

Evening Primrose Oil in the treatment of Mastodynia – evidence or myth?

Óleo de Onagra no tratamento da Mastodinia – evidência ou mito?

Joana Oliveira¹, Ana Vieira², Ana Sara Silva³, José António Moreira³, Maria João Botelho⁴
USF Manuel Rocha Peixoto

Abstract

Mastalgia is frequent in women of childbearing age. It may be cyclical (mastodynia) which is premenstrual, diffuse and bilateral; or non-cyclical, unilateral, localized and more frequent in perimenopause. Evening Primrose Oil has been used to treat mastalgia. Therefore we conducted an evidence-based review to assess the effectiveness of Evening Primrose Oil in improving mastodynia in adult women. It included 4 articles and allowed to conclude there seems to be no evidence of a statistically significant efficacy of Evening Primrose Oil compared to placebo in the treatment of cyclic mastodynia (Strength of Recommendation B).

Keywords: Mastalgia; Mastodynia; *Oenothera biennis*; Onagraceae; Evening Primrose Oil.

INTRODUÇÃO

A dor mamária é um sintoma frequente, presente em 69% das mulheres em idade fértil, sendo moderada-severa em 11%¹, podendo este valor estar subestimado².

No que concerne à sua classificação, podem distinguir-se dois tipos: a mastalgia cíclica (ou mastodínia), pré-menstrual, tipicamente difusa e bilateral com possível irradiação axilar e para os membros superiores, que alivia com a menstruação, mais frequente na faixa etária entre os 30 e os 40 anos; a mastalgia não cíclica, unilateral, frequentemente localizada a um quadrante mamário, mais frequente em mulheres na perimenopausa. A mastalgia cíclica parece decorrer da estimulação hormonal do parênquima mamário, particularmente no final da fase lútea do ciclo menstrual. Tendo em conta a teoria hormonal, a mastalgia cíclica pode ter origem no aumento da secreção de estrogénios pelos ovários, na produção deficiente de progesterona e na hiperprolactinemia. Não existe ainda consenso quanto

às duas primeiras, sendo a hiperprolactinemia aquela que é mais consensual. Inúmeras etiologias poderão estar subjacentes à mastalgia não cíclica, nomeadamente, patologia nodular, mastite periductal, estiramento do ligamento de Cooper, necrose traumática de adipócitos, mastopatia diabética ou neoplasia. A dor mamária requer, por isso, uma avaliação completa para a exclusão de patologia orgânica, particularmente na presença de alterações estruturais, exigindo uma abordagem clínica, imagiológica e histológica³.

Sabe-se ainda, que o medo de doença oncológica e o impacto na qualidade de vida são os principais motivos que levam as mulheres a procurar cuidados médicos. Em relação ao primeiro, a exclusão dessa hipótese e a tranquilização das utentes poderá ser suficiente para resolver 86% das dores mamárias ligeiras e 52% das dores severas⁴. Relativamente ao segundo, sabe-se que a dor mamária pode interferir com a atividade sexual (48%), atividade física (37%), atividades sociais (12%) e atividades escolares (8%)^{5,6} e que após avaliação clínica, cerca de 15% das utentes beneficiam com tratamento médico⁷.

A *Oenothera biennis* é uma planta selvagem, nativa da América (mas agora difundida pela Europa e Ásia), com flores de cor amarela que se abrem à noite, extraindo-se das suas sementes o óleo de Onagra que é

1. Interna de Formação Específica de Medicina Geral e Familiar, USF Manuel Rocha Peixoto, ACeS Cávado I – Braga

2. Médica de Família, USF Farol Esposende, ACeS Cávado III

3. Interno de Formação Específica de Medicina Geral e Familiar, USF Manuel Rocha Peixoto, ACeS Cávado I – Braga

4. Médica de Família, USF Manuel Rocha Peixoto, ACeS Cávado I – Braga

usado para fins medicinais, no apoio terapêutico de doenças inflamatórias, nomeadamente eczema, asma, artrite reumatóide, síndrome pré-menstrual, sintomas de menopausa e dor mamária⁸.

