

A mastalgia pré-menstrual está associada a ciclos ovulatórios?

The premenstrual breast pain is associated with ovulatory cycles?

Flávio Nunes Sivini¹, Carlos Teixeira Brandt², Djalma Belo Filho³, João Esberard Beltrão⁴

Descritores

Ultrassonografia
Doppler
Corpo lúteo
Mastodinia
Ciclo menstrual
Ovulação

Keywords

Ultrasonography
Doppler
Corpus luteum
Mastodynia
Menstrual cycle
Ovulation

RESUMO

Objetivo: O presente estudo teve como objetivo avaliar a associação entre o sintoma de mastalgia pré-menstrual com a existência de ciclos ovulatórios. **Métodos:** O estudo foi do tipo observacional, prospectivo, com corte transversal. Oitenta e cinco mulheres (85), algumas (65) com sintomas de mastalgia pré-menstrual (mastalgia cíclica), foram submetidas a um exame ultrassonográfico transvaginal com Doppler colorido, no 22º dia do ciclo menstrual (fase lútea média), para constatação da ovulação (imagem sugestiva de corpo lúteo e endométrio secretor). A seguir, foram determinados os índices de resistência arterial na periferia do corpo lúteo e no ovário contralateral. Como referência, foi usado o índice de resistência arterial de Pourcelot ($RI=S-D/S$). **Resultados:** Índices de resistência arterial significativamente mais baixos foram observados nos ovários nos quais havia ocorrido a ovulação (periferia do corpo lúteo), quando comparados com os índices de resistência das artérias ovarianas contralaterais. Todas as mulheres com sintomas de mastalgia pré-menstrual haviam ovulado, segundo os critérios da pesquisa. **Conclusão:** O sintoma de mastalgia pré-menstrual pode ser associado a ciclos ovulatórios.

ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate the association between breast pain symptom with the presence of ovulatory cycles. **Methods:** The study was observational, prospective, and cross-sectional. Eighty five women (85), some of them (65) with premenstrual mastalgia symptoms (cyclic mastalgia), underwent a transvaginal ultrasound with color Doppler, in the 22th day of the menstrual cycle (luteal phase), for confirmation of ovulation (suggestive image of corpus luteum and secretory endometrium). Then, it was determined the arterial resistance indexes on corpus luteum periphery and on the contralateral ovary. As a reference, we used the arterial resistance index of Pourcelot ($RI=S-D/S$). **Results:** Indices of arterial resistance significantly lower were observed in the ovaries in which ovulation had occurred (the periphery of the corpus luteum), compared with the contralateral ovarian arteries. All women with symptoms of premenstrual mastalgia had ovulated, according to the research criteria. **Conclusion:** Symptoms of premenstrual breast pain may be associated with ovulatory cycles.

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) – Recife (PE), Brasil.

¹Professor Adjunto do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco (UPE) – Recife (PE), Brasil.

²Professor Titular de Cirurgia Pediátrica do Departamento de Cirurgia do CCS da UFPE – Recife (PE), Brasil.

³Médico Ultrassonografista do Centro Integrado de Saúde Amaury Medeiros (CISAM) da UPE – Recife (PE), Brasil.

⁴Professor Adjunto da Disciplina de Mastologia da Faculdade de Ciências Médicas da UPE – Recife (PE), Brasil.

Endereço para correspondência: Flávio Nunes Sivini – Avenida Boa Viagem, 5.600, apto. 302 – Boa Viagem – CEP: 51030-000 – Recife (PE),

Brasil – E-mail: flaviosivini@globo.com

Conflito de interesse: nada a declarar.

Recebido em: 30/09/2011 Aceito em: 23/02/2012

Introdução

A mastalgia afeta mais de dois terços das mulheres em algum momento durante sua vida reprodutiva. É usualmente benigna, mas o medo de câncer é a razão pela qual muitas mulheres procuram avaliação clínica. A mastalgia pode estar associada com sintomas pré-menstruais¹.

