

Mastalgia cíclica: abordagem clínica

Cyclic mastalgia: clinical approach

Aline Regina Nunes¹, Délio Marques Conde², Juarez Antônio de Sousa³

Descritores

Mastodinia
Doenças mamárias
Borago

Keywords

Mastodynia
Breast diseases
Borago

RESUMO

A mastalgia é uma queixa comum nos consultórios de mastologia. Devido à intensidade da dor ou pelo medo do câncer de mama, mulheres com mastalgia buscam orientação com o mastologista. Nesse sentido, o mastologista deve estar familiarizado com o tema. Considerando que a queixa de dor mamária está entre as mais frequentes em mastologia, conduziu-se uma revisão da literatura, enfatizando-se a abordagem terapêutica da mastalgia.

ABSTRACT

Mastalgia is a common complaint in mastology offices. Women who are experiencing mastalgia seek clarification with the breast cancer specialist due to the intensity of the pain or because they fear breast cancer. Therefore, the specialist shall understand such issue. Considering that the complaint concerning breast pain is one of the most frequent complaints in mastology, a literature review was carried out emphasizing the therapeutic approach of mastalgia.

Introdução

Mastalgia é o termo empregado para definir a dor localizada na mama e deve ser considerada um sintoma mais do que uma doença¹. A mastalgia cíclica é uma das queixas mais comuns nos consultórios médicos²⁻⁴, e alguns autores relatam incidência de 45 a 70% durante a vida reprodutiva da mulher⁵. Mastalgia cíclica é, por definição, aquela que ocorre no menacme e a dor tem uma relação clara com o ciclo menstrual, geralmente ocorrendo na fase pré-menstrual e acabando com a menstruação⁶. Considerando a relevância clínica do tema, conduziu-se uma revisão da literatura, discutindo-se aspectos da etiopatogenia da mastalgia cíclica e da fisiologia da mama. Além disso, são apresentadas opções terapêuticas da mastalgia cíclica à luz do conhecimento atual.

Etiopatogenia

Embora a etiologia da mastalgia cíclica não tenha sido estabelecida, algumas evidências mostram que elevados níveis hormonais, baixos níveis de progesterona, ou taxas anormais de estrogênio e de progesterona estão envolvidos em sua etiopatogenia⁷.

Trabalho realizado no Serviço de Mastologia do Hospital Materno Infantil (HMI) – Goiânia (GO), Brasil.

¹Residente do Serviço de Mastologia do HMI – Goiânia (GO), Brasil.

²Supervisor da Residência em Mastologia do Serviço de Mastologia do HMI – Goiânia (GO), Brasil.

³Chefe do Serviço de Mastologia do HMI – Goiânia (GO), Brasil; Professor Adjunto Doutor da Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brasil; Presidente da Sociedade Brasileira de Mastologia – Regional Goiás (SBM-GO).

Endereço para correspondência: Juarez Antônio de Sousa – Alameda das Rosas, 575, apto. 1.702 – Setor Oeste – CEP: 74110-060 – Goiânia (GO), Brasil
E-mail: juarez@sbgmgoias.com.br

Recebido em: 01/06/2012 Aceito em: 01/06/2012

Fisiologicamente, uma ligação direta entre suscetibilidade da mama ao estrogênio na ocorrência de mastalgia cíclica é sugerida por várias observações: (a) sua bilateralidade e periodicidade de acordo com as diferentes fases do ciclo menstrual; (b) ocorrência ou exacerbação após a exposição a estrogênios contidos tanto nos contraceptivos orais e como na terapia de reposição hormonal; (c) desaparecimento após a supressão ovariana cirúrgica, química ou terapia antiestrogênica⁷.

A presença de estrogênio é condição fundamental para mastalgia cíclica, mas não há correlação entre níveis elevados e presença de sintomas. Parece estar mais relacionada a níveis de gonadotrofinas. Observa-se ainda que as pacientes com mastalgia geralmente apresentam liberação de prolactina facilitada, com picos noturnos mais elevados e valores altos pela manhã na fase lútea⁶.

Na fase lútea, existe uma intensificação da proliferação epitelial. O estradiol exerce ação vasodilatadora e a progesterona aumenta a permeabilidade vascular, facilitando a passagem de líquido para o espaço intersticial. Chegam a ser mobilizados 100 mm³ de água para o estroma, aumentando o volume das mamas em cerca de 1.530 mm³. Dependendo da quantidade do acúmulo de líquido intersticial, pode surgir desconforto acompanhado de sensação de peso ou de distensão das mamas⁶.

