



**ISADORA DE ALMEIDA RUIZ  
LÍVIA MARIA CALORI  
THAIS CARDOSO ARAÚJO  
VITÓRIA CHOTT DE FREITAS**

**EFICÁCIA DO GAMALINE V NA REDUÇÃO DA INTENSIDADE DA MASTALGIA  
EM PACIENTES DO SEXO FEMININO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Presidente Prudente - SP  
2023

**ISADORA DE ALMEIDA RUIZ  
LÍVIA MARIA CALORI  
THAIS CARDOSO ARAÚJO  
VITÓRIA CHOTT DE FREITAS**

**EFICÁCIA DO GAMALINE V NA REDUÇÃO DA INTENSIDADE DA MASTALGIA  
EM PACIENTES DO SEXO FEMININO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Pré-Projeto apresentado à disciplina de  
Trabalho de Conclusão de Curso I como pré-  
requisito à sua nota.

Orientador: Prof. Dr. Rafael da Silva Sá.  
Co- Orientador: Suelen Umbelino da Silva

|          |                                  |           |
|----------|----------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO.....</b>           | <b>02</b> |
| <b>2</b> | <b>JUSTIFICATIVA .....</b>       | <b>04</b> |
| <b>3</b> | <b>OBJETIVO .....</b>            | <b>05</b> |
| <b>4</b> | <b>MATERIAIS E MÉTODOS .....</b> | <b>06</b> |
|          | <b>REFERÊNCIAS .....</b>         | <b>08</b> |
|          | <b>APÊNDICES .....</b>           |           |

## RESUMO

A mastalgia é caracterizada como uma patologia benigna da mama, de etiologia multifatorial relacionada a fatores endócrinos, psicológicos e dietéticos. A dor mamária pode ser classificada como cíclica quando associada ao período pré menstrual, acíclica quando não associada ao período menstrual e extramamária quando a dor tem origem externa à mama e possui intensidade variável de leve e autolimitada a intensa. O tratamento realizado nas portadoras dessa patologia engloba a utilização de anti inflamatórios não esteroidais e óleos ácidos graxos essenciais, como o Gamaline V, produto da degradação do ômega 6, cujos metabólitos são precursores de moléculas como as prostaglandinas (PGE1) e leucotrienos. A ação desse fármaco no quadro de mastalgia, consiste na elevação dos níveis de GLA, promovendo o bloqueio da ação periférica da prolactina sobre os receptores de membrana em consequência ao aumento de PGE1 resultando em redução da dor. O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia da Gamaline V comparada ao placebo para diminuir a mastalgia em mulheres. Trata-se de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, placebo-controlado no qual 80 mulheres (40 de cada grupo) receberão durante 30 dias 1 comprimido/dia de 900 mg de gamaline V versus placebo.

**PALAVRAS CHAVE:** dor mamária, ácido gamalinolênico, mastalgia, mastodínia, gamaline V, *Borago officinalis*.

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças benignas da mama constituem um grupo de diferentes lesões que representam uma diversidade de sinais e sintomas, acometendo diversas faixas etárias<sup>1</sup>. A incidência das lesões benignas mamárias aumentam durante a segunda década de vida, tendo seu ápice na quarta e quinta década. Distintivamente, as lesões malignas tendem a intensificar após a menopausa<sup>1</sup>. A Mastalgia, mastodínia ou também chamada dor mamária, pode ocorrer tanto em homens quanto em mulheres, sendo estas, as mais acometidas, com a intensidade da dor variando de leve e autolimitada a intensa<sup>2</sup>. Geralmente está relacionada a uma etiologia benigna e afeta até dois terços de todas as mulheres em idade reprodutiva, possui grande repercussão no cotidiano, gerando impactos emocionais, sociais e profissionais na vida da mulher<sup>1</sup>. Algumas causas comuns desse sintoma incluem distúrbios psicológicos, variações hormonais, como síndrome pré-menstrual ou câncer de mama<sup>2</sup>.

A mastalgia pode ser classificada como cíclica quando associada ao período pré menstrual, acíclica quando não associada ao período menstrual e extramamária quando a dor tem origem externa à mama. A dor cíclica é frequentemente localizada no quadrante superior lateral, aspecto bilateral, difuso, em pontada e evolução aguda em resposta a atividade hormonal cíclica do menacme. A acíclica é localizada, unilateral, de moderada a alta intensidade, com irradiação para axila, braço, ombro e mãos e está relacionada a afecções mamárias específicas como processos inflamatórios ou também decorrente de outras infecções e a extramamária pode ser causada por costochondrite, neuropatias, traumas, fraturas de costelas, entre outros<sup>4</sup>.