FARMACOLOGIA

O óleo de Onagra é rico em ácidos gordos essenciais ómega-6, incluindo ácido linoleico e ácido gamalinoleico. O seu efeito terapêutico parece estar relacionado diretamente com a ação dos ácidos gordos essenciais nas células do sistema imune⁹, e de forma indireta através da síntese de eicosanóides (prostaglandinas, citocinas e seus mediadores)¹⁰. Os ácidos gordos ómega-3 e ómega-6 reduzem os efeitos nefastos (inflamatórios e imunológicos) associados aos ácidos gordos insaturados e eicosanóides¹¹.

O óleo de Onagra é geralmente bem tolerado, sendo os efeitos laterais mais frequentes os gastrointestinais e as cefaleias¹²⁻¹⁴. Pode apresentar interações com vários fármacos, tais como, inibidores da monoamina oxidase, anticonvulsivantes, antipsicóticos, analgésicos¹⁵. Porém, não tem efeito inibitório sobre a CYP3A4 (citocromo p450)¹⁶.

A suplementação durante a gravidez e lactação não é recomendada. A toma oral de óleo de Onagra durante a gravidez pode estar associada a equimoses e petéquias extensas e transitórias no recém-nascido¹⁷, a trabalhos de parto mais prolongados, a aumento do risco de rutura prematura de membranas, a trabalhos de parto estacionários, à necessidade de administração de oxitocina e de parto distócico com necessidade de ventosa¹⁸.

FORMAS DE APRESENTAÇÃO

O óleo de Onagra está disponível em cápsulas ou formas líquidas. De forma padronizada, uma cápsula de uma formulação comum de 1g, contém 0,62g de ácido linoleico, 0,08g de ácido gamalinoleico, 0,062g de ácido oleico¹⁹. Estes produtos devem ser armazenados fora do alcance da luz solar, em recipientes resistentes à luz, dentro de um frigorífico²⁰.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em abril de

2020, utilizando os termos MeSH (mammalgia OR mastalgia OR mastodynia OR "breast pain") AND ("Oenothera biennis" OR "evening primrose oil" OR onagraceae). Pesquisaram-se meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC) e normas de orientação clínica (NOC) nas principais bases de dados da PubMed, Cochrane Library, National Guideline Clearinghouse, DARE, TRIP Database, Bandolier, Canadian Guidelines, Index Revistas Médicas Portuguesas, publicadas entre janeiro de 2010 e março de 2020, em inglês e português. Foi utilizada a *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Family Physician*, para atribuição dos níveis de evidência (NE) e forças de recomendação (FR).

A questão da revisão teve como base a estrutura PICO. A população em estudo foram as mulheres adultas (≥ 18 anos) com mastodínia cíclica. A intervenção avaliada consistiu na terapêutica com óleo de onagra, comparando com toma de placebo ou ausência de intervenção. Como resultado definiu-se a melhoria da mastodínia. Foram excluídas as mulheres com outras patologias mamárias que não mastodínia, mulheres com mastodínia secundária a cirurgia ou neoplasia da mama, usuárias regulares de AINE (Anti-inflamatório não esteróide), danazol, bromocriptina ou tamoxifeno recente (<3 meses), grávidas e lactantes.

RESULTADOS

Da pesquisa bibliográfica realizada, resultaram 11 artigos. Excluíram-se 2 artigos por se encontrarem duplicados, 4 pela leitura do *abstract* e 1 após a sua leitura integral, tendo sido incluídos 4 artigos na revisão (Figura 1). Os artigos incluídos são revisões sistemáticas e artigos originais, encontrando-se resumidos na Tabela I.