O diagnóstico diferencial de sintomas cíclicos, incluindo depressão e ansiedade, enxaqueca menstrual e mastalgia, e uma maneira de abordar cada um desses problemas são necessários. Supressão da ovulação deve ser reservada para as mulheres que não respondem a outras formas de terapia. O papel da ooforectomia é limitado^{2,3}.

Embora a mastalgia seja um sintoma bem documentado na síndrome pré-menstrual (PMS), não está significativamente associada com ela. É desconhecido se a PMS está necessariamente presente nas mulheres com mastalgia cíclica⁴, que, usualmente, é uma exacerbação de sintomas pré-menstruais^{5,6}.

A ação sinérgica do estradiol, prolactina e progesterona promove uma maior proliferação celular e edema no lóbulo mamário durante a fase pré-menstrual, aumentando a sensibilidade e a nodularidade das mamas⁷.

Nos ovários, os índices de resistência e de pulsatilidade são significativamente mais baixos no ovário ipsilateral (ovário no qual ocorreu a ovulação), sugerindo um aumento do fluxo sanguíneo⁸⁻¹¹.

Índices de resistência significativamente mais baixos foram observados nos ovários onde ocorreu a ovulação, em relação ao ovário contralateral, em um grupo de pacientes, que participaram de um estudo no Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)¹¹.

Em ciclos menstruais ovulatórios normais, os índices de resistência e de pulsatilidade arterial ovariana são significativamente mais baixos na fase lútea, quando comparados com a fase folicular^{12,13}. Um aspecto interessante é que o estudo da resistência ao fluxo sanguíneo arterial na periferia do corpo lúteo auxilia, inclusive, na avaliação de sua adequabilidade funcional^{14,15}. A gravidez não ocorre com índices de resistência maiores do que 0,5¹⁶.

A associação entre mastalgia cíclica e ciclos ovulatórios esteve sempre presente na literatura médica pertinente¹⁷⁻²⁰. Porém, a comprovação desse fato através da dopplerfluxometria arterial ovariana não foi encontrada na literatura pesquisada, nos últimos anos (2000–2011), no *Medical Literature Analysis and Retrieval System on Line* (MedLine), Literatura Latino Americana e do Caribe e Ciências da Saúde (LILACS) e *Scientific Electronic Library* (SciELO). Portanto, essa pesquisa teve como objetivo tentar suprir a lacuna existente nesse sentido. O fato de se deduzir que houve ovulação com a simples menção da existência de mastalgia pré-menstrual, na anamnese, parece relevante para a prática clínica, particularmente,

no grupo de mulheres estéreis, no qual a anovulação constitui uma causa importante de esterilidade. Esse aspecto motivou e justificou a presente pesquisa.

Material e Métodos

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), no período de maio de 2005 a agosto de 2008, onde existe uma linha de pesquisa no estudo da esquistossomose. O estudo foi do tipo observacional, prospectivo e analítico, com corte transversal. Fizeram parte do estudo 85 mulheres, com idade média de 34,9±7,4 anos (variando entre 18 e 48 anos). Houve predominância de nulíparas no total de pacientes estudadas (37%). Cinquenta e sete mulheres (57) eram provenientes do ambulatório de gastroenterologia e portadoras de esquistossomose hepatoesplênica. O grupo restante era formado de mulheres sadias. Todas demonstraram interesse de pesquisar a sua capacidade reprodutiva do ponto de vista ovulatório e foram questionadas sobre a presença de mastalgia pré-menstrual (cíclica). Então, foram divididas em três grupos:

- Grupo I: 28 pacientes portadoras de esquistossomose, na forma hepatoesplênica, tratadas clinicamente e submetidas à decompressão do sistema porta;
- Grupo II: 29 pacientes esquistossomóticas, na forma hepatoesplênica, tratadas clinicamente, mas não operadas;
- Grupo III: 28 pacientes não esquistossomóticas, sadias.

Foram considerados critérios de inclusão: a demonstração de interesse em investigar a possibilidade da existência de ciclos menstruais ovulatórios (mantendo, dessa forma, a sua capacidade reprodutora em relação à função hormonal ovariana); encontrarem-se no menacme (idade reprodutiva); não usarem anticoncepcionais hormonais nos últimos três meses e ciclos menstruais regulares.

