênese da enfermidade, desde a primeira descrição feita por Allen em 1973 (MARTÍN DE LAS MULAS, 2000), uma vez que ocorre na fase lútea do ciclo estral ou em resposta à administração exógena deste hormônio (McCAW, 1996). Existe uma relação temporal entre o estabelecimento da hiperplasia mamária e a estimulação pela progesterona e, embora a exposição à progesterona endógena ou exógena anteceda o aparecimento dos sintomas, no momento do diagnóstico as concentrações séricas do hormônio podem se apresentar normais (JOHNSON, 2006). Em um estudo, supõe-se ainda que uma rápida diminuição das concentrações de testosterona após orquiectomia pode ser responsável por acionar uma cadeia hormonal que leve ao desencadeamento da enfermidade em gatos sem histórico de terapêutica prévia com progestágenos exógenos (ESTEVEZ et al., 1999).

Ensaio demonstram a existência dos receptores de estrógeno nas glândulas mamárias com hiperplasia (MARTÍN DE LAS MULAS, 2002). O papel exato do estrógeno no desenvolvimento da hiperplasia mamária ainda não é bem esclarecido, mas a presença de receptores para este hormônio não se constitui uma surpresa, já que o estrógeno induz a

ocorrência de receptores de progesterona, que exerce sua ação por meio de seus receptores específicos (MARTÍN DE LAS MULAS, 2000).

Analisando oito gatas que desenvolveram hiperplasia fibroepitelial após utilização de progestágeno exógeno para supressão de cio, Loretti e colaboradores (2005) verificaram uma variação de dois dias a três meses até o desenvolvimento da enfermidade. O crescimento em alguns casos foi lento e progressivo e em outros mais rápido, variando de dois dias até um mês. Analisando-se as concentrações séricas de progesterona em três gatos com hiperplasia, em apenas um caso detectou-se concentração aumentada, podendo indicar que, em gatas não expostas à progesterona exógena, a hiperplasia mamária pode resultar de uma alteração na sensibilidade ou resposta tecidual a várias concentrações de hormônios ovarianos (HAYDEN et al., 1981).

As glândulas afetadas apresentam-se firmes, com bordas bem definidas, que podem ser prontamente separadas da parede abdominal subjacente. Úlceras cutâneas podem aparecer em áreas mais elevadas, devido ao rápido crescimento (SHILLE e SOJKA, 1997) ou ainda por lambeduras excessivas do local (PUKAY e STEVENSON, 1983). Alguns proprietários relatam crescimento dentro de um período de duas a cinco semanas. Os pares torácicos e os abdominais são igualmente acometidos (HAYDEN et al., 1981).

Ao exame macroscópico, glândulas mamárias de cinco gatas analisadas por Souza e colaboradores (2002) apresentaram-se firmes com superfícies de corte brancacentas e multinodulares, típicas da enfermidade. Foram observados ainda pontos mais claros, correspondentes à proliferação ductal. Loretti e colaboradores (2005) verificaram que superfícies externas das glândulas afetadas eram homogêneas ou multilobuladas e as lesões eram encapsuladas, com as glândulas aumentadas firmemente aderidas à pele. A superfície de corte era difusamente esbranquiçada, branco-amarelada ou rósea, brilhante e homogênea. Em um caso, havia extensas áreas de vermelhidão na seção de corte, correspondente a focos de

necrose e hemorragia. Outros achados de necropsia incluíram espessamento das paredes dos cornos uterinos e superfície endometrial rugosa.

Os animais afetados podem não ter mais nenhuma alteração clínica além do aumento da glândula, estando completamente saudáveis. Entretanto, pode haver desconforto e dificuldade de locomoção em lesões mais extensas. Também é possível ocorrer trombo venoso mamário, podendo levar a episódios embólicos com trombose arterial pulmonar. Necrose extensa e hemorragias podem resultar em anemia ou até mesmo choque hipovolêmico (CHISHOLM, 1993). No relato feito por Vitasek e Dendisova (2006) ao exame clínico, a gata apresentava ainda apatia e anorexia.

O diagnóstico é feito com base na anamnese, com os dados mostrando gata jovem logo após primeiro cio, ou após administração de progestágenos, juntamente com achados clínicos característicos de rápido desenvolvimento mamário. Porém, o diagnóstico definitivo deve ser feito a partir da citologia por punção com agulha fina. A realização de dosagens das concentrações séricas de progesterona, como exame complementar, é de pouca valia, uma vez que este exame é pouco sensível (NOSWORTHY, 2004). Segundo Johnson (2006), apesar de ser uma condição benigna, pode mimetizar um tumor e assim deve ser diferenciada por meio de biopsia incisional, caso ainda persistam dúvidas.

A análise da citologia do material revela aglomerados de células epiteliais e mesenquimais. Observam-se células epiteliais cubóides uniformes, com núcleos densos e redondos, nucléolos pequenos e citoplasma escasso. O tecido fibroso é formado por agregados frouxos de células fusiformes com quantidade moderada de matriz extracelular e estas células apresentam anisocitose e anisocariose moderadas (VASCONCELLOS, 2003).

Na histologia observa-se proliferação do epitélio dos ductos e células mioepiteliais periglandulares, edema marcante com grande quantidade de tecido conjuntivo ao redor da glândula. Não são encontradas diferenças nos tipos celulares de uma glândula

normal. 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 (MARTIN DE LAS MULAS, 2000) (fig. 1)

