

## **RESUMO**

A dor mamária ou mastalgia representa uma das razões que mais comumente leva as mulheres a recorrer ao ginecologista, podendo ser suficientemente severa para interferir com a qualidade de vida. Contudo, a etiologia e o tratamento óptimo desta condição enigmática permanecem inadequadamente definidos, o que dificulta a sua compreensão e abordagem clínica.

Por conseguinte, este trabalho consistiu numa revisão e sistematização dos conhecimentos já existentes, analisando os resultados das investigações recentemente desenvolvidas nesta área e perspectivando novos rumos para o estudo da mastalgia.

De acordo com a sua apresentação clínica, a mastalgia pode ser classificada como cíclica, não cíclica, ou como dor de causa extramamária. A mastalgia cíclica designa a dor mamária relacionada com o ciclo menstrual, ocorrendo caracteristicamente na fase luteínica. Apesar das extensas investigações na tentativa de identificar as suas possíveis causas histopatológicas, hormonais, nutricionais ou psicológicas, poucos resultados foram consistentes. A mastalgia não cíclica pode ser constante ou intermitente mas não se relaciona com o ciclo menstrual e ocorre, frequentemente, após a menopausa. Na maioria dos casos surge também por razões desconhecidas; porém, acredita-se que as causas são mais provavelmente anatómicas do que hormonais. A dor de causa extramamária provém, geralmente, da parede torácica mas é interpretada como uma dor intramamária.

Após uma avaliação clínica adequada, a maioria das mulheres responde favoravelmente à simples exclusão de uma causa maligna e às medidas não farmacológicas. Vários estudos têm demonstrado que o danazol, o tamoxifeno e a bromocriptina são eficazes no tratamento da mastalgia. Contudo, os efeitos adversos destes fármacos confinam a sua utilização aos casos de dor severa e prolongada. Algumas das intervenções terapêuticas amplamente recomendadas no passado não têm revelado utilidade clínica em estudos

recentes. Por sua vez, outras alternativas têm sido testadas, muitas das quais com resultados promissores.

Embora a maioria das mulheres com mastalgia recorra a consulta médica por recear tratar-se de um cancro da mama, o risco de existir uma causa maligna quando a dor é o único sintoma é extremamente baixo. Porém, desconhece-se até que ponto a mastalgia cíclica traduz a existência de um ambiente hormonal que predispõe ao desenvolvimento desta neoplasia.

Por apresentar uma história natural de remissões e recidivas, bem como mecanismos fisiopatológicos desconhecidos, a mastalgia constitui, actualmente, um dos maiores desafios clínicos e terapêuticos da senologia.

**Palavras-chave:** mastalgia, mastodinia, dor mamária, mastalgia cíclica, mastalgia não cíclica, dor de causa extramamária

## **ABSTRACT**

Breast pain or mastalgia is one of the most common reasons for consulting a gynaecologist, being sometimes severe enough to interfere with life quality. However, the etiology and optimal treatment of this enigmatic condition remain inadequately defined, making it a difficult entity to understand and to manage.

This work intended to review and systematize the current knowledge, to explore the results of the most recent investigations performed on this subject and to put in perspective new directions for future research on mastalgia.

According to its clinical features, mastalgia may be classified as cyclical, noncyclical and extramamary pain. Cyclical mastalgia means breast pain related to the menstrual cycle, typically occurring during the luteal phase. Despite the extensive studies done to identify causative histopathological, hormonal, nutritional or psychiatric abnormalities, few consistent findings were uncovered. Noncyclical mastalgia may be constant or intermittent but is not associated with the menstrual cycle and often occurs after menopause. Most noncyclical breast pain arises for unknown reasons, yet it is believed more likely to have an anatomical, rather than hormonal, cause. Extramammary pain generally arises from the chest wall but is interpreted as an intramammary pain.

After appropriate clinical evaluation, most patients respond favourably to the simple exclusion of a malignant cause and to nonpharmacological measures. Many studies have shown that danazol, tamoxifen and bromocriptine are effective in the treatment of mastalgia. However, the adverse effects of these medications limit their use to patients with severe and sustained pain. Some therapeutic interventions widely recommended in the past have not been found to have any useful effect in recent studies. On the other hand, other alternatives have been tested, many of them with promising results.

Although most women with mastalgia seek for medical attention because they fear that it is a symptom of breast cancer, the risk of having an underlying malignant cause when pain is the only symptom is extremely low. Nevertheless, it is ignored whether or not cyclic mastalgia reflects the existence of a hormonal environment which predisposes to breast neoplasm.

Presenting with a natural history of remission and relapse, as well as with unknown physiopathological mechanisms, mastalgia constitutes, nowadays, one of biggest clinical and therapeutic challenges of gynaecological practice.

**Key Words:** mastalgia, mastodinia, breast pain, cyclic mastalgia, noncyclic mastalgia, extramammary pain.

# ÍNDICE

	<i>Pág.</i>
<b>Resumo</b> .....	1
<b>Abstract</b> .....	3
<b>Introdução</b> .....	7
<b>Métodos</b> .....	10
<b>I - Avaliação clínica da mastalgia</b> .....	11
1. História clínica .....	11
2. Exame físico .....	12
3. Exames complementares de diagnóstico .....	12
4. Métodos de estudo e caracterização da dor .....	15
<b>II – Classificação da mastalgia</b> .....	19
1. Mastalgia cíclica .....	19
1.1 Características clínicas .....	19
1.2. Dados epidemiológicos .....	21
1.3. Etiologia .....	22
1.3.1. Estudos histológicos .....	22
1.3.2. Estudos hormonais .....	23
1.3.3. Estudo do balanço hidro-electrolítico .....	25
1.3.4. Estudos nutricionais .....	26
1.3.5. Estudos psicológicos .....	28
1.3.6. Outros estudos .....	31
1.4. Relação entre mastalgia cíclica e Síndrome Pré-menstrual .....	32

2. Mastalgia não cíclica .....	33
2.1. Características clínicas .....	33
2.2. Dados epidemiológicos .....	34
2.3. Etiologia .....	35
3. Dor de causa extramamária .....	39
<b>III - Opções terapêuticas .....</b>	<b>42</b>
1. Terapêutica não farmacológica .....	42
2. Terapêutica farmacológica .....	44
3. Abordagem cirúrgica .....	49
<b>IV - Outros aspectos relevantes .....</b>	<b>51</b>
1. História natural da mastalgia .....	51
2. Mastalgia e cancro da mama .....	52
3. Orientações actuais para a abordagem e tratamento da doente com mastalgia .....	54
<b>Considerações finais .....</b>	<b>58</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>62</b>

## **INTRODUÇÃO**

O termo “mastalgia”, mais frequentemente referido como dor mamária, foi descrito pela primeira vez na literatura em 1829. No entanto, outras nomenclaturas foram também utilizadas, tais como “mastodinia”, introduzida por Heineke, e “mazodinia”, usada por Birket em 1850. Pelo facto de estes últimos conceitos atribuírem à dor um carácter inevitável de manifestação de doença, o termo mastalgia foi adquirindo uma aceitação preferencial ao evidenciar a dor mamária como um simples sintoma, sem que nenhuma conotação patológica específica estivesse implícita (Hughes *et al.*, 2000).

A literatura dedicada ao tema Mastalgia revela que a dor mamária representa uma das razões que mais comumente leva as mulheres a recorrer a consultas de ginecologia constituindo, mesmo, a queixa mamária mais frequente no âmbito dos cuidados de saúde primários. Além disso, pode adquirir proporções suficientemente severas para interferir com as actividades da vida diária e a qualidade de vida de muitas mulheres.

Segundo Santen e Mansel (2005), cerca de 60 a 70% das mulheres vêm a sofrer de dor mamária nalguma fase das suas vidas, sendo severa em 10 a 20% dos casos. Curiosamente, a mastalgia parece ser menos frequente nos países asiáticos, onde a sua prevalência ronda os 5% (Goodwin *et al.*, 1998). De acordo com Mansel (2009), as aparentes variações na incidência da mastalgia entre populações de diversas regiões geográficas devem-se sobretudo a factores culturais, como a diferente disponibilidade e liberdade das mulheres para consultar um médico a respeito da sua dor mamária.

Um estudo conduzido por Ader e Browne (1997) nos Estados Unidos da América revelou que, num grupo de 1171 mulheres consultadas numa clínica de Ginecologia e Obstetrícia, 69% referiam sofrer de desconforto mamário regular e em 36% dos casos a dor mamária foi o motivo da consulta. A dor era moderada ou severa em 11% das mulheres, afectando a vida sexual (48%) e a actividade física (37%), social (12%) e laboral (8%).

De facto, a determinação do impacto da mastalgia na qualidade de vida destas doentes é um aspecto fulcral no processo de avaliação clínica, uma vez que constitui o principal motivo para o recurso a medicamentos. São pouco frequentes os casos em que é necessário intervir desta forma (cerca de 15%), mas após uma selecção apropriada, várias doentes poderão beneficiar com o tratamento médico (Mansel, 2009).

Para Smith *et al.* (2004), os verdadeiros números da mastalgia podem ser subestimados nos estudos realizados em contexto clínico, já que apenas metade das mulheres com mastalgia severa recorrem a consulta médica. Admitem que as doentes que procuram ajuda fazem-no, principalmente, porque receiam tratar-se de um sintoma de cancro da mama ou porque a dor afecta a sua qualidade de vida.

Apesar de tudo, Ader *et al.* (2001) já tinham tentado estabelecer a prevalência real da mastalgia nos Estados Unidos. Para tal, entrevistaram de forma aleatória, por via telefónica, 874 mulheres do Estado da Virgínia com idades compreendidas entre os 18 e os 44 anos. Verificaram que 68% das mulheres reportavam algum grau de mastalgia pré-menstrual, sendo descrita como moderada ou severa em 22% dos casos. Curiosamente, as mulheres sob o efeito de contraceptivos orais manifestaram menos queixas, estabelecendo-se, por outro lado, uma associação positiva com os hábitos tabágicos, consumo de cafeína e situações de stress.

Braunstein (1996) afirma que a mastalgia é um fenómeno muito raro entre indivíduos do sexo masculino, embora possa surgir dor e hipersensibilidade mamária nos homens com ginecomastia secundária a medicamentos, distúrbios hormonais, cirrose ou outras condições patológicas.

Tal como Black *et al.* já haviam verificado em 1995, muitas mulheres com mastalgia encontram-se ansiosas e preocupadas com a possibilidade de a dor estar associada a um cancro da mama. Assim, Barros *et al.* (1999) afirmam que a exclusão dessa hipótese e a tranquilização das utentes conseguem resolver, isoladamente, 86% dos casos de dor ligeira e

52% dos casos de dor severa. A propósito deste tema convém explorar as conclusões de estudos efectuados em prol de uma possível relação entre mastalgia e cancro da mama, tentando perceber se a dor mamária tem um papel importante no diagnóstico precoce desta doença ou se, por outro lado, o risco de cancro nestas mulheres é baixo.

Na verdade, a mastalgia constitui uma condição de tal modo frequente, potencialmente limitante e desafiadora para os profissionais de saúde que seria espectável que se encontrasse sobejamente documentada, com definições e *guidelines* claras que facilitassem a sua compreensão e abordagem clínica. Contudo, até muito recentemente, a literatura dedicada à dor mamária foi-se revelando parca em quantidade e clareza, permanecendo ainda inadequadamente definidas as causas concretas e o tratamento óptimo desta condição enigmática. Por tudo isto, este trabalho procura rever e sistematizar os conhecimentos já existentes, proceder ao levantamento exaustivo dos últimos avanços obtidos com as investigações desenvolvidas neste campo e, ainda, colocar novas questões suscitadoras de interesse, reflexão e estudo. O seu principal objectivo consiste na compilação de informações dispersas sobre a potencial etiologia, avaliação clínica e tratamento da mastalgia, de forma a torná-las proveitosas para a orientação dos cuidados médicos às mulheres com dor mamária.

Este artigo de revisão encontra-se, então, estruturado em quatro temas principais. Numa primeira fase, analisa os passos indispensáveis à avaliação clínica das doentes com dor mamária. De seguida, desenvolve a temática da classificação da mastalgia, explorando os conhecimentos existentes sobre a mastalgia cíclica, a mastalgia não cíclica e a dor de causa extramamária. O terceiro tema é dedicado à exposição crítica das principais opções terapêuticas disponíveis para controlo da dor mamária e, por fim, discutem-se outras questões relevantes na prática clínica, como a história natural da mastalgia, a eventual relação entre mastalgia e cancro da mama e as indicações mais recentes para a abordagem e tratamento destas mulheres.

## **MÉTODOS**

A bibliografia que serviu de suporte ao trabalho realizado reflecte a selecção minuciosa dos vários livros e artigos científicos disponíveis sobre o tema. A pesquisa foi efectuada entre Outubro de 2009 e Setembro de 2010 através dos *sites* da *Medline* e da *Pubmed*, com a utilização das seguintes palavras-chave: *mastalgia*, *mastodynia*, *breast pain*, *theraphy & treatment*, *mastalgia & breast cancer*. Apenas foram seleccionados os artigos científicos e de revisão publicados entre 1975 e 2010, originalmente escritos em língua inglesa ou portuguesa. Não foi feita qualquer restrição relativamente ao seu país de origem.

Foram ainda consultados livros de texto de Ginecologia com o título “Diseases of the Breast”, escritos em língua inglesa e publicados durante ou após o ano 2000.

## **I - AVALIAÇÃO CLÍNICA DA MASTALGIA**

### **1. História clínica**

A elaboração de uma história clínica dirigida constitui, por norma, o primeiro passo de qualquer avaliação médica. No caso das mulheres com queixas de dor em uma ou ambas as mamas, o interrogatório deve ser particularmente direccionado para a identificação e caracterização dos sintomas mamários (Smith *et al.*, 2004). O médico assistente deve explorar a dor no que respeita à sua localização, tipo, irradiação, duração, factores de alívio e agravantes, periodicidade, relação com a actividade física e intensidade (Hughes *et al.*, 2000). O conhecimento do impacto da dor ao nível da capacidade de trabalho, da vida sexual e da qualidade do sono permitirá avaliar a gravidade e, conseqüentemente, a necessidade de recorrer a farmacoterapia (Mansel, 2009).

A dor mamária relacionada com o ciclo menstrual, gravidez, uso de contraceptivos orais ou hormonoterapia sugere uma potencial influência hormonal que deve ser valorizada.

É também importante questionar as doentes quanto à coexistência de outros sintomas ou sinais mamários relevantes, como a presença de massas, inflamações ou corrimento mamilar. Por vezes a doente pode referir alguns sintomas, como a presença de dor durante a inspiração profunda, que permitem suspeitar de uma causa extramamária (Schwartz, 2007).

O médico não deve descurar os antecedentes mamários, nomeadamente a história prévia de patologia e de intervenções cirúrgicas locais. É ainda útil rever a tabela terapêutica destas doentes de forma a poder detectar uma eventual associação entre a toma de um novo medicamento e o início das queixas. A avaliação prévia do risco para cancro da mama pode fazer-se através do levantamento criterioso da história ginecológica, reprodutiva, médica e familiar da doente (Smith *et al.*, 2004).

## **2. Exame físico**

O exame físico deve compreender a inspecção e palpação cuidadosas de ambas as mamas, do complexo aréolo-mamilar e gânglios linfáticos regionais. Se a inspecção revelar assimetrias, tumefacções, alterações cutâneas e inflamatórias, estas devem ser registadas e devidamente investigadas (Smith *et al.*, 2004). A palpação permite explorar as áreas dolorosas à procura de nódulos, empastamentos ou outras alterações. A existência de corrimento mamilar pode também evidenciar-se durante a palpação ou pela expressão mamária, se esta for tolerada.

O exame de toda a mama, bem como das regiões axilares e fossas supraclaviculares, deve realizar-se com a doente sentada, em posição supina, em decúbito dorsal e em decúbito lateral. Mansel (2009) salienta que em decúbito lateral o tecido mamário fica afastado da parede torácica, o que torna mais fácil a palpação das estruturas musculo-esqueléticas subjacentes. Desta forma pode ser possível identificar casos de dor extramamária, demonstrando à doente que a dor surge quando se comprimem as costelas e/ou cartilagens afectadas.

