



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Elena da Cunha Lima Meireles
Abordagem Terapêutica da Síndrome Pré-menstrual

Abril, 2010

FMUP

Elena da Cunha Lima Meireles
Abordagem Terapêutica da Síndrome Pré-menstrual

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Ginecologia e Obstetrícia

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Dr.^a Florbela Gomes

**Trabalho elaborado de acordo com as normas de publicação da
Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa**

Abril, 2010

FMUP

Nome: Elena da Cunha Lima Meireles

Endereço electrónico: m04105@med.up.pt

Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio:

Abordagem Terapêutica da Síndrome Pré-menstrual

Nome completo do Orientador:

Dr.^a Florbela Teixeira Gomes

Nome completo do Co-Orientador:

Ano de conclusão: 2010

Designação da área do projecto de opção:

Ginecologia e Obstetrícia

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio~~ (*cortar o que não interessar*) apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 12/04/2010

Assinatura: Elena Meireles

Eu, Elena da Cunha Lima Meireles, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801105, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 12/04/2010

Assinatura: Elena Meireles

Abordagem Terapêutica da Síndrome Pré-menstrual

Resumo

Actualmente, a síndrome pré-menstrual representa a sintomatologia funcional mais frequente em mulheres em idade reprodutiva, suscitando um interesse crescente pelo seu forte impacto na qualidade de vida, com implicações no desempenho profissional e social. Estima-se que aproximadamente 20% da população feminina necessite de tratamento e que cerca de 3 a 8% apresente uma forma grave de síndrome pré-menstrual denominada de perturbação disfórica pré-menstrual.

A presente monografia tem como finalidade rever a literatura recentemente publicada sobre a síndrome pré-menstrual, com particular ênfase para as opções terapêuticas utilizadas nesta patologia.

No tocante à terapêutica não farmacológica, numa primeira abordagem, as alterações dietéticas e a prática de exercício físico podem ser recomendadas a todas as mulheres com síndrome pré-menstrual ou perturbação disfórica pré-menstrual. Caso a terapêutica não farmacológica se demonstre ineficaz, a opção a adoptar é a farmacoterapia, com particular destaque para os antidepressores inibidores selectivos da recaptção da serotonina e para a supressão da ovulação com terapias hormonais.

Dada a ampla variedade de manifestações clínicas e o desconhecimento da sua etiologia exacta, recomenda-se uma abordagem terapêutica individualizada e adaptada à sintomatologia específica de cada doente.

Palavras-chave: Síndrome pré-menstrual; Perturbação disfórica pré-menstrual; Tratamento; Terapêutica.

Therapeutic Approach of Premenstrual Syndrome

Abstract

Currently, premenstrual syndrome represents the functional symptomatology more frequent in women of reproductive age, leading to an increasing interest over its impact on quality of life and professional and social impairment. It is estimated that approximately 20% of feminine population requires treatment and that about 3 to 8% presents a severe form of premenstrual syndrome denominated premenstrual dysphoric disorder.

The purpose of this monograph is to review the recently published literature regarding premenstrual syndrome, with particular focus on the therapeutic methods used for this pathology.

Regarding nonpharmacologic treatment, in a first approach, dietetic modifications and exercise can be recommended for all women with premenstrual syndrome or premenstrual dysphoric disorder. In case of nonpharmacologic treatment failure, the option to adopt is pharmacotherapy, with particular evidence for selective serotonin-reuptake inhibitors and suppression of ovulation using hormonal therapies.

Considering the wide variety of clinical manifestations and the unknown exact etiology, an individualized therapeutic approach is recommended, adapted to the specific symptomatology of each patient.

Key Words: Premenstrual syndrome; Premenstrual dysphoric disorder; Treatment; Therapeutics.

Índice

Lista de abreviaturas	4
Introdução	5
Material e Métodos	6
Manifestações clínicas	7
Diagnóstico	8
Etiopatogenia	10
Abordagem terapêutica	12
Terapêutica não farmacológica	12
Terapêutica farmacológica	15
Conclusão	22
Agradecimentos	23
Bibliografia	24
Apêndices	28
Quadro I	28
Quadro II	29
Quadro III	33

Lista de abreviaturas

ACOG – Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas

APA – Associação Americana de Psiquiatria

DSM-IV-TR – Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais, 4ª Edição, Texto revisto

ESR1 – Receptor Alfa de Estrogénio

FSH – Hormona Folículo-estimulante

GABA – Ácido Gama-aminobutírico

GnRH – Hormona Libertadora de Gonadotrofinas

ICD-10 – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas de Saúde

Relacionados, 10ª revisão

LH – Hormona Luteinizante

PMDD – Perturbação Disfórica Pré-menstrual

PMS – Síndrome Pré-menstrual

SSRI – Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina

Introdução

As perturbações psicopatológicas que atingem especificamente as mulheres em idade reprodutiva têm suscitado um interesse crescente pelo seu forte impacto na qualidade de vida, com implicações no desempenho profissional e social, afectando a saúde física e mental das doentes.^{1, 2} Contudo, estas entidades são frequentemente subdiagnosticadas e o seu tratamento revela-se muitas vezes insuficiente.¹