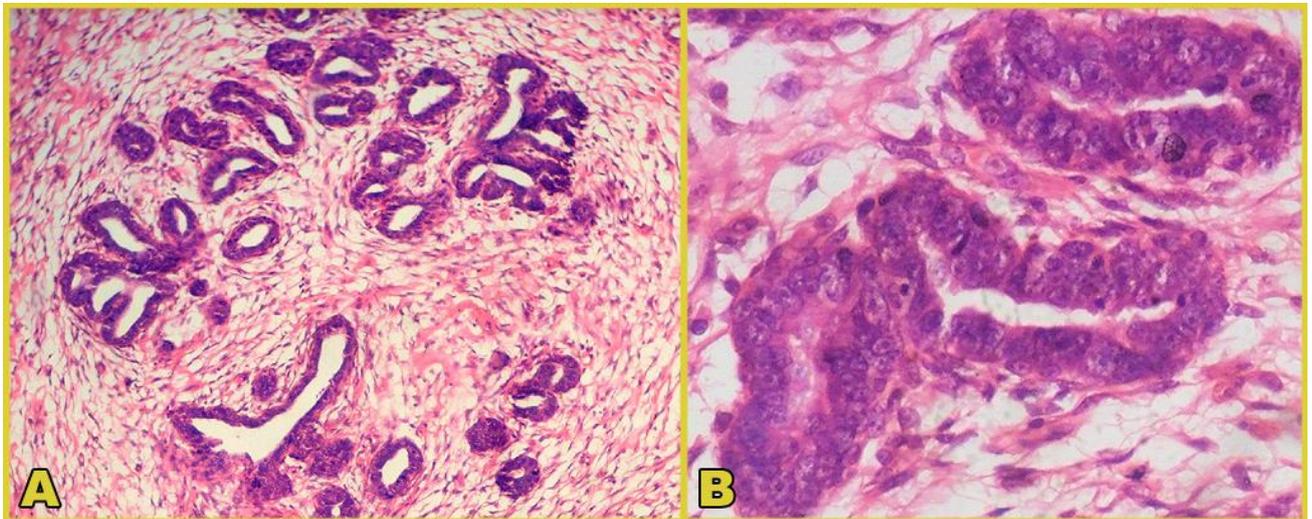


Figura 1: Felino, fêmea, SRD, um ano de idade. Glândula mamária. Hiperplasia fibroepitelial. (A) H.E., 100x. (B) H.E., 400x. Fonte: Laboratório de Anatomia Patológica/ UFBA (2008).

O estroma adjacente, que contém grande quantidade de fibroblastos e fibras colágenas, também sofre uma proliferação. Há variação no tamanho de células e dos núcleos, com desorganização das camadas celulares. Figuras de mitose e atividade secretória aumentadas são comumente encontradas. Capilares sanguíneos são mais numerosos e próximos dos ductos mamários, a presença abundante de estroma ajuda na diferenciação de neoplasias malignas, uma vez que estas apresentam estroma escasso (AMORIM, 2007).

O tratamento primário é a retirada do estímulo de progesterona. Em casos de administração exógena de progesterona, o tratamento deve ser interrompido imediatamente (PUKAY e STEVENSON, 1983; MaCDOUGALL, 2003). Em quadros causados por estímulo endógeno espera-se uma redução espontânea e lenta de volume, podendo levar meses até retorno ao tamanho normal (NOSWORTHY, 2004).

A ovario-salpingo-histerectomia (OSH) é recomendada, independente da gata estar prenhe, apesar de haver casos relatados em que a prenhez veio a termo, com sucesso inclusive na lactação (CHISHOLM, 1993; JOHNSON, 2006). Segundo Vasconcellos (2003), a OSH deve ser realizada somente após diminuição do volume mamário, como forma de evitar recorrências. Porém, segundo Vitasek e Dendisova (2006), a ovário-salpingo-histerectomia seria o tratamento de eleição, levando à regressão em três a quatro semanas. Quando se opta pela cirurgia anteriormente a diminuição do volume mamário, o acesso cirúrgico recomendado é pelo flanco, pela dificuldade de acesso através da linha medial (MINGUEZ et al., 2005).

A mastectomia pode ser preconizada quando o crescimento anormal da glândula mamária supera a capacidade de seu aporte sanguíneo e se torne necrótico ou mesmo quando não ocorre a remissão mesmo com a remoção do estímulo hormonal (JOHNSON, 2006), podendo ser parcial ou radical (PUKAY e STEVENSON, 1983; SOUZA et al., 2002; RAHAL et al., 2003)

Em alguns casos, quando não há aparente resposta ao tratamento cirúrgico com piora do estado do animal, aparecimento de extensas áreas ulceradas e reincidência mesmo após mastectomia, a eutanásia pode ser considerada, pelo prognóstico ruim que o quadro apresenta (LORETTI et al., 2005).

Deve ser realizado tratamento suporte, que inclui utilização de analgésicos, especialmente antiinflamatórios não-esteroidais, antibióticos de amplo espectro quando há mastite secundária, suporte nutricional e fluidoterapia, utilização de colar elizabetano para evitar lambeduras e conseqüentes ferimentos cutâneos (NOSWORTHY, 2004). O uso de diuréticos e corticóides como forma de acelerar a redução do volume também pode ser indicado (CHISHOLM, 1983),

A terapêutica clínica possui resultados variáveis ou insatisfatórios. A testosterona foi utilizada sem sucesso por Pukay e Stevenson (1983) em uma gata castrada tratada com acetato de megestrol, que desenvolveu a hiperplasia. O uso de drogas anti-prolactinas, como a bromocriptina, apresenta resultados variáveis (ESTEVEZ et al., 1999).

Agentes luteolíticos como PGF-2 α (prostaglandina F-2 α) e antiprogestinas têm aparecido como uma alternativa de tratamento para gatas de alto valor reprodutivo. Vale destacar, entretanto, que existe grande possibilidade de recidiva quando houver uma nova prenhez ou em animais submetidos à administração de progestágenos de depósito (VASCONCELLOS, 2003), uma vez que progestágenos administrados na forma de depósito apresentam efeitos por um tempo maior, mantendo o estímulo hormonal (ROMAGNOLI e CONCANNON, 2003).

Aglepristone, um antagonista de receptores de progesterona, foi estudado por Wehrend e colaboradores (2001) em sete animais, utilizando um protocolo com 10mg/kg da droga, por via subcutânea, a cada 24 horas, durante quatro ou cinco dias. Observou-se regressão completa das lesões em três a quatro semanas após primeira aplicação, sem efeitos colaterais. Já Vitasek e Dendisova (2006) relataram o uso em uma gata, com doses de 10mg/kg, por via subcutânea, a cada 24 horas nos dias um, dois, sete, 14 e 21, com regressão completa observada em seis semanas.

Gorlinger e colaboradores (2002) trabalharam com 22 gatas, tratando hiperplasia mamária com aglepristone em dois grupos, utilizando dose de 20mg/kg em um dia ou 15mg/kg em dois dias consecutivos, semanalmente, durante uma a quatro semanas. Tiveram como resultado a involução da lesão em 21 animais. Como efeitos colaterais, observaram irritação no local de aplicação, e endometrite em duas gatas que estavam prenhes e abortaram devido à utilização de aglepristone.

2.4. AGLEPRISTONE

Os antiprogestágenos são esteróides sintéticos que se ligam com grande afinidade aos receptores de progesterona, bloqueando os efeitos deste hormônio. Nas cadelas, dois antiprogestágenos vêm sendo estudados, mifepristone e aglepristone (HOFFMAN e SCHULER, 2000) (fig. 2).