A revisão sistemática de Goyal *et al* (2010)²¹ visava encontrar, na evidência clínica disponível à data, a resposta à questão "Quais os efeitos dos tratamentos para a dor mamária?". Foram encontrados 24 artigos, entre revisões sistemáticas, ensaios clínicos aleatorizados e artigos originais que cumpriam os critérios de inclusão definidos, dos quais 3 ensaios compararam a eficácia do Óleo de Onagra face ao placebo. Das conclusões obtidas, objetivou-se que dor mamária cíclica (mastodínia) poderá resolver espontaneamente em 20-30% das mulheres, mas tende a recorrer em 60%. A aplicação tópica de anti-inflamatórios não esteroides (AINE)

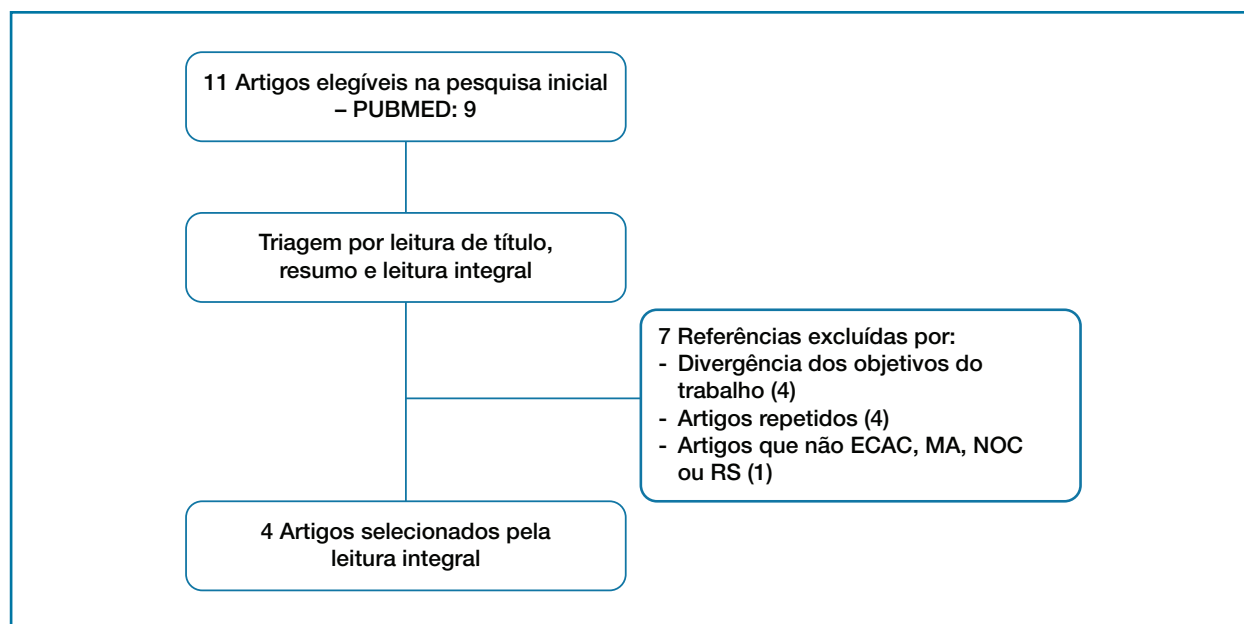


FIGURA 1. Fluxograma de seleção dos artigos

Legenda: ECAC: ensaios clínicos aleatorizados e controlados; MA: meta-análises; NOC: normas de orientação clínica; RS: revisões sistemáticas.

é efetiva no alívio da dor mamária, devendo ser considerada primeira linha, uma vez que os seus benefícios superam os riscos. Contudo, foi possível concluir que o Óleo de Onagra não demonstra eficácia na melhoria da mastodínia, referindo-se mesmo que a licença para a sua utilização com esta finalidade, no Reino Unido, havia sido retirada por ausência de eficácia (Nível de evidência (NE) 2).

A revisão sistemática de Kataria *et al* (2013)³ tinha como objetivo a revisão da evidência, à data da sua publicação, sobre o conhecimento e abordagem da mastalgia. Concluiu-se que a dor mamária requer uma abordagem extensa, para a exclusão de uma causa orgânica subjacente, nomeadamente de etiologia neoplásica. Uma vez excluída causa orgânica, a abordagem centra-se numa tranquilização segura da paciente, aliada a um seguimento regular. Defendem que um adequado suporte mamário é fundamental, e que a aplicação tópica de AINEs como Diclofenac gel poderá ser eficaz. Contudo, assumem que, embora o Óleo de Onagra possa ter sido usado em ensaios com algum sucesso, uma meta-análise²² concluiu que o seu benefício na redução da dor é semelhante ao do placebo, o mesmo é assumido para o uso do ácido gama linoleico (um ácido gordo polinsaturado presente em elevada concentração no óleo de Onagra) isolado, concluindo-se globalmente que o seu uso é obsoleto e não eficaz (NE 2).

