

Dor mamária: propedêutica e terapêutica

Breast pain: propaedeutic and therapeutic

Carlos Henrique Menke¹
Gerson Jacob Delazeri²

Palavras-chave

Doenças mamárias
Dor
Terapêutica

Keywords

Breast diseases
Pain
Therapeutics

Resumo

Mastalgia é um dos sintomas mais comuns em mulheres, tendo uma prevalência de 41 a 69% e pode se apresentar como um leve desconforto até dor severa, que interfere na qualidade de vida. A principal preocupação das pacientes que consultam por este sintoma é o medo do câncer. Essa é classificada em mastalgia cíclica, acíclica ou extramamária. Cíclica quando se apresenta no período pré-menstrual; na acíclica não há relação com o ciclo e, geralmente, acomete pacientes na pós-menopausa. A extramamária é a dor referida na mama, porém usualmente é de origem musculoesquelética. Na presença de achados clínicos e radiológicos normais, aproximadamente 85% das pacientes melhoram apenas com orientação e tranquilização, não necessitando de medicação. Foi realizada uma revisão sistemática para avaliar as possibilidades terapêuticas e seus níveis de evidência. Os anti-inflamatórios não esteróides tópicos, para mastalgia cíclica ou acíclica, e o fitoterápico *Agnus castus*, para mastalgia cíclica, demonstraram boa eficácia e tolerabilidade e podem ser usados como medida inicial. O tamoxifeno e o danazol são medicamentos eficazes, porém apresentam mais efeitos colaterais. Para casos especiais, ainda há a alternativa de usar bromocriptina e goserelina. O manejo da dor mamária pode ser sintetizado em três itens: excluir câncer, orientar e tranquilizar ao máximo e medicar ao mínimo.

Abstract

Breast pain or mastalgia is one of the most common symptoms in women, with a prevalence ranging from 41 to 69%. It presents as a mild discomfort to severe pain, that interferes with the quality of life. The main concern of patients consulting for this symptom is the fear of cancer. It is classified as cyclical, acyclical or extra-mammary. When presented during the premenstrual period, it is cyclical; acyclical, when not cycle-related and usually affects patients in post-menopausal. Extra-mammary is the breast referred pain, but it is usually of muscle-skeletal origin. In the presence of normal clinical and radiological findings, approximately 85% of patients improve only with reassurance, not requiring medication. A systematic review was performed to assess the therapeutic possibilities and their evidence levels. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs, for cyclic or acyclic mastalgia, and the phytotherapeutic *Agnus castus*, for cyclic mastalgia, showed good efficacy and tolerability and can be used as an initial measure. Tamoxifen and danazol are effective drugs, but they present more side effects. For special cases, there is the alternative of using bromocriptin and goserelin. Breast pain management can be summarized in three items: exclude cancer, maximum reassurance and minimum medication.

Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA/UFRGS) – Porto Alegre (RS), Brasil

¹ Professor-associado do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Chefe do Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); Doutor em Medicina pela UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil

² Médico Mastologista; Aluno do Mestrado em Ciências Médicas da UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil

Introdução

Mastalgia ou dor mamária é um dos sintomas mais comuns em mulheres, com prevalência de 41 a 69%¹ (B). Pode apresentar-se como um desconforto leve e ser considerada normal ou até como uma dor severa que interfere na qualidade de vida¹ (B)² (D). Também é um problema muitas vezes ignorado pelos médicos¹ (B). A principal preocupação das pacientes que consultam por este sintoma é o medo de câncer de mama² (D). Apesar da prevalência, seu manejo e etiologia não têm consenso^{2,3} (D). O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão sobre o tema e realizar uma revisão sistemática sobre as opções de terapia.

Metodologia

A literatura foi realizada pelos sites Bireme e PubMed, no período entre janeiro a março de 2009. No site Bireme a palavra-chave utilizada foi mastalgia, a qual resultou em 298 artigos. Para as definições e a introdução, foram utilizados como referência dois livros e artigos de revisão e prevalência. A revisão sistemática foi realizada para avaliar as evidências em terapêutica. De forma que a seleção fosse complementada, utilizou-se o termo terapia, e 110 artigos retornaram, dos quais a única metanálise e 19 ensaios clínicos randomizados controlados com placebo com as principais opções de tratamento foram escolhidos. No site PubMed, as palavras-chave utilizadas foram mastalgia/breast pain e o nome da medicação, por exemplo: mastalgia + bromocriptina; com o objetivo de identificar outros artigos relevantes sobre o assunto que não estavam nas bibliotecas do site Bireme.