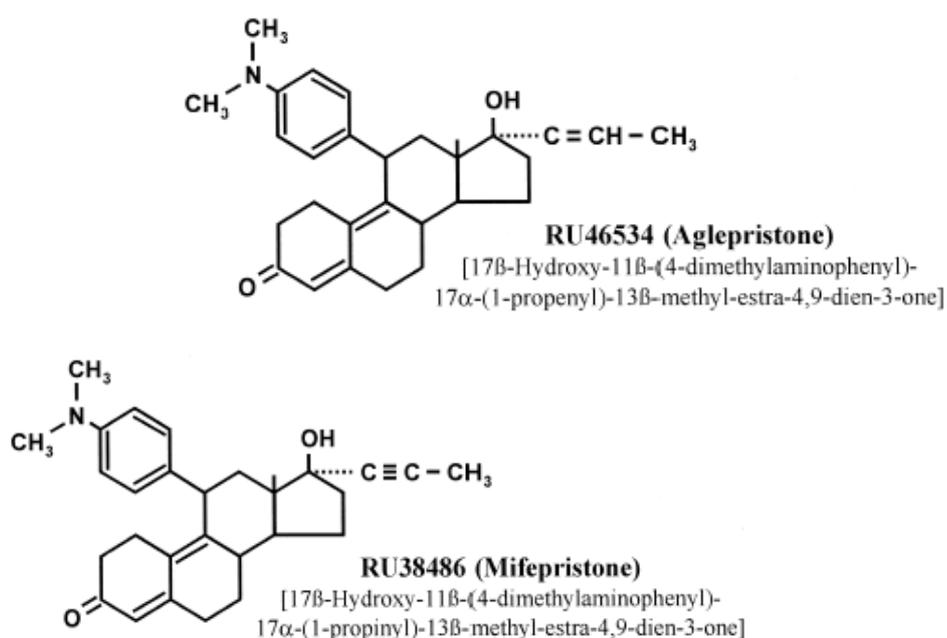


Figura 2: Estrutura Molecular de aglepristone e mifepristone. Fonte: Hoffman e Schuler (2000)

Mifepristone é um antagonista da progesterona e de glicocorticoides, sendo mais potente como anti-progestágeno que como anti-corticóide. Na ausência de progesterona ou cortisol, pode ter um efeito agonista moderado. Foi desenvolvido para aplicações em humanos, podendo interromper a gravidez em estágio inicial em 80% dos casos, sem maiores efeitos colaterais (FIENI et al., 2001a). Não possui apresentação disponível para uso veterinário (VERSTEGEN, 2001).

Aglepristone é um antagonista bloqueador de receptores da progesterona, recomendado pelo fabricante como droga abortiva em cadelas e gatas, devendo ser aplicado, para este fim, em doses de 10 e 15 mg/kg uma vez ao dia, pela via subcutânea, respectivamente, para estas espécies. Por esta via, a droga atinge sua concentração máxima no organismo em aproximadamente dois dias e meio após a última aplicação, devendo ser usado durante dois dias, para interrupção de gestação. É uma droga lipofílica e, assim, tem uma eliminação lenta, sendo a principal via de eliminação a fecal, o que sugere metabolização entero-hepática (GALAC et al., 2000; FIENI et al., 2001b) (fig. 3)



Figura 3: apresentação comercial disponível de aglepristone. Fonte: Virbac (2008)

Este antagonista compete pelos receptores uterinos de progesterona com uma taxa de ligação de três, contra uma taxa de um da própria progesterona, na cadela. Na gata, essa taxa de ligação chega a nove. Supõe-se que haja uma ação similar nas glândulas mamárias (FIENI et al., 2001a).

Estudo em cadela o bloqueio do aglepristone em receptores de progesterona durante a gestação impedem um estímulo suficiente do hormônio no útero, causando reabsorção fetal, caso seja utilizado em fase inicial da prenhez, aproximadamente até vigésimo dia, ou expulsão fetal, quando utilizado mais tardiamente (FIENI, 2001b).

Há relatos da utilização de aglepristone em coelhos, também como abortivos, tendo bons resultados. Neste estudo, todas as coelhas que receberam a droga com 15 e 16 dias após acasalamento abortaram, com mínimos efeitos colaterais, demonstrando que esta medicação pode ser utilizada nesta espécie (ÖZALP et al., 2008).

Em cadelas, vem sendo estudado para tratamento de metrite e complexo endometrial cístico/piometra. Em caso de metrite, a droga se mostrou eficiente terapêutica, tendo efeito terapêutico curativo nas 15 cadelas testadas. Em casos de piometra fechada, o medicamento também foi eficaz, induzindo a abertura da cérvix, auxiliando na expulsão da secreção purulenta acumulada e conseqüentemente melhora imediata do estado geral do animal. Ainda neste estudo, a associação de cloprostenol ao tratamento com aglepristone, melhorou a taxa de sucesso terapêutico (FIENI, 2006). Em um estudo com 52 cadelas, Trasch e colaboradores (2003) encontraram bons resultados com esta terapêutica a curto prazo, justificando o uso de aglepristone nos animais com piometra e estado geral muito ruim, possibilitando um adiamento da cirurgia até que a cadela esteja em melhores condições. Em casos de cisto ovárico, as elevadas concentrações de estrógeno e conseqüente persistência de estímulo hormonal impedem o sucesso de um tratamento conservador.

Um efeito observado após a administração de aglepristone foi a diminuição de temperatura retal, durante as 24 horas que seguiram à aplicação para indução de aborto em cadelas, inclusive em um animal no qual o tratamento não obteve sucesso. Este evento sugere a atuação do antagonista no hipotálamo, ocupando receptores centrais de progesterona e mimetizando sua ação de redução de temperatura (CORRADA et al., 2004).

Estudos realizados em gatas, utilizando a droga como abortivo no início da gestação, tiveram resultados satisfatórios, induzindo o fim da prenhez em 88,5% dos casos, com poucos efeitos colaterais como apatia, letargia e diarreia. Em 10% dos casos, houve reação de dor à aplicação e 1,8% das gatas apresentaram reação inflamatória em um dos

locais de aplicação, porém estas se resolveram em no máximo 24 horas. Neste estudo, o aborto foi precedido por secreção vaginal compatível com o descolamento do útero com a placenta e eram mais abundantes na hora da expulsão fetal. Após 14 dias, três gatas, do total de 66, apresentaram secreção vaginal muco-purulenta, em quantidades moderadas, entretanto, esta secreção desapareceu espontaneamente, sem tratamento. Após 28 dias, duas gatas apresentaram secreção, uma delas por retenção de placenta e a outra com resolução espontânea. No geral, 95,7% das gatas não apresentaram nenhum sinal uterino. Após o aborto todas gatas voltaram a ciclar normalmente (FIENI et al., 2006).