O estresse emocional leva ao surgimento e/ou agravamento dos sintomas, uma vez que ocasiona o aumento da liberação central de opioides (serotonina), reduzindo a liberação de dopamina, o que, conseqüentemente, leva ao aumento da liberação de prolactina. Em relação ao fator metabólico, o perfil lipídico de mulheres com mastalgia frequentemente é alterado, ocorrendo elevação dos níveis de ácidos graxos saturados e redução das gorduras poli-insaturadas. Os ácidos graxos essenciais (AGE), gorduras poli-insaturadas, estão presentes na membrana celular como ácidos graxos livres e triglicérides ou são esterificados a fosfolipídios e colesterol, competindo com os ácidos graxos saturados na incorporação para a membrana. Esses ácidos poli-insaturados, além de conferir às membranas propriedade de flexibilidade e fluidez, influenciam a atividade dos receptores ligados a elas²⁻⁴.

Os receptores hormonais presentes na parte interna das membranas ricas em ácidos graxos saturados possuem maior afinidade por seus respectivos hormônios que aqueles nas membranas ricas em ácidos graxos poli-insaturados; assim, quando o nível de ácidos graxos saturados é mais elevado que o de poli-insaturados, a afinidade do receptor está aumentada, bem como a potência hormonal, resultando em uma exagerada resposta do órgão final com nível normal de hormônio circulante²⁻⁴.

Além disso, os AGE são convertidos em ácido aracdônico no nosso organismo, precursor das prostaglandinas (PG). Provavelmente a dificuldade em sintetizar as prostaglandinas E1 (PGE1), conhecida como segundo mensageiro de prolactina por aumentar os níveis da forma livre desse hormônio, pode ter influência na gênese da mastalgia¹.

Outro agente que metabolicamente pode gerar maior sensibilidade do tecido efetor mamário ao estímulo hormonal são as xantinas e metilxantinas, quando ingeridas em excesso. Elas são encontradas nos chocolates e achocolatados, refrigerantes (principalmente aqueles à base de coca), chás (preto e mate), ginseng, coco e café. As xantinas e metilxantinas inibem a enzima fosfodiesterase, aumentando a concentração AMP cíclico nas células mamárias, em resposta à maior liberação de catecolaminas; conseqüentemente estimulam a proliferação epitelial que seria responsável pela sintomatologia dolorosa⁸.

Fisiologia

Durante o ciclo menstrual, nos primeiros dias da fase estrogênica, inicia-se a proliferação de ductos e de alvéolos. Não há formação de lúmens intra-alveolares e o estroma conjuntivo se adensa. A proliferação epitelial se intensifica ao ser instalada a fase lútea, atingindo o pico no auge das produções de estradiol e de progesterona, em torno do 25º dia. O estradiol exerce ação vasodilatadora, semelhante a da histamina sobre a microcirculação do parênquima. A progesterona aumenta a permeabilidade vascular, facilitando a passagem de líquido para o espaço intersticial. Dependendo da quantidade do acúmulo de líquido intersticial, pode surgir desconforto acompanhado de sensação de peso ou de distensão das mamas. Sobrevindo a menstruação, há regressão da proliferação conjuntiva e epitelial, a apoptose é marcante, o fluido intersticial é reabsorvido, o volume volta ao normal e a sensação de desconforto difuso desaparece¹.

Na renovação cíclica, surgem setores de condensação epitelial (com formação de dilatações ducto-alveolares), que resultam em pequenas unidades constituídas de dilatações envolvidas por uma túnica de fibroblastos, formando nodularidades milimétricas, que, algumas vezes, podem ser percebidas pela palpação. Terminações nervosas sensitivas comprimidas pelo tecido conjuntivo causam dor em agulhada, em pontada ou latejante, em pontos isolados, ou esparsos em uma ou nas duas mamas^{8,9}.

Pode ocorrer ainda associação do desconforto com presença de nodularidades na mama. Durante, ou logo após a menstruação, tais micronódulos se desfazem, os elementos epiteliais e conjuntivos desaparecem e são substituídos por novas células, à medida que se renova o ciclo mamário. Essas modificações estruturais são fisiológicas e explicam por que o exame clínico e a mamografia são prejudicados pela dor e pelo aumento de densidade da mama na semana que antecede a menstruação. O período ideal para o exame das mamas é a primeira fase do ciclo menstrual, quando só há proliferação celular e ausência dos mecanismos propostos para explicar a dor na segunda fase do ciclo. A mastalgia cíclica, enfim, resulta de processo fisiológico molecular, celular e bioquímico^{8,9}.