Se as queixas da doente o justificarem, o exame físico deve estender-se à coluna cervical e dorsal, parede torácica, ombros, membros superiores, coração, pulmões e abdómen, com o objectivo de identificar outras causas potenciais de dor (Smith *et al.*, 2004).

## **3. Exames complementares de diagnóstico**

Muitas mulheres com queixas de mastalgia são submetidas a estudo imagiológico mamário enquanto parte integrante do seu processo de avaliação clínica. Contudo, permanece ainda mal esclarecida a verdadeira utilidade destes exames em todos os casos de mastalgia, sobretudo quando se trata de uma dor difusa bilateral e não são detectadas alterações significativas durante o exame clínico das mamas.

Apesar de vários estudos indicarem não existir uma diferença significativa entre a incidência de cancro da mama nas mulheres com e sem mastalgia, os médicos procuram, quase sistematicamente, excluir uma causa maligna para a dor e, deste modo, tranquilizar as suas doentes. De facto, este constitui o principal motivo do recurso à imagiologia já que, segundo Mansel (2009), “não existem achados mamográficos específicos associados à dor mamária”.

Hughes *et al.* (2000) salientam que a mamografia se tem revelado inútil nos casos de dor com padrão pronunciadamente cíclico, ou seja, na mastalgia relacionada com o ciclo menstrual. O que geralmente é encontrado nestas situações são alterações inespecíficas da densidade mamária.

Nos casos de mastalgia não relacionada com o ciclo menstrual a mamografia tem sido mais informativa. Neste grupo de mulheres têm sido detectadas alterações radiológicas como calcificações grosseiras e dilatação dos ductos mamários (Hughes *et al.*, 2000).

O estudo imagiológico deve ser ponderado tendo em conta a idade da doente, o seu risco para cancro da mama, a existência de anomalias no exame físico e outros aspectos do quadro clínico. Neste sentido, Smith *et al.* (2004) afirmam que as mulheres jovens com mastalgia cíclica não necessitam de mamografia na ausência de dor focal, achados clínicos suspeitos ou factores de risco para cancro da mama. Por outro lado, este exame deve ser considerado nas mulheres com dor mamária localizada que apresentem mais de 30-35 anos, evidenciem história familiar de cancro da mama em idade precoce ou outros factores de risco (fig 1). Saliente-se que é sempre importante obter imagens de ambas as mamas para que possam ser comparadas.

A literatura revela que muitos centros médicos usam a ecografia mamária isoladamente para investigar uma dor localizada em doentes jovens, combinando-a com a

mamografia nas doentes com mais de 30-35 anos. No entanto, num estudo de Leung *et al.* (2002) acerca da utilidade da ecografia mamária, nenhum dos 110 exames ecográficos realizados em mulheres jovens com dor mamária localizada revelou imagens sugestivas de malignidade e apenas 18 identificaram uma lesão benigna no local da dor.

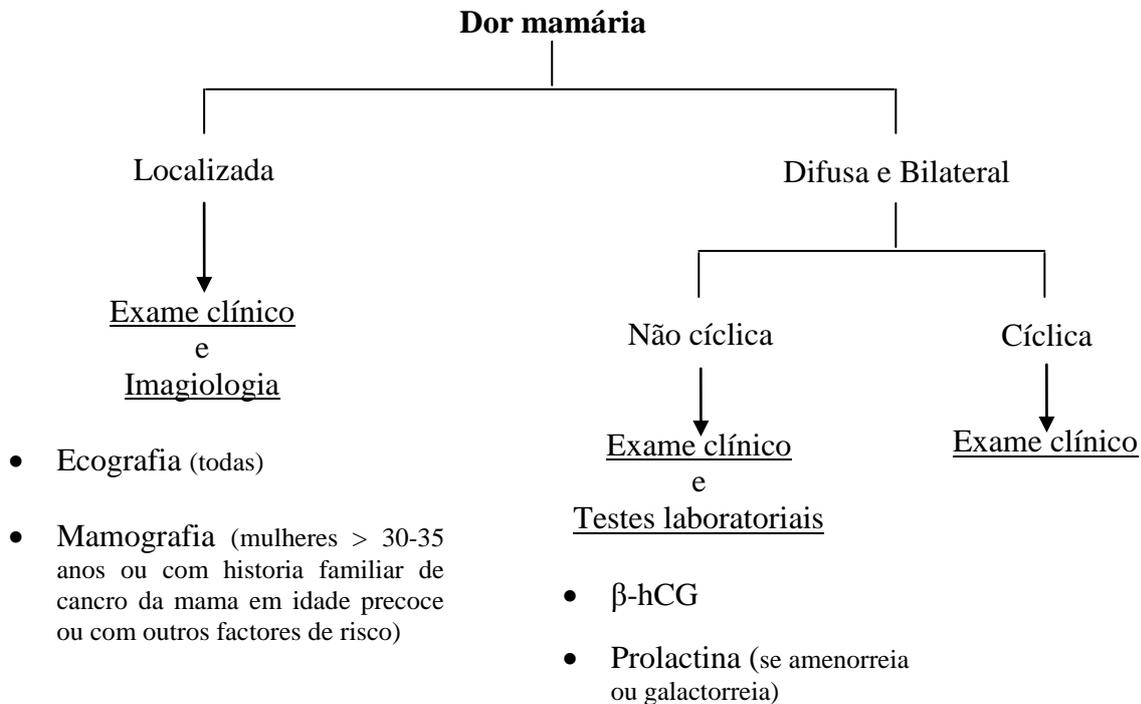
Num estudo recente, Masroor *et al.* (2009) concluíram que a ecografia mamária pode ser muito útil quando associada à mamografia em mulheres com elevada densidade mamária. Num grupo de mulheres com mamas radiologicamente densas e idades compreendidas entre os 35 e os 56 anos, o exame ecográfico permitiu detectar pequenas lesões potencialmente malignas que não tinham sido identificadas na mamografia ou detectadas no exame físico.

Nesse mesmo ano, numa outra investigação de Masroor *et al.*, que envolveu 55 mulheres com mastalgia localizada ou difusa, o valor preditivo negativo da ecografia mamária e da mamografia foi de 100%. Este resultado levou-os a concluir que, na ausência de alterações, estes exames permitem tranquilizar as doentes e o próprio médico. Contudo, quando o estudo imagiológico revela imagens suspeitas deve proceder-se a investigação adicional, nomeadamente através de biópsia. Menke e Delazeri (2009) salientam que não há necessidade de recorrer a biópsia da área dolorosa em pacientes sem alterações imagiológicas mamárias.

Os exames complementares de diagnóstico normalmente utilizados são, então, a mamografia e a ecografia mamária. O papel da ressonância magnética na avaliação imagiológica das mulheres com mastalgia permanece ainda sob investigação, pelo que a sua utilização não está recomendada (Santen e Mansel, 2005).

“A realização de estudos laboratoriais não é útil na generalidade dos casos de mastalgia” (Smith *et al.*, 2004). Não obstante, deve sempre fazer-se um teste de gravidez às mulheres em idade reprodutiva que apresentem uma história clínica ou exame físico compatíveis com esse quadro. Como será discutido mais adiante, vários estudos demonstram

que, geralmente, as mulheres com mastalgia cíclica apresentam níveis séricos normais de estrogénios, progesterona e prolactina. Assim sendo, Smith *et al.* (2004) consideram desnecessário o recurso rotineiro a estes doseamentos hormonais.



**Fig.1:** Esquema ilustrativo das indicações para o uso de exames complementares de diagnóstico em situações de mastalgia, adaptado de Smith *et al.* (2004).

Recentemente, Bhargav *et al.* (2009) verificaram que a prevalência de hipotiroidismo é maior em mulheres com doença mamária benigna, na qual se inclui a mastalgia. Assim, defendem que estas mulheres devem ser submetidas a testes laboratoriais de rastreio para hipotiroidismo já que, no seu estudo, a compensação adequada da hipofunção tiroideia conduziu a melhorias significativas das queixas mamárias em 83% dos casos.

#### 4. Métodos de estudo e caracterização da dor

Segundo Tavaf-Motamen *et al.* (1998), para estudar e tratar a mastalgia de modo eficaz é necessário recorrer a métodos exactos e reprodutíveis que permitam registar a

experiência subjectiva que as doentes têm da sua dor. Mas Morrow (2000) sublinha que a quantificação da dor mamária é um processo particularmente difícil devido à sua variabilidade. De facto, a dor pode apresentar oscilações diárias, ao longo do ciclo menstrual, durante a realização de certas actividades, ou mesmo sem razão identificável.

Numa fase inicial da avaliação destas doentes, a utilização de uma escala visual analógica (visual analogue scale – VAS) pode ser bastante útil. Permite quantificar a dor de uma forma global, geralmente através de uma linha horizontal com 100 mm de comprimento, em que a extremidade esquerda corresponde à dor mínima e a extremidade direita corresponde à dor máxima (fig. 2). A doente marca o ponto da linha que melhor representa o seu estado de dor e a quantificação é feita através da medição da distância, em milímetros, entre o início da recta e o ponto assinalado. Constitui, assim, um modo simples e rápido de aceder à importância que a doente dá à sua dor, facilitando a tomada de decisões relacionadas com o tratamento e, ainda, a monitorização da resposta terapêutica (Smith *et al.*, 2004).



**Fig. 2:** Exemplo de uma VAS linear – A doente assinala na linha o ponto que corresponde à intensidade da sua dor.

Uma outra forma de aceder, retrospectivamente, às características da dor nestas doentes é aplicando questionários de rastreio da mastalgia. O *Breast Pain Questionnaire* (BPQ) é um instrumento dotado de grande validade e grau de confiança, especialmente desenhado para avaliar a dor mamária. Disponível em <http://apkarianlab.northwestern.edu>, o BPQ fornece informações qualitativas e quantitativas, reunindo dados sobre a intensidade da dor, o seu padrão, a duração, frequência, factores agravantes e de alívio e sua relação com o ciclo menstrual. Permite, ainda, inquirir sobre o impacto da dor na qualidade de vida, a presença de sintomas concomitantes, a existência de um diagnóstico prévio de cancro da

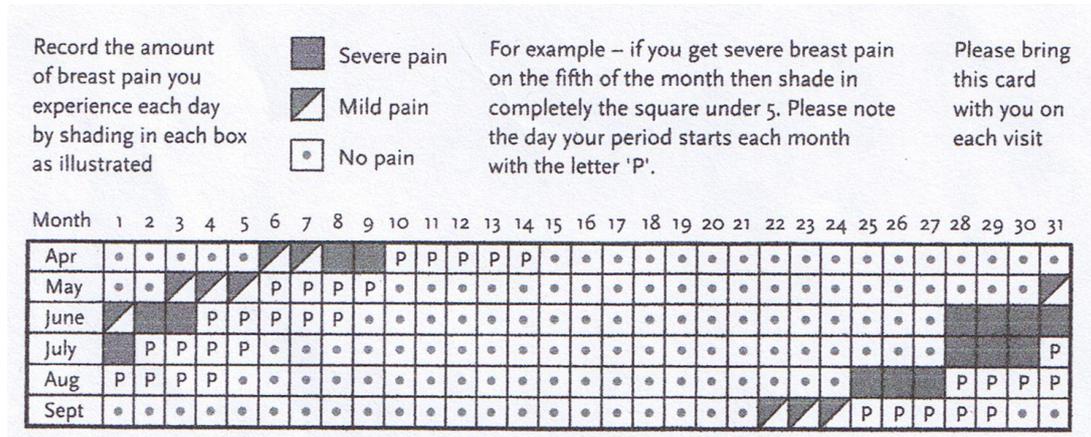
mama e outras informações. O BPQ pode ser completado em 5 minutos e consiste num conjunto de 15 questões cujas respostas são quantificadas e somadas, estabelecendo-se um valor numérico final que permitirá classificar a mastalgia em ligeira (0 a 100 pontos), moderada (101 a 200 pontos) ou grave (> 200 pontos). Em 2006, os britânicos Carmichael *et al.* tentaram estabelecer a utilidade da aplicação deste questionário em contexto clínico e concluíram que se tratava de um método rápido e rigoroso que podia ser usado rotineiramente para aceder à gravidade da mastalgia e facilitar a sua abordagem médica. De momento, este instrumento de avaliação ainda carece de aceitação mais generalizada e de adaptação às mulheres de língua não anglo-saxónica.

Num projecto realizado por Khan e Apkarian (2002), a mastalgia foi estudada, pela primeira vez, com recurso a um questionário padronizado. Estes autores verificaram que o índice médio de dor das mulheres da amostra era de 12 em 45, sendo semelhante ao descrito para os casos de artrite reumatóide e de dor crónica em doentes com cancro.

Apesar da importância dos estudos retrospectivos, está demonstrado que os estudos prospectivos são ainda mais informativos, tendo a capacidade de traduzir com maior exactidão as características da dor mamária. A intensidade da dor, o seu impacto no estilo de vida, os factores agravantes e de alívio e o uso concomitante de determinados medicamentos, podem ser anotados a cada dia, pela própria doente, num “diário da dor mamária”.

No estudo das mulheres com dor severa e prolongada torna-se especialmente necessário recorrer a estes diários ou a simples calendários que permitam assinalar, de forma fácil e em tempo real, os cataménios, os dias em que a doente sentiu dor e com que intensidade (Mansel, 2009). Isto porque, em casos que requerem tratamento, o médico deve procurar conhecer o padrão do sintoma doloroso antes de decidir qual a melhor terapêutica a ser instituída. Segundo Hughes *et al.* (2000), o método do “calendário da dor mamária” (fig.

3) deve ser usado, no mínimo, durante 2 meses para que se possa definir o número de dias com dor em cada mês e perceber se existe, ou não, alguma relação com o ciclo menstrual.



**Fig. 3:** “Calendário da dor mamária”- O registo revela apenas 3 a 4 dias de dor mamária pré-menstrual ligeira, o que deve ser considerado normal. (Retirado de Hughes *et al.*, 2000).

De acordo com o trabalho desenvolvido por Tavaf-Motamen *et al.* (1998), o estudo prospectivo da dor mostra-se particularmente importante no diagnóstico de casos de mastalgia cíclica; concluíram que, nestas situações, as informações dependentes da recordação dos sintomas são menos sensíveis e específicas que as fornecidas pelo “diário da dor mamária”.

## II – CLASSIFICAÇÃO DA MASTALGIA

No passado foram feitas várias tentativas de elaborar um sistema de classificação que facilitasse a compreensão, abordagem clínica e tratamento da mastalgia. Em 1976, Preece *et al.* propuseram uma classificação em 6 grupos: mastalgia cíclica, ectasia ductal, síndrome de Tietze, traumatismo, adenose esclerosante e cancro da mama. Contudo, esta sistematização complexa e baseada em conceitos patológicos não trouxe melhorias práticas na forma de estudar e tratar a mastalgia. Posteriormente, Maddox *et al.* (1989) simplificaram este método, mantendo o grupo da mastalgia cíclica mas reduzindo os casos de mastalgia não cíclica a apenas duas classes: “mastalgia não cíclica verdadeira” e “outras causas de dor da parede torácica”.

Na actualidade, a classificação universalmente aceite engloba três categorias, tratadas detalhadamente nos próximos capítulos: mastalgia cíclica (que representa cerca de 70% dos casos), mastalgia não cíclica (20%) e dor de causa extra-mamária (10%) (Mansel, 2009).

Tal como Gateley *et al.* (1992) confirmaram com o seu estudo, o estabelecimento desta classificação é da maior importância, já que a abordagem clínica e a resposta terapêutica variam de acordo com os diferentes tipos de dor mamária.