Georgiev e Wehrend (2006), utilizaram aglepristone como abortivo em 23 gatas, em duas doses, no 24° e 25° dias após o acasalamento. Neste estudo, o tratamento falhou em três gatas. Uma delas pariu normalmente dois filhotes, em outra houve maceração dos filhotes e a última, prenha de quatro filhotes, abortou apenas dois no 31° dia após o acasalamento e pariu os outros dois normalmente. Neste estudo, as gatas apresentaram prurido no local da aplicação durante 3 horas.

O tratamento com aglepristone em fase inicial da prenhez, não altera as concentrações periféricas de progesterona (GEORGIEV e WEHREND, 2006). Isso já esperado, uma vez que a droga atua apenas bloqueando receptores, e não afeta as fontes hormonais (HOFFMAN e SCHULLER, 2000). Houve um aumento significativo de estrógeno 12 horas antes da expulsão fetal e um pico do principal metabólito da prostaglandina F 2 α 42 horas após este mesmo evento, porém não houve diferença significativa na concentração destas duas substâncias, bem como de prolactina e ocitona, entre o grupo tratado com aglepristone e o controle. Entretanto, as gatas que receberam o tratamento abortivo apresentaram concentração plasmática de cortisol maior, três dias após a administração de aglepristone (FIENI, 2006).

Um estudo histológico de alterações em cérvice, placenta e endométrio após tratamento com aglepristone para terminação de gestação demonstrou que o processo de descolamento de placenta parece acontecer de forma súbita, uma vez que os fetos abortados são expulsos ainda vivos. Este descolamento súbito pode ser resultado de uma certa desestabilização da ligação materno-fetal, provavelmente facilitada pela hemorragia que se desenvolve como resultado de um extravasamento de vênulas maternas. Este resultado mostra que as gatas tratadas com aglepristone podem desenvolver sangramentos após um aborto. Outros efeitos observados após tratamento com o antagonista, como dilatação cística de glândulas uterina e hemorragias intersticiais remanescentes no endométrio dez dias após o aborto, sugerem uma possibilidade de problemas de fertilidades futuros (GEORGIEV et al., 2008).

O uso de aglepristone como alternativa terapêutica da hiperplasia mamária felina vem sendo estudado. O protocolo utilizado para este fim envolve aplicações subcutâneas do antagonista, durante quatro ou cinco dias consecutivos ou em dois dias consecutivos, repetindo-se as aplicações semanalmente, durante quatro semanas. Em geral, observa-se significativa redução do volume mamário cinco dias após a primeira aplicação, com modificação da consistência da glândula de firme para macia, com involução completa em três a quatro semanas (WEHREND et al., 2001). Em caso da hiperplasia fibroepitelial ter se desenvolvido após a administração de progestágeno de depósito, recomenda-se que o tratamento seja prolongado até que os efeitos dos progestágenos exógenos tenham desaparecido, uma vez que aglepristone apenas bloqueia receptores e não os torna inativos (VITASEK e DENDISOVA, 2006).

3. RELATO DE CASOS

No período compreendido entre os meses de agosto e outubro do corrente ano, foram atendidas três gatas com suspeita de hiperplasia mamária no setor de Clínica Médica do Hospital de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Bahia (Hospmev).

O primeiro caso se tratava de um felino, fêmea, racialmente indefinido, aproximadamente 12 meses de idade, domiciliada e pesando 2,6 Kg, possuía histórico reprodutivo de apenas um estro, sem utilização prévia de anticoncepcional. O animal apresentava crescimento difuso e progressivo das mamas há aproximadamente trinta dias.

O segundo caso se referia a um felino, fêmea, racialmente indefinido, de sete meses de idade, domiciliada, pesando 2,3Kg. Seu histórico indicava ocorrência do primeiro estro há aproximadamente trinta dias com utilização de anticoncepcional a base de progestágeno. A proprietária relatou observar o crescimento das glândulas mamárias após a aplicação para supressão estral

O terceiro caso um felino, fêmea, racialmente indefinido, com aproximadamente cinco meses de idade, semi-domiciliado de bairro, pesando 2,1kg. Este animal vivia em comunidade com outros gatos, sendo retirado e adotado em virtude do aumento significativo das cadeias mamárias, com evolução aproximada de quinze dias. Desta forma, o histórico reprodutivo era desconhecido.

Ao exame clínico dos casos observou-se significativo crescimento mamário bilateral, de consistência firme, ausência de ulceração e de aderência, exceto no último caso, em que havia área de ulceração entre as mamas inguinais. Nos casos dois e três, era evidente a desproporcionalidade entre o volume mamário em relação ao tamanho do animal, com as cadeias mamárias medindo em seu maior diâmetro, proporções de cinco a oito centímetros (fig. 4). No primeiro caso, as dimensões das glândulas mamárias eram mais discretas, porém

apresentavam as mesmas características dos demais. O animal do terceiro caso ainda apresentava apatia e escore corporal ruim.



Figura 4: Caso 2 (A e B) e 3 (C e D), felinos, fêmeas, S.R.D., Hiperplasia fibroepitelial mamária: aumento de volume exarcebado das glândulas mamárias, no momento do diagnóstico.

Padronizou-se como exames de rotina em casos de suspeita de hiperplasia fibroepitelial mamária hemograma completo, citologia aspirativa e bioquímica sérica (uréia, creatinina, ALT e FA). No segundo caso, em virtude da impossibilidade financeira da proprietária, realizou-se apenas hemograma completo, juntamente com uma ultra-sonografia abdominal, devido à facilidade de acesso no momento a esta ferramenta. No último caso, por se tratar de um animal resgatado, solicitou-se ainda sorologia para detecção de Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) e Vírus da Leucemia Felina (FeLV).

O hemograma dos dois primeiros casos não revelou alterações. No caso três, entretanto, observou-se uma leucocitose moderada. Bioquímicas séricas apresentaram resultados dentro dos parâmetros. A ultra-sonografia abdominal realizada no segundo animal mostrou a presença estruturas compatíveis com corpo lúteo. A sorologia para FIV/FELV do terceiro caso teve resultado negativo.