Classificação e propedêutica

As mastalgias cíclicas podem ser classificadas em:

- leve: não interfere na qualidade de vida;
- moderada: interfere na qualidade de vida, mas não nas atividades habituais;
- intensa: interfere nas atividades diárias e na qualidade de vida.

Apenas 11 a 15% das pacientes enquadram-se nos critérios de mastalgia intensa. A avaliação clínica, com anamnese e exame físico bem conduzidos, preferencialmente na fase folicular, diagnosticam e classificam o sintoma na maioria das vezes¹⁰. Além disso, o fato de a mulher apresentar mastalgia não a isenta de outras doenças da mama, inclusive o câncer. Sendo assim, no caso de haver alguma lesão na mama, a mesma deve ser investigada e tratada de acordo com a doença encontrada, independente da dor. Depois de realizados exames pertinentes e afastadas quaisquer dúvidas com relação à presença de outras lesões, o quadro da mastalgia fica definido^{8,9}.

Tratamento

Não medicamentoso

A orientação verbal adequada indicando que a condição da mastalgia é benigna permite pelo menos que 85% das pacientes aceitem e tolerem sua dor mamária sem medicação¹¹. Considera-se esse aspecto fundamental, pois coloca em evidência que o sucesso do tratamento não significa necessariamente a cura total da dor, mas sua melhora a níveis toleráveis. Gateley et al.¹¹ consideram uma resposta clínica útil mesmo que persista alguma dor residual, porém considerada tolerável pela paciente facilmente¹¹. Barros et al.¹² obtiveram sucesso com a orientação verbal em 70,2% dos casos e recomendam essa medida como conduta de eleição para mulheres com mastalgia¹².

Medidas comportamentais não apresentam eficácia comprovada, porém são relatadas como benéficas, como o uso de sutiã esportivo, compressas frias, dieta livre de gorduras e exercícios físicos¹³.

Além disso, algumas modificações, como a redução da dose de reposição hormonal e modificação do uso de contraceptivos hormonais, devem ser consideradas. Nas pacientes com dor mamária moderada a intensa, que afeta sua qualidade de vida, ou naquelas refratárias à orientação verbal, a conduta medicamentosa deve ser considerada¹⁴.

Tratamento medicamentoso

Óleo de *primula* e ácido *gamalinolênico*

Os metabólitos do ácido *gamalinolênico* (GLA) são precursores de pequenas moléculas biologicamente ativas (eucanoides como PG, leucotrienos e outros derivados), que regulam

características da atividade celular. Níveis baixos de GLA e de seus metabólitos resultam em uma redução dos níveis de PGE1 e levam a uma exagerada resposta do órgão à prolactina, o que explicaria um nível normal de hormônio produzir exagerado efeito, tal como mastalgia intensa. O aumento na formação de PGE1 desliga o efeito periférico da prolactina, que poderia ser efeito do GLA sobre os receptores de membrana e sobre a produção de eucanoides e PG¹³⁻¹⁵.

A série ômega-6 inclui o ácido linolênico e o GLA, originando as PGE1 e prostaglandinas E2 (PGE2), encontradas nos óleos de origem vegetal e em algumas algas marinhas. A conversão do ácido linolênico é determinante para a síntese de PG, mediadas pela enzima delta-6 desaturase. Quando existe diminuição da atividade dessa enzima, a transformação do ácido linolênico em GLA e, posteriormente, em PGE1, fica prejudicada. A enzima delta-6 desaturase pode ter sua atividade diminuída pelo excesso de colesterol, ácidos graxos saturados (carnes vermelhas), álcool, deficiência de zinco, infecções virais, envelhecimento, estresse e diabetes. Quando a transformação do ácido linolênico para GLA está bloqueada ou diminuída, há um aumento na formação de ácido aracdônico e seus metabólitos pró-inflamatórios. Os precursores de PG, principalmente o GLA, influenciam na regulação de hormônios sexuais femininos e influenciam na liberação de neurotransmissores cerebrais¹³⁻¹⁵.

O GLA se tornou a substância de primeira escolha no tratamento das mastalgias. A posologia básica é de 1 comprimido de 1.000 mg (que contém 180 mg de GLA) ao dia por um período inicial de 4 a 6 meses; após esse período, deve-se fazer uma reavaliação da sintomatologia da paciente para decidir pela manutenção da medicação ou pela troca por uma substância de segunda linha de tratamento. Os efeitos colaterais são raros e, quando ocorrem, são em forma de diarreia e/ou indisposição gástrica, os quais melhoram com a suspensão da medicação^{14,15}.

