

HIPERPLASIA MAMÁRIA FELINA (*Feline mamaria hyperplasia*)

André Rebelo PANTOJA¹; Marina Mariana de Sousa BASTOS¹; Carolina Franchi JOÃO²

¹Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural da Amazônia (UFRA). Av. Perimetral, 2501 - Terra Firme, Belém - PA, Brasil. CEP: 66.077-830. ²Universidade Federal do Pará. Instituto de Medicina Veterinária, BR 136, Bairro Saudade, Castanhal, PA. E-mail: Pantoja.ar@gmail.com

RESUMO

A hiperplasia fibroepitelial é uma condição que se caracteriza pelo crescimento de uma ou mais glândulas mamárias em gatas, causada pela proliferação do epitélio dos ductos e do estroma das glândulas. Está relacionada com o fator homônio-dependente aos progestágenos endógenos e exógenos, que acarretam na lesão. A hiperplasia mamária felina é uma patologia exclusiva dos gatos. Os sinais clínicos são caracterizados pelo aumento maciço das glândulas mamárias, que são firmes, indolores e não inflamatórias, podendo tornar-se infectadas ou necrosadas. O presente trabalho teve como finalidade descrever os aspectos etiológicos, epidemiológico, clínicos, diagnósticos e terapêuticos da hiperplasia mamária felina.

Palavras-chave: Mama, anticoncepcional, felino.

ABSTRACT

Fibroepithelial hyperplasia is a condition that is characterized by the growth of one or more mammary glands in cats, caused by the proliferation of the ductal epithelium and the stroma of the glands. It is related to the hormone-dependent factor to the endogenous and exogenous progestogens that cause the lesion. Feline mammary hyperplasia is unique pathology to cats. Clinical signs are characterized by massive enlargement of the mammary glands, which are firm, painless and non-inflammatory, and may become infected or necrotic. The present study aimed to describe the etiological, epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic aspects of feline mammary hyperplasia.

Keywords: Breast, contraceptive, feline.

*Endereço para correspondência:
Pantoja.ar@gmail.com

INTRODUÇÃO

A hiperplasia fibroepitelial, também conhecida como hiperplasia mamária felina (HMF), é uma condição que se caracteriza pelo crescimento de uma ou mais glândulas mamárias em gatas, causada pela proliferação do epitélio dos ductos e do estroma das glândulas (ALLEN, 1973). Acomete principalmente animais jovens a partir do primeiro cio, devido ao estímulo dos hormônios ovarianos que promovem o aumento no número de células, sendo benigna e não neoplásica (SILVA *et al.*, 2012). Acredita-se que o crescimento anormal da glândula seja induzido ou responsivo à progesterona (SIMAS *et al.*, 2011), pois ocorre mais comumente em animais que receberam progestágenos, fêmeas que estão no início da gestação ou naquelas que estão ciclando (SILVA *et al.*, 2012).

O estímulo endógeno decorre da elevação da concentração de progesterona devido à presença de corpos lúteos, formados durante o estro. Juntamente a esta maior concentração hormonal, há possivelmente uma maior sensibilidade ou resposta dos receptores de progesterona, desencadeando a alteração. O corpo lúteo produz progesterona, que age sinergicamente com os outros hormônios, estimulando o crescimento e diferenciação dos ductos mamários em um sistema

tubuloalveolar (PARK e LINDBERG, 2004). Uma única aplicação exógena de progestágenos com a finalidade anticoncepcional, também pode resultar na hiperplasia mamária (LORETTI *et al.*, 2005).

Os sinais clínicos são caracterizados pelo aumento maciço das glândulas mamárias, que se apresentam firmes, indolores e não inflamatórias, podendo ainda assim tornarem-se infectadas ou necrosadas. Ocorrem ainda sinais clínicos sistêmicos, como apatia, anorexia, febre e desidratação (AMORIM, 2007). O diagnóstico é baseado no histórico, sinais clínicos e exame citológico, porém, o diagnóstico definitivo só pode ser realizado por meio da biópsia com análise histopatológica. O tratamento consiste na retirada do estímulo hormonal através de ováriosalpingoisterectomia (OSH) ou uso de antiprogestágenos (SILVA *et al.*, 2008).

Diante disso o presente estudo teve como objetivo elaborar uma revisão da literatura abordando seus aspectos etiológicos, epidemiológicos, clínico, diagnósticos e terapêuticos.