A citologia aspirativa do primeiro caso revelou amostra hipercelular com predomínio de grandes aglomerados de células epiteliais com intensa basofilia citoplasmática. Observou-se ainda grande quantidade de células mesenquimais apresentando moderadas anisocitose e anisocariose, basofilia citoplasmática, nucléolos evidentes e múltiplos, cromatina grosseira e raras figuras mitóticas, além de pequena quantidade de eritrócitos e neutrófilos (fig. 5). No terceiro caso, a amostra foi hipocelular, com predomínio de pequenos aglomerados de células epiteliais com alta relação núcleo:citoplasma, leves anisocitose e anisocariose, nucléolos evidentes e cromatina levemente grosseira e ainda moderada quantidade de eritrócitos e neutrófilos, sugerindo processo inflamatório secundário.

Com base nos achados clínicos e citológicos, firmou-se o diagnóstico de hiperplasia fibroepitelial mamária. Desta forma, optou-se por instituir o tratamento terapêutico a base de aglepristone¹, na dose de 10mg/kg, uma vez ao dia, durante quatro dias consecutivos, pela via subcutânea (SC) (WEHREND et al., 2001), seguida de realização de OSH após regressão da lesão mamária.

¹Alizin, Virbac, São Paulo

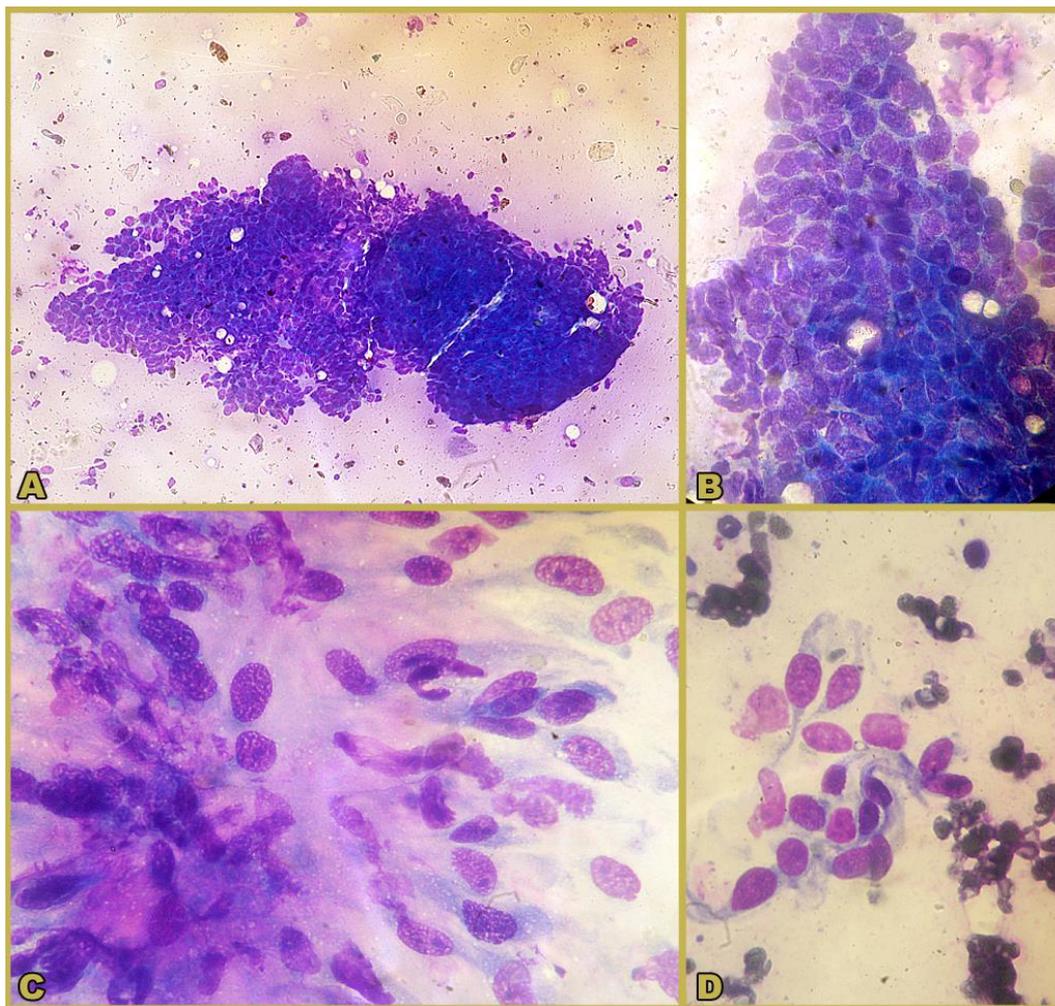


Fig 5: Citologia aspirativa do caso um. Células epiteliais uniformes, apresentando intensa basofilia citoplasmática e alta relação núcleo:citoplasma (A e B). Quantidade moderada de matriz extracelular eosinofílica, associada a células mesenquimais (C). Células mesenquimais com núcleos ovais estreitos, um a dois nucléolos e citoplasma adelgado (D).

Paralelo à terapêutica com aglepristone, institui-se tratamento suporte utilizando-se antiinflamatórios não esteroidais, flunixin-meglumine² nos dois primeiros casos, na dose de 1mg/Kg/SC, uma vez ao dia durante três dias e cetoprofeno³, 1mg/Kg via oral, uma vez ao dia no terceiro caso, durante três dias consecutivos. Recomendou-se também o uso de compressas mornas sobre as mamas duas vezes ao dia, durante 10 dias. Adicionalmente, no caso três, prescreveu-se aplicação tópica de dexpanthenol⁴, como cicatrizante local.

² Banamine injetável 10mg, Schering-Plough, São Paulo.

³ Ketojet 5mg, Agener União, São Paulo.

⁴Bepantol, Bayer, São Paulo.

Ainda durante o tratamento, todos proprietários relataram rápida regressão das lesões, em até duas semanas após a última administração de aglepristone (Fig. 6). Oito semanas após o término do tratamento com aglepristone, os dois primeiros animais foram submetidos a OSH.



Figura 6: Utilização de aglepristone no tratamento da hiperplasia fibroepitelial mamária. Animais dos casos dois (A e B) e três (C e D) três semanas após última administração de aglepristone: aspecto normal das cadeias mamárias.