No artigo original de Jaarfarnjad *et al* (2017)²³, foi desenvolvido um ensaio clínico quase-aleatorizado, que procurava abordar o efeito de diferentes terapêuticas no tratamento da mastodínia cíclica, tendo o Óleo de Onagra sido considerado num dos grupos deste estudo. Foi selecionada uma amostra de 90 mulheres com queixas de mastodínia cíclica, por pelo menos 5 dias consecutivos, em dois ciclos menstruais prévios, tendo sido excluída patologia orgânica subjacente. Esta amostra foi dividida em 3 grupos semelhantes, para avaliar o efeito de diferentes intervenções face à ausência de intervenção. A intervenção iniciava-se no início de um ciclo menstrual, o grupo do óleo de onagra consumia 2 cápsulas de 1000 mg deste composto, diariamente, tendo a intervenção decorrido durante dois ciclos menstruais consecutivos. A mastodínia era avaliada no início e fim de cada intervenção pelo preenchimento diário de um questionário sobre a dor e sua duração. No que concerne aos resultados obtidos, no grupo do óleo de onagra, embora a duração da mastodínia tenha diminuído, estes resultados não foram significativos. Pelo que se concluiu que o uso de óleo de onagra, pode reduzir a mastodínia cíclica, mas não existe evidência de uma redução significativa (NE 2).

O artigo original de Pruthi *et al* (2010)²⁴ avaliou, também, o efeito do Óleo de Onagra no tratamento da mastodínia cíclica. Para esse efeito, desenvolveu-se um

QUADRO I. CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ARTIGOS AVALIADOS

Referência	Metodologia	Intervenção	Resultados	NE
Goyal <i>et al</i> (2010)	Tipo de estudo: Revisão sistemática de 3 ensaios clínicos aleatorizados População: n=318 Duração do estudo: 4 ciclos menstruais ou 6 meses Outcomes avaliados: <i>Report</i> diário de dor	Administração de óleo de Onagra vs Placebo	Sem diferença significativa no <i>score</i> de dor mamária média (p=.3); Sem diferença na % de dias com dor aos 6 meses (p=.73); Sem diferença significativa na redução dos índices de dor reportados aos 6 meses (p=.83); Sem diferença no <i>report</i> de dor, sensibilidade e tumefação % de dias com dor aos 6 meses (p > .05); Conclusão: O óleo de onagra parece não ser mais eficaz que o placebo na redução da frequência e intensidade da dor aos 6 meses.	2
Kataria <i>et al</i> (2013)	Tipo de estudo: Revisão sistemática que inclui MA envolvendo 4 ensaios clínicos aleatorizados População: n=442 Duração do estudo: entre 3 - 6 meses; Outcomes avaliados: Diferença no <i>score</i> médio de dor antes e após o tratamento	Administração de óleo de Onagra vs Placebo	A diferença média de 2.78 no <i>score</i> não atingiu significância estatística (Z=1.05; p=.29) o que indica a ineficácia do óleo de Onagra vs. placebo.	2
Jaarfarmejad <i>et al</i> (2017)	Tipo de estudo: Ensaio clínico quasi-aleatorizado População: n=90 mulheres com mastalgia cíclica, duração > 5 dias, durante ≥ 2 ciclos menstruais Duração do estudo: 2 meses Outcomes avaliados: <i>Report</i> diário de dor	Administração de óleo de Onagra (2 cápsulas 1000mg/dia)	Verificou-se uma redução não significativa da duração da dor no grupo do Óleo de Onagra (p=.58). A duração média da dor mamária não variou significativamente antes da intervenção (p=.286), 1 mês após a intervenção (p=.195) e 2 meses após a intervenção (p=.667). Conclusão: A toma diária de EPO, durante 6 meses, pode diminuir a severidade da mastalgia cíclica.	2
Pruthi <i>et al</i> (2010)	Tipo de estudo: ECA População: n=22 mulheres com mastalgia cíclica, duração > 7 dias, durante ≥ 2 ciclos menstruais Duração do estudo: 6 meses Outcomes avaliados: <i>Score</i> do questionário de dor de McGill modificado	Administração de EPO (1000mg/dia) + Placebo vs. Administração de placebo	Evidenciou-se uma melhoria significativa no <i>score</i> de “worst-pain” com EPO (p=.005), mas não com placebo (p=.93). O t-test two-sample mostrou uma diminuição não significativa da mastalgia cíclica para o grupo de tratamento com EPO versus placebo (EPO, p=.18). Conclusão: A toma diária de EPO pode diminuir a dor mamária.	2