A fisiopatologia da mastalgia cíclica está associada a taxas anormais do hormônio estrógeno, no entanto, não há associação a elevados níveis e a sintomatologia clínica. Durante a fase luteínica, o estrógeno promove vasodilatação e a progesterona provoca aumento da permeabilidade vascular, ocorrendo a saída do líquido para o interstício, manifestando o aumento de volume mamário, associado ao desconforto e à sensação de peso nas mamas<sup>6</sup>. Ademais, o estresse contribui para exacerbação dos sintomas, a sobrecarga emocional resulta na estimulação de opióides do sistema nervoso central como a serotonina, reduzindo a liberação de dopamina, propiciando a elevação de picos de secreção noturno. O metabolismo dos ácidos graxos também possui importância significativa, pois altos níveis de ácidos graxos saturados em mulheres com mastalgia cíclica resultam em elevada afinidade aos receptores internos da membrana celular, desenvolvendo maior resposta do órgão aos hormônios circulantes em níveis fisiológicos<sup>6</sup>.

O diagnóstico da dor mamária é clínico, a anamnese detalhada e exame físico são ferramentas indispensáveis para um diagnóstico assertivo, manejo e tratamento. Durante a anamnese deve ser questionado a paciente sobre a caracterização dos sintomas como: início, duração, intensidade, localização, fatores atenuantes e agravantes, associação com o período menstrual. Ademais, deve ser realizada uma avaliação psicológica, destacando estado de humor, estresse, sintomas psicossomáticos, ingestão de fármacos e substâncias estimulantes<sup>1</sup>. Ao exame físico, avaliar a presença de sinais flogísticos de inflamação na pele, presença de nódulos, retração dos mamilos, dor localizada, espessamento e presença de linfonodomegalia para exclusão de neoplasias mamárias. Os exames de imagem não possuem

significância diagnóstica, exceto em casos de lesões focais e rastreamento para exclusão do câncer de mama<sup>1</sup>.

Alguns tratamentos podem ser instituídos para a melhora da dor mamária. A orientação verbal adequada indicando que a condição da mastalgia é benigna permite pelo menos que 85% das pacientes aceitem e tolerem sua dor mamária sem medicação. O tratamento medicamentoso pode ser feito com anti inflamatórios não esteroidais e óleos ácidos graxos essenciais, entre eles, o ácido gamalinolênico (GLA), produto da degradação do ômega 6, cujos metabólitos são precursores de moléculas como as prostaglandinas (PGE1) e leucotrienos<sup>5</sup>.

A redução dos níveis de GLA e seus metabólitos promovem também uma queda nos níveis de PGE1 tendo como consequência uma resposta exacerbada do tecido mamário à prolactina, resultando em mastalgia intensa. Diante do aumento da PGE1, a partir da elevação dos níveis de GLA, haverá o bloqueio da ação periférica da prolactina sobre os receptores de membrana, com consequente redução da dor <sup>5</sup>. Assim sendo, o GLA tem sido usado como droga de primeira escolha no tratamento de mastalgia em doses de 1.000mg diários com efeitos colaterais raros que podem se manifestar como quadros diarreicos, indisposição gástrica que melhoram após a retirada da medicação<sup>5</sup>. As cápsulas de óleo de borragem (*Borago officinalis*) também conhecida como flor estrela, são outros exemplos de ácidos graxos da família ômega 6, sendo, portanto uma fonte rica de ácido gamalinolênico, e utilizada na medicina domiciliar atuando como coadjuvante no tratamento da mastalgia em mulheres<sup>5</sup>.

Estudos anteriores avaliaram o uso de *Borago officinalis* na forma de cápsulas de óleo de borragem (900 mg) no tratamento de pacientes com mastalgia cíclica. Os resultados deste estudo indicaram uma melhora significativa na mastalgia das pacientes tratados juntamente com uma melhora nos parâmetros de qualidade de vida. Em termos de segurança, a tolerabilidade do tratamento foi boa com o uso do extrato de *Borago officinalis*, nenhum efeito colateral grave foi relatado e os eventos que ocorreram foram transitórios<sup>8</sup>.

## **2 JUSTIFICATIVA**

A partir da frequente queixa de dor mamária, que acomete cerca de 60 a 70% das mulheres em idade reprodutiva, das repercussões emocionais, sociais e profissionais causadas por ela e juntamente com a escassez de pesquisas acerca do tema discorrido, faz-se necessária a realização de estudos para a descoberta de tratamentos mais eficazes e seguros para a redução da mastalgia com consequente melhora na qualidade de vida das pacientes acometidas<sup>1</sup>.

### **3 OBJETIVO**

O objetivo da presente pesquisa é identificar mulheres com queixas de mastalgia em pacientes não oncológicas, através da elaboração de um questionário a fim de analisar a frequência e intensidade da dor na primeira consulta e novamente em 30 dias após administrar o placebo e o Gamaline V na forma de um ensaio duplo cego e randomizado e por fim interpretar os resultados e concluir se a droga é eficiente para reduzir a mastalgia.



## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### DESENHO DE ESTUDO

O estudo em questão se trata de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, com acompanhamento de 30 dias, realizado na cidade de Presidente Prudente (SP), Brasil, no Ambulatório de Mastologia do Hospital Regional de Presidente Prudente (HRPP).