O terceiro animal apresentou complicações, retornando ao Hospmev uma semana após a última administração de aglepristone. Ao exame clínico foi observado intensa dispnéia, apatia, presença de tártaro e úlceras orais. Realizou-se novo hemograma, o qual revelou a persistência da leucocitose, e radiografia torácica, que não mostrou alterações. Institui-se tratamento com oxigenoterapia, realizada durante duas horas, aminofilina 4mg/kg, via

intravenosa em dose única e foi prescrito amoxicilina 10mg/kg, via oral a cada 12 horas, durante 10 dias. Após três dias, houve recuperação do quadro respiratório. O animal continua sendo acompanhado, recomendando-se a realização da OSH logo após retorno dos parâmetros clínicos e laboratoriais aos valores normais.

3.1 DISCUSSÃO

O histórico de crescimento rápido e difuso da cadeia mamária, após estímulo endógeno ou exógeno da progesterona, sugere hiperplasia fibroepitelial mamária (HAYDEN et al., 1981; SHILLE e SOJKA,1997; VASCONCELLOS, 2003). As características clínicas dos casos apresentados condizem com os dados da literatura, indicando maior suscetibilidade à esta alteração em animais no início da idade reprodutiva (NOSWORTHY, 2004).

As características reprodutivas dos animais indicam a estimulação hormonal, apenas endógena em dois casos, e a associação endógena e exógena em um dos animais como fator desencadeante. Estas apresentações corroboram com o Rahal e colaboradores (2003), no qual duas das três gatas tinham menos de um ano de idade e nunca haviam tomado anticoncepcional.

Apesar de não haver um histórico fidedigno para gata do caso três quanto ao ciclo reprodutivo, acreditamos que em virtude da faixa etária do animal, e das características de habitat, a estimulação hormonal endógena seja a mais provável, uma vez que o animal já se encontrava em idade reprodutiva e era semi-domiciliado, ou seja, não possuía proprietário para infligir-lhe a terapêutica hormonal. Em gatas sem histórico de exposição a fontes exógenas de progesterona, a hiperplasia fibroepitelial mamária provavelmente resulta de mudanças na sensibilidade ou resposta a concentrações variáveis de hormônios ovarianos (HAYDEN et al., 1981).

No segundo caso, concomitante ao estímulo hormonal endógeno ocorrido durante estro, a gata foi exposta a progestágeno sintético para supressão de cio. De acordo Mol e colaboradores (1996) a utilização de progesterona exógena, em cães e gatos, estimula a síntese de hormônio do crescimento na glândula mamária com proliferação lóbulo-alveolar e conseqüente hiperplasia de elementos mioepiteliais e secretórios, podendo induzir a formação de nódulos benignos em animais jovens.

A presença de aglomerados de células epiteliais, juntamente com anisocitose e anisocariose de células mesenquimais, características estas observadas no primeiro animal são consistentes com os achados citológicos descritos na literatura e, associado ao histórico e sinais clínicos do animal, se tornam suficientes para o diagnóstico dessa patologia (VASCONCELLOS, 2003). Corroborando com relatos anteriores, o hemograma dos dois primeiros casos e os exames bioquímicos, não apresentaram alterações dignas de nota (CHISHOLM, 1993; ESTEVEZ et al., 1999; RAHAL et al., 2003; SOUZA et al., 2002).

No terceiro caso, por se tratar de animal resgatado, convivendo com outros animais e apresentando sinais inespecíficos como apatia e escore corporal ruim, foi realizada a sorologia para FIV/FELV, como recomendado por Hartmann (1998). Entretanto, a própria hiperplasia como condição debilitante do estado geral, possivelmente contribuiu para o aparecimento de tais sinais. Apatia e anorexia foram igualmente observadas no relato feito por Vitasek e Dendisova (2006).

A ultra-sonografia abdominal realizada no caso dois revelou presença de estrutura compatível com corpo lúteo, sugerindo fase lútea do ciclo estral e conseqüente presença de estímulo endógeno de progesterona (JOHNSON, 2006).

O protocolo utilizado neste trabalho foi proposto por Wehrend e colaboradores (2001). Por ser um antagonista de progesterona, o aglepristone se liga aos receptores intracelulares deste hormônio, bloqueando-os e inibindo assim o estímulo da progesterona

para crescimento da glândula mamária (HOFFMAN e SCHULER, 2000). Entretanto, não inativa os receptores, ou seja, em casos de administração de progestágenos de depósito, em que há estímulo hormonal prolongado, há possibilidade de recidiva do processo de hiperplasia caso as concentrações de progesterona não diminuam. Nesta situação, recomenda-se realização de nova série de aplicação de aglepristone (WEHREND et al., 2001).

Diferente do observado por Fieni e colaboradores (2006) e Georgiev e Wehrend (2006), nenhuma reação inflamatória no local de aplicação foi detectada durante o tratamento, porém as gatas dos dois primeiros casos demonstram reação compatível com dor durante as duas últimas aplicações, mostrando-se agressivas e dificultando a contenção, o que também foi observado por Gorlinger e colaboradores (2002).

Em todos os casos, no quarto dia de tratamento já era possível notar uma consistência mais macia das glândulas, além de sua diminuição. Os resultados obtidos em relação a regressão das glândulas mamárias são semelhantes aos constatados por Wehrend e colaboradores (2001), quando observaram diminuição do volume mamário e mudança de consistência no quinto dia após a primeira aplicação e involução completa em três a quatro semanas, sem nenhum efeito colateral.

Em relato feito por Vitasek e Dendisova (2006), de tratamento com aglepristone em dose de 10mg/kg, administrando a droga em dois dias consecutivos, semanalmente, no total de cinco aplicações, a regressão completa ocorreu em seis semanas, também sem observação de nenhum efeito colateral.

O tratamento suporte com antiinflamatórios não esteroidais visa diminuir desconforto ou dor devido a compressão de terminações nervosas, além de diminuir a inflamação presente no terceiro caso (VASCONCELLOS, 2003). Neste caso ainda, houve necessidade de utilização de cicatrizante tópico, como curativo da ulceração, procedimento também adotado por Loretti colaboradores (2005).

A realização de OSH nas gatas dos dois primeiros casos, após regressão do volume mamário é importante para eliminar o estímulo endógeno de progesterona, evitando a recidiva da hiperplasia (CHISHOLM, 1993; AMORIM, 2007).

Não foi possível determinar se o aparecimento de doença respiratória no caso três estava relacionado com a administração de aglepristone. Não foram encontrados estudos utilizando este medicamento com efeitos semelhantes (WEHREND et al., 2001; GORLINGER, 2002; FIENI et al., 2006; GEORGIEV e WEHREND, 2006; VITASEK e DENDISOVA, 2006).