Foram considerados critérios de exclusão: pacientes fora do período reprodutivo (menacme) ou que não menstruavam regularmente; usavam ou tinham usado anticoncepcionais hormonais nos últimos três meses; não tinham interesse de participar da pesquisa.

Procedimentos

A ultrassonografia transvaginal com Doppler colorido foi realizada no 22º dia do ciclo menstrual (fase lútea média), para a constatação da fase lútea do ciclo menstrual (ausência de linha tripla, camada funcional hiperecogênica e acentuação acústica posterior ao nível endometrial) e/ou imagem sugestiva de corpo lúteo (área cística de paredes finas, de contornos pouco regulares, com ecos em seu interior). Nesse momento, foram determinados

os índices de resistência das artérias ovarianas, na periferia do corpo lúteo e no ovário contralateral. Como referência, foi usado o índice de resistência de Pourcelot ($RI=S-D/S$).

A ultrassonografia transvaginal foi realizada com a bexiga vazia, para que os órgãos pélvicos ficassem na zona focal do transdutor e para evitar o efeito da distensão vesical sobre as artérias uterinas. O exame foi realizado com a paciente em posição supina, joelhos fletidos e quadris ligeiramente elevados.

Foi usado um transdutor de banda larga multifrequencial (variação da frequência 5–9 MHz), que tem um efeito direto na qualidade da imagem (quanto mais próximo o objeto de interesse estiver do transdutor, mais alta a frequência que pode ser usada). Colocou-se um preservativo com gel no transdutor, antes de inserí-lo na vagina, protegendo-se, desse modo, a paciente e o transdutor. Obtinham-se cortes longitudinais, oblíquos e transversais dos órgãos pélvicos. Escolhia-se o melhor traçado na artéria ovariana, quando acessível, ou na artéria intraovárica. Quando da existência de corpo lúteo, o índice de resistência (IR) arterial era medido na periferia do mesmo.

Todos os exames ultrassonográficos foram realizados pelo mesmo examinador para assegurar uma interpretação uniforme. Foi utilizado o aparelho GE modelo Voluson 730, com transdutor transvaginal (endocavitário) multifrequencial de 5 a 9 MHz.

Dependendo da direção do fluxo em relação ao transdutor, as cores do Doppler podem ser arbitrariamente escolhidas. Neste estudo, convencionou-se que o fluxo em direção ao transdutor teria cor vermelha (arterial) e, se ao contrário, afastava-se, a cor azul (venoso). Nas artérias havia modificação das velocidades sanguíneas durante o ciclo cardíaco, com velocidades maiores na sístole do que na diástole, ao passo que, nas veias, o fluxo era contínuo.

Foram analisadas as seguintes variáveis com a ultrassonografia e a dopplerfluxometria:

- Índices de resistência das artérias ovarianas;
- Padrão do endométrio (secretor ou proliferativo);
- Presença de corpo lúteo;
- Índice de resistência na periferia do corpo lúteo.

A análise estatística foi realizada com o *software* GraphPad InStat 3.06.

Os dados estatísticos quantitativos foram resumidos através de suas médias e desvios padrão. Como a distribuição dos parâmetros não passou no teste de normalidade, foi usado o teste de Mann-Whitney. Foi adotado o intervalo de confiança de 95% e o nível de significância quando o valor p foi menor ou igual a 0,05 ($p \leq 0,05$). O protocolo usado neste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (Cisam) da Universidade de Pernambuco (UPE).

Resultados

Das 85 mulheres estudadas, 65 apresentaram-se com ciclos ovulatórios. Os ciclos ovulatórios foram observados nas mulheres que se queixavam de mastalgia, na fase pré-menstrual, em 100% dos casos, independentemente dos grupos estudados (Tabela 1).