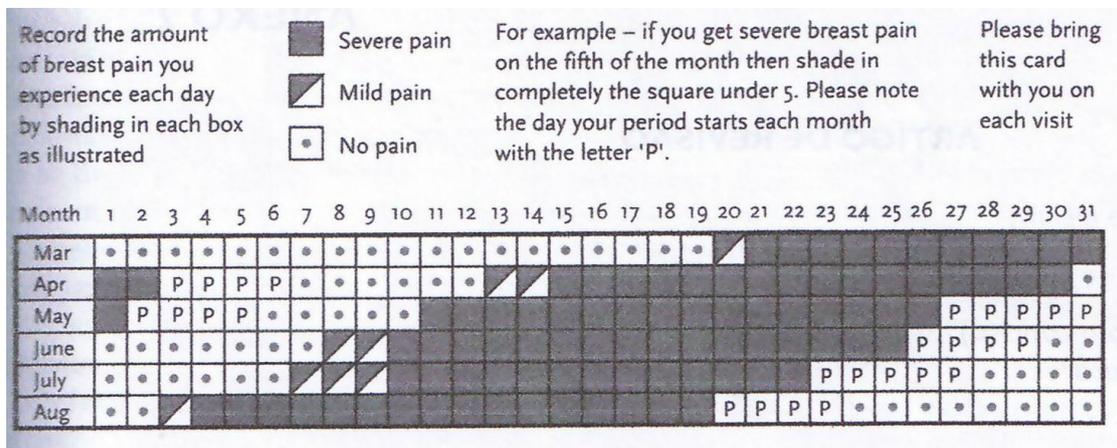
### 1. Mastalgia Cíclica

#### 1.1. Características clínicas

A presença de algum desconforto e distensão mamária nos 2 a 3 dias que antecedem a menstruação ocorre em muitas mulheres e é encarada como um fenómeno fisiológico normal. Por ordem decrescente de frequência, os principais sintomas mamários pré-menstruais referidos por estas mulheres são a hipersensibilidade, tensão, dor e nodularidade (Ader e Browne, 1997). Assim, apenas as que dizem experimentar uma dor mais grave e prolongada

receberão o diagnóstico de mastalgia cíclica (Smith *et al.*, 2004). O maior problema consiste mesmo em perceber quando termina a “normalidade” e começa a “doença”.

Numa tentativa de solucionar esta questão, Ader e Browne (1997) estabeleceram critérios para o diagnóstico de mastalgia cíclica acentuada: a presença de dor mamária pré-menstrual de intensidade superior a 40 mm (medida numa VAS de 100 mm) e duração igual ou superior a 7 dias por mês. De acordo com a experiência clínica de Hughes *et al.* (2000), este tipo de informação pode ser mais facilmente obtida solicitando à doente que preencha um “calendário da dor mamária” (fig. 4).



**Fig.4:** Registo diário de uma mulher com mastalgia cíclica acentuada, mostrando 2 a 3 semanas de dor pré-menstrual severa (Retirado de Hughes *et al.*, 2000).

A mastalgia cíclica inicia-se geralmente na fase luteínica e aumenta de intensidade até ao aparecimento da menstruação, altura em que se atenua. Nalguns casos, pode persistir uma dor ligeira durante todo o ciclo, que só se intensifica no período pré-menstrual (Smith *et al.*, 2004).

A dor é tipicamente bilateral e difusa acompanhando-se, muitas vezes, de nodularidade e de tensão mamária. As doentes descrevem frequentemente uma dor contínua, “surda” ou uma sensação de peso mamário, que pode ser mais acentuada numa das mamas. O toque é, por vezes, extremamente doloroso. A mastalgia cíclica tende, no entanto, a cursar com maior intensidade e nodularidade (quando existe) a nível do quadrante supero-externo de

cada mama. A partir deste ponto a dor pode irradiar para a axila e metade superior do braço, acompanhando o trajeto do nervo costobraquial (Hughes *et al.*, 2000).

Para muitas destas doentes a mastalgia tem consequências deletérias a nível do sono, da actividade física, da vida laboral, social e sexual. Os sintomas tendem a persistir durante vários anos, sendo rara a sua resolução espontânea. Não obstante, é frequente haver remissão relacionada com determinados eventos hormonais tais como a gravidez e a menopausa (Davies *et al.*, 1998).

Tal como anteriormente referido, a mamografia usada em casos de mastalgia cíclica não é informativa, evidenciando, geralmente, alterações inespecíficas da densidade mamária. Nenhum aspecto radiológico específico parece estar relacionado com o local ou o lado de dor mais acentuada (Hughes *et al.*, 2000).

## 1.2. Dados Epidemiológicos

De acordo com Hughes *et al.* (2000), a mastalgia cíclica é a forma mais prevalente de dor mamária, correspondendo a cerca de 70% dos casos de mastalgia observados na *Cardiff Breast Clinic*, País de Gales.

Afecta cerca de 40 % das mulheres antes da menopausa, sobretudo na terceira década de vida, podendo também surgir após a menopausa em mulheres sob terapêutica hormonal de substituição (Schwartz, 2007).

Cerca de 8-30% dos casos correspondem a mastalgia moderada ou grave, com 5 ou mais dias de dor perimenstrual por mês (Ader *et al.*, 2001).

Segundo Davies *et al.* (1998), a remissão espontânea da mastalgia cíclica só ocorre em 14% das mulheres, mas em 42% dos casos a resolução definitiva surge com a menopausa.

Em 1997, Ader e Browne tentaram estabelecer a prevalência dos casos de mastalgia cíclica nos EUA, aplicando os critérios de diagnóstico supracitados a 1171 mulheres

consultadas em clínicas de Ginecologia e Obstetrícia. Constataram que aproximadamente 11% dessas mulheres poderiam ser diagnosticadas como sofrendo de mastalgia cíclica acentuada, havendo outros 9% de casos que apenas preenchiam um dos critérios (a dor era superior a 4 cm numa VAS linear, mas apenas durante 5 a 6 dias por mês). Esse mesmo estudo revelou que nas mulheres que reuniam todos os critérios, os sintomas interferiam com a actividade sexual em 48%, com a actividade física em 36%, o sono em 10% e com a vida laboral, escolar e social em 6-13% dos casos. Estas mesmas mulheres também apresentaram maior probabilidade de realizar mamografias antes dos 35 anos, de se automedicarem, de consultar um médico a respeito de outros sintomas mamários e de realizar biópsias locais, do que as mulheres que não preenchiam todos os critérios ou as mulheres assintomáticas.

### 1.3. Etiologia

Múltiplas investigações já foram desenvolvidas com o objectivo de identificar as possíveis alterações histopatológicas, hormonais, nutricionais ou psicológicas responsáveis pela mastalgia cíclica. No entanto, poucos dados consistentes têm sido encontrados e as verdadeiras causas etiológicas permanecem desconhecidas.

#### 1.3.1. Estudos histológicos

Durante muitos anos, as manifestações clínicas de dor, hipersensibilidade e nodularidade mamárias foram atribuídas a doença fibroquística da mama, pelo que a avaliação clínica da mastalgia passava pela identificação dos diagnósticos histopatológicos subjacentes (Preece *et al.*, 1976). Contudo, a teoria da associação entre dor mamária e histologia de doença fibroquística foi-se revelando pouco consistente.

Num estudo de Watt-Boolsen *et al.* (1982), os achados histológicos fibroquísticos de proliferação intraductal, adenose, adenose esclerosante, papilomatose, ectasia ductal,

metaplasia apócrina, microquistos e proliferação de tecido conjuntivo periductal foram encontrados com muita frequência entre mulheres com mastalgia cíclica. No entanto, a prevalência destas patologias verificada nestas doentes foi semelhante à encontrada em mulheres com mastalgia não cíclica e em mulheres assintomáticas.

Do mesmo modo, num estudo de Jorgensen *et al.* (1985), todas as 39 mulheres com mastalgia cíclica que foram submetidas a biópsia mamária revelaram alterações histológicas fibroquísticas. Porém, estas alterações foram também encontradas em cerca de 90% das 68 mulheres sem dor mamária, que haviam sido submetidas a biópsia por outros motivos.

Assim, Smith *et al.* (2004) afirmam que os vários aspectos histológicos da doença fibroquística da mama são tão frequentes nas mulheres com mastalgia como nas mulheres assintomáticas, não justificando o aparecimento desta condição dolorosa.

Num estudo randomizado de 2003, Ramakrishnan *et al.* investigaram o potencial papel da inflamação e das citocinas inflamatórias na mastalgia. A análise imunohistoquímica das biópsias feitas em 29 mulheres com dor mamária e em 29 mulheres assintomáticas não evidenciou diferenças significativas ao nível do grau de invasão inflamatória e da expressão das citocinas pesquisadas (interleucina-6, interleucina-1 $\beta$  e factor de necrose tumoral  $\alpha$ ).

### 1.3.2. Estudos hormonais

Atendendo a que a mastalgia cíclica se caracteriza pela sua estreita relação com o ciclo menstrual e pela tendência para a modificação durante a gravidez, menopausa e hormonoterapias, vários investigadores deduziram que os factores hormonais representariam um papel importante na sua etiopatogenia (Smith *et al.*, 2004).

As teorias inicialmente propostas, e intensamente investigadas durante as décadas de 70 e 80, foram a da produção aumentada de estrogénios pelos ovários, a produção deficiente de progesterona e a hiperprolactinémia. Os primeiros estudos não evidenciaram diferenças

nos níveis de estrogénios e progesterona entre mulheres com mastalgia e mulheres assintomáticas. No entanto, os franceses Sitruck-Ware *et al.* (1979) encontraram, em fase luteínica, níveis significativamente diminuídos de progesterona nas mulheres com mastalgia cíclica. Além disso, estas doentes obtiveram alívio sintomático com a administração de uma dose correctiva de progestativos exógenos. Este estudo foi corroborado pelo trabalho de Ayers e Gidwani (1983) mas todas as investigações subsequentes vieram a revelar o contrário. Read *et al.* (1985) e Kumar *et al.* (1986) também não detectaram diferenças significativas ao dosear, diariamente, a fracção livre de progesterona existente na saliva de mulheres com e sem mastalgia cíclica.

Quanto aos níveis de estradiol e prolactina durante a fase luteínica do ciclo menstrual também não foram relatadas alterações consistentes. Em vários estudos, como o de Watt-Boolsen *et al.* (1981) foram encontrados níveis normais destas hormonas entre as mulheres com dor cíclica; no entanto, noutros estudos, como o de Wash *et al.* (1984), os valores destas hormonas mostraram-se aumentados.

A hipótese de que a dor mamária se poderia dever a um elevado *ratio* estrogénio/progesterona foi proposta e sustentada pelos estudos de alguns autores, mas Gorins e Cordray (1984) e Parlati *et al.* (1988) não obtiveram evidências, nem de um aumento relativo de estrogénios, nem de uma diminuição relativa de progesterona.

Uma alteração hormonal frequentemente detectada em casos de mastalgia cíclica é a secreção aumentada de prolactina induzida pela tirotropina (Smith *et al.*, 2004).

Em 1981, alguns investigadores estudaram a resposta da prolactina à estimulação com TRH (*Thyrotrophin-Releasing Hormone*) num grupo de mulheres com doença mamária benigna, e verificaram que nas doentes com mastalgia o aumento foi mais acentuado quando comparado com as mulheres assintomáticas (Hughes *et al.*, 2000). Mais tarde, Kumar *et al.* (1984) confirmaram estes resultados, tendo ainda verificado que a administração de

domperidona produzia os mesmos efeitos, antagonizando a inibição da prolactina pela dopamina. Além disso, mostraram que a resposta da TSH (*Thyroid-Stimulating Hormone*) à TRH não diferia entre as mulheres com mastalgia e os “casos-controlo”.

Estes estudos foram confirmados por vários outros autores e sugerem que existe um distúrbio do controlo hipotalâmico nas mulheres com mastalgia cíclica. Todavia, este fenómeno carece de uma investigação e compreensão mais aprofundadas, até porque o trabalho de Watt-Boolsen *et al.* (1985) não permitiu registar os mesmos resultados.

Em 2001, Ecochard *et al.* concluíram que durante a fase luteínica do ciclo menstrual as mulheres com dor mamária cíclica apresentavam níveis mais elevados de LH (*Luteinizing Hormone*) e FSH (*Follicle-Stimulating Hormone*) quando comparados com os níveis destas hormonas em mulheres assintomáticas.

Desta forma, os achados dos vários estudos têm sido pouco esclarecedores e está, ainda, por identificar uma etiologia hormonal específica para este tipo de mastalgia. Os resultados mais recentes apontam para uma alteração dos mecanismos de controlo da libertação pulsátil de gonadotrofinas e/ou prolactina, mas a etiologia destes distúrbios constitui mais um mistério.

Nos últimos 20 anos, muito poucas investigações têm sido desenvolvidas em prol de possíveis causas hormonais para a mastalgia cíclica.

### 1.3.3. Estudo do balanço hidro-electrolítico

Inicialmente, o facto de algumas mulheres referirem aumento de peso, tensão mamária e edema maleolar durante a fase luteínica do ciclo menstrual levou alguns investigadores a considerar que a mastalgia cíclica poderia ser explicada pelo edema resultante da retenção hídrica. Em consequência foi proposto o uso de diuréticos no tratamento deste tipo de mastalgia (Hughes *et al.*, 2000).

De facto, Milligan *et al.* (1975) verificaram que o volume mamário pode aumentar mais de 100 ml durante a fase luteínica do ciclo menstrual. Este trabalho foi ainda confirmado por Fowler *et al.* em 1990, já com a possibilidade de estudar o componente hídrico das alterações do volume mamário através do recurso à Ressonância Magnética.

No entanto, Preece *et al.* (1975) verificaram que o aumento de peso e os níveis de água corporal total não são mais elevados nas mulheres com mastalgia cíclica. Neste estudo, os autores recorreram a água marcada radioactivamente para determinar o valor total de água corporal ao 5º e ao 25º dias do ciclo menstrual, num grupo de mulheres com mastalgia e num grupo de mulheres assintomáticas. O peso das participantes também foi registado nesses dias. No final verificou-se que a retenção hídrica e o aumento ponderal durante este período foram semelhantes nos dois grupos.

Na verdade, esta investigação sugere que a simples retenção de água corporal não se correlaciona com a mastalgia. Porém, pode argumentar-se que não foi considerado o edema intramamário em particular, podendo este ser mais importante.

Apesar de toda a controvérsia, não existe nenhum estudo publicado que estabeleça uma associação inequívoca entre a retenção hídrica geral e a mastalgia, e a maioria dos investigadores não recomenda o tratamento com diuréticos (Smith *et al.*, 2004).

#### 1.3.4. Estudos nutricionais

Vários investigadores analisaram a possibilidade de existir uma relação entre mastalgia e factores dietéticos, como o consumo excessivo de cafeína e de gorduras saturadas. Contudo, a evidência epidemiológica do potencial papel destes agentes no aparecimento de dor mamária tem sido pouco clara. O consumo destas substâncias é muito variável em diferentes culturas o que também dificulta a realização de estudos adequadamente controlados (Hughes *et al.*, 2000; Smith *et al.*, 2004).

Originalmente, Minton *et al.* (1981) verificaram, em estudos de observação não controlados, que a restrição do consumo de cafeína melhorava a sintomatologia mamária. Num grupo de 45 mulheres em abstinência total de cafeína, cerca de 82% experimentaram uma resolução completa, 15% melhoraram e 2% das mulheres mantiveram os mesmos níveis de nodularidade. Na verdade, a maioria dos trabalhos realizados nesta área centrou-se no estudo da correlação entre o consumo de metilxantinas e a presença de alterações mamárias como nodularidade e formações quísticas.

No estudo controlado e randomizado de Ernster *et al.* (1982) detectou-se uma redução estatisticamente significativa da nodularidade mamária pré-menstrual em mulheres que restringiram a ingestão de café comparativamente com as que não receberam quaisquer indicações dietéticas. Os autores ainda observaram, mas não quantificaram, uma diminuição do desconforto mamário pré-menstrual nas mulheres do grupo experimental. Contudo, as melhorias absolutas foram ligeiras e concluiu-se que esta medida teria uma eficácia limitada.

Vários outros investigadores encontraram uma associação entre a ingestão de metilxantinas (cafeína ou teofilina) e sintomas mamários de dor, hipersensibilidade, nodularidade e histologia fibroquística (Smith *et al.*, 2004).