ensaio clínico randomizado, na qual uma amostra de 22 mulheres com mastodínia cíclica foi distribuída, durante 6 meses, por diferentes grupos, tendo-se comparado a intervenção com EPO (cápsula 1000mg de Óleo de Onagra e cápsula de placebo *tid*) versus Placebo (duas cápsulas de placebo *tid*). A avaliação da mastodínia foi feita no início e final da intervenção recorrendo-se ao questionário de dor modificado de McGill. No que diz respeito aos resultados, estes evidenciaram uma diminuição significativa das queixas algicas com o tratamento EPO, contudo, não se verificou significância estatística na diminuição da mastalgia cíclica nesta comparação versus placebo (NE 2).

DISCUSSÃO

Os estudos incluídos nesta revisão não demonstram uma eficácia significativa do Óleo de Onagra sobre o placebo, no tratamento da mastodínia cíclica, nas mulheres adultas sem patologia mamária subjacente.

Contudo, esta conclusão deve ser considerada com parcimónia, considerando as limitações desta revisão, destacando-se o número reduzido de estudos encontrados sobre o tema e a variabilidade na avaliação dos *outcomes*, uma vez que cada artigo inclui diferentes questionários e diferentes *scores* de avaliação de dor. Por outro lado, existem algumas limitações metodológicas nos estudos encontrados, nomeadamente heterogeneidade na dose de Óleo de Onagra usada, bem como no tempo de intervenção e o número reduzido de indivíduos incluídos nos grupos de comparação do Óleo de Onagra com o placebo. Além disso, destaca-se o facto do processo de seleção dos participantes ter sido quase-aleatório num dos estudos encontrados, no qual estava prevista a autoadministração da intervenção (placebo ou óleo de Onagra), o que pode ter constituído um fator de confundimento. Adicionalmente, nos estudos incluídos não foi objetivado o potencial de confundimento causado por outras variáveis como antecedentes pessoais e a terapêutica farmacológica em curso no período de intervenção. A tipologia dos artigos selecionados é ampla, o que torna difícil a extrapolação de conclusões que permitam definir níveis de evidência e de recomendação.

Como pontos fortes desta revisão aponta-se a atualidade e pertinência do tema, tendo em conta o potencial terapêutico que esta intervenção poderia ter, bem como a escassez de revisões deste tema na literatura. Apesar de não se ter verificado uma significância estatística des-

ta terapêutica na melhoria da mastodínia cíclica, o seu benefício foi objetivado em alguns estudos.

Concluindo, não parece existir evidência sobre uma eficácia estatisticamente significativa do Óleo de Onagra em relação ao placebo no tratamento da mastodínia cíclica, com uma FR B. Não obstante, esta revisão evidencia a necessidade de se realizarem mais estudos nesta área, metodologicamente bem desenhados, de maiores dimensões e duração, com elevada qualidade.