A síndrome pré-menstrual (PMS) caracteriza-se pela ocorrência cíclica de sintomas físicos, afectivos e comportamentais que surgem na fase luteínica do ciclo menstrual, regredindo em poucos dias no início ou decorrer da menstruação.^{1, 3}

A PMS representa, actualmente, a sintomatologia funcional mais frequente em mulheres em idade reprodutiva, sendo considerada uma perturbação psiconeuroendócrina complexa, variável na sua frequência, gravidade e manifestações clínicas.¹ Estima-se que mais de 90% da população feminina apresente sintomas pré-menstruais em algum momento da sua vida, sendo que cerca de 20% carece de tratamento e 3 a 8% é diagnosticada como tendo uma forma grave de PMS designada por perturbação disfórica pré-menstrual (PMDD).³ O impacto da PMDD na qualidade de vida é considerado superior ao da dor lombar e semelhante ao da diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão, osteoartrite, artrite reumatóide e depressão.²

A presente monografia tem como finalidade rever a literatura recentemente publicada sobre a PMS e, em particular, identificar as opções terapêuticas utilizadas nesta patologia, dividindo-se, para o efeito, em 4 subtemas: manifestações clínicas, diagnóstico, etiopatogenia e abordagem terapêutica. Pretende-se, assim, resumir a evidência científica actualmente disponível e salientar as questões que permanecem por esclarecer e que poderão ser alvo de investigações futuras, na tentativa de melhorar a qualidade assistencial às doentes com esta perturbação.

Material e Métodos

Com o objectivo de avaliar a evidência científica existente sobre a PMS e a sua abordagem terapêutica, foi realizada uma pesquisa bibliográfica através do motor de busca *Pubmed*, com a seguinte associação de palavras-chave: *(Premenstrual) AND (Syndrome OR Disorder OR Dysphoric Disorder) AND (Treatment)*.

Das revisões sistemáticas publicadas nos últimos 5 anos, seleccionaram-se três após a sua leitura integral (2007¹ e 2008^{3,4}), dado abordarem de forma abrangente o tema da PMS e, em especial, a sua terapêutica, fornecendo uma base a partir da qual se procedeu à pesquisa dos artigos posteriormente publicados.

Assim, os artigos identificados pela estratégia de busca inicial foram avaliados conforme os seguintes critérios de inclusão: (i) artigos publicados nos últimos 3 anos (de Janeiro 2007 a Novembro 2009), em português, inglês ou francês. Com base neste critério, obteve-se uma amostra de 187 artigos; (ii) após leitura dos respectivos título e resumo, excluíram-se 129, dado não se enquadrarem no âmbito desta monografia; (iii) num último passo, eliminaram-se os artigos com acesso integral indisponível – 16 – resultando numa amostra final de 42 artigos.

Manifestações clínicas

A sintomatologia pré-menstrual surge, geralmente, na segunda década de vida. Porém, a procura de assistência médica apenas ocorre ao fim de dez anos após esse período, por agravamento do quadro clínico.^{1,3} Por seu turno, a menopausa encontra-se associada a uma melhoria dos sintomas.¹ A duração das manifestações sintomáticas varia de poucos dias a duas semanas, com agravamento substancial 6 dias antes do cataménio e pico cerca de 2 dias precedentes ao mesmo.⁴

Mais de 200 sintomas foram atribuídos à PMS, os quais podem ser divididos em somáticos/físicos, afectivos e comportamentais.³

Os principais sintomas físicos incluem mastalgia, edema das extremidades, sensação de peso abdominal, aumento ponderal, dores generalizadas e cefaleias.^{1, 3} Permanece, porém, por esclarecer a sua causa: reduzida tolerância ao desconforto físico num contexto de perturbação do humor ou consequência da resposta dos tecidos periféricos às alterações hormonais.⁴ Neste último caso, as queixas poderão estar relacionadas com retenção de fluidos, com possível envolvimento da aldosterona ou da desoxicorticosterona (metabolito da progesterona e agonista da aldosterona).⁴

Quanto às perturbações afectivas comuns da PMS, encontram-se a astenia, irritabilidade, ansiedade, labilidade emocional, sensação de perda de controlo e humor deprimido.^{1,3}

As queixas descritas são frequentemente acompanhadas de sintomas comportamentais, entre os quais se destacam a dificuldade de concentração, o desinteresse nas actividades habituais, as perturbações do sono, as alterações do apetite e o isolamento social.³

As mulheres que procuram ajuda médica, geralmente, apresentam sintomas de todas as áreas acima descritas, sendo os sintomas afectivos e comportamentais aqueles que maior desconforto causam.³

Diagnóstico

O Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG), a Associação Americana de Psiquiatria (APA), o Instituto Nacional de Saúde Mental e a Organização Mundial de Saúde têm publicado várias definições da PMS.³