Por outro lado, o estudo randomizado e controlado de Allen e Froberg (1987) não revelou alterações ao nível da intensidade da dor mamária entre mulheres sob dieta sem cafeína, sob dieta pobre em colesterol e sob uma alimentação sem restrições. Vários outros estudos também não encontraram nenhuma associação entre o consumo de cafeína e alterações fibroquísticas da mama, tendo muitos deles pesquisado mudanças histológicas ao invés de variações nos sintomas mamários (Smith *et al.*, 2004).

Os defensores desta teoria acreditam que as metilxantinas promovem a hiperestimulação das células mamárias através do aumento dos níveis locais de AMP cíclico e da concentração de catecolaminas circulantes (Hughes *et al.*, 2000).

Apesar de não existirem evidências consistentes a sustentar os benefícios da evicção das metilxantinas, muitos médicos continuam a recomendar a restrição do consumo de café (Hughes *et al.*, 2000).

Alguns estudos sugerem ainda que a mastalgia pode estar relacionada com alterações do metabolismo lipídico e com as gorduras da dieta. Em 1989, Horrobin e Manku apontaram a hipótese de a mastalgia cíclica se dever a uma síntese anormal de prostaglandinas, secundária a uma dieta pobre em ácidos gordos essenciais (AGEs). Em 1992, Gateley *et al.* dosearam os ácidos gordos plasmáticos de doentes com mastalgia e confirmaram a existência de um perfil lipídico anormal com níveis proporcionalmente aumentados de ácidos gordos saturados e valores reduzidos de AGEs.

Considera-se que o resultado final da deficiência em AGEs é a amplificação dos efeitos da prolactina nas células mamárias devida à produção insuficiente de prostaglandina E1 (Hughes *et al.*, 2000).

Sharma *et al.* (1994) encontraram alterações lipídicas não relacionadas com os ácidos gordos essenciais. Detectaram níveis elevados de colesterol HDL em doentes com mastalgia cíclica mas não em mulheres com mastalgia não cíclica. Além disso, documentaram uma melhoria dos sintomas mamários após a adopção de uma dieta pobre em gorduras.

Todos estes dados, apesar de significativos, continuam a carecer de um conhecimento mais aprofundado.

### 1.3.5. Estudos psicológicos

A potencial origem psicológica da mastalgia foi sugerida por entidades médicas influentes que, no passado, e sem qualquer base científica racional, descreviam as mulheres com mastalgia severa como pessoas de “temperamento nervoso e irritável”, “nulíparas frustradas e infelizes” ou mulheres “geralmente instáveis e hipocondríacas, embora não francamente psicóticas”. Estas hipóteses, apesar de baseadas em meras impressões pessoais,

persistiram por cerca de um século e meio sem serem analisadas cientificamente (Hughes *et al.*, 2000).

Preece *et al.* (1978) conduziram o primeiro estudo acerca da componente psicológica da dor mamária, na tentativa de avaliar se a perspectiva da mastalgia enquanto expressão de uma “psiconeurose” tinha algum fundamento. Recorrendo a um questionário especialmente desenhado para detectar casos psiquiátricos – o *Middlesex Hospital Questionnaire*, os autores compararam os perfis psicológicos de 300 doentes com mastalgia (cíclica ou não cíclica), 156 doentes com veias varicosas e 173 doentes psiquiátricas. Verificaram que as mulheres com mastalgia apresentavam níveis de ansiedade, fobia, obsessão e depressão muito semelhantes aos das mulheres com veias varicosas, e significativamente mais baixos que os dos casos psiquiátricos. Só os valores registados nos casos de mastalgia refractária ao tratamento se aproximaram dos obtidos em doentes psiquiátricos. Deste modo, esta investigação não encontrou fundamentação científica para as opiniões inicialmente formuladas.

Mais tarde, Jenkins *et al.* (1993) entrevistaram 25 mulheres com mastalgia grave e resistente às terapêuticas instituídas, tendo feito um total de 45 diagnósticos de perturbações psicológicas em 21 dessas mulheres (84%): ansiedade em 17, distúrbio de pânico em 5, somatização em 7 e depressão major em 16. Por conseguinte, estes investigadores recomendaram a avaliação psicológica e eventual uso de antidepressivos em mulheres com mastalgia resistente ao tratamento farmacológico.

Downey *et al.* (1993) também encontraram níveis aumentados de ansiedade e depressão em mulheres com mastalgia severa, comparativamente com os de mulheres assintomáticas. Por sua vez, Ramirez *et al.* (1995) verificaram que esses valores eram equiparáveis aos de mulheres com cancro da mama recentemente diagnosticado, a aguardar cirurgia. Com o início do tratamento, as mulheres que obtiveram uma boa resposta terapêutica

melhoraram a sua função psicossocial, enquanto que as mulheres resistentes à medicação mantiveram níveis elevados de desgaste emocional.

Estes dados confirmam que as mulheres com mastalgia grave apresentam morbidades psicológicas que mais parecem resultar da dor mamária do que ser a sua causa (Mansel, 2009). Todavia, no estudo de Ramirez *et al.*, algumas das doentes que beneficiaram com o tratamento farmacológico continuaram a manifestar ansiedade residual, o que sugere que os factores psicossociais também podem contribuir para as queixas de mastalgia.

Em 1997, Fox *et al.* demonstraram que a terapia de relaxamento pode desempenhar um papel importante no tratamento da mastalgia. Num estudo prospectivo, controlado e randomizado, 45 mulheres registaram os seus sintomas num “diário da dor mamária” durante 12 semanas, e cerca de metade das participantes ouviram música relaxante diariamente, entre a 5ª e a 8ª semanas. Ocorreu uma remissão completa ou substancial da intensidade da dor em 61% das mulheres do grupo de relaxamento e apenas em 25% das mulheres do grupo “controlo”. Além disso, no grupo de tratamento houve um acréscimo no número médio de dias sem dor. Esta investigação também evidenciou que a terapia de relaxamento pode ser mais eficaz em casos de mastalgia cíclica do que em casos de mastalgia não cíclica.

No estudo de Colegrave *et al.* (2001), as características psicológicas de 89 mulheres com mastalgia foram comparadas com as de 31 mulheres em avaliação clínica pela presença de um nódulo mamário. Verificaram que, para além dos sintomas de ansiedade, depressão e somatização, as mulheres com mastalgia também referiam, mais frequentemente, história de maus tratos emocionais.

Num trabalho mais recente, Johnson *et al.* (2006) constataram que as mulheres com episódios reiterados de mastalgia ( $\geq 1$  por semana) apresentavam, com maior frequência que as mulheres assintomáticas, stress pós-traumático, depressão major, distúrbio de pânico, distúrbios alimentares, abuso de álcool, história de violência doméstica, fibromialgia, dor

pélvica crónica e síndrome do cólon irritável. A prevalência destas condições não foi tão elevada nas doentes com dor menos frequente ( $\leq 1$  vez por mês). Os autores concluíram, então, que a mastalgia grave está fortemente associada a várias condições psiquiátricas e a síndromes dolorosas inexplicados. Como tal, defendem que os médicos que acompanham estas doentes devem questioná-las quanto à existência de manifestações de ansiedade e depressão ou história de trauma emocional. Aquelas que possam beneficiar com intervenção psicológica especializada devem ser referenciadas para um médico psiquiatra ou para um psicólogo clínico.

Os estudos mencionados vieram mostrar que existe uma relação bidireccional entre distúrbios psicológicos e mastalgia, na medida em que os problemas psicossociais podem, simultaneamente, contribuir para a dor mamária grave e constituir uma das suas consequências.

### 1.3.6. Outros estudos

Alguns autores sugerem que o aparecimento da dor mamária pode estar associado a muitas outras situações ou acontecimentos, principalmente relacionados com a vida reprodutiva. Wetzig (1994), por exemplo, encontrou uma maior incidência de mastalgia entre mulheres que nunca amamentaram e em mulheres que não praticavam exercício físico regular. Num estudo português de 1995, Saraiva *et al.* concluíram que 17 em cada 100 mulheres submetidas a laqueação tubar desenvolveram mastalgia ou sofreram agravamento de uma dor mamária previamente existente. Outros autores encontraram, ainda, uma associação entre mastalgia e hipertrofia mamária (Hughes *et al.*, 2000).

Recentemente, os turcos Yakut *et al.* (2009) tentaram estudar o papel do sistema venoso na mastalgia cíclica. Para tal submeteram 25 mulheres assintomáticas e 39 mulheres com mastalgia cíclica a avaliação pré e pós-menstrual das veias do quadrante supero-externo

de cada mama. Recorrendo à ecografia com Doppler verificaram que, no período pré-menstrual, os índices de impedância venosa foram significativamente maiores nas mulheres com dor cíclica. Pelo contrário, no período pós-menstrual os valores não diferiram entre os dois grupos. Estes resultados levaram os autores a concluir que o edema tecidual excessivo pode ser responsável pela criação de uma tensão capaz de desencadear dor e de comprimir o sistema venoso local.

#### 1.4. Relação entre mastalgia cíclica e Síndrome Pré-menstrual

A Síndrome Pré-menstrual (SPM) tem sido definida como o conjunto de sinais e sintomas que surgem durante a fase luteínica do ciclo menstrual e melhoram durante a menstruação, interferindo com o bem-estar de muitas mulheres. De acordo com esta definição, a mastalgia cíclica pode incluir-se na SPM mas, na prática, este tipo de mastalgia tem surgido com frequência de forma isolada, sem se acompanhar de outros sintomas com estas características (Hughes *et al.*, 2000).

Goodwin *et al.* (1997) verificaram que os sintomas associados à fase luteínica do ciclo menstrual, incluindo a retenção hídrica, perturbações do humor, défice de atenção e alterações do comportamento, eram significativamente mais intensos em mulheres com mastalgia cíclica do que nas mulheres sem sintomas mamários. Num outro estudo desenvolvido por Tavaf-Motamen *et al.* (1998), encontrou-se uma correlação positiva entre mastalgia e a presença de outros sintomas psicológicos ou somáticos cíclicos. Contudo, em 12% das 30 mulheres estudadas os sintomas associados eram mínimos, sugerindo que, pelo menos para algumas doentes, a mastalgia cíclica é um fenómeno distinto de outras queixas pré-menstruais.

De modo semelhante, os investigadores Ader *et al.* (1999) descobriram que, apesar de os sintomas pré-menstruais serem frequentes em mulheres com mastalgia cíclica, apenas 16% das doentes preenchiem simultaneamente os critérios de mastalgia cíclica e de SPM.

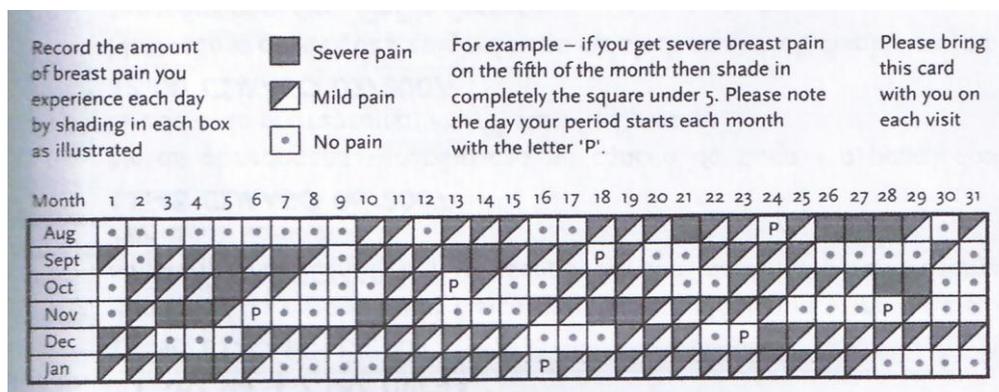
Importa ainda referir que os progestativos têm sido importantes agentes terapêuticos na SPM mas a maioria dos estudos revela que não são úteis no tratamento da mastalgia cíclica. O danazol, um dos fármacos mais eficazes no tratamento da dor mamária, também foi utilizado nos casos de SPM. Contudo, evidenciou ser mais eficaz nas mulheres com uma componente marcada de mastalgia e pouco eficaz naquelas que só se apresentam com outros sintomas da SPM, particularmente os psicológicos (Hughes *et al.*, 2000).

Estes factos sugerem que a mastalgia cíclica é um distúrbio doloroso cuja forma de apresentação, etiologia e abordagem terapêutica diferem das da SPM, pelo que estas duas entidades devem ser investigadas de forma independente (Hughes *et al.*, 2000).

## 2. Mastalgia Não Cíclica

### 2.1. Características clínicas

A mastalgia não cíclica corresponde a uma dor mamária constante ou intermitente que não está associada ao ciclo menstrual (fig. 5). Este tipo de mastalgia tende a ser unilateral, bem localizada, e a limitar-se a um dos quadrantes da mama, mais frequentemente à região subareolar interna ou ao quadrante superior externo (Hughes *et al.*, 2000; Rosolowich *et al.*, 2006). Contudo, nalguns casos, a dor pode distribuir-se de uma forma difusa e irradiar para a axila, à semelhança do que tipicamente acontece na mastalgia cíclica (Smith *et al.*, 2004).



**Fig.5:** Registro diário de uma mulher com mastalgia não cíclica, mostrando que a dor não se relaciona com nenhuma fase específica do ciclo menstrual (Retirado de Hughes *et al.*, 2000).

Muitas vezes, as doentes descrevem a dor como uma sensação de queimadura, de peso mamário, de “facada”, “beliscão” ou como uma hipersensibilidade cutânea local (Rosolowich *et al.*, 2006). A mastalgia não cíclica é mais comum na mama esquerda e cada episódio doloroso pode durar escassos minutos ou prolongar-se até vários dias (Hughes *et al.*, 2000).

A quantificação da dor através de uma VAS linear demonstra que a intensidade dolorosa da mastalgia não cíclica é, em média, significativamente menor que a da mastalgia cíclica. A nodularidade mamária é também menos acentuada, estando, no entanto, presente em cerca de 54% dos casos (Hughes *et al.*, 2000).

O conceito de “ponto-gatilho” foi introduzido para designar uma característica clínica encontrada em várias mulheres com mastalgia não cíclica. Esse fenómeno pode ser pesquisado pressionando o local onde a doente refere que a dor é mais intensa, considerando-se que está presente quando esse gesto desencadeia e reproduz todas as características habituais da dor. Os autores Hughes *et al.* (2000), membros da equipa médica da *Cardiff Breast Clinic*, País de Gales, afirmam que a existência de um “ponto-gatilho” não caracteriza este padrão doloroso mas permite definir um pequeno subtipo de mastalgia não cíclica. Ainda assim, não foi estabelecida nenhuma correlação entre a existência do “ponto-gatilho” e a presença de alterações histológicas específicas nesse local.

Nas mulheres com dor mamária não cíclica, a mamografia tem permitido detectar, com muita frequência, alterações radiológicas como calcificações grosseiras e dilatação dos ductos mamários, atribuíveis a ectasia ductal ou mastite periductal (Hughes *et al.*, 2000).

## 2.2. Dados Epidemiológicos

A mastalgia não cíclica é o segundo tipo de dor mamária mais frequente, correspondendo a cerca de 20-30% dos casos observados na *Cardiff Breast Clinic*, País de Gales. Metade das mulheres só recorre a consulta médica mais de um ano após o início dos sintomas. (Hughes *et al.*, 2000; Mansel, 2009).

Por norma, este tipo de mastalgia tende a surgir numa idade mais avançada que a mastalgia cíclica, sendo sobretudo diagnosticada durante a quarta ou quinta décadas de vida. Em muitas doentes os sintomas só se iniciam após a menopausa (Smith *et al.*, 2004).

Segundo Hughes *et al.* (2000), a remissão espontânea da dor com padrão não cíclico ocorre em cerca de metade destas mulheres, após um período médio de 27 meses.

### 2.3. Etiologia

A dor mamária de padrão não cíclico pode resultar de uma gravidez, de uma mastite, de lesões traumáticas, tromboflebitas locais, macroquistos, tumores benignos ou mesmo de um cancro da mama. Contudo, estas condições só conseguem explicar um pequeno número de casos de mastalgia não cíclica já que, na grande maioria das mulheres, a dor surge por razões desconhecidas. Acredita-se, porém, que a etiologia deste tipo de dor mamária esteja mais relacionada com factores anatómicos do que com factores hormonais (Smith *et al.*, 2004; Menke e Delazeri, 2009). A excepção corresponde aos casos de dor associada ao uso de determinados fármacos (Tabela 1).