DESENVOLVIMENTO

As gatas possuem quatro pares de glândulas mamárias localizadas

bilateralmente em duas cadeias, estendendo-se caudalmente da região peitoral à região inguinal, denominadas, respectivamente, como torácicas craniais e caudais, abdominais e inguinais (JOHNSON, 2006). São constituídas 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).

O crescimento mamário desde o nascimento até a puberdade, é relativamente pequeno, sendo compatível com a taxa de crescimento corporal. O desenvolvimento de volume se dá em consequência do crescimento dos tecidos conjuntivo e adiposo. 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 pela somatotropina adenohipofisária. 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).

O ciclo reprodutivo do felino doméstico é caracterizado como poliéstrico

estacional, sofrendo influência do fotoperíodo e da produção de melatonina. Os ciclos ocorrem durante o ano inteiro, se repetindo a cada duas ou três semanas (THOMPSON, 2004). As gatas entram na puberdade, geralmente por volta de três meses e meio a 12 meses de idade, sendo mais comum acontecer após cinco meses de idade (BEAVER, 2005). Como na maioria dos animais, a gata apresenta fase folicular (proestro e estro) e fase lútea (estro e diestro), ocorrendo ainda um período interestral entre um ciclo e outro (SHILLE e SOJKA, 1997).

A fase folicular do ciclo é caracterizada por concentrações séricas crescentes de 17- β estradiol, no início do proestro e estro, que geralmente são reconhecidas pelas suas mudanças comportamentais. Durante o estro, há uma acentuada vocalização, lordose, posicionamento lateral da cauda e permissão para cópula. Esta fase dura aproximadamente sete dias, mas pode ser também bastante variável. A ovulação é induzida mediante reflexo neuroendócrino desencadeado por estímulo mecânico na vagina e cérvix, o qual induz a uma liberação de um pico de LH pela hipófise (JOHNSON, 2006).

Após a cópula, há liberação de LH, o que resulta em uma ovulação após um período de 24 horas. Por esta ovulação ser induzida, a progesterona não

desempenha papel essencial nesta fase, sendo importante apenas durante a gestação (BEAVER, 2005). Diferentemente de como ocorre nas cadelas, que sem ovulação, a concentração sérica de progesterona se mantém baixa e os folículos ovulatórios simplesmente regridem (THOMPSON, 2004).

A concentração de progesterona atinge índices elevados em torno de 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).

A Hiperplasia Fibroepitelial, também é conhecida por outras denominações tais como: Hiperplasia Mamária Felina (HMF); Fibroadenomatose; Adenofibroma e Fibroadenoma, é uma condição que se caracteriza pelo crescimento anormal de uma ou mais glândulas mamárias em gatas (JONES *et al.*, 2000).

Sua causa não é bem estabelecida, entretanto é relacionada com o fator hormônio dependente aos progestágenos endógenos e exógenos, que acarretam na formação da lesão. Essa enfermidade é caracterizada pelo crescimento incomum dos ductos mamários e tecido conjuntivo adjacente, entretanto, apresenta um comportamento benigno (JONES *et al.*,

2000). Acredita-se que o crescimento anormal da glândula seja induzido ou responsivo à progesterona (SIMAS *et al.*, 2011).

O estímulo endógeno decorre da elevação da concentração progesterona devido à presença de corpos lúteos ativos, formados durante o ciclo estral. Juntamente a esta maior concentração hormonal, possivelmente há também uma maior sensibilidade ou resposta dos receptores de progesterona, desencadeando a alteração. O corpo lúteo produz progesterona, que age sinergicamente com os outros hormônios, estimulando o crescimento e diferenciação dos ductos mamários em um sistema túbulo-alveolar (PARK e LINDBERG, 2004).

Depois de instituída uma terapia hormonal a base de análogos sintéticos da progesterona, a hiperplasia mamária é observada uma a duas semanas após a terapia (HAYDEN *et al.*, 1989). A progesterona atua estimulando de forma direta a expressão do gene que codifica o hormônio do crescimento (STH), o qual estimula a proliferação do tecido mamário via indução da liberação de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF). De forma indireta, tem efeito na síntese local do IGF e interage diretamente com células epiteliais (LORETTI *et al.*, 2005).