A persistência da leucocitose, juntamente com histórico de não vacinação, procedência do animal e resposta à terapia com antibiótico e broncodilatador sugerem uma infecção. Segundo Lappin (2004), o histórico do animal, juntamente com os sinais clínicos apresentados podem sugerir uma rinotraqueíte, possivelmente associada a uma infecção bacteriana secundária. Assim, é possível que, no momento do diagnóstico de hiperplasia mamária, o animal já estivesse em estágio inicial da doença, ainda apresentando sinais clínicos e laboratoriais inespecíficos.

A progesterona pode aumentar a atividade de linfócitos T supressores, bloquear proliferação mitogênica linfocitária, modular produção de anticorpos, reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias (como a TNF- α) pelos macrófagos, tendo efeito imunossupressor sobre o sistema imune (PEREIRA et al., 2005; MEDEIROS et al., 2007). Associando-se ao estudo que demonstra que aglepristone mimetiza a ação da progesterona diminuindo a temperatura retal de cadelas (CORRADA et al., 2005), podemos supor um efeito similar do fármaco no sistema imune do animal do último caso, propiciando a instalação do quadro respiratório.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hiperplasia mamária é uma alteração caracterizada por rápido e exacerbado aumento das mamas, acometendo gatas jovens em idade reprodutiva, após estímulo por progesterona endógena ou exógena;

Aglepristone, um antagonista da progesterona, mostrou-se nos três casos estudados uma alternativa eficaz e segura para tratamento da hiperplasia fibroepitelial mamária, acelerando a regressão das mamas a seu tamanho normal, permitindo a realização da OSH terapêutica para retirada do estímulo endógeno de progesterona;

Nos três casos estudados o protocolo terapêutico baseado na aplicação de aglepristone durante apenas quatro dias consecutivos, associado a antiinflamatório não esteroideal e compressas mornas, se mostrou suficiente para reverter o quadro de hiperplasia fibroepitelial mamária. Entretanto, diante do pequeno tamanho amostral sugere-se a realização de estudos clínicos com mais animais, para comparação de protocolos encontrados na literatura, visando avaliar qual o mais rápido, seguro e acessível para utilização na rotina clínica.

REFERÊNCIAS

AMORIM, F.A. Hiperplasia mamária felina. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 38 (supl. 2), 279-280, 2007.

BEAVER, B.W. Comportamento sexual da gata. In: _____. **Comportamento Felino**. 2ed. São Paulo: editora Roca. 2005. p.202-234.

CHISHOLM, H.C. Massive mammary enlargement in a cat, **Canadian Veterinary Journal**, v.34, n.3, p.315, 1993

CORRADA, Y.; GARCIA, P.; DE LA SOTA, P.E.; HUZMAN, M.; LANDONI, M.F.; GOBELLO, C. Decrease of body temperature after aglepristone treatment in bitches. **Animal Reproduction Science**, v.87, n.3-4, p.295-299, 2005.

DYCE, KM; SACK, WO; WENSING, CJG. Tegumento comum. In:_____. **Tratado de anatomia veterinária**. 2 ed, Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan. 1997, p.341-357.

ESTÉVEZ, J.O.; DE LA SOTA, R.L.; GOBELLO, M.C. Fibroadenomatous mammary hyperplasia in a neutered male cat. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v.23, n.3, p. 496-470, 1999

EVANS, H.E.; CHRISTENSEN, G.C. The reproductive organs. In: MILLER, M.E. **Miller's anatomy of the dog**. 3ª ed. Philadelphia: Sauders, 1993. p. 504-558

FIENI, F.; BRUYAS, J.F.; BATTUT, I; TAINTURIER, D. Clinical use of anti-progestins in the bitch. In: CONCANNON, P.W.; ENGLAND, G.; VERSTEGEN, J. **Recent Advances in Small Animal Reproduction**. Ithaca, NY: International Veterinary Information Service. 2001a. Disponível em <www.ivis.org> Acesso em 10 set 2008.

FIENI, F.; MARTAL, J.; MARNET, P.G.; SILIART, B.; BERNARD, F.; RIOU, M.; BRUYAS, J.F. TRAINTURIER, D. Hormonal variation in beaches after early or mid-pregnancy termination with aglepristone (RU 534). **Journal of Reproduction and Fertility Supplement**, v. 57, p. 243-248, 2001b.

FIENI, F. Clinical evaluation of the use of aglepristone, with or without cloprostenol, to treat cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in bitches. **Theriogenology**, v.66, n.6-7, p. 1550-1556, 2006.

FIENI, F; MARTAL, J.; MARNET, P.G.; SILIART, B.; GUITTOT, F. Clinical, biological and hormonal study of mid-pregnancy termination in cats with aglepristone. **Theriogenology**, v.66, n.6-7, p.1721-1728, 2006.

FOSSUM, T.W. Cirurgia do Trato Reprodutivo Feminino. In:_____. **Cirurgia de Pequenos animais**. 2ed. São Paulo: Roca. 2005.p. 631-636

GALAC, S.; KOOISTRA, H.S.; BUTINAR, J.; BEVERS, M.M.; DIELEMAN, S.J.; VOORHOUT, G.; OKKENS, A.C. Termination of mid-gestation pregnancy in bitches with aglepristone, a progesterone receptor antagonist. **Theriogenology**, v.53, n.3, p.941-950, 2000.

GEORGIEV, P.; WEHREND, A. Mid-gestation pregnancy termination by the progesterone antagonist aglepristone in queens. **Theriogenology**, v. 65, n.7, p.1401-1406, 2006.

GEORGIEV, P.; WEHREND, A.; PENCHEV, G.; VODENICHAROV, A.; KAUFFOLD, J.; LEISER, R. Histological changes of the feline cervix, endometrium and placenta after mid-gestacional termination of pregnancy with aglepristone. **Reproduction in Domestic Animals**, v.43, n. 4, p.409-414, 2008.

GORLINGER, S.; KOOISTRA, H.S.; VAN DE BROEK, A.; OKKENS, A.C. Treatment of fibroadenomatous hyperplasia in cats with aglepristone. **Journal of veterinary internal medicine**, v.16, n.6, p. 710-713, 2002.

HARTMANN, K. Feline imunodeficiency Virus infection: an Overview. **The Veterinary Journal**, v. 155, n.2, p.123-137, 1998.