Aproximadamente 16% das mulheres sob terapia com estrogénios e 32% das mulheres sob terapêutica hormonal combinada vêm a referir dor mamária como um efeito adverso do tratamento (Smith *et al.*, 2004). No estudo de McNicholas *et al.* (1994), 12 de 33 mulheres pós-menopáusicas (36%) desenvolveram dor mamária dentro de 1 ano após o início da Terapêutica Hormonal de Substituição (THS). Além disso, em 7 das mulheres com mastalgia e em 2 das mulheres assintomáticas foi detectado um aumento da densidade mamográfica durante o tratamento. Outros autores também identificaram um aumento da densidade mamária em mulheres sob THS mas não foi encontrada nenhuma associação entre o aparecimento de dor ou hipersensibilidade mamária e as alterações da densidade radiológica. Comparativamente com outros medicamentos hormonais, os moduladores selectivos dos

receptores dos estrogénios, em particular a tibolona e o raloxifeno, estão menos associados ao aparecimento de dor mamária (Smith *et al.*, 2004).

**Tabela 1:** Medicamentos associados a dor mamária\*

---

<b>Medicamentos Hormonais</b>
Estrogénios
Progestativos
Medicamentos combinados
Contraceptivos orais
Terapêutica Hormonal de Substituição
Dietilbestrol
Clomifeno
Ciproterona
<b>Antidepressivos, Antipsicóticos e Ansiolíticos</b>
Sertralina
Venlafaxina
Mirtazapina
Clordiazepóxido
Amitriptilina
Doxepina
Haloperidol
<b>Anti-hipertensores e cardiotónicos</b>
Espironolactona
Metildopa
Minoxidil
Digoxina
Reserpina
<b>Agentes antimicrobianos</b>
Cetoconazol
Metronidazol
<b>Outros fármacos</b>
Cimetidina
Ciclosporina
Domperidona
Penicilamina
Metadona
Carboprost, dinoprostona (e outras prostaglandinas)
Estramustina

---

\*Adaptado de Smith *et al.* (2004)

Num estudo de 2003, Peters *et al.* investigaram a existência de uma possível relação entre o grau de ectasia ductal e a presença de dor mamária não cíclica. Neste sentido, procederam à determinação ecográfica do diâmetro dos canais galactóforos de 212 mulheres assintomáticas e 212 mulheres com mastalgia, tendo verificado que o diâmetro máximo dos ductos mamários era, em média, 1.80 mm nos casos “controlo”, 2.34 mm nas 136 mulheres

com mastalgia cíclica e 3.89 mm nas 76 mulheres com mastalgia não cíclica. Os autores identificaram áreas de ectasia ductal em todos os quadrantes mamários, mais acentuadas no espaço retroareolar. Constataram que a dilatação dos ductos mamários não se alterava durante o ciclo menstrual e encontraram, ainda, uma associação entre o grau de ectasia ductal e a intensidade da dor mamária.

A incidência de mastalgia não cíclica relacionada com uma cirurgia e/ou um traumatismo mamário prévio parece ser relativamente elevada, podendo corresponder a cerca de 8% do total de casos de mastalgia não cíclica (Hughes *et al.*, 2000; Smith *et al.*, 2004). Através de um inquérito aplicado a 282 mulheres submetidas a intervenção cirúrgica mamária há mais de 1 ano, Wallace *et al.* (1996) verificaram que a incidência de dor mamária após mastectomia, mastectomia seguida de reconstrução mamária, cirurgia de aumento e cirurgia de redução do volume mamário foi de 31%, 49%, 38% e 22%, respectivamente. Durante a análise, as mulheres que haviam sido submetidas a tumorectomia com esvaziamento axilar também foram incluídas no grupo dos casos de mastectomia. O mesmo estudo veio revelar que a dor tende a ser mais intensa após mastectomia seguida de reconstrução e após colocação de implantes submusculares salinos ou de silicone para aumento do volume mamário.

As causas explicativas da dor mamária pós-cirúrgica podem variar com o tipo de procedimento realizado e incluem a dor cicatricial disestésica, a regeneração nervosa, a lesão de nervos locais devida a isquemia, o uso de radioterapia, o linfedema e a formação de uma cápsula fibrosa em torno de implantes mamários. A “síndrome da mama fantasma” corresponde à sensação de persistência da mama após mastectomia e está presente em 12% das mulheres submetidas a cirurgia há mais de ano. O aparecimento da “dor fantasma” parece correlacionar-se com a intensidade e duração da dor mamária pré-operatória, considerando-se que a existência de uma estimulação sensorial constante e mantida ao longo do tempo se pode

converter num padrão sensorial mais duradouro, a nível cerebral (Wallace *et al.*, 1996; Smith *et al.*, 2004).

Muitas mulheres com mastalgia não cíclica localizam a dor em áreas de biópsias mamárias prévias. Geralmente não se encontram outras alterações além da presença de uma cicatriz mas, ao interrogatório, as doentes referem, com frequência, história de complicações subsequentes, como infecções e hematomas. Não obstante, pode também surgir desconforto mamário prolongado na sequência de biópsias simples, não complicadas. Algumas das cicatrizes dolorosas atravessam as linhas de tensão de Langer (Hughes *et al.*, 2000).

A doença de Mondor, uma causa rara de mastalgia não cíclica, caracteriza-se por dor mamária bem localizada, associada à presença de um cordão subcutâneo palpável ou de uma ondulação cutânea linear. Trata-se de uma condição benigna, de resolução espontânea, provocada por uma tromboflebite superficial da veia torácica lateral ou de uma tributária. A doença de Mondor pode suscitar alguma apreensão nas doentes, uma vez que as alterações cutâneas são interpretadas, com alguma frequência, como sendo secundárias a um cancro da mama. Na verdade, no estudo de Catania *et al.* (1992), não foi identificado nenhum fenómeno patológico subjacente em 31 de 63 mulheres com doença de Mondor. No entanto, entre as 32 mulheres restantes, foi encontrada história de traumatismo local ou de cirurgia mamária prévia em 15 casos (47%), um processo inflamatório em 6 casos (15%) e um carcinoma mamário em 11 casos (25%). Atendendo a estes resultados, Mansel (2009) recomenda o recurso a mamografia em todas as mulheres com doença de Mondor e idade igual ou superior a 35 anos, de forma a excluir um cancro da mama não palpável.

É de salientar, por fim, que sempre que existe uma causa patológica subjacente identificável, a dor mamária ou mastalgia pode também tomar o nome de mastodinia. São disso exemplo os casos já mencionados de dor secundária a um traumatismo mamário ou a uma tromboflebite local (Doença de Mondor).

### **3. Dor de Causa Extramamária**

A dor com origem na parede torácica, ou irradiada a partir de qualquer outro local para a região mamária, pode ser sentida, pelas doentes, como uma dor localizada em uma ou ambas as mamas, mimetizando uma mastalgia (Smith *et al.*, 2004; Cho, 2007). A distinção clínica entre dor mamária e uma qualquer outra dor de causa extramamária constitui, porém, um processo relativamente simples. Apenas as doentes com achados clínicos inconsistentes ou dor proveniente de mais do que um local podem ser suscitadoras de maiores dúvidas e dificuldades diagnósticas. É fundamental que se estabeleça um diagnóstico correcto através da história clínica e do exame físico, pois só deste modo será possível avaliar e tratar cada mulher de forma apropriada e dirigida, eliminando preocupações desnecessárias (Smith *et al.*, 2004).

Vários estudos estatísticos revelam que os casos de dor extramamária são os menos frequentes, correspondendo a cerca de 10% do total das consultas de mastalgia realizadas na *Cardiff Breast Clinic*, País de Gales (Hughes *et al.*, 2000; Mansel, 2009).

Apesar do diagnóstico diferencial da mastalgia ser extenso (Tabela 2), englobando situações clínicas tão diversas como uma radiculopatia cervical ou uma dor referida de uma cólica biliar ou de uma doença cardíaca isquémica, a forma mais prevalente de dor extramamária é a dor da parede torácica, de causa musculo-esquelética (Smith *et al.*, 2004; Cho, 2007).

A dor musculo-esquelética é quase sempre unilateral (92% dos casos) e pode dever-se a uma costochondrite, a uma síndrome de Tietze, a uma radiculopatia ou a uma dor torácica lateral, localizada ao corpo das costelas (Hughes *et al.*, 2000; Smith *et al.*, 2004). Estes fenómenos podem ser de causa não traumática e de início insidioso, o que leva estas mulheres a ponderar a existência de um processo maligno em curso (Smith *et al.*, 2004).

**Tabela 2:** Diagnóstico diferencial da Mastalgia\*

---

<b>Dor mamária</b>
<u>Mastalgia</u>
<u>Mastodinia</u>
Mastites
Traumatismo mamário
Tromboflebite/Doença de Mondor
Quistos mamários
Tumores benignos
Cancro da mama
<b>Dor extramamária</b>
<u>Causas musculoesqueléticas</u>
Costocondrite/Síndrome de Tietze
Traumatismo da parede torácica/fractura de costela(s)
Fibromialgia
Radiculopatia cervical
Omalgia
<u>Outras causas</u>
Herpes Zoster
Doença cardíaca isquémica/angina
Pericardite
Tromboembolia pulmonar
Pleurisia
Pneumopatias
Derrame pleural
Refluxo gastroesofágico
Úlcera péptica
Coledocolitíase/Colecistite
(...)

---

\*Adaptado de Smith *et al.* (2004)

A costocondrite caracteriza-se por dor recorrente nas articulações costoverbrais e costovertebrais, geralmente desencadeada pela palpação local, tosse ou inspiração profunda. É frequente o envolvimento de mais do que uma articulação, principalmente as da 2ª à 5ª cartilagens costais (Smith *et al.*, 2004).

Na síndrome de Tietze, uma forma mais rara de costocondrite, os sintomas são semelhantes. Acompanha-se ainda de dor espontânea, edema e tumefacção das junções osteocondilares, existindo maior predilecção pela 2ª e 3ª articulações costoverbrais. Embora não constitua uma verdadeira dor mamária, a dor da síndrome de Tietze é localizada aos quadrantes internos das mamas, sobre as cartilagens costais afectadas. Ao exame físico são identificadas uma ou mais articulações volumosas, particularmente sensíveis ao toque e à

pressão. O estudo radiológico não revela qualquer alteração ao nível das cartilagens costais, bem como da mama suprajacente (Hughes *et al.*, 2000; Smith *et al.*, 2004).

O tratamento destas afecções musculoesqueléticas inclui repouso, uso de anti-inflamatórios não esteróides e a tranquilização das doentes. Vários investigadores defendem o recurso à infiltração de um corticosteróide com um anestésico local nos pontos dolorosos. Este procedimento, simultaneamente diagnóstico e terapêutico, tem demonstrado grande eficácia e poucos efeitos adversos. O desconforto local resultante da penetração da agulha é rapidamente aliviado pelo anestésico. No entanto, apesar da maioria das mulheres apresentarem melhorias clínicas dentro de 1 ano após a terapêutica, é frequente haver recorrência sintomática (Hughes *et al.*, 2000; Gregory *et al.*, 2002; Smith *et al.*, 2004).

Por sua vez, a dor de origem intratorácica ou intra-abdominal só poderá ser resolvida pelo tratamento da condição clínica subjacente (Smith *et al.*, 2004).

### III – OPÇÕES TERAPÊUTICAS

#### 1. Terapêutica Não Farmacológica.

Apesar de serem escassas as investigações científicas que comprovem a eficácia terapêutica das medidas não farmacológicas, este tipo de intervenções têm sido utilizadas com algum sucesso na prática clínica como tratamento de primeira linha para a mastalgia sendo, acima de tudo, bastante seguras e pouco dispendiosas (Smith *et al.*, 2004).

Alguns investigadores recomendam a utilização de *soutiens* bem adaptados e capazes de oferecer um bom suporte mecânico, sobretudo em mulheres com hipertrofia mamária e ptose acentuada (Schwartz, 2007; Mansel, 2009). O uso de *soutiens* desportivos e confortáveis pode ser particularmente útil durante o sono e a actividade física (Mason *et al.*, 1999; Smith *et al.*, 2004; Cho, 2007). Num estudo randomizado recente que envolveu 200 doentes com mastalgia, 85% das 100 mulheres que passaram a usar *soutiens* de desporto obtiveram alívio sintomático, comparativamente com apenas 58% das 100 mulheres do grupo submetido a terapêutica farmacológica (Hadi, 2000).

A aplicação de calor húmido ou de frio e o recurso a massagens locais podem constituir métodos práticos e eficazes de alívio da dor, principalmente quando os sintomas são cíclicos ou intermitentes e de curta duração (Smith *et al.*, 2004). A cinesiterapia é uma técnica baseada na realização de massagens associadas à aplicação de pressão, tendo como objectivo a melhoria da drenagem linfática e, conseqüentemente, uma hipotética redução da tensão mamária. No trabalho de Gregory *et al.* (2001), a cinesiterapia conduziu a melhoria sintomática em 60 % dos casos mas, por razões óbvias, não se tratou de um estudo duplamente cego e controlado quanto ao efeito placebo.

As técnicas de ultrassons e de acupuntura encontram-se sob investigação preliminar para o tratameno da dor mamária (Smith *et al.*, 2004). Porém, já foi demonstrado que a acupuntura tem efeitos benéficos no tratamento da síndrome pré-menstrual (Habek *et al.*,

2002). Alguns estudos sugerem ainda que as práticas de relaxamento, o exercício físico, a perda de peso e a redução dos níveis de colesterol podem ser úteis nalgumas mulheres (Fox *et al*, 1997; Smith *et al*, 2004; Schwartz, 2007).

As vantagens do recurso a modificações dietéticas foram defendidas durante largos anos por vários médicos e investigadores. Porém, estas medidas têm demonstrado não ser mais eficazes que o efeito placebo nos estudos mais recentes. Este facto não é surpreendente tendo em conta que o efeito placebo consegue induzir uma resposta terapêutica em 10 a 50 % dos casos (Schwartz, 2007; Mansel, 2009). Não obstante, continuam a constituir recomendações médicas comuns a adopção de uma dieta pobre em gorduras saturadas e a redução do consumo de metilxantinas, nomeadamente a cafeína (Schwartz, 2007). Em 1988, Boyd *et al*. verificaram que as mulheres que reduziam a quantidade de gorduras da dieta, de modo a que estas representassem somente 15% das calorias diárias totais ingeridas, obtinham um alívio significativo da sua dor mamária. Contudo, admitiram que estas alterações dietéticas rígidas e complexas requerem uma disciplina difícil de manter a longo prazo.

Os suplementos de vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> e E foram avaliados enquanto potenciais formas de tratamento para a mastalgia mas vários estudos controlados vieram revelar que não são eficazes (Mansel, 2009). As isoflavonas, por sua vez, também foram propostas como uma abordagem útil na mastalgia. Ingram *et al*. (2002) recorreram a isoflavonas provenientes do trevo vermelho com o objectivo de determinar se estes fitoestrogénios conseguiam, de facto, reduzir a intensidade da mastalgia. Verificaram que a dor diminuiu cerca de 13 % nas mulheres do grupo “placebo”, 44 % no grupo de mulheres submetidas a 2 meses de tratamento com 40 mg/dia de isoflavonas, e 31 % no grupo submetido a tratamento com 80 mg/dia. Não foram detectados efeitos adversos importantes mas este estudo deverá ser repetido e aplicado a um maior número de mulheres para que a verdadeira eficácia das isoflavonas possa ser apurada. Embora a soja constitua um alimento bastante rico neste tipo

de substâncias, não são conhecidos, até ao momento, estudos rigorosos que esclareçam o efeito benéfico do aumento do seu consumo no controlo da dor mamária (Smith *et al.*, 2004).