Os índices de resistência nas artérias ovarianas na periferia do corpo lúteo e nos ovários contralaterais variaram, respectivamente, entre 0,39 e 0,49, e 0,50 e 0,71, no grupo de pacientes não operadas; entre 0,39 e 0,46, e 0,51 e 1,0, no grupo de pacientes operadas; e entre 0,41 e 0,47, e 0,44 e 1,0, no grupo controle. As médias dos índices de resistência arterial foram significativamente mais baixas nas artérias na periferia do corpo lúteo, do que nos ovários contralaterais, em todos os grupos (Mann-Whitney, $p < 0,0001$) – Tabela 2.

Tabela 1. Pacientes com queixa de mastalgia pré-menstrual que apresentaram ciclos ovulatórios ao Doppler

Mastalgia pré-menstrual	Ovulação	
	Sim	Não
Sim	65	0
Não	20	20
Total	85	20

n=105

Tabela 2. Médias dos índices de resistência arterial na periferia do corpo lúteo e nos ovários contralaterais

Grupo	n	Ovário com C Lúteo $\bar{X} \pm DP$	Ovário contralateral $\bar{X} \pm DP$	Valor p
Grupo I	22	0,43±0,03	0,60±0,14	0,0001
Grupo II	23	0,44±0,05	0,57±0,11	0,0001
Grupo III	20	0,43±0,02	0,67±0,18	0,0001
Total	65			

\bar{X} =média; DP=desvio padrão; C lúteo=corpo lúteo.

Discussão

Nos ovários de mulheres saudáveis, com ciclos menstruais normais, os índices de resistência arterial são significativamente mais baixos no ovário onde ocorre a ovulação, fenômeno compatível com aumento do fluxo sanguíneo^{9,21-23}.

Observação semelhante ocorreu no estudo atual, tanto em relação às portadoras de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica, operadas ou não, quanto em

relação às mulheres que constituíram o grupo controle (sem a doença). De fato, ao se comparar às médias dos índices de resistência arterial nos ovários onde ocorreu a ovulação (periferia do corpo lúteo), em relação às médias dos índices de resistência nas artérias dos ovários contralaterais, observou-se, em concordância com outros autores^{11,21-24}, diferença significativa em todos os grupos. É pertinente ressaltar que existia a dúvida se o grupo de esquistossomóticas não operadas (onde não havia sido feita a descompressão do sistema porta), talvez, por alguma razão não conhecida, apresentasse com mais frequência o fenômeno da anovulação. Fato não ocorrido no estudo.

A diminuição nos índices de resistência arterial é determinada pela neovascularização formada ao redor do folículo dominante, subsequentemente do corpo lúteo, e pela vasodilatação induzida pelo estradiol nas artérias ovarianas¹²⁻¹⁴. A hipertensão portal em portadoras de esquistossomose hepatoesplênica, em dois dos três grupos estudados, não parece impedir que os novos capilares desenvolvidos ao redor do folículo em crescimento, e no corpo lúteo formado posteriormente, diminuam a impedância ao fluxo nos ovários, na fase folicular tardia e lútea média^{10,12,15,25}.

Vários métodos e indicadores clínicos têm sido utilizados para a caracterização da ovulação. Dá-se maior importância à ultrassonografia, dopplervelocimetria, biópsia do endométrio e dosagem das gonadotrofinas hipofisárias, além do estradiol e progesterona²⁶. Todos esses procedimentos implicam em custos elevados. Por isso, no presente estudo, foi usado um critério eminentemente clínico (cronológico) de determinação do 22º dia do ciclo menstrual, quando, provavelmente, já deveria ter ocorrido a ovulação e, assim, uma única ultrassonografia com Doppler colorido foi realizada. Em concordância com a literatura, esse exame pode determinar com sucesso se houve ou não ovulação e, ainda, demonstrar a receptividade endometrial ao blastocisto²⁷⁻²⁹.

A mastalgia pode ser classificada em cíclica, não cíclica e não mamária³⁰. Na mastalgia cíclica, a dor pode ser bilateral, unilateral, ou referida com mais intensidade em uma das mamas. O termo “pesada como se estivesse cheia de leite” foi usado por metade das pacientes com mastalgia cíclica pronunciada³⁰, que se torna mais intensa na fase lútea tardia²⁹. O termo “pesada como se estivesse cheia de leite” também foi usado por grande parte das pacientes estudadas, e corroborou com a caracterização do sintoma.