Formas de apresentação

Cápsulas de óleo de *borragem*

Descrição: a *borragem* (*Borago officinalis*) também conhecida como flor estrela, é um remédio doméstico e familiar desde tempos muito remotos, principalmente na Europa. Os principais componentes do óleo são os ácidos graxos da família ômega-6, seus precursores e derivados.

Constituintes: cada 100 mg de óleo extraído das sementes contém aproximadamente ácido palmítico (10,5 mg); ácido palmitoleico (0,5 mg); ácido esteárico (4,5 mg); ácido oleico (17,5 mg); ácido linolênico (34,5 mg); ácido alfa linolênico (1,5 mg); GLA (21,0 mg); ácido eicosenoico (3,5 mg); ácido erúico (3,0 mg) e outros ácidos (3,5 mg).

Propriedades: o óleo de *borragem* é uma fonte rica do GLA, que atua como auxiliar no tratamento da mastalgia em mulheres.

Modo de uso: 1 cápsula de 1.000 mg/dia.

Cápsulas de óleo de prímula

Descrição: a prímula (*Oenothera biennis*) é uma planta medicinal e comestível, originária da América do Norte, que se encontra atualmente disseminada pelo mundo inteiro. Os óleos graxos essenciais poli-insaturados extraídos de suas sementes são responsáveis por suas qualidades terapêuticas, principalmente o ácido graxo ômega-6 ou seu precursor: o ácido linolênico.

Constituintes: os principais constituintes do óleo são ácido oleico (8 a 12%); ácido linolênico (65 a 75%); GLA (8 a 11%); ácido palmítico (5 a 8%); ácido esteárico (1,5%); outros ácidos (0,5%).

Propriedades: o óleo de prímula contém ácidos graxos poli-insaturados, que são precursores das PG anti-inflamatórias no organismo.

Modo de uso: 1 cápsula de 500 mg ao dia.

Anti-inflamatório não esteroideal tópico

A aplicação tópica de anti-inflamatório não esteroideal é eficaz no manejo das mastalgias com efeitos colaterais mínimos. O escore de dor diminui significativamente quando comparado ao placebo ($p < 0,0001$). Utiliza-se o diclofenaco gel (50 mg).

Tamoxifeno

Ensaio clínico randomizado demonstraram benefício do tamoxifeno para a mastalgia cíclica com eficácia de 72 a 90%, com taxa de efeitos colaterais de 20%, principalmente alterações menstruais e ondas de calor. O alívio da dor pode ser alcançado, na maioria das pacientes, com dose de 10 mg ao dia com duração de 3 meses.

Alternativa tópica em forma de gel poderá ser o afimoxifeno. Trata-se de um potente antiestrogênio que apresenta um potente metabólito do tamoxifeno em sua fórmula. Encontrase em fase II de estudo. Os resultados iniciais com uso de 4 mg, em 4 ciclos, mostraram diminuição da dor ($p=0,010$), do edema ($p=0,012$) e das nodularidades ($p=0,017$) quando comparado ao placebo. Além disso, é bem tolerado e apresenta poucos efeitos colaterais¹⁵.

Bromoergocriptina

Eficaz nas mastalgias cíclicas, sendo que um terço das pacientes apresenta efeitos colaterais como náuseas, cefaleia, hipotensão postural e obstipação. As respostas às mastalgias refratárias são pobres.

Dose máxima de 5 mg ao dia. Devido aos efeitos colaterais, inicia-se com 1,25 mg ao dia ao deitar, aumentando-se gradativamente 1,25 mg por dia, a cada 2 semanas, até atingir a dose máxima — por períodos de 3 a 6 meses¹³⁻¹⁵.

Lisurida

Apresenta redução significativa das mastalgias cíclicas, quando comparado ao placebo. Eficácia similar à da

bromoergocriptina, porém, em decorrência dos efeitos colaterais, foi descontinuada pela indústria farmacêutica. Administrada em dose de 0,2 mg ao dia^{14,15}.

Danazol

Mostra-se superior à bromoergocriptina nas mastalgias refratárias, com taxa de efeitos colaterais de 22 a 30%, sendo graves em 6 a 15%. Efeitos adversos mais comuns são irregularidade menstrual, ganho de peso, hirsutismo, oleosidade cutânea, acne, mudanças da voz, cefaleia e náusea. Tem potencial teratogênico e não pode ser ingerido com anticoncepcional. Administrado em dose de 100 a 200 mg ao dia¹⁵.