REFERÊNCIAS

1. Santen RJ, Mansel R (2005). Benign breast disorders. *New Engl J Med* 353(3):275-288.
2. Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA (2004). Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin Proc.* 79(3):353-372.
3. Kataria K, Dhar A, Srivastava A, Kumar S, Goyal A. A systematic review of current understanding and management of mastalgia. *Indian Journal of Surgery.* 2014 Jun 1;76(3):217-222.
4. Barros AC, Mottola J, Ruiz CA, et al. (1999). Reassurance in the treatment of mastalgia. *Breast J* 5(3):62-65.
5. Ader DN, South-Paul J, Adera T, Deuster PA. Cyclical mastalgia: prevalence and associated health and behavioral factors. *J Psychosom Obstet Gynecol* 2001;22:71-76.
6. Ader DN, Browne MW. Prevalence and impact of cyclic mastalgia in a United States clinic-based sample. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:126-132.
7. 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.
8. Mehmood Z, Khan MS, Qais FA, Ahmad I. Herb and modern drug interactions: Efficacy, quality, and safety aspects. In: *New look to phytomedicine* 2019 Jan 1 (pp. 503-520). Academic Press.
9. Vassilopoulos D, Zurier RB, Rossetti RG, Tsokos GC. Gamma-linolenic acid and dihomogammalinolenic acid suppress the CD3-mediated signal transduction pathway in human T cells. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;83(3):237-244.
10. Fan YY, Chapkin RS. Importance of dietary gamma-linolenic acid in human health and nutrition. *J Nutr.* 1998;128(9):1411-1414
11. Fan YY, Chapkin RS. Importance of dietary gamma-linolenic acid in human health and nutrition. *J Nutr.* 1998;128(9):1411-1414.
12. Libster M. *Delmar's Integrative Herb Guide for Nurses.* Albany, NY: Delmar/Thomson Learning; 2002:156-166
13. Bamford JT, Gibson RW, Renier CM. Atopic eczema unresponsive to evening primrose oil (linoleic and gamma-linolenic acids). *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(6):959-965.
14. Barber A. Evening primrose oil: a panacea? *Pharm J.* 1988; 240:723-725.
15. Rouhi-Boroujeni, H., Rouhi-Boroujeni, H., Gharipour, M., Mohammadzadeh, F., Ahmadi, S., Rafieian-kopaei, M., 2015. Systematic review on safety and drug interaction of herbal therapy in hyperlipidemia: a guide for internist. *Acta Biomed.* Atenei Parmensis 86 (2), 130136.
16. Loretz, C., Li, A.P., 2018. Evaluation of herbdrug interactions with metmaxt pooled donor human enterocytes: results with

twenty eight commonly used herbal supplements. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 33 (1), S62.

17. Wedig KE, Whitsett JA. Down the primrose path: petechiae in a neonate exposed to herbal remedy for parturition. *J Pediatr.* 2008;152(1):140.

18. Dove D, Johnson P. Oral evening primrose oil: its effect on length of pregnancy and selected intrapartum outcomes in low-risk nulliparous women. *J Nurse Midwifery.* 1999;44(3):320-324.

19. Kleijnen J. Evening primrose oil. *BMJ.* 1994;309(6958):824-825.

20. Bayles B, Usatine R. Evening primrose oil. *American family physician.* 2009 Dec;80(12):1405-140

8.

21. Goyal A. Breast pain. *BMJ clinical evidence.* 2011;2011.

22. Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, Prasad K, Dhar A, Chabra A. Evidence-based management of Mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. *The Breast.* 16(5), 503-512. 2007

23. Jaafarnejad F, Adibmoghaddam E, Emami SA, Saki A. Compare the effect of flaxseed, evening primrose oil and Vitamin E on duration of periodic breast pain. *Journal of education and health promotion.* 2017;6.

24. Pruthi S, Wahner-Roedler DL, Torkelson CJ, Cha SS, Thicke LS, Hazelton JH, Bauer BA. Vitamin E and evening primrose oil for management of cyclical mastalgia: a randomized pilot study. *Alternative Medicine Review.* 2010 Apr 1;15(1):59.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Joana Oliveira

E-mail: joanaferreiraoliveira91@gmail.com

RECEBIDO EM: 13/05/2020

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 08/09/2020