A dor tem uma relação clara com o ciclo menstrual, geralmente ocorrendo na fase pré-menstrual e desaparecendo com a menstruação^{30,31}. No nosso estudo, não houve a preocupação com a classificação da mastalgia em leve, moderada ou severa³², mas com a fase do ciclo em que ela acontecia e o seu desaparecimento após a menstruação. O sintoma foi referido na fase pré-menstrual, desaparecendo com a menstruação.

Uma característica interessante das mastalgias cíclicas, e que parece oportuno lembrar, é que elas melhoram significativamente após orientação verbal³³, particularmente, quando as pacientes associam a sua dor mamária com a possibilidade de câncer de mama concomitante^{32,34,35}.

Conclui-se que a queixa de mastalgia pré-menstrual (cíclica) pode, de fato, estar associada a ciclos menstruais ovulatórios, mesmo em pacientes esquistossomóticas que, em virtude das circunstâncias (linha de pesquisa pré-existente na UFPE), fizeram parte do estudo.

Referências

1. Olawaiye A, Withiam-Leitch M, Danakas G, Kahn K. Mastalgia: a review of management. *J Reprod Med.* 2005;50(12):933-9.
2. Johnson SR. Premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, and beyond: a clinical primer for practitioners. *Obstet Gynecol.* 2004;104(4):845-59.
3. Millet AV, Dirbas FM. Clinical management of breast pain: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2002;57(7):451-61.
4. Ader DN, Shriver CD, Browne MW. Cyclical mastalgia: premenstrual syndrome or recurrent pain disorder? *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 1999;20(4):198-202.
5. Preece PE. Mastalgia. In: Smallwood JA, Taylor I (Eds). *Benign breast disease.* Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1990. p. 44-55.
6. Jenkins PL, Jamil N, Gateley C, Mansel RE. Cyclical mastalgia. *Gem Hosp Psych.* 1993;15:55-7.
7. Gebrim LH, Lima GR, Nazário ACP, Kemp C. New concepts in breast pain. In: Figueira ASS, Dias EN, Silva HMS, Barros ACS (Eds). *Mastology – Breast diseases.* Amsterdam: Elsevier; 1995. p. 12-15.
8. Thaler I, Manor D, Rottem S, Timor-Tritsch IE, Brandes JM, Itskovitz J. Hemodynamic evaluation of the female pelvis vessels using a high-frequency transvaginal image-directed Doppler system. *J Clin Ultrasound.* 1990;18(4):364-9.
9. Dal J, Vural B, Caliskan E, Ozkan S, Yucesoy I. Power Doppler ultrasound studies of ovarian, uterine, and endometrial blood flow in regularly menstruating women with respect to luteal phase defects. *Fertil Steril.* 2005;84(1):224-7.
10. Sladkevicius P, Valentin L, Marsál K. Blood flow velocity in the uterine and ovarian arteries during the normal menstrual cycle. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1993;3(3):199-208.
11. Sivini FN, Brandt CT, Belo DF. Índice de resistência arterial ovariano em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica. *An Fac Med Univ Fed Pernamb.* 2007;52(1):24-9.
12. Schurz B, Schon HJ, Wenzl R, Eppel W, Huber J, Reinold E. Endovaginal Doppler flow measurements of the ovarian artery in patients with a normal menstrual cycle and with polycystic ovary during in vitro fertilization. *J Clin Ultrasound.* 1993;21(1):19-24.
13. Abulafia O, Sherer DM. Angiogenesis of the ovary. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182 (1 Pt 1):240-6.
14. Kupesic S, Kurjak A, Vujisic S, Petrovic Z. Luteal phase defect: comparison between Doppler velocimetry, histological and hormonal markers. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;9(2):105-12.
15. Deutinger J, Reinthaller A, Bernaschek G. Transvaginal pulsed Doppler measurement of blood flow velocity in the ovarian arteries during cycle stimulation and after follicle puncture. *Fertil Steril.* 1989;51(3):466-70.