Análogos do Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)

Apresentam-se como a medicação mais eficaz nas mastalgias intensas e refratárias. No entanto, os efeitos colaterais são intensos, com alterações menstruais, cefaleia, náusea, depressão, ressecamento vaginal, perda da libido e redução da massa óssea. Tem indicação restrita. Utiliza-se a goserelina na dose de 3,6 mg ao mês subcutânea^{13,14}.

Para progestágenos, diuréticos e polivitamínicos, não há comprovação de eficácia na literatura que fundamentem seu uso no tratamento da mastalgia¹³⁻¹⁵.

Em relação ao tratamento cirúrgico, este parece não ter papel importante no manejo da mastalgia e sua indicação ainda é controversa¹³⁻¹⁵.

Conclusão

A mastalgia é uma queixa comum nos consultórios de mastologia, motivada na maioria das vezes pela cancerofobia. Dessa forma, mastologistas precisam estar familiarizados com o tema. Depreende-se dos dados de literatura, que a orientação verbal proporciona o controle adequado da mastalgia na maior parte das vezes. Na prática clínica, é possível verificar de forma consistente esse dado, uma vez que descartada a possibilidade de câncer de mama, após adequada investigação, as pacientes referem alívio ou desaparecimento da queixa algíca. O tratamento medicamentoso fica reservado para os casos refratários à orientação verbal, ressaltando-se que essa abordagem apresenta efeito limitado no tempo.

Referências

1. Gebrim LH, Lima GR, Nazário ACP, Kemp C. New concepts in breast pain. In: Figueira ASS, Dias EN, Silva HMS, Barbosa CSD, editors. Mastology: breast disease. Amsterdam: Elsevier; 1995. p. 12-5.

2. Mansel RE. ABC of breast diseases. *Breast Pain BMJ*. 1994;309(6958):866-8.
3. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT. *Benign disorders and diseases of the breast concepts and clinical management*. 2nd ed. London: WB Saunders; 2000.
4. Millet AV, Dirbas FM. Clinical management of breast pain: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 2002;57(7):451-61.
5. Plu-Bureau G, Lê MG, Sitruk-Ware R, Thalabard JC. Cyclical Mastalgia and Breast Cancer Risk: Results of A French Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(6):1229-31.
6. Steinbrunn BS, Zera RT, Rodriguez JL. Mastalgia. Tailoring treatment to type of breast pain. *Postgrad Med*. 1997; 102(5):183-98.
7. Wang FY, Fentiman IS. Epidemiology and endocrinology of benign breast disease. *Breast Cancer Res Treat*. 1985;6(1):5-36.
8. De Luca LA, Gonçalves MFVS, Carvalho LR. Mastalgia cíclica pré-menstrual: placebo versus outras drogas. *Rev Assoc Med Bras*; 2006. p. 265-952.
9. De Luca LA. Considerações sobre doenças benignas da mama. *Bol Reg São Paulo (SBM)*. 2003; Junho.
10. Boff RA, Wisintainer F. *Mastologia Moderna: abordagem multidisciplinar*. Caxias do Sul; Mesa Redonda; 2006. 468 p. ilus.
11. Gateley CA, Miers M, Mansel RE, Hughes LE. Drug treatments for mastalgia: 17 years experience in the Cardiff Mastalgia Clinic. *JR Soc Med*. 1992;85(1):12-5.
12. Barros ACS, Mottola Junior J, Ruiz CA, Borges MN, Pinotti JA. Resultados da conduta não medicamentosa (orientação verbal) para tratamento da mastalgia. *Rev Bras Mastol*. 1997;7:3-8.
13. Frasson A, Novita G, Camargo Millen E, Zerwes F, Brenelli FP, Luzzato F et al. *Doenças da mama: guia prático baseado em evidências*. São Paulo: Atheneu, 2011.
14. Chagas CR, Menke CH, Vieira JR, Boff RA. *Tratado de Mastologia da Sociedade Brasileira de Mastologia*. Rio de Janeiro: Revinter, 2011.
15. Mansel R, Goyal A, Le Nestour E, Masini-Etévé V, O'Connell K; Afimoxifene (4-OHT) Breast Pain Research Group. A phase II trial of Afimoxifene (4-hydroxytamoxifen gel) for cyclical mastalgia in premenopausal women. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(3):389-97.