Classificação e etiologia

Cíclica

A dor mamária pré-menstrual, geralmente acompanhada de ingurgitamento, ocorre regularmente em algumas mulheres na fase lútea. O ingurgitamento e leve desconforto pré-menstrual com duração de um a quatro dias são considerados normais, porém muitas mulheres apresentam dor moderada a severa com duração de 5 a 14 dias ou mais por mês² (D). Mastalgia passa a ter significado clínico se a paciente referir sintomas com severidade ≥ 4 numa escala visual analógica de 0 a 10, com duração \geq a sete dias¹ (B). A dor geralmente envolve os quadrantes súpero-externos das mamas e irradia para o braço e a axila. Na maioria das vezes é bilateral, podendo ocorrer em uma mama com mais intensidade. Tipicamente, apresenta-se

na terceira e quarta décadas de vida. A remissão ocorre com eventos hormonais como gestação ou menopausa. Apesar dos extensos estudos para identificar fatores causais histopatológicos, hormonais, nutricionais, psiquiátricos ou anomalias, poucos resultados foram consistentes, e a etiologia da mastalgia cíclica é desconhecida^{2,4} (D).

Acíclica

Mastalgia acíclica envolve dor constante ou intermitente, que não está associada com o ciclo menstrual. É menos comum que a mastalgia cíclica, a qual se responsabiliza por aproximadamente 31% dos casos de dor mamária. Tende a ser unilateral e localizada em um dos quadrantes mamários; entretanto, dor difusa e com irradiação para a axila pode ocorrer^{2,3} (D). As pacientes citam sintomas como dor em queimação. A maioria das mulheres refere o início dos sintomas na quarta e quinta décadas de vida, porém muitas iniciam após a menopausa. Este tipo pode ser resultado de gravidez, mastite, trauma, tromboflebite, macrocistos, adenose esclerosante, ectasia ductal, tumores benignos ou câncer, porém apenas uma minoria dos casos é explicada por estas condições² (D). A maioria dos casos surge por razões desconhecidas, mas acredita-se que as causas são mais anatômicas do que hormonais. Uma exceção são os casos associados ao uso de medicamentos^{2,3} (D).

Extramamária

É a dor que localizada na mama, mas que não pertence a esta. Várias condições extramamárias podem se apresentar como dor na mama. O diagnóstico diferencial é extenso e envolve dor anginosa, infarto, pleurite, fatores psicológicos, mas a maioria das vezes está relacionada a alterações musculoesqueléticas. Envolve mialgias, lesões musculares, neuralgias, dores ósseas e articulares como a Síndrome de Tietze^{2,3} (D).

Propedêutica básica

O principal motivo para consultas por mastalgia é a preocupação com o câncer de mama² (D). O risco de câncer subclínico, após exame físico e mamográfico normais, é estimado em apenas 0,5%² (D). Na prática, 78 a 85% das pacientes com mastalgia melhoram com medidas clínicas não farmacológicas e não querem intervenção específica para alívio do sintoma. Aproximadamente 10 a 22% necessitarão de medidas farmacológicas^{2,4} (D).

A avaliação clínica envolve boa anamnese com o objetivo de identificar sua relação com o ciclo menstrual; atividade física;

uso de medicamentos e hormônios. Deve-se interrogar sobre descarga papilar espontânea ou presença de nodularidades e realizar história direcionada a fatores de risco para câncer de mama e pesquisar o uso de anticoncepcionais orais, os quais podem estar envolvidos na gênese ou no agravamento da dor. O exame físico deve avaliar a localização da dor, inspeção e palpação na busca de nódulos, derrame papilar, assimetrias e retrações; procurar diferenciar se a dor é de localização na mama ou em estruturas da parede torácica. Avaliar região axilar e fossas claviculares na busca de alterações em linfonodos também deve ocorrer.

Exames complementares utilizados normalmente são a mamografia e a ecografia. Mulheres jovens com mastalgia cíclica não exigem mamografia na ausência de dor focal, achados suspeitos ou fatores de risco. Ela deve ser considerada em mulheres com mastalgia focal que estão entre 30 a 35 anos ou mais, têm história familiar de câncer de mama ou outros fatores de risco. A ultrassonografia deve ser solicitada em mulheres com dor focal em qualquer idade² (D).