Embora ainda não constitua uma opção terapêutica de uso corrente, os extractos da planta *Vitex Agnus Castus* (alecrim de Angola ou anho-casto) têm demonstrado resultados modestos mas promissores em alguns estudos recentes. Num estudo randomizado de 1999, este agente fitoterapêutico conseguiu diminuir a intensidade da mastalgia em mulheres submetidas a dois ciclos de tratamento (54 % comparativamente com os 40 % de alívio sintomático no grupo “placebo”), não tendo sido detectados efeitos adversos importantes (Halaska *et al.*, 1999). Acredita-se que os extractos de *Vitex Agnus Castus* têm a capacidade de se ligar aos receptores opióides, histamínicos e estrogénicos podendo, ainda, actuar na via dopaminérgica de supressão da prolactina (Smith *et al.*, 2004).

Para além de todas as hipóteses terapêuticas referidas, é importante que o médico pondere, sempre que o aparecimento de mastalgia não cíclica grave coincida com o início da toma de um novo fármaco, a necessidade de o suspender ou substituir. No entanto, convém ter em conta que a mastalgia ligeira que se apresenta como efeito adverso de um medicamento tende a diminuir ou desaparecer espontaneamente após algum tempo (Hughes *et al.*, 2000).

## **2. Terapêutica Farmacológica**

Quando a implementação de medidas não farmacológicas não é suficiente e as mulheres continuam a referir dor mamária significativa, faz sentido considerar o recurso à farmacoterapia. Os diuréticos tendem a ser amplamente prescritos, sobretudo por médicos de família, na tentativa de contrariar a suposta retenção hídrica associada à fase luteínica do ciclo menstrual. No entanto, esta teoria permanece controversa e os diuréticos têm-se mostrado ineficazes, não estando recomendados no tratamento da mastalgia (Smith *et al.*, 2004; Mansel, 2009).

Curiosamente, poucas investigações têm sido encetadas acerca da eficácia dos analgésicos simples e dos anti-inflamatórios não esteróides no controlo da dor mamária. Num estudo não controlado de 1993, 60 mulheres com mastalgia foram tratadas com 100 mg 2id de nimesulide oral e viram a sua dor diminuir ou resolver após 15 dias (Gabbrielli *et al.*, 1993). Mais tarde, Irving e Morrison (1998) verificaram que a aplicação tópica de diclofenac ou de piroxicam produziu resultados satisfatórios em 81% das mulheres que entraram no estudo. Em 2003, estas informações foram corroboradas pelo estudo de Colak *et al.*, onde a utilização de um gel tópico de diclofenac durante 6 meses reduziu significativamente os sintomas mamários das 108 participantes, comparativamente com um gel placebo, sem terem sido observados quaisquer efeitos adversos. Este tipo de terapêutica surge, assim, como uma opção eficaz a valorizar.

Até muito recentemente, as cápsulas orais de óleo de prímula constituíam medicamentos de primeira linha, sobretudo no tratamento da mastalgia cíclica. Actualmente, contudo, a sua eficácia é questionável (Uma, 2004). Apesar dos primeiros estudos terem revelado que o princípio activo do óleo de prímula, o ácido gamalinoleico, constituía uma substância eficaz no alívio da dor mamária, 3 estudos recentes mais rigorosos, melhor desenhados e que envolveram um maior número de participantes permitiram constatar que o seu efeito não é superior ao placebo (Blommers *et al.*, 2002; Goyal e Mansel, 2005; Srivastava *et al.*, 2007). Não obstante, vários médicos continuam a aconselhar a toma deste produto de venda livre devido à muito baixa incidência de efeitos adversos (cefaleias e diarreia) (Mansel, 2009). A dose terapêutica habitual é de 3g/dia divididas em 3 a 6 tomas diárias.

Existem, de momento, vários medicamentos hormonais com eficácia comprovada no tratamento da mastalgia. Contudo, a maior probabilidade de originarem múltiplos e potencialmente graves efeitos adversos faz com que estejam reservados para os casos mais

graves. Também por este motivo, este tipo de fármacos deve ser administrado por curtos períodos de tempo, sendo conveniente a sua suspensão após 2 a 6 meses de tratamento. Se os sintomas recorrerem poderá ser iniciado um segundo ciclo terapêutico após um período de descanso semelhante (Cho, 2007).

O único fármaco hormonal actualmente aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) para o tratamento da mastalgia é o danazol, um androgénio sintético de elevada eficácia que pode ocasionar alívio da dor mamária em mais de 93% das mulheres (Mansel, 2009). A dose terapêutica é de 200mg/dia, tendo como principais efeitos adversos irregularidades menstruais/amenorreia ou menorragias (50%), aumento de peso (30%), alteração da voz (10%) e afrontamentos (10%) (Rosolowich *et al.*, 2006). Estes fenómenos ocorrem em 30% das mulheres tratadas com danazol e ocasionam o abandono da terapêutica em 15% dos casos (Smith *et al.*, 2004).

Do mesmo modo, também podem ser utilizados 2,5 mg semanais de gestrinona, um derivado sintético da testosterona que, à semelhança do danazol, tem propriedades androgénicas, antigonadotrópicas, antiprogestativas e anti-estrogénicas. Reduz a secreção hormonal ovárica, diminui o desenvolvimento folicular e baixa os níveis de FSH e LH na segunda metade do ciclo menstrual. A gestrinona reduz significativamente a dor mamária nas mulheres tratadas mas associa-se a efeitos adversos graves em 40% dos casos (Smith *et al.*, 2004; Cho, 2007).

A bromocriptina é um agonista dopaminérgico que inibe a prolactina e que também se tem mostrado eficaz. Num estudo europeu que envolveu 272 mulheres e comparou o efeito da bromocriptina na dose de 2,5 mg 2id com o placebo, os sintomas foram significativamente reduzidos no grupo de tratamento mas 20% dessas mulheres abandonaram a terapêutica devido aos efeitos adversos, nomeadamente náuseas, vómitos, cefaleias, tonturas e hipotensão postural (Mansel e Dogliotti, 1990). Hinton *et al.* (1986) estudaram 47 mulheres com

mastalgia severa às quais foi administrado danazol, bromocriptina ou placebo. Verificaram que a bromocriptina e o danazol eram claramente mais eficazes que o efeito placebo, tendo-se obtido a melhor resposta no grupo tratado com danazol.

Os investigadores Kaleli *et al.* (2001) testaram um outro agonista dopaminérgico, o maleato de lisurida. Os resultados foram significativos após um tratamento de 2 meses, parecendo tratar-se de um fármaco particularmente eficaz nos casos de mastalgia cíclica severa (eficácia de 100%). Contudo, o uso de agonistas da dopamina tem sido limitado devido aos seus problemáticos efeitos adversos.

A eficácia dos cremes de progesterona para aplicação vaginal e dos progestativos orais tem-se revelado duvidosa, pelo que não são geralmente utilizados (Mansel, 2009).

O tamoxifeno é um agonista parcial dos estrogénios altamente eficaz no tratamento da mastalgia podendo, na dose de 10 mg/dia, reduzir a intensidade da dor cíclica em 70 a 90% dos casos e a mastalgia não cíclica em 56% das mulheres. Os seus principais efeitos adversos incluem o aumento do risco de trombose venosa profunda e de carcinoma endometrial e sintomas semelhantes aos da menopausa, sendo os mais comuns os afrontamentos (27% dos casos) (Cho, 2007; Mansel, 2009).

Quando se tentaram comparar os efeitos terapêuticos do tamoxifeno na dose de 10mg/dia e 20mg/dia obtiveram-se respostas clínicas semelhantes em ambos os grupos mas os efeitos adversos foram significativamente menores com a dose mais baixa (Mansel, 2009). Por sua vez, quando o tamoxifeno foi comparado com o danazol obtiveram-se níveis de eficácia idênticos mas Srivastava *et al.* (2007) registaram maior incidência de efeitos adversos entre as mulheres tratadas com danazol. Por este motivo, estes autores consideram que o tamoxifeno deve constituir o fármaco hormonal de primeira escolha, apesar de ainda não ter sido aprovado para o tratamento de distúrbios mamários benignos.

Mansel *et al.* (2007) analisaram a via transcutânea de administração do tamoxifeno na tentativa de minimizarem os efeitos adversos associados a este fármaco pela evicção da passagem trans-hepática. A aplicação de um gel contendo 4-hidroxitamoxifeno de manhã e à noite, sobre a(s) mama(s) dolorosa(s), mostrou, então, ser bastante promissora. O estudo de Chang Gong *et al.* (2006) também sugere que o toremifeno constitui uma opção eficaz e segura, sobretudo nos casos de mastalgia cíclica.

A goserelina, um análogo da LHRH, constitui um inibidor potente e reversível da função ovárica, removendo a normal flutuação dos níveis de estradiol e progesterona. No estudo de Hamed *et al.* (1990) este agente mostrou ser 100% eficaz nos casos de mastalgia recorrente e 56% eficaz nos casos de mastalgia refractária a todos os outros tratamentos hormonais, quando administrado durante 6 meses na dose de 3,6 mg a cada 28 dias, por via subcutânea. Mais recentemente, o trabalho de Mansel *et al.* (2004) veio também corroborar a eficácia deste esquema terapêutico. Os efeitos adversos deste medicamento são, contudo, bastante comuns e frequentemente graves, incluindo osteoporose, afrontamentos, cefaleias, náuseas, fadiga, depressão, ansiedade, irritabilidade, secura vaginal e perda da libido. Deve ser utilizado com extrema precaução e apenas em casos refractários (Smith *et al.*, 2004; Cho, 2007).

Alguns autores investigaram o efeito da administração de iodo em mulheres com mastalgia, atendendo a que se havia observado que a carência de iodo conseguia induzir hiperplasia epitelial e carcinomas mamários em ratos de laboratório (Mansel, 2009). Os primeiros resultados foram encorajadores e, em 2004, Kessler também analisou o efeito de doses supra-fisiológicas de iodo na mastalgia cíclica, tendo constatado que 40% das mulheres avaliadas obtiveram alívio sintomático com 3 a 6mg/dia de iodo, comparativamente com 8% no grupo placebo. Esta suposta alternativa terapêutica não está ainda convenientemente esclarecida e carece de investigação adicional.

### **3. Abordagem Cirúrgica**

A experiência relacionada com o recurso à cirurgia para tratamento da mastalgia é ainda muito limitada (Rosolowich *et al.*, 2006). Na *Nottingham Breast Clinic* apenas 4 mulheres foram submetidas a mastectomia por quadro de mastalgia refractária a tratamento médico, num total de 12 anos de actividade. Somente 2 das 4 doentes intervencionadas obtiveram alívio sintomático e uma outra veio a desenvolver uma contractura capsular como complicação da cirurgia (Hughes *et al.*, 2000; Rosolowich *et al.*, 2006).

Na generalidade das formas de dor mamária, à excepção dos casos em que existe dor focal ou um “ponto-gatilho”, o sintoma estende-se difusamente em cada mama, tornando a ressecção segmentar um procedimento insuficiente. Neste sentido, a maioria dos cirurgiões tem defendido a realização de mastectomias subcutâneas ou de mastectomias totais (Hughes *et al.*, 2000).

Em cerca de 25 anos de experiência, também apenas 12 das 1054 mulheres observadas na *Cardiff Breast Clinic* foram submetidas a tratamento cirúrgico. Estas doentes, com idades compreendidas entre 29 e 53 anos, apresentavam mastalgia severa e resistente aos esquemas terapêuticos instituídos por um período médio de 6,5 anos. Os procedimentos efectuados consistiram em 2 quadrantectomias, 1 mastectomia subcutânea sem reconstrução e 9 mastectomias subcutâneas com reconstrução, 3 das quais bilaterais. Os resultados não foram encorajadores: ocorreu remissão completa da dor em apenas 5 das doentes mastectomizadas (50%) e em ambas as mulheres submetidas a quadrantectomia a dor recidivou. Além disso, 5 doentes vieram a desenvolver complicações após a mastectomia. Apesar de tudo, nos casos em que a dor se resolveu as mulheres ficaram satisfeitas com o resultado e consideraram que o alívio da dor justificava, por completo, as deficiências estéticas decorrentes do processo (Hughes *et al.*, 2000).

Por tudo isto, vários autores defendem que a cirurgia só deve ser utilizada em situações extremas, isto é, em mulheres com mastalgia refractária a todas as outras formas de tratamento e suficientemente severa para comprometer a qualidade de vida. As candidatas devem ser previamente avaliadas por um psicólogo e informadas, pelo cirurgião, das possíveis complicações a curto e a longo prazo. De facto, se as doentes não forem cuidadosamente seleccionadas, a intervenção cirúrgica poderá causar danos irreparáveis na imagem corporal sem conduzir ao alívio sintomático (Hughes *et al.*, 2000; Rosolowich *et al.*, 2006; Mansel, 2009).

Em casos de hipertrofia mamária sintomática o recurso à cirurgia pode, porém, estar particularmente justificado. Apesar de não se conhecer o potencial papel do volume das mamas no aparecimento da mastalgia, muitas destas mulheres referem alívio dos sintomas mamários, bem como das dores lombares, cervicais e nos ombros, após a mamoplastia de redução (Smith *et al.*, 2004).

Em suma, o tratamento cirúrgico raramente está indicado nos casos de mastalgia pelo facto de estar associado a uma baixa taxa de sucesso e uma elevada incidência de complicações. A falta de informação relativa a esta temática reflecte, em parte, o descrédito dos médicos relativamente ao papel da cirurgia no controlo da dor mamária. (Hughes *et al.*, 2000).

## **IV – OUTROS ASPECTOS RELEVANTES**

### **1. História Natural da Mastalgia**

A história natural da mastalgia não está, ainda, completamente esclarecida e encontra-se pouco documentada. Com o objectivo de colmatar esta falta de conhecimento e, deste modo, facilitar o aconselhamento médico das doentes e a introdução de medidas terapêuticas acertivas, Davies *et al.* (1998) conduziram um estudo sobre o curso evolutivo da dor mamária. Para isso aplicaram um questionário-postal a 212 doentes com mastalgia severa, estudadas e seguidas desde 1983 na clínica de mastalgia do Hospital Universitário do País de Gales, em Cardiff. O questionário foi criteriosamente elaborado com o objectivo de aferir se a dor mamária havia persistido ou se se havia resolvido desde 1983, tentando ainda identificar os hipotéticos factores responsáveis pelo seu desaparecimento. Apenas 175 das 212 mulheres inquiridas responderam ao questionário, 120 das quais apresentavam diagnóstico prévio de mastalgia cíclica e 55 diagnóstico de mastalgia não cíclica.

O período médio decorrido entre o diagnóstico e o preenchimento do questionário foi de 15 anos. O estudo revelou que a mastalgia tinha surgido, em média, pelos 36 anos e que as doentes com mastalgia cíclica tendiam a apresentar os sintomas mais precocemente (34 anos) que o grupo de mulheres com mastalgia não cíclica (41 anos). Em ambos os grupos a duração da dor foi prolongada (cerca de 12 anos), sendo particularmente mais duradoura nos casos de mastalgia cíclica iniciados na 2ª ou 3ª décadas de vida. À data do interrogatório a dor permanecia em 68 (57%) das doentes com mastalgia cíclica, 17 das quais com períodos de remissão e recidiva. A dor também persistiu em 35 (64%) das doentes com mastalgia não cíclica, 7 das quais com um curso recidivante. Na maioria dos casos de mastalgia cíclica em que houve resolução da dor, esta esteve relacionada com eventos hormonais, em especial a menopausa. Por outro lado, nas doentes com mastalgia não cíclica a remissão pareceu ocorrer de forma espontânea. Importa ainda referir que cerca de ¼ das mulheres submetidas a

histerectomia, com ou sem anexectomia bilateral, obtiveram alívio sintomático com o procedimento.

A natureza da dor pode variar ao longo do tempo; mais de metade das mulheres com diagnóstico inicial de mastalgia cíclica foram, à altura do interrogatório, classificadas como casos de mastalgia não cíclica. Curiosamente, nestas doentes, a menopausa não acarretou melhorias clínicas.

Este estudo permitiu confirmar o carácter crónico e recidivante da mastalgia e salientar que, quando a dor é severa e surge em idade jovem, tenderá a persistir por largos anos. Este facto sugere que estas doentes necessitarão de múltiplos tratamentos farmacológicos intermitentes e de curta duração. Quando, por outro lado, a dor se desenvolve perto da menopausa, a terapêutica pode ser adiada ou efectuada de forma contínua, atendendo a que quase todas as doentes com mastalgia cíclica e muitas com mastalgia não cíclica verão, em breve, a sua dor resolvida (Davies *et al.*, 1998; Hughes *et al.*, 2000).