Os progestágenos agem nos animais aumentando o nível do hormônio

de crescimento (GH) e outros fatores, que de modo autócrino ou parácrino, estimulam a proliferação das glândulas mamárias epiteliais, bem como do estroma (VASCONCELLOS, 2003). Foram detectados receptores de estrógenos nas glândulas mamárias, fato este que sugere um envolvimento estrogênico na patogênese da hiperplasia mamária felina (MULAS *et al.*, 2000).

A hiperplasia mamária felina é, entre as espécies domésticas, exclusiva das gatas (HAYDEN, 1989). A HMF acomete principalmente fêmeas felinas jovens, com menos de dois anos de idade, prenhas ou ciclando, geralmente logo após o primeiro cio, estando, sua ocorrência, raramente associada ao macho felino (ANJOS *et al.*, 2005). Os casos são mais comuns em gatas que estão no início da gestação ou que se encontram no cio. Ocorre, com menor frequência, em gatos machos que estejam ou não castrados que são submetidos à administração de progestágenos exógenos. Sua ocorrência em caninos é considerada rara (HINTON e GASKELL, 1977).

Uma vez que a hiperplasia fibroepitelial mamária se manifesta nas gatas, ela pode afetar uma ou mais glândulas mamárias, entretanto, normalmente toda a cadeia mamária estará envolvida. Essa alteração hiperplásica tem como característica principal a proliferação muito rápida, em torno de 3 a 4 semanas

(MOULTON, 1990). As lesões quando encontradas em todas as mamas são referidas como “peito esponjoso” (MISDORP, 2002).

A frequência de mortalidade da hiperplasia mamária varia de animal para animal, podendo ocorrer óbitos por consequência das complicações oriundas da enfermidade ou por se optar pela eutanásia, uma vez que o animal apresenta complicações da doença (LORETTI *et al.*, 2004).

Clinicamente a hiperplasia fibroepitelial apresenta-se com aumento maciço das glândulas mamárias (VERSTEGEN, 2004). Uma, algumas, ou todas as glândulas mamárias podem estar acometidas de forma simétrica ou aleatória (VASCONCELLOS, 2003). Nos casos onde o crescimento mamário é acentuado, nota-se dificuldade no caminhar ou, em situações mais graves, o animal pode não conseguir mais permanecer em estação (MOULTON, 1990). As mamas afetadas encontram-se aumentadas, túrgidas, quentes, presença de nódulos dolorosos, ulceração e necrose cutânea.

Os animais afetados manifestam ainda sinais clínicos sistêmicos, como apatia, anorexia, febre e desidratação (VASCONCELLOS, 2003). Pode haver uma necrose do tecido epitelial da glândula mamária, pode atuar como porta de entrada para infecções bacterianas, com posterior

desenvolvimento de mastite, podendo evoluir para uma septicemia (LORETTI *et al.*, 2005). A manifestação clínica muitas vezes é alarmante, podendo ser confundida com a de uma mastite ou neoplasia maligna. Certos animais demonstram acentuado grau de mortalidade e podem até vir a óbito, decorrente de complicações da doença (VASCONCELLOS, 2003; LORETTI *et al.*, 2004).

O diagnóstico é baseado nos sintomas clínicos, juntamente com os achados macroscópicos e microscópicos. As lesões macroscópicas são representadas por massas mamárias firmes com superfícies de corte branquicentas e multinodulares, sendo consideradas lesões típicas dessa enfermidade (JONES, 2000). Nas lesões microscópicas são observadas proliferações acentuadas dos ductos intralobulares e do tecido conjuntivo adjacente que são típicas na hiperplasia mamária felina (YAGER e SCOTT, 1993).

O diagnóstico definitivo deve ser realizado a partir da citologia por punção com agulha fina. A avaliação sérica dos níveis de progesterona não se apresenta como um método diagnóstico pela sua baixa sensibilidade, pois normalmente suas concentrações encontram-se normais (NORSWORTHY, 2004).

Mesmo se apresentando como uma condição benigna pode mimetizar um tumor e por isso deve ser diferenciada

através de biópsia incisional, caso ainda persistam dúvidas (JOHNSON, 2006). Os diagnósticos diferenciais devem incluir neoplasias mamárias malignas de crescimento rápido, como os adenocarcinomas, displasia mamária cística e mastites (MIALOT, 1988).

O tratamento inicial 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 ovariosalpingohisterectomia (OSH) (MaCDOUGALL, 2003). A OSH também é eficaz no tratamento da HMF, principalmente nos casos em que o estímulo hormonal que desencadeou a doença é endógeno. A OSH vai reduzir o estímulo de progesterona endógena no tecido mamário e com isso evitar a progressão da doença (ALLEN, 1973).