A mastalgia não está associada a aumento de câncer de mama na presença de achados clínicos e radiológicos normais⁵ (B). Com o propósito de avaliar o valor dos exames de imagem em pacientes com mastalgia, foram estudadas 987 pacientes referidas a um Serviço de Radiologia por queixa de dor mamária, sem alterações no exame físico, representando 15% das pacientes submetidas a um exame no período estudado. A prevalência de câncer de mama no Grupo Sintomático foi de 0,8% e de 0,7% no Grupo Assintomático, indicando que a dor não está associada a um aumento do câncer de mama. O estudo ainda ressalta que não há necessidade de biópsia da área dolorosa em pacientes sem anormalidades radiológicas⁵ (B).

Opções terapêuticas

Vitex agnus-castus

O fitoterápico *Agnus castus* apresenta boa tolerância e eficácia para o controle da mastalgia cíclica^{6,7} (A). Em estudo publicado em 1999, 97 mulheres que receberam a medicação apresentaram diminuição na intensidade da dor medida pelo escore da escala visual analógica, após um ou dois ciclos do tratamento, permanecendo reduzida após o terceiro ciclo. Na avaliação ao final dos três meses, a comparação com placebo demonstrou nível de significância limítrofe na análise estatística ($p=0,064$). Não houve diferença na frequência de efeitos adversos entre os dois grupos⁶ (A). O outro estudo, de 1997, avaliou a eficácia de uma preparação contendo *Agnus*

castus em solução e uma correspondente, em comprimidos, comparando com placebo. Foram incluídas 104 pacientes e a duração do tratamento foi de três ciclos. Ao final, houve uma diferença significativa entre os valores da escala visual analógica para a solução e os comprimidos comparados com o Grupo Placebo, demonstrando eficácia no tratamento⁷ (A). Deve-se considerar que ambos os estudos incluíram pacientes com mastalgia por menos de sete dias e a duração do tratamento foi de três ciclos. Apesar disso, pode-se considerar uma opção terapêutica, levando em conta sua segurança e os poucos efeitos colaterais.

Bromocriptina

Bromocriptina é efetiva para mastalgia cíclica, apesar dos efeitos adversos⁸⁻¹² (A). Mansel, Preece e Hughes, em 1978, publicaram ensaio clínico controlado de bromocriptina *versus* placebo em pacientes com mastalgia cíclica e acíclica. A droga produziu melhora significativa nos sintomas e queda significativa nos níveis de prolactina no grupo com mastalgia cíclica, porém não teve qualquer efeito no grupo de mastalgia acíclica, sugerindo ser eficaz no tratamento do primeiro grupo⁸ (A). Em 1990, Mansel coordenou estudo multicêntrico controlado com placebo na Europa, em que foi utilizado bromocriptina 2,5 mg 2 vezes ao dia para mastalgia cíclica, pelo período de seis meses. Foram incluídas 272 pacientes, houve melhora significativa dos sintomas no grupo da bromocriptina, mantendo-se a resposta após seis meses do tratamento.

Apesar de melhora clínica significativa, 29% das pacientes abandonaram o tratamento devido a efeitos adversos, principalmente náuseas e tonturas⁹ (A). Outros dois ensaios clínicos randomizados demonstraram benefício do tratamento com bromocriptina para mastalgia cíclica. Os efeitos adversos foram bem tolerados^{10,11} (A). Recentemente, uma metanálise avaliou os principais medicamentos para mastalgia. Na avaliação da bromocriptina, foram considerados seis ensaios clínicos randomizados e ela mostrou um risco relativo para alívio da dor de 5,29 (IC95%=2,56-10,89)¹² (A).

Danazol

Danazol promove melhora significativa da dor mamária¹²⁻¹⁵ (A). Em 1982, Mansel avaliou seu uso nas doses 200 e 400 mg/dia no tratamento de mastalgia. A medicação se mostrou eficaz quando comparada ao placebo. A dose de 400 mg apresentou melhora mais rápida dos sintomas, porém os efeitos colaterais foram maiores neste grupo¹³ (A). Em 1997, Kontostolis *et al.*, em estudo controlado com placebo,