Deve-se ainda salientar que os resultados obtidos com a análise de casos de dor severa e de longa duração não se podem aplicar às várias mulheres com dor ligeira a moderada. Em muitas destas doentes a remissão ocorre naturalmente dentro de alguns meses (Hughes *et al.*, 2000).

## **2. Mastalgia e Cancro da Mama**

O papel da mastalgia no diagnóstico precoce do cancro da mama, bem como na identificação das mulheres em maior risco de o desenvolver, tem sido difícil de determinar.

De um modo geral, considera-se que as formações mamárias malignas em estádios precoces, de pequenas dimensões e sem invasão ou compressão de estruturas adjacentes, não são dolorosas. Consequentemente, as mulheres que surgem na consulta com mastalgia isolada e um exame clínico negativo teriam pouca probabilidade de apresentar cancro da mama

(Smallwood *et al.*, 1986; Hughes *et al.*, 2000). De facto, só muito raramente a dor mamária constitui o único sintoma deste tipo de neoplasia. Num estudo retrospectivo realizado no País de Gales, apenas 1 entre 2332 mulheres recém-diagnosticadas com cancro da mama apresentava mastalgia isolada (Rosolowich *et al.*, 2006). No entanto, outros trabalhos indicam que a dor mamária pode mesmo constituir o primeiro sintoma em 5 a 18% dos casos de cancro mamário. Assim, embora se reconheça que é muito pouco provável que uma mulher com mastalgia isolada tenha cancro de mama, tal diagnóstico não pode ser automaticamente excluído e deve sempre proceder-se a uma avaliação clínica cuidada (Hughes *et al.*, 2000; Rosolowich *et al.*, 2006).

Preece *et al.* (1982) concluíram que a mastalgia enquanto sintoma de um carcinoma subjacente é, por norma, unilateral, persistente, de localização fixa e não cíclica, diferindo da mastalgia cíclica pré-menstrual. Constataram, ainda, que os casos em que a dor é o único sintoma estão sobretudo associados a tumores pequenos, geralmente T<sub>0</sub> ou T<sub>1</sub>. Todavia, a probabilidade de uma doente com mastalgia não cíclica isolada ter um cancro da mama é de apenas 2 a 7% (Cho, 2007).

Uma outra questão que deve ser investigada é até que ponto a mastalgia cíclica reflecte a existência de um ambiente hormonal que predispõe ao desenvolvimento de cancro da mama. Até ao momento, já foram realizados 3 estudos que identificaram um aumento do risco relativo de cancro da mama em mulheres com história de mastalgia cíclica. Em 1992, Plu-Bureau *et al.* conduziram um estudo retrospectivo de casos-controlo no qual participaram 420 mulheres pré-menopáusicas, 210 com idade inferior a 45 anos e cancro da mama recém-diagnosticado, e 210 mulheres “controlo”, padronizadas para o ano de nascimento, nível educacional e idade da primeira gravidez de termo. O risco relativo para cancro da mama nas mulheres com mastalgia cíclica foi de 2,66. Após correcção do valor tendo em conta a história

familiar de cada mulher, a existência de patologia mamária benigna prévia e a idade da menarca, o risco relativo permaneceu bastante elevado: 2,12.

Mais tarde, em 1995, Goodwin *et al.*, recorreram a 192 mulheres pré-menopáusicas com cancro da mama N<sub>0</sub> e outras 192 mulheres “controlo” com a mesma idade. Verificaram, então, que o *odds ratio* da associação entre cancro e mastalgia cíclica foi de 1.35, subindo para 3.32 nos casos de mulheres com dor severa. Recentemente, o estudo prospectivo de Plu-Bureau *et al.* (2006) veio também corroborar esta relação fortemente positiva, tendo ainda demonstrado que o risco de desenvolver uma neoplasia mamária maligna se eleva com o aumento da duração da mastalgia.

Apesar das aparentes evidências a favor da associação entre mastalgia cíclica e o desenvolvimento subsequente de cancro da mama, a natureza dessa relação permanece pouco clara (Rosolowich *et al.*, 2006). Alguns autores sugeriram que a sensibilidade aumentada do tecido mamário aos estrogénios pode desempenhar um papel importante tanto na etiologia da mastalgia cíclica como na do cancro da mama, contribuindo, assim, para a conexão entre estas duas entidades (Goodwin *et al.*, 1995; Smith *et al.*, 2004).

Não obstante, para que a mastalgia cíclica possa ser encarada definitivamente como um factor de risco para cancro da mama é premente a realização de estudos controlados e prospectivos mais abrangentes.

### **3. Orientações Actuais para a Abordagem e Tratamento da Doente com Mastalgia**

Como a mastalgia constitui uma condição muito frequente mas de abordagem clínica complexa, torna-se fundamental dar a conhecer as normas terapêuticas mais recentemente aceites e, deste modo, simplificar e melhorar a prestação de cuidados médicos às mulheres com dor mamária.

Após a elaboração de uma história clínica e de um exame físico detalhados, e uma vez eliminada a hipótese de dor de causa extramamária, a primeira prioridade do médico assistente deve ser a exclusão da existência de um cancro da mama pela realização dos exames complementares adequados (ecografia, mamografia, citologia aspirativa ou outros, se indicado). Quando a investigação efectuada não revela sinais de patologia grave subjacente a doente pode ser informada da natureza benigna da sua condição e, deste modo, tranquilizada. Como a maioria das mulheres com mastalgia apenas recorre a consulta médica por recear tratar-se de um cancro da mama, este procedimento constitui a única “terapêutica” necessária em 85% dos casos. Mesmo não conseguindo, por si só, eliminar a dor mamária, este gesto pode alterar a atitude das doentes relativamente à sua dor, convertendo-a num problema menos importante. Nos restantes 15% a dor é mais intensa e interfere com a qualidade de vida pelo que a exclusão de uma causa maligna não é suficiente. Como tal, estas mulheres podem iniciar medidas terapêuticas gerais (uso de *soutiens* bem adaptados, terapia de relaxamento e dieta pobre em lípidos) e preencher um “calendário da dor mamária” que facilite a classificação da sua mastalgia e a determinação do número de dias com dor por ciclo. Se os sintomas persistirem após 2 a 3 meses de registos (por vezes ocorre remissão espontânea), o médico deverá instituir a terapêutica mais adequada às características da dor (Hughes *et al.*, 2000; Mansel, 2009).

Numa primeira fase, as mulheres cuja dor pareça estar associada à THS ou à toma de contraceptivos orais poderão beneficiar com uma redução da dose ou a substituição do fármaco. Se necessário, a THS deve mesmo ser interrompida e reiniciada mais tarde com uma dose mais baixa (Hughes *et al.*, 2000; Rosolowich *et al.*, 2006). Tanto na mastalgia cíclica como na não cíclica a aplicação tópica de um AINE (diclofenac ou piroxicam) a cada 8 horas durante 6 meses tem demonstrado uma eficácia significativa e pode, por isso, constituir a abordagem farmacológica inicial (Schwartz, 2007; Mansel, 2009; Menke e Delazeri, 2009).

Apesar dos estudos mais recentes demonstrarem que o óleo de prímula não é mais eficaz que o placebo no tratamento da mastalgia, alguns autores recomendam a sua utilização nos casos de mastalgia cíclica moderada, principalmente por apresentar poucos efeitos adversos. A dose terapêutica é de 3g/dia, em cápsulas repartidas por 3 tomas diárias. Se a dor diminuir após 4 meses, o tratamento deve ser continuado até um total de 6 meses (Hughes *et al.*, 2000; Mansel, 2009).

Porém, quando a mastalgia cíclica é severa e limitante torna-se mais sensato usar, como tratamento de primeira linha, medicamentos de acção mais rápida e de eficácia menos controversa. O médico poderá, então, optar pelo tamoxifeno ou pelo danazol, os dois fármacos mais eficazes no tratamento da mastalgia. A terapêutica com tamoxifeno deverá iniciar-se na dose de 10 mg/dia durante 3 meses. Se a dor responder favoravelmente a dose poderá ser reduzida nos 3 meses seguintes para 10 mg em dias alternados. Se, por outro lado, a intensidade da dor se tiver mantido, a dose deverá ser aumentada para 20 mg/dia durante os próximos 3 meses (Mansel, 2009). No caso da terapêutica com danazol a dose recomendada é de 200 mg/dia durante os primeiros 2 meses, 100 mg/dia nos 2 meses seguintes e 100 mg em dias alternados nos 2 últimos meses (Rosolowich *et al.*, 2006; Mansel, 2009). Em ambos os casos a terapêutica deverá ser retomada 6 meses após o fim do tratamento, se a dor recidivar (40% dos casos) (Hughes *et al.*, 2000).

Nos casos de dor refractária a estes fármacos o médico poderá tentar o tratamento com bromocriptina em doses crescentes: 1,25 mg/dia com aumento de 1,25 mg na dose diária a cada 2 semanas até perfazer 2,5 mg 2 id (duração total de 6 meses). Em último caso poder-se-á recorrer à goserelina em solução injectável, administrada na gordura subcutânea abdominal na dose de 3,6 mg a cada 28 dias, durante 6 meses (Gateley *et al.*, 1992; Hughes *et al.*, 2000; Rosolowich *et al.*, 2006; Mansel, 2009).

Nas situações de mastalgia não cíclica severa o protocolo terapêutico é semelhante ao da mastalgia cíclica, mas as taxas de resposta aos medicamentos hormonais são muito mais baixas (64% *versus* 92%). As mulheres em idade fértil devem ser alertadas para a necessidade de associarem um método contraceptivo de barreira, já que estes fármacos são potencialmente teratogénicos e podem diminuir a eficácia do contraceptivo oral (Hughes *et al.*, 2000).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A dor é um dos sintomas mamários mais comuns, podendo surgir numa grande percentagem de mulheres em qualquer momento da sua vida reprodutiva. Porque tende a ser interpretada como uma manifestação de cancro da mama, ou por interferir significativamente com a qualidade de vida, a dor mamária impele frequentemente as mulheres a procurar ajuda médica. Assim, é importante que tanto a nível dos cuidados de saúde primários quanto ao nível dos serviços especializados de ginecologia, os médicos estejam sensibilizados para esta problemática, abordando e tratando correctamente este tipo de queixas.

Na realidade, apesar de se tratar de uma condição muito frequente, a mastalgia é ainda pouco valorizada e mal compreendida pela comunidade científica, pelo que a maioria dos profissionais de saúde não está suficientemente preparada para lidar com estas situações. De facto, a etiologia e o tratamento ideal da dor mamária carecem de um conhecimento mais apurado, mas este tema continua a receber pouca atenção clínica e científica em quase todo o mundo. Concretamente em Portugal, ainda não foram publicados, até ao momento, quaisquer trabalhos especificamente direccionados para o estudo da mastalgia. Esta relativa falta de interesse poderá dever-se à persistência de conceitos errados, segundo os quais a dor mamária corresponde a um fenómeno natural integrado no complexo sintomático perimenstrual, não existindo para ela um tratamento suficientemente aceitável.

Os critérios de classificação da mastalgia encontram-se bem documentados, sendo globalmente aceite que a dor mamária pré-menstrual deve ser designada por mastalgia cíclica, a dor contínua ou intermitente não relacionada com o ciclo menstrual constitui a mastalgia não cíclica e a dor proveniente de qualquer outro local mas que simula uma mastalgia poderá designar-se de dor extramamária. Este tipo de sistematização facilita não só o processo de decisão terapêutica como permite conjecturar o tipo de causa subjacente. Na verdade, a mastalgia cíclica relaciona-se mais provavelmente com factores hormonais e sobrepõe-se à

síndrome pré-menstrual, embora se tenha concluído que estas constituem entidades distintas, requerendo diferentes vias de abordagem. Por sua vez, a mastalgia não cíclica apresenta, geralmente, uma causa anatómica (ectasia ductal, adenose esclerosante...) ou iatrogénica (fármacos, cicatrizes cirúrgicas...).

Apesar de tudo, ainda não foi possível determinar as causas concretas da mastalgia cíclica e não cíclica, sendo inclusivamente notório o reduzido número de investigações etiológicas que, nos últimos 20 anos, têm sido realizadas. Os resultados pouco esclarecedores dos primeiros estudos parecem ter desencorajado a pesquisa nesta área e os investigadores voltaram o seu interesse para a optimização das formas de tratamento existentes e a descoberta de novas medidas de intervenção. Não obstante, muitos dos trabalhos efectuados para avaliação da eficácia das terapêuticas correntemente utilizadas, em particular as não farmacológicas, não têm sido devidamente randomizados e controlados, de forma a que o erro resultante do efeito placebo seja eliminado. É igualmente importante que os estudos sejam mais abrangentes, envolvendo um maior número de mulheres e, conseqüentemente, amostras populacionais mais extensas e representativas.

Diferentes autores tendem ainda a utilizar diferentes métodos de avaliação da resposta terapêutica, podendo medir as variações da intensidade da dor através de uma VAS, contabilizar o número de doentes que obtiveram alívio sintomático com o agente terapêutico testado, ou elaborar escalas específicas de resposta. Este facto dificulta, assim, a comparação dos diversos dados e a obtenção de resultados esclarecedores. Além disso, como a mastalgia apresenta uma história natural de remissões e recidivas, os processos de resolução espontânea podem ser falsamente interpretados como casos de sucesso terapêutico.

De um modo geral, este artigo de revisão procurou sistematizar algumas das noções mais relevantes a propósito das características clínicas da mastalgia. Importa reter que a dor mamária raramente traduz a existência de um cancro da mama quando não são detectadas

alterações concomitantes no exame físico. Como a grande maioria das mulheres responde favoravelmente à exclusão de uma causa maligna, apenas uma pequena percentagem necessitará de intervenção médica adicional.

Numa primeira fase, poder-se-á propor uma combinação de medidas não farmacológicas como a adopção de uma dieta pobre em gorduras, a redução da ingestão de café nos consumidores regulares, o uso de soutiens confortáveis e as massagens locais. No entanto, o carácter pouco rigoroso das avaliações efectuadas à eficácia destas intervenções e os seus resultados inconsistentes levam a considerar a possibilidade das melhorias clínicas eventualmente decorrentes da sua aplicação se deverem somente ao efeito placebo.

O recurso a anti-inflamatórios de aplicação tópica constitui, actualmente, uma forma aparentemente segura e eficaz de controlar a mastalgia moderada. O tamoxifeno, o danazol e a bromocriptina devem ser os três agentes farmacológicos de eleição nos casos de mastalgia severa prolongada. A eficácia destes tratamentos hormonais tem sido amplamente divulgada mas a sua prescrição implica a ponderação cuidada das vantagens decorrentes do alívio do desconforto mamário e do risco associado aos seus efeitos secundários potencialmente graves.

Como se pôde constatar ao longo deste trabalho, há ainda muito a fazer no âmbito científico da mastalgia. Apesar da maioria dos estudos europeus e americanos indicarem valores elevados para a prevalência da mastalgia na comunidade feminina, desconhece-se a verdadeira dimensão desta realidade em diferentes áreas geográficas e em diferentes países, nomeadamente em Portugal. Por conseguinte, a epidemiologia da dor mamária carece de estudos mais aprofundados que permitam chegar ao conhecimento de como as características étnicas, biológicas e culturais dos diferentes povos podem influenciar o seu aparecimento. Por outro lado, a relação entre mastalgia e cancro da mama continua a suscitar várias dúvidas que é essencial esclarecer. Muitos trabalhos científicos alertam para a necessidade de tranquilizar as doentes com mastalgia, dando-lhes a conhecer a remota probabilidade de uma

dor isolada ter uma causa maligna. Contudo, alguns investigadores alertam para o facto da mastalgia cíclica prolongada poder representar um factor de risco para o desenvolvimento de cancro da mama a longo prazo. Convém, deste modo, clarificar esta aparente associação, analisando a forma como as características hormonais da mastalgia cíclica a poderão justificar.