Com o tratamento cirúrgico, é observado a involução do tecido mamário várias semanas após. A regressão é lenta, podendo levar de um a seis meses, até atrofia do tecido mamário (CARPENTER *et al.*, 1987). Nos casos em que há necrose e reações inflamatórias e/ou infecciosas acentuadas, o tratamento inclui cuidados de suporte, como o uso de analgésicos, antibióticos e anti-inflamatórios (OGILVIE e MOORE, 2001). Medicamentos como os diuréticos, corticosteróides ou testosterona, podem ser utilizados porque promoverem

uma rápida involução mamária (STEIN, 1975).

A mastectomia é utilizada como tratamento para a hiperplasia mamária principalmente em casos onde a irrigação sanguínea não seja suficiente para o suprimento de sangue necessário para o tecido mamário, causando ulceração e posterior infecção das mamas (NELSON e COUTO, 2001). Porém, de acordo com Amorim (2007), a mastectomia não é o tratamento mais adequado.

Atualmente, uma droga à base de aglepristone tem sido usada, com resultados significativos que promovem a redução e até involução completa do tecido mamário e seu mecanismo de ação consiste na inibição da estimulação progestacional. Esta droga, se apresenta como uma opção terapêutica quando se deseja a manutenção da capacidade reprodutiva do animal (WEHREND *et al.*, 2001).

O uso deste fármaco é realizado por meio de injeções subcutâneas uma vez ao dia, por dois dias consecutivos, a cada semana, durante quatro semanas. No entanto, os animais tratados não podem estar gestantes, devido ao efeito abortivo do fármaco (WHERED, 2001). O principal efeito colateral observado é a taquicardia (CHASTAIN e PANCIERA, 2003). Verifica-se a completa regressão do volume mamário entre uma a duas semanas (CHASTAIN e PANCIERA,

2003). Para animais que foram submetidos ao uso prévio com progestágenos exógenos, pode ser necessária uma repetição do tratamento (VASCONCELLOS, 2003).

Em um estudo realizado por Vitasek e Dendisova (2006), com aglepristone em dose de 10mg/kg, administrando a droga em dois dias consecutivos, semanalmente, no total de cinco semanas de aplicações, foi observada a regressão completa após esse período, não sendo observado efeito colateral. O uso de antiinflamatórios não esteroidais como tratamento de suporte diminuir desconforto ou a dor devido a compressão de terminações nervosas, além de diminuir a inflamação presente no terceiro caso (VASCONCELLOS, 2003).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Hiperplasia Mamária Felina é uma enfermidade de grande relevância na rotina clínica veterinária, pela sua ocorrência em gatas que são induzidas a essa condição pelo uso inconsciente e errôneo de contraceptivos exógenos, a pedido de seus proprietários na maioria das vezes. Vários tratamentos têm sido descritos, entretanto destaca-se o uso do aglepristone, que tem apresentado bons resultados em alguns casos. Para tal, o conhecimento mais aprofundado dessa