compararam danazol com tamoxifeno. Foi encontrado alívio da mastalgia com danazol e tamoxifeno; entretanto, o grupo que recebeu tamoxifeno apresentou melhor benefício na avaliação de 12 meses após o tratamento: 53% das mulheres que receberam tamoxifeno ainda estavam livres de sintomas, em comparação com 37% das tratadas com danazol e nenhuma das tratadas com placebo¹⁴ (A). O'Brien e Abukhalil avaliaram a eficácia e os efeitos do uso de danazol na fase lútea do ciclo menstrual (dias 14 a 28 do ciclo) na dose de 200 mg/dia para o tratamento da síndrome pré-menstrual e mastalgia cíclica. Observou-se melhora significativa dos sintomas de mastalgia, porém a medicação não foi eficaz para o tratamento da síndrome pré-menstrual¹⁵ (A). Deve-se ressaltar que este estudo não foi desenhado especificamente para avaliar mastalgia. Na metanálise, dos cinco trabalhos publicados com uso de danazol, quatro foram selecionados para análise. O medicamento foi considerado eficaz para a melhora da dor mamária¹² (A).

Tamoxifeno

Ensaio clínico randomizado demonstraram benefício do tamoxifeno para mastalgia cíclica e acíclica^{12, 16-19} (A). No primeiro estudo, 60 pacientes com mastalgia severa foram randomizadas para tratamento com tamoxifeno 20 mg/dia por três meses, controlado com placebo. O alívio da dor foi obtido em 71% das pacientes que receberam tamoxifeno e em 38% do Grupo Placebo. Os efeitos colaterais comuns foram fogachos (27% no braço tamoxifeno e 11% no braço placebo) e corrimento vaginal (17% tamoxifeno, 7% placebo). Concluiu-se que o tamoxifeno é eficaz para mastalgia cíclica e acíclica, com poucos efeitos colaterais¹⁷ (A).

O segundo estudo, realizado com 34 mulheres com mastalgia severa, avaliou tamoxifeno 10 mg/dia em estudo controlado com placebo. Ao final do tratamento, 89% das pacientes que receberam tamoxifeno ficaram assintomáticas e as demais referiram alívio parcial. Em contrapartida, 38% das pacientes tratadas com placebo apresentaram apenas remissão parcial. Após 12 meses do final do tratamento, 53% das mulheres que receberam tamoxifeno ainda permaneciam assintomáticas¹⁹ (A). Fentiman *et al.*, em estudo para avaliar a dose e o tempo de duração do tratamento, encontraram taxas de resposta similares a doses diferentes (86% para a dose de 20 mg/dia e 90% para a de 10 mg/dia). Os efeitos colaterais foram significativamente menores com a dose de 10 mg e as taxas de resposta, superiores no grupo com mastalgia cíclica (94%); enquanto no grupo de mastalgia acíclica foram de 56%. O alívio da dor pode ser alcançado, na maioria das

pacientes, com a dose de 10 mg/dia e duração de três meses¹⁶ (A). Na metanálise, foram avaliados três ensaios clínicos e concluiu-se que a medicação é eficaz¹² (A). Há um estudo de fase 2 que está avaliando o afimoxifeno. Trata-se de um novo antiestrógeno que utiliza um potente metabólico do tamoxifeno na formulação em gel. O estudo demonstrou boa eficácia e tolerabilidade desta formulação após quatro meses de tratamento. A melhora da mastalgia cíclica foi significativa quando comparada ao placebo¹⁸ (A).

Goserelina

Goserelina, um potente análogo do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH), é eficaz para mastalgia e deve ser utilizado em pacientes refratárias a outros medicamentos por apresentar efeitos colaterais importantes²⁰ (A). A medicação foi avaliada em estudo europeu, multicêntrico, randomizado, placebo-controlado, com 147 pacientes que receberam injeções mensais de goserelina por seis meses. A média de melhora da dor foi equivalente a 67% no Grupo Goserelina e 35% no Grupo Placebo. Os efeitos colaterais foram mais comuns no grupo com a medicação: ressecamento vaginal, fogachos, diminuição da libido, alteração da pele e diminuição no tamanho da mama²⁰ (A).

Ácido gamalinoleico (óleo de prímula)

Evidências atuais não demonstraram benefício do ácido gamalinoleico (AGL) para o tratamento da mastalgia^{12,21,22} (A). Em 2002, um ensaio clínico controlado com 120 pacientes avaliou o óleo de prímula (EPO) e o óleo de peixe. Em todos os grupos ocorreu diminuição da dor e não houve diferença significativa com o Grupo Controle²¹ (A). Em 2005, realizou-se um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo envolvendo 555 mulheres com mastalgia moderada a grave. Este tinha o objetivo de avaliar o AGL. O estudo foi dividido em quatro grupos (AGL + placebo, antioxidantes + placebo, AGL + antioxidantes, apenas placebo). Ocorreu redução da dor mamária em todos os grupos (taxa de resposta de 40%) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, mostrando que a eficácia do ácido linoléico não difere do placebo, independente da presença de vitaminas antioxidantes²² (A). Esta conclusão é corroborada pela metanálise em relação ao EPO, que foi considerado ineficaz em comparação ao placebo¹² (A). O AGL é considerado o ingrediente ativo do EPO.