### POPULAÇÃO

A população do estudo será composta por mulheres portadoras de mastalgia em uso de Gamaline V as quais iniciarão o tratamento na instituição supracitada. A amostra será composta por pacientes elegíveis durante o ano de 2024, os medicamentos serão entregues no ato da consulta médica e os dados serão coletados em 30 dias (após o uso da medicação), via ligação telefônica.

Os critérios de inclusão para este estudo serão: pacientes do sexo feminino portadoras de mastalgia, que vão preencher e concordar com o termo de consentimento livre e esclarecido padronizado. Os critérios de exclusão das pacientes serão: pacientes portadoras de câncer de mama. A coleta de dados será realizada em diversos encontros que acontecerão. Na avaliação inicial serão coletados dados referentes às características de cada paciente, tais como: idade, raça, estado civil, índice de massa corpórea (IMC), escolaridade, número de filhos, prática de atividade física, horas de sono, tabagismo, alcoolismo, tipo de anticoncepção se menacme, presença de nódulos palpáveis, presença de alteração em exames de imagem ou cirurgia mamária prévia. Será aplicado também o *QUESTIONÁRIO DE PESQUISA PARA PACIENTES COM MASTALGIA EM USO DE GAMALINE V versus PLACEBO* composto por 3 itens que avaliam: intensidade da mastalgia em escala de 0 a 100% comparando pré e pós uso das medicações, possíveis efeitos colaterais percebidos pela paciente ou alergia e adesão ao uso das medicações por 30 dias. Esses dados serão reavaliados após 30 dias através de ligações telefônicas e para cada paciente as pesquisadoras esclarecerão sobre possíveis intercorrências e melhora do sintoma.

Para determinar o tamanho amostral, foi considerada uma diferença de melhora dos sintomas da mastalgia entre os grupos de 15%, partindo de um “efeito placebo” de 10%, considerando nível de significância  $\alpha = 5\%$ , e poder de teste igual a 80%, bem como população estimada de 100 mulheres que devem se enquadrar nos critérios de inclusão dentro do período de coleta dos dados. Dessa forma, foi calculada uma amostra de 40 indivíduos para cada grupo<sup>7</sup>.

O medicamento Gamaline V será doado pela empresa Herbarium e o placebo será disponibilizado pela farmácia de manipulação Botica Nativa. As pacientes serão designadas aleatoriamente para receber 900 mg/dia em uma formulação oral de Gamaline V versus placebo, sendo administrado 1 comprimido ao dia, resultando em uma dose 1:1 de chance para receber gamaline V. Será utilizado o método de amostragem aleatória simples para a alocação das mulheres nos grupos.

A designação dos grupos dos medicamentos Gamaline V (enumerado de 1 à 40) e placebo (enumerado de 41 à 80) será feita de modo secreto pela farmácia de manipulação Botica Nativa. Será realizada a alocação randomizada de maneira aleatória, sem conhecimento do nome das pacientes e da divisão dos grupos Gamaline V versus placebo. Por fim, será realizada a entrega dos medicamentos respectivos às pacientes de acordo com a alocação feita anteriormente, sem interferência.

Os dados serão analisados de maneira descritiva, por meio de tabelas de frequências e porcentagens. Os grupos serão comparados por meio dos testes Qui-Quadrado, teste exato de Fisher, T-Student e modelo de regressão logística ordinal. O Microsoft Excel será utilizado para a tabulação dos dados e o RStudio para a realização dos testes. O nível de significância adotado em todos os testes será de  $\alpha = 5\%$ .

## REFERÊNCIAS

1. Milten EC, Novita G, Pimentel F, Torres DP. Tratado de Ginecologia Febrasgo. 1º edição. Fernandes CE, Sá MFS, organizadores. Rio de Janeiro: Elsevier; 2019. 900-903 p.
2. Grullon S, Bechmann S. Mastodynia. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 24 de agosto de 2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559249/>
3. Tahir MT, Shamsudeen S. Mastalgia. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 24 de agosto de 2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562195/>
4. Nazário ACP, Rego MF, Oliveira VM de. Nódulos benignos da mama: uma revisão dos diagnósticos diferenciais e conduta. Rev Bras Ginecol Obstet. abril de 2007;29:211-9.
5. Nunes AR, Conde DM, Sousa JA de. Mastalgia cíclica: abordagem clínica. Revista Brasileira de Mastologia. 20 de julho de 2011;21(3):135-9.
6. Elias S, Facina G, Neto JTDA. Mastologia: Condutas Atuais. Barueri: Editora Manole; 2016.
7. MIOT, Hélio Amante. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 10, p. 275-278, 2011.
8. Barboza Gama CR, Lasmar R, Gama GF, et al. Clinical assessment of treatment outcomes following Borago officinalis extract therapy in patients presenting with cyclical mastalgia. **Int J Clin Med**. 2015;6(6):363-371. doi:10.4236/ijcm.2015.66047