doença, bem como a conscientização quanto aos efeitos maléficos dos progestágenos para a sociedade, é de fundamental importância. A investigação científica dessa doença se faz necessária para melhor compreensão acerca dos seus aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e possíveis terapias.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, H.L. Feline mammary hypertrophy. *Veterinary Pathology*, Philadelphia, v.10, n.1, p.501-508, 1973.
- AMORIM, F.V. Hiperplasia mamária felina. *Acta Scientiae Veterinariae*, Porto Alegre, v.35, n.2, p.279-280, 2007.
- ANJOS, B.L.; DANTAS, A.F.M.; NOBRE, V.M.T.; SILVA, A.K.B.; CARNEIRO, R.S.; CARNEIRO, F.D.C.; NÓBREGA NETO, P.I. Hiperplasia fibroepitelial de mama em três gatas. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.57, supl.1, p.66-75, 2005.
- BEAVER, B.W. Comportamento sexual da gata. In: ____ Comportamento Felino. 2ª ed. São Paulo: Roca, 2005. p.202-234.
- CARPENTER J.L.; ANDREWS L.K. e HOLZWORTH J. Tumors and tumor-like lesions. In: HOLZWORTH J. *Diseases of the cat: Medicine & Surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1987. p. 406-596.
- CHASTAIN, C.B.; PANCIERA, D. Aglepristone treatment of fibroadenomatous hyperplasia of the mammary glands. *Small Animal Clinical Endocrinology*, v.13, p.38-39, 2003.
- DYCE, K.M.; SACK, W.O.; WENSING, C.J.G. Tegumento comum. In: *Tratado de anatomia veterinária*. 2ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1997. p.341-357.
- FIGUEIRA, K.D. Hiperplasia mamária felina: sucesso terapêutico com o uso do aglepristone. *Ciência Animal Brasileira*, v.9, n.4, p.1010-1016, 2008.
- HAYDEN, D.W.; BARNES, D.M.; JOHNSON, K.H. Morphologic changes in the mammary gland of megestrol acetate-treated and untreated cats: a retrospective study. *Veterinary Pathology*, v.26, p.104-113, 1989.
- HINTON, M.; GASKELL, C.J. Non-neoplastic mammary hypertrophy in the cat associated with pregnancy or with oral progestagen therapy. *Veterinary Record*, v.100, p.277-280, 1977.
- LORETTI, A.P.; ILHA, M.R.S.; BREITSAMETER, I.; FARACO, C.S. Clinical and pathological study of feline mammary fibroadenomatous change associated with depot medroxyprogesterone acetate therapy. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.56, n.2, p.270-274, 2004.

- LORETTI, A.P.; ILHA, M.R.S.; ORDÁS, J.; MULAS, J.M. 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.
- JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N.W. 2000. Sistema genital. In: JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N.W. *Patologia Veterinária*. São Paulo: Manole. 1415p. Cap.25, p.1169-1244, 2000.
- JOHNSON, C.A. Distúrbios do sistema reprodutivo In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. Editora Elsevier, 2006. p.814-847.
- MACDOUGALL, LD. Mammary fibroadenomatous hyperplasia in a young cat attributed to treatment with megestrol acetate. *Canadian Veterinary Journal*, v.44, n.3, p.227-229, 2003.
- MOULTON, J.E. Tumors of the mammary gland. In: MOULTON, J.E. *Tumors in domestic animals*. 3^a ed. London : University of California, 672p. Cap.12.p.518-552, 1990.
- NELSON, R.W.; COUTO, C.G. Distúrbios da glândula mamária. In: *Medicina Interna de pequenos animais*. 2^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p.685-688.
- OGILVIE, G.K; MOORE, A.S. *Feline Oncology: a comprehensive guide to compassionate care*. New Jersey: Veterinary Learning Systems, 503p, 2001.
- PARK, C.S.; LINDBERG G.L. In: REECE, W.O. *Dukes, Fisiologia dos animais domésticos*. 12^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2004. p.670-690.
- SHILLE, V.M.; SOJKA, N.J. Reprodução Felina. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. 4^a ed., v.2. Editora Manole, São Paulo, 1997. p.2332-2344.
- SILVA, A.P.; SALBEGO, F.Z.; PALMA, H.E.; AMARAL, A.S.; SCHMIDT, C.; SILVA, C.F. Hiperplasia fibroepitelial em uma gata. In: *Anais do 35º Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária*; 2008, Gramado. Gramado: Expogramado, 2008.
- SILVA, T.P.D.; SILVA, F.L. Hiperplasia mamária felina: um relato de caso. *Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer, Goiânia*, v.8, n.14, p.634-640, 2012.
- SIMAS, S.M.; BEHEREGARAY, W.K.; A.; GOUVEA, A.; CONTESINI, E.A. Associação da acupuntura e aglepristone no tratamento de hiperplasia mamária em gata. *Acta Scientiae Veterinariae*, v.39 n.4, p. 1006, 2011.
- STEIN, B.S. The Genital System. In: Catcott E.J. (Ed). *Feline Medicine & Surgery*. 2^a ed. Santa Barbara: American Veterinary Publications, Inc, 1975. pp.303-354.

- VASCONCELLOS, C.H.C. Hiperplasia mamária. In: SOUZA, H.J.M. Coletâneas em medicina e cirurgia felina. Rio de Janeiro: L.F. Livros de Veterinária, 2003. p.231-237.
- VERSTEGEN, J. 2004. Reprodução em felinos. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. v.2. cap.166, p.1670-1684.
- 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 a progesterone-antagonist. The Veterinary Record, v.17, p.346-347, 2001.