Vitamina E

Atualmente, não se encontra suporte na literatura que comprove a eficácia da vitamina E no tratamento de dor mamá-

ria²³ (D). A vitamina E continua sendo uma medicação muito utilizada por profissionais, apesar das incertezas quanto ao seu benefício. Na presente busca, não foram encontrados ensaios clínicos controlados que avaliassem sua eficácia em mastalgia. Em recente documento de consenso sobre mastalgia, publicado no Canadá, os autores citam três artigos, todos mostrando que a vitamina E não é superior ao placebo em doenças benignas da mama²³ (D).

Anti-inflamatórios não esteroides

As evidências atuais apresentaram resultados controversos quanto ao benefício do uso de anti-inflamatórios em mastalgia²⁴⁻²⁶ (A). A tendência é utilizar anti-inflamatório não esteroide (AINE) tópico, o qual demonstrou boa eficácia e com mínimos efeitos colaterais²⁶ (A)³ (D). Um artigo publicado no Chile, em 2003, comparou nimesulide com placebo em pacientes com mastalgia moderada a severa pelo período de 30 dias. Os autores encontraram melhora significativa da dor mamária e concluíram ser uma medicação eficaz²⁴(A). Nesse mesmo ano, foi publicado um estudo que avaliou o uso de AINE tópico para o controle de mastalgia cíclica e acíclica. A dor diminuiu significativamente com o uso de diclofenaco gel três vezes ao dia durante seis meses. Não houve diferença em relação à mastalgia cíclica ou acíclica²⁶ (A). Em 2008, foi publicado outro estudo controlado com placebo, randomizado e duplo-cego, com 82 pacientes, de forma que fosse avaliado o uso do naproxeno em mastalgia acíclica. Observou-se alívio significativo da dor em ambos os grupos (Naproxeno e Placebo), porém não foi significativo na comparação entre os grupos ($p=0,64$). De acordo

com o resultado deste estudo, o naproxeno não é superior ao placebo para o controle da mastalgia acíclica²⁵ (A).

Conclusões

A principal preocupação das pacientes com mastalgia é o medo de câncer de mama. Raramente a neoplasia mamária se apresentará desta maneira. O risco de câncer subclínico após exame físico e radiológico completos não é maior do que nas pacientes assintomáticas. Boa avaliação deve ser realizada, e na presença de achados normais, tranquilizar as pacientes e orientar medidas gerais como meios de sustentação adequados, especialmente para pacientes com mamas volumosas e com ptose acentuada. Estas medidas melhoram aproximadamente 85% dos casos. Para os casos em que se torna necessário o uso de medicamentos, há a opção de iniciar com AINE tópico, tanto para mastalgia cíclica ou acíclica. Para a mastalgia cíclica, os estudos com o fitoterápico *Agnus castus* demonstraram boa eficácia e também podem ser uma medida inicial, principalmente considerando os poucos efeitos adversos.

As recomendações com o tamoxifeno recorrem à pacientes com mastalgia severa, que pode ser usado para mastalgia cíclica ou acíclica e ao danazol, este para mastalgia cíclica. Estas medicações possuem eficácia comprovada, porém devemos considerar a tolerabilidade e os efeitos colaterais. Para alguns casos especiais ainda podemos utilizar a bromocriptina e a goserelina. Concluindo, o manejo da dor mamária pode ser sintetizado em três itens: excluir câncer; orientar e tranquilizar o máximo e medicar o mínimo.