HAYDEN, D.W.; JOHNSTON, S.D; KIANG, D.T.; JOHSON, K.H.; BARNES, D.M. Feline mammary hypertrophy/fibroadenoma complex: clinical and hormonal aspects. **American Journal of Veterinary Research**, v. 42, n.10, p.1699-1703, 1981

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

JOHNSON, CA. Distúrbios do sistema reprodutivo In NELSON, RW; COUTO, CG. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. Editora Elsevier. 2006. p.814-847.

LAPPIN, M.R. Tosse e dispnéia: plano diagnóstico inicial. In: _____. **Segredos em medicina interna felinos**. Porto Alegre: Artmed, 2004. p.49-59.

LORETTI, A.P.; ILHA, M.R.S.; 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. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.7, n.1, p.43-52, 2005.

MACDOUGALL, L.D. Mammary fibroadenomatous hyperplasia in a young cat attributed to treatment with megestrol acetate. **Canadian Veterinary Journal**, v.44, n.3, p227-229, 2003.

MARTÍN DE LAS MULAS, J.; MILLÁN, Y.; BAUTISTA, M.J.; PÉREZ, J; CARRASCO, L. Oestrogen and progesterone receptors in feline fibroadenomatous change: na immunohistochemical study. **Research in Veterinary Sciece**, v.68, n.1, p.15-21, 2000.

MARTÍN DE LAS MULAS, J.; VAN NIEL, M.; MILLÁN, Y.; ORDÁS, J.; BLANKENSTEIN, M.A.; VAN MIL, F.; MISDORP, W. Progesterone receptor in normal, dysplastic and tumourous feline mammary glands. Comparison with oestrogen receptors status. **Research in Veterinary Sciece**, v.72, n.2, p.153-161, 2002.

MCALOOSE, D.; MUNSON, L.; NAYDAN, D.K. Histologic features of mammary carcinomas in zôo felids treated with melengestrol acetate (MGA) contraceptives. **Veterinary Pathology**, v.44, p.320-326, 2007.

MCCAWE, D.L. Moléstias da glândula mamária. In: Bojrab, M.J. **Mecanismos da moléstia na cirurgia dos pequenos animais**. 3ed. São Paulo: Manole. 1996. p.216-219.

MEDEIROS, S. F.; MAITELLI, A.; NINCE, A.P.B. Efeitos da terapia hormonal na menopausa sobre o sistema imune. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. v. 29, n.11, p. 593-601, 2007.

MINGUEZ, R. E.; MARTINEZ-DARVE, J.G; CUESTA, M.M. Ovariohisterectomia de gatas e cadelas pelo flanco. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v.29, n.3-4, p.151-158, 2005.

MOL, J.A.; van GARDEREN, E.; RUTTEMAN, G.R.; RIJINBERK, 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. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v.57, n1-2, p. 67-71, 1996.

NORSWORTHY, 2004. Hiperplasia Mamária. In: NORSWORTHY, G.D.; CRYSTAL, M.A.; GRACE, S.F.; TILLEY, L.P. **O paciente felino**. 2ed. São Paulo: Manole. 2004. p.398-400.

ORDAS, J.; MILLÁN, Y.; MONTEROS, E.; REYMUNDO, C.; MARTÍN DE LAS MULAS, J. Immunohistochemical expression of progesterone receptors, growth hormone and insulin growth factor-I in feline fibroadenomatous change. **Research in Veterinary Science**, v.76, n.3, p. 227-233, 2004.

ÖZALP, G.R; SEYREK-INTAS, K; ÇALISKAN, Ç; WEHREND, A. Mid-gestation pregnancy termination in rabbits by the progesterone antagonist aglepristone. **Theriogenology**, v.69, n.9, p.1056-1060, 2008.

PARK, C.S.; LINDBERG,G.L. In: REECE, W.O. **Dukes, Fisiologia dos animais domésticos**. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2004. p.670-690.

PEREIRA, A.C.; JESÚS, N.R; LAGE, L.V.; LEVY, R.A. Imunidade na gestação normal e na paciente com lúpus eritematoso sistêmico (LES). **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.45, n. 3, p. 134-140, 2005.

PUKAY, B.P; STEVENSON, D.A. Mammary hypertrophy in a ovariohysterectomized cat. **Canadian Veterinary Journal**, v.24, n.5, p.143-144, 1983.

RAHAL, S.C.; CAPORALI, H.G.; LOPES, M.D; ROCHA, N.S.; MELERO, F.H. Hiperplasia mamária felina – relato de três casos. **ARS VETERINÁRIA**, v.19, n.2, p.188-190, 2003

RIJINBERK, A.; KOOISTRA, H.S.; MOL, J.A. Endocrine diseases in dogs and cats: similarities and differences with endocrine diseases in humans. **Growth Hormone and IGF Research**, v.13, s158-s164, 2003.

ROMAGNOLI, S.; CONCANNON, P.W. Clinical use of progestin in bitches and queens: a review. In: In: CONCANNON, P.W.; ENGLAND, G.; VERSTEGEN, J, LINDEFORSBERG, C. **Recent Advances in Small Animal Reproduction**. Ithaca NY: International Veterinary Information Service, 2003. Disponível em <www.ivis.org> Acesso em: 10 set 2008.

SHILLE, V.M.; SOJKA, N.J. Reprodução Felina. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 4ed., v.2. Ed. Manole, São Paulo, 1997. p.2332-2344.

SOUZA, T.M.; FIGHERA, R.A.; LANGOHR, I.M; BARROS, C.S.L. Hiperplasia fibroepitelial mamária em felinos: cinco casos. **Ciência Rural**, v.32, n.5, p.891-894, 2002

STABENFELDT, G.H.; DAVIDSON, A.P. Controle da ovulação e do corpo lúteo. In: CUNNINGHAM, J.G. **Tratado de fisiologia veterinária**. 3 ed. Guanabara Koogan: RJ. 2004. p.393-399.

TRASCH, K.; WEHREND, A.; BOSTEDT, H. Follow up examination of bitches after conservative treatment of pyometra with antigestagen aglepristone. **Journal of Veterinary Medicine**, v. 50, n.7, p.375-379, 2003.

THOMPSON, F.N. Reprodução em mamíferos do sexo feminino. In: REECE, W.O. **Dukes, Fisiologia dos animais domésticos**. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2004. p.644-669.

VASCONCELLOS, C.H.C. Hiperplasia mamária. In: SOUZA, H.J.M. Coletâneas em medicina e cirurgia felina. 1 ed. Rio de Janeiro: LF livros, 2003. p.231-237.

VERSTEGEN, J. Hormonal treatment and reproductive failure in the bitch and queen. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v.25, n.2, p.79-83, 2001.

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

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