É urgente formular e testar novas hipóteses relativas à etiologia da mastalgia, elaborar protocolos que optimizem o valor terapêutico dos actos médicos e dos fármacos mais utilizados, e analisar a eficácia dos agentes alternativos recentemente propostos. Só desta forma será possível melhorar a compreensão da mastalgia e a prestação de cuidados às mulheres com dor severa e limitante.

## BIBLIOGRAFIA

Ader DN, Browne MW (1997). Prevalence and impact of cyclic mastalgia in a United States clinic-based sample. *Am J Obstet Gynecol* 177:126-132.

Ader DN, Shriver CD, Browne MW (1999). Cyclical mastalgia: premenstrual syndrome or recurrent pain disorder? *J Psychosom Obstet Gynaecol* 20:198-202.

Ader DN, South-Paul J, Adera T, *et al.* (2001). Cyclical mastalgia: prevalence and associated health and behavioral factors. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 22:71-76.

Allen SS, Froberg DG (1987). The effect of decreased caffeine consumption on benign proliferative breast disease: a randomized clinical trial. *Surgery* 101(6):720-730.

Ayers JW, Gidwani GP (1981). The “luteal breast”: hormonal and sonographic investigation of benign breast disease in patients with cyclic mastalgia. *Fertil Steril* 40:779-784.

Bhargav PR, Mishra A, Agarwal G, *et al.* (2009). Prevalence of hypothyroidism in benign breast disorders and effect of thyroxine replacement on the clinical outcome. *World J Surg* 33(10):2087-2093.

Barros AC, Mottola J, Ruiz CA, *et al.* (1999). Reassurance in the treatment of mastalgia. *Breast J* 5(3):62-65.

Black WC, Nease RF Jr, Tosteson NA (1995). Perceptions of breast cancer risk and screening affectiveness in women younger than 50 years of age. *J Natl Cancer Inst* 87:720-731.

Blommers J, DeLange-deKlerk ESM, Kulk DJ, *et al.* (2002). Evening primrose oil and fish oil for severe chronic mastalgia: a randomized double-blind controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 187:1389-1394.

Boyd N, Shannon P, Kriukov V, *et al.* (1988). Effect of a low-fat high-carbohydrate diet on symptoms of cyclical mastopathy. *Lancet* 2:128.

Braunstein GD (1996). Gynecomastia. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, eds. *Diseases of the Breast*, pp54-60. Philadelphia: Lippincott-Raven.

Carmichael AR, Bashayan O, Nightingale P (2006). Objective analyses of mastalgia in breast clinics: Is breast pain questionnaire a useful tool in a busy breast clinic? *Breast* 15:498-502.

Catania S, Zurrida S, Veronesi P, *et al.* (1992). Mondor's disease and breast cancer. *Cancer* 69(9):2267-2270.

Cho C (2007). Managing Mastalgia. *O & G Magazine* 3:26-27.

Colak T, Ipek T, Kanik A, *et al.* (2003). Efficacy of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in mastalgia treatment. *J Am Coll Surg* 196:525-530.

Colegrave S, Holcombe C, Salmon P (2001). Psychological characteristics of women presenting with breast pain. *J Psychosom Res* 50:303-307.

Davies EL, Gateley CA, Miers M, Mansel RE (1998). The long-term course of mastalgia. *J R Soc Med* 91:462-464.

Downey HM, Deadman JM, Davis C, Leinster SJ (1993). Psychological characteristics of women with cyclical mastalgia. *Breast Dis* 6:99-105.

Ecochard R, Marret H, Rabilloud M, *et al.* (2001). Gonadotropin level abnormalities in women with cyclic mastalgia. *Eur J Obstet Gynecol* 94:92-96.

Ernster VL, Mason L, Goodson WH, *et al.* (1982). Effects of caffeine-free diet on benign breast disease: a randomized trial. *Surgery* 91:263-267.

Fowler PA, Casey CE, Cameron GC, *et al.* (1990). Cyclic changes in composition and volume of the breast during the menstrual cycle, measured by magnetic resonance imaging. *Br J Obstet Gynaecol* 97:595-602.

Fox H, Walker LG, Heys SD *et al.* (1997). Are patients with mastalgia anxious, and does relaxation therapy help? *Breast* 6:138-142.

Gabrielli G, Binazzi P, Scabicabarozzi I, Massi GB (1993). Nimesulide in the treatment of mastalgia. *Drugs* 46(suppl 1):137-139.

Gateley CA, Maddox PR, Pritchard GA, *et al.* (1992). Plasma fatty acid profiles in benign breast disorders. *Br J Surg* 79:407-409.

Gateley CA, Miers M, Mansel RE, Hughes LE (1992). Drug treatments for mastalgia: 17 years experience in the Cardiff Mastalgia Clinic. *J R Soc Med* 85:12-15.

Gong C, Song E, Jia W, *et al.* (2006). A double-blind randomized controlled trial of Toremifen therapy for mastalgia. *Arch Surg* 141:43-47.

Goodwin PJ, DeBoer G, Clark RM, *et al.* (1995). Cyclical mastopathy and premenopausal breast cancer risk. *Breast Canc Res Treat* 33:63-73.

Goodwin PJ, Millier A, Del Giudice ME, *et al.* (1998). Elevated high-density lipoprotein, cholesterol and dietary fat intake in women with cyclic mastalgia. *Am J Obstet Gynecol* 179:430-437.

Goodwin PJ, Millier A, Del Giudice ME, Ritchie K (1997). Breast health and associated premenstrual symptoms in women with severe cyclic mastopathy. *Am J Obstet Gynecol* 176:998-1005.

Gorins A, Cordray JP (1984). Hormonal profile of benign breast disease and premenstrual mastodynia. *Eur J Gynaecol Oncol* 5:1-10.

Goyal A, Mansel RE (2005). A randomized multicentre study of gamolenic acid (Efamast) with and without antioxidant vitamins and minerals in the management of mastalgia. *Breast J* 11:41-47.

Gregory P, Biswas A, Batt M (2002). Musculoskeletal problems of the chest wall in athletes. *Sports Med* 32:235-250.

Gregory WM, Mills SP, Hamed HH, *et al.* (2001). Applied kinesiology for treatment of women with mastalgia. *Breast* 10:15-19.

Habek D, Habeck JC, Barbir A (2002). Using acupuncture to treat premenstrual syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 267:23-26.

Hadi MS (2000). Sports brassiere: is it a solution for mastalgia? *Breast J* 6 (6):407-409.

Halaska M, Gorkow C, Sieder C (1999). Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing vitex agnus castus extract: results of placebo controlled double-blind study. *Breast* 8(4):175-181.

Hamed H, Chaudary MA, Caleffi M, Fentiman IS (1990). LHRH analogue for treatment of recurrent and refractory mastalgia. *Arch Surg* 72:221-224.

Hinton CP, Bishop HM, Holliday HW, *et al.* (1986). A double-blind controlled trial of danazol and bromocriptine in the management of severe cyclical breast pain. *Br J Clin Prac* 40(8):326-330.

Horrobin DF, Manku MS (1989). Premenstrual syndrome and premenstrual breast pain: disorders of essential fatty acid metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 37(4):255-261.

Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT (2000). Breast Pain and Nodularity. In: *Benign Disorders and Diseases of the Breast: Concepts and Clinical Management* (2nd ed.), pp95-121. London: WB Saunders.

Ingram DL, Hickling C, West L, *et al.* (2002). A double-blind randomized controlled trial of isoflavones in the treatment of cyclical mastalgia. *Breast* 11(2):170-174.

Irving AD, Morrison SL (1998). Effectiveness of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the management of breast pain. *J R Coll Surg Edinb* 43:158-159.

Jenkins PL, Jamil N, Gateley C, Mansel RE (1993). Psychiatric illness in patients with severe treatment-resistant mastalgia. *Gen Hosp Psychiatry* 15:55-57.

Johnson KM, Bradley KA, Bush K *et al.* (2006). Frequency of mastalgia among women veterans – association with psychiatric conditions and unexplained pain syndromes. *J Gen Intern Med* 21:S70-75.

Jorgensen J, Watt-Boolsen S (1985). Cyclical mastalgia and breast pathology. *Acta Chir Scand* 151(4):319-321.

Kaleli S, Aydin Y, Erel CT, *et al.* (2001). Symptomatic treatment of premenstrual mastalgia in premenopausal women with lisuride maleate: a double-blind placebo-controlled randomized study. *Fertil Steril* 75(4):718-723.

Kessler KH (2004). The effect of supraphysiological levels of iodine on patients with cyclic mastalgia. *Breast J* 10:328-336.

Khan SA, Apkarian AV (2002). The characteristics of cyclical and non-cyclical mastalgia: a prospective study using a modified McGill Pain Questionnaire. *Breast Cancer Res Treat* 75(2):147-157.

Kumar S, Mansel RE, Hughes LE, *et al.* (1984). Prolactin response to thyrotropin-releasing hormone stimulation and dopaminergic inhibition in benign breast disease. *Cancer* 53:1311-1315.

Kumar S, Mansel RE, Wilson DW, *et al.* (1986). Daily salivary progesterone levels in cyclical mastalgia patients and their controls. *Br J Surg* 73:260-263.

Leung, JW, Kornguth PJ, Gotway MB (2002). Utility of targeted sonography in the evaluation of focal breast pain. *J Ultrasound Med* 21:521-526.

Maddox PR, Harrison BJ, Mansel RE, *et al.* (1989). Non-cyclical mastalgia: an improved classification and treatment. *Br J Surg* 76(9):901-904.

Mansel RE (2009). Management of breast pain. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, eds. *Diseases of the Breast* (4th ed.), pp52-57. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Mansel RE, Dogliotti L (1990). European multicentre trial of bromocriptine in cyclical mastalgia. *Lancet* 335:190-193.

Mansel RE, Goyal A, Le Nestour E, *et al.* (2007). Afmoxifine (4-OHT) Breast Pain Research Group). A fase II trial of Afmoxifine (4-hydroxitamoxifen gel) for cyclical mastalgia in premenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 106:389-397.

Mansel RE, Goyal A, Preece P, *et al.* (2004). European randomized, multicenter study of goserelin (Zoladex) in the management of mastalgia. *Am J Obstet Gynecol* 191:1942-1949.

Mason BR, Page KA, Fallon K (1999). An analysis of movement and discomfort of the female breast during exercise and the effects of breast support in three cases. *J Sci Med Sport* 2:134-144.

Masroor I, Afzal S, Sakhawat S, *et al.* (2009). Negative predictive value of mammography and sonography in mastalgia with negative physical findings. *J Pak Med Assoc* 59(9):598-601.

Masroor I, Ahmed MN, Pasha S (2009). To evaluate the role of sonography as an adjunct to mammography in women with dense breasts. *J Pak Med Assoc* 59(5):298-301.

McNicholas M, Heneghan J, Milner M, *et al.* (1994). Pain and increased mammographic density in women receiving hormone replacement therapy: a prospective study. *Am J Roentgenol* 163: 311-315.

Menke CH, Delazeri GJ (2009). Dor mamária: propedêutica e terapêutica. *FEMINA* 37:661-666.

Milligan D, Drife JO, Short RV (1975). Changes in breast volume during normal menstrual cycle and after oral contraceptives. *Br Med J* 4:494-496.

Minton JP, Abou-Issa H, Reiches N, Roseman JM (1981). Clinical and biochemical studies on methylxantine-related fibrocystic breast disease. *Surgery* 90:299-304.

Morrow M (2000). The evaluation of common breast problems. *Am Fam Physician* 61:2371-2378.

Parlati E, Travaglini A, Liberale I, *et al.* (1988). Hormonal profile in benign breast disease: endocrine status of cyclical mastalgia patients. *J Endocrinol Invest* 11:679-683.

Peters F, Diemer P, Mecks O, *et al.* (2003). Severity of mastalgia in relation to milk duct dilatation. *Obstet Gynecol* 101:54-60.

Plu-Bureau G, Lê MG, Sitruk-Ware R, Thalabard JC (2006). Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a french cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15(6):1229-1231.

Plu-Bureau G, Thalabard JC, Sitruk-Ware R, *et al.* (1992). Cyclical mastalgia as a marker of breast cancer susceptibility: results of a case-control study among French Women. *Br J Cancer* 65:945-949.

Preece PE, Baum M, Mansel RE, *et al.* (1982). The importance of mastalgia in operable breast cancer. *Br Med J* 284:1299-1300.

Preece PE, Hughes LE, Mansel RE, *et al.* (1976). Clinical syndromes of mastalgia. *Lancet* 2:670-673.

Preece PE, Mansel RE, Hughes LE (1978). Mastalgia: psychoneurosis or organic disease? *Br Med J* 1:29-30.

Preece PE, Richards AR, Owen GM, Hughes LE (1975). Mastalgia and total body water. *Br Med J* 4:498-500.

Ramakrishnan R, Werbeck J, Khurana KK, *et al.* (2003). Expression of interleukin-6 and tumour necrosis factor alpha and histopathologic findings in painful and nonpainful breast tissue. *Breast J* 9(2):91-97.

Ramirez AJ, Jarrett SR, Hamed H, *et al.* (1995). Psychosocial adjustment of women with mastalgia. *Breast* 4:48-51.

Read GF, Bradley JA, Wilson DW, *et al.* (1985). Evaluation of luteal-phase salivary progesterone levels in women with benign breast disease or primary breast cancer. *Eur J Clin Oncol* 21:9-17.

Rosolowich V, Saettler E, Szuck B, *et al.* (2006). Mastalgia. *J Obstet Gynaecol Can* 28(1):49-60.

Santen RJ, Mansel R (2005). Benign breast disorders. *New Engl J Med* 353(3):275-288.

Saraiva J, Carvalho V, Almeida C *et al.* (1995). The quality of life after tubal ligation. *Acta Med Port* 8:347-353.

Schwartz K (2007). Common breast complaints in primary care. In: *Family Medicine board review manual*, Vol.7 Part2 pp2-5. Detroit: Turner White Communications.

Sharma AK, Mishra SK, Salila M, *et al.* (1994). Cyclical mastalgia – is it a manifestation of aberration in lipid metabolism? *Indian J Physiol Pharmacol* 38:267-271.

Sitruk-Ware R, Sterkers N, Mauvais-Jarvis P (1979). Benign breast disease I: Hormonal Investigation. *Obstet Gynecol* 53(4): 457-460.

Smallwood JA, Kye DA, Taylor I (1986). Mastalgia; is this commonly associated with operable breast cancer? *Arch Surg* 68:262-263.

Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA (2004). Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin Proc.* 79(3):353-372.

Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, *et al.* (2007). Evidence-based management of mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. *Breast* 16(5):503-512.

Tavaf-Motamen H, Ader DN, Brown MW, Shiver CD (1998). Clinical evaluation of mastalgia. *Arch Surg* 133:211-213.

Uma K (2004). Refractory mastalgia or inadequately treated mastalgia? *Indian J Surg* 66:89-92.

Wallace M, Wallace A, Lee J, Double M (1996). Pain after breast surgery: a survey of 282 women. *Pain* 66:195-205.

Walsh P, McDicken I, Bulbrook R, *et al.* (1984). Serum oestradiol-17 $\beta$  and prolactin concentrations during the luteal phase in women with benign breast disease. *Eur J Cancer Clin Oncol* 20:1345-1351.

Watt-Boolsen S, Anderson AN, Blichert-Toft M (1981). Serum prolactin and oestradiol levels in women with cyclical mastalgia. *Horm Metab Res* 13:700-702.

Watt-Boolsen S, Emus HC, Junge J (1982). Fibrocystic disease and mastalgia: a histological and enzyme-histochemical study. *Dan Med Bull* 29:252-254.

Watt-Boolsen S, Eskildsen PC, Blaehr H (1985). Release of prolactin, thyrotropin, and growth hormone in women with cyclical mastalgia and fibrocystic disease of the breast. *Cancer*. 56:500-502.

Wetzig NR (1994). Mastalgia: a 3 year Australian study. *Aust N Z J Surg* 64(5):329-331.

Yakut Z, Kafali H, Karaoglanoglu M, *et al.* (2009). A new radiological approach to cyclic mastalgia: venous doppler ultrasound. *Breast* 18(2):123-125.