Leituras suplementares

- Ader DN, Browne MW. Prevalence and impact of cyclic mastalgia in a United States clinic-based sample. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(1):126-32.
- Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(3):353-72.
- Mansel R, Webster DJ, Sweetland H. *Benign Disorders and Diseases of the Breast.* 3rd ed. London: Saunders; 2009.
- Menke C, Biazús J, Xavier N, Cavalheiro J, Rabin E, Bittelbrunn A, et al. Alterações funcionais benignas da mama. In: Artmed, editor. *Rotinas em Mastologia.* Porto Alegre; 2007. p. 104-6.
- Duijm LE, Guit GL, Hendriks JH, Zaat JO, Mali WP. Value of breast imaging in women with painful breasts: observational follow up study. *BMJ.* 1998;317(7171):1492-5.
- Halaska M, Beles P, Gorkow C, Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus castus extract: results of a placebo-controlled double-blind study. *Breast.* 1999;8(4):175-81.
- Wuttke W, Splitt G, Gorkow C, Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia: Results of a randomised, placebo- controlled, double-blind study. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde.* 1997;57(10):569-74.
- Mansel RE, Preece PE, Hughes LE. A double blind trial of the prolactin inhibitor bromocriptine in painful benign breast disease. *Br J Surg.* 1978;65(10):724-7.
- Mansel RE, Dogliotti L. European multicentre trial of bromocriptine in cyclical mastalgia. *Lancet.* 1990;335(8683):190-3.
- Nazli K, Syed S, Mahmood MR, Ansari F. Controlled trial of the prolactin inhibitor bromocriptine (Parlodel) in the treatment of severe cyclical mastalgia. *Br J Clin Pract.* 1989;43(9):322-7.
- Blichert-Toft M, Anderson AN, Henriksen OB, Mygind T. Treatment of mastalgia with bromocriptine: a double-blind cross-over study. *Br Med J.* 1979;1(6158):237.
- Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, Prasad K, Dhar A, Chabra A. Evidence-based management of Mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. *Breast.* 2007;16(5):503-12.
- Mansel RE, Wisbey JR, Hughes LE. Controlled trial of the antgonadotropin danazol in painful nodular benign breast disease. *Lancet.* 1982;1(8278):928-30.
- Kontostolis E, Stefanidis K, Navrozoglou I, Lolis D. Comparison of tamoxifen with danazol for treatment of cyclical mastalgia. *Gynecol Endocrinol.* 1997;11(6):393-7.
- O'Brien PM, Abukhalil IE. Randomized controlled trial of the management of premenstrual syndrome and premenstrual mastalgia using luteal phase-only danazol. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(1 Pt 1):18-23.
- Fentiman IS, Caleffi M, Hamed H, Chaudary MA. Dosage and duration of tamoxifen treatment for mastalgia: a controlled trial. *Br J Surg.* 1988;75(9):845-6.
- Fentiman IS, Caleffi M, Brame K, Chaudary MA, Hayward JL. Double-blind controlled trial of tamoxifen therapy for mastalgia. *Lancet.* 1986;1(8476):287-8.

18. Mansel R, Goyal A, Nestour EL, Masini-Etévé V, O'Connell K; Afimoxifene (4-OHT) Breast Pain Research Group. A phase II trial of Afimoxifene (4-hydroxytamoxifen gel) for cyclical mastalgia in premenopausal women. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;106(3):389-97.
19. Messinis IE, Lolis D. Treatment of premenstrual mastalgia with tamoxifen. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1988;67(4):307-9.
20. Mansel RE, Goyal A, Preece P, Leinster S, Maddox PR, Gateley C, *et al.* European randomized, multicenter study of goserelin (Zoladex) in the management of mastalgia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(6):1942-9.
21. Blommers J, de Lange-De Klerk ES, Kuik DJ, Bezemer PD, Meijer S. Evening primrose oil and fish oil for severe chronic mastalgia: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(5):1389-94.
22. Goyal A, Mansel RE; Efamast Study Group. A randomized multicenter study of gamolenic acid (Efamast) with and without antioxidant vitamins and minerals in the management of mastalgia. *Breast J.* 2005;11(1):41-7.
23. Rosolowich V, Saettler E, Szuck B, Lea RH, Levesque P, Weisberg F, *et al.* Mastalgia. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006;28(1):49-71.
24. Piérart JP, Piérart C, Schalper K. Eficacia de la Nimesulida en el tratamiento de la mastalgia. *Rev Chil Cir.* 2003;55(4):326-34.
25. Kaviani A, Mehrdad N, Najafi M, Hashemi ES, Yunesian M, Ebrahimi M, *et al.* Comparison of naproxen with placebo for the management of noncyclical breast pain: a randomized, double-blind, controlled trial. *World J Surg.* 2008;32(11):2464-70.
26. Colak T, Ipek T, Kanik A, Ogetman Z, Aydin S. Efficacy of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in mastalgia treatment. *J Am Coll Surg.* 2003;196(4):525-30.