16. Baber RJ, McSweeney MB, Gill RW, Porter RN, Picker RH, Warren PS, et al. Transvaginal pulsed Doppler ultrasound assessment of blood flow to the corpus luteum IVF patients following embryo transfer. *Br J Obstet Gynaecol*. 1991;98(1):112-3.
17. Gaion PA, Vieira LF. Prevalência de síndrome pré-menstrual em atletas. *ver Bras Med Esporte*. 2010;16(1):24-8.
18. Uriburu JV. Displasias mamarias. In: Uriburu JV. *La mama*. BuenosAires: Editorial Científica Argentina; 1957. p. 223-73.
19. Sitruk-Ware R, Sterkers N, Mauvais-Jarvis P. Benign breast disease I: hormonal investigation. *Obstet Gynecol*. 1979;53(4):457-60.
20. Mcfadyen IJ, Raab GM, Macintyre CCA, Forrest APM. Progesterone cream for cyclic breast pain. *Br Med J*. 1989;298(6678):931.
21. Salle B, Gaucherand P, Rudigoz RC. Transvaginal pulsed color Doppler ultrasound in the study of the menstrual cycle. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1994;23(7):767-71.
22. Thaler I, Manor D, Rottem S, Timor-Tritsch IE, Brandes JM, Itskovitz J. Hemodynamic evaluation of the female pelvis vessels using a high-frequency transvaginal image-directed Doppler system. *J Clin Ultrasound*. 1990;18(4):364-9.
23. Kurjak A, Kupesic-UrekS, Schulman H, Zalud I. Transvaginal color flow Doppler in the assessment of ovarian and uterine blood flow in infertile women. *Fertil Steril*. 1991;56(5):870-3.
24. Ardaens Y, Gougeon A, Lefebvre C, Thomas P, Leroy M, Leroy JL, et al. Contribution of ovarian and uterine color Doppler in medically assisted reproduction techniques. *Gynecol Obstet Fertil*. 2002;30(9):663-72.
25. Sivini FN, Brandt CT, Belo DF. Índices de resistência nas artérias ovariana e uterina na fase lútea média em portadoras de esquistossomose mansônica na sua forma hepatoesplênica. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(9):427-32.
26. Cabral ZAF, Ramos LO, Fonseca AM, Medeiros SF. Função lútea em adolescentes normais com ciclos menstruais regulares. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(9):1-11.
27. Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. The role of endometrial and subendometrial blood flows measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in the prediction of pregnancy during IVF treatment. *Hum Reprod*. 2006;21(1):164-70.
28. Friedler S, Schenker JG, Herman A, Lewin A. The role of ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review. *Hum Reprod Update*. 1996;2(4):323-35.
29. Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. Relationship between uterine blood flow and endometrial and subendometrial blood flows during stimulated and natural cycles. *Fertil Steril*. 2006;85(3):721-7.
30. Preece PE, Mansel RE, Bolton PM, Hughes LE, Baum M. Clinical syndromes of mastalgia. *Lancet*. 1976;2(7987):670-3.
31. Mansel RE. ABC of breast diseases. Breast pain. *BMJ*. 1994;309(6958):866-9.
32. Maddox PR, Mansel RE. Management of breast pain and nodularity. *World J Surg*. 1989;13(6):699-705.
33. Barros ACSD, Ruiz CA, Mottola J, Borges MN, Pinotti JA. Resultados da conduta não medicamentosa (orientação verbal) para tratamento das mastalgias. *Rev Bras Mastol*. 1997;7:3-8.
34. Sivini FN, Molina A, Costa CFF, Sivini FMP. Mastalgias cíclicas. Tratamento não medicamentoso (orientação verbal). *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2001;23(2):77-82.
35. Sivini FN, Molina A, Costa CFF, Sivini FMP. Mastalgias cíclicas: o impacto do medo de câncer no tratamento. *Rev Bras Mastol*. 2003;13(2):67-70.