O ACOG publicou, em 2000, uma definição com base nos seguintes critérios: (i) presença de, pelo menos, um sintoma afectivo e um sintoma somático, durante os 5 dias anteriores ao início do cataménio, em cada um dos 3 ciclos menstruais prévios; (ii) alívio dos sintomas durante os 4 dias posteriores ao início do cataménio, sem recorrência até ao 12º dia do ciclo; (iii) ausência de qualquer tratamento farmacológico, abuso de álcool ou drogas; (iv) confirmação por registo prospectivo; (v) repercussões significativas na vida da doente.^{3,4}

Para estabelecer o diagnóstico de PMS é necessário excluir uma série de perturbações médicas (anemia, hipotiroidismo, diabetes *mellitus*, síndrome de fadiga crónica, endometriose), psiquiátricas (depressão, doença bipolar, ansiedade generalizada), sintomas da peri-menopausa (mastodinia, cefaleias, perturbações do sono) e ainda perturbações prévias que podem exacerbar durante a fase pré-menstrual (enxaqueca, epilepsia, asma, alergias, artrite reumatóide e síndrome do intestino irritável).^{1,3}

Por seu turno, os critérios de diagnóstico da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas de Saúde Relacionados, 10ª revisão (ICD-10), incluem queixas de ordem psicológica, física e comportamental. Ao contrário do critério fixado pelo ACOG, neste caso os sintomas podem não ser registados prospectivamente, nem ocorrer exclusivamente na fase luteínica, bem como podem não estar associados a repercussões funcionais.³

Perturbação Disfórica Pré-menstrual

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais, 4ª Edição, Texto revisto (DSM-IV-TR), os critérios de diagnóstico da PMDD envolvem cinco ou mais sintomas, sendo pelo menos um deles primário: depressão acentuada, ausência de objectivos, pensamentos de auto-desprezo; ansiedade e tensão acentuadas; marcada labilidade emocional; irritabilidade

persistente e acentuada ou aumento dos conflitos interpessoais.³ Outros sintomas abrangidos incluem: diminuição dos interesses pelas actividades habituais; dificuldade de concentração; fadiga, letargia, marcada perda de energia; alterações no apetite; hipersónia ou insónia; sensação subjectiva de derrota ou perda de controlo; sintomas físicos (cefaleias, aumento ponderal, tensão mamária, dor muscular e articular, edemas). Como denominador comum a estes sintomas surge o facto de estarem presentes na maioria dos ciclos menstruais do ano precedente, uma semana anterior ao cataménio, com remissão alguns dias após o seu início e ausência completa na semana após o cataménio. Para além destes critérios, os sintomas devem interferir com o trabalho, a escola, as actividades habituais ou as relações interpessoais. Por outro lado, não devem ser apenas uma exacerbação de outra perturbação, sendo confirmados por avaliações diárias prospectivas no mínimo durante dois ciclos menstruais consecutivos.³

Etiopatogenia

A etiologia exacta da PMS permanece desconhecida. Várias causas têm sido apontadas na sua patogenia, incluindo factores hormonais, alimentares, psicossociais e genéticos, sugerindo uma etiopatogenia multifactorial.¹

A PMS afecta exclusivamente mulheres em idade reprodutiva com ciclos ovulatórios e regride com a supressão farmacológica ou cirúrgica da ovulação, corroborando a implicação do ciclo ovárico na sua génese.¹ Contudo, não existe uma correlação estatística entre os sintomas da PMS ou PMDD e os valores absolutos de estrogénio e/ou progesterona.^{1,3}

Actualmente, parece consensual considerar a PMS como uma perturbação psiconeuroendócrina que resulta de uma resposta anormal do sistema nervoso central às alterações hormonais normais do ciclo menstrual em mulheres biologicamente susceptíveis.¹

Nesse contexto, e de todos os neurotransmissores estudados, a serotonina parece ser a mais implicada na PMS, particularmente na sua forma grave, a PMDD.^{1,3} Este neurotransmissor cerebral está envolvido na regulação do humor e do comportamento, alterações características da PMS, demonstrando propriedades antidepressoras e ansiolíticas.⁴ A diminuição dos níveis plasmáticos e da neurotransmissão de serotonina durante a semana precedente à menstruação nas mulheres com PMS, assim como a grande eficácia dos fármacos inibidores selectivos da recaptação da serotonina (SSRI) na redução da sintomatologia apoiam essa hipótese.^{1,3}

A diminuição dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA), dos opiáceos, e as alterações nos receptores adrenérgicos durante a fase luteínica, poderão estar, igualmente, envolvidos na génese da PMS.³ Por outro lado, tem sido descrito que níveis baixos de allopregnanolona (um metabolito da progesterona que se liga aos receptores GABA_A), poderão originar uma maior propensão para o desenvolvimento de sintomas pré-menstruais.^{3, 5} Existem interacções entre os neurónios GABAérgicos e serotoninérgicos, pelo que a possível intervenção do GABA na etiopatogenia da PMS mostra-se de acordo com a hipótese serotoninérgica.⁴

Relativamente aos factores alimentares salienta-se, por um lado, a deficiência de alguns elementos nutritivos, como o cálcio, magnésio, manganês, vitamina B, vitamina E, ácido linoléico e, por outro lado, o excesso de açúcares, bebidas com cafeína e álcool.¹

Os factores psicossociais, tais como eventos causadores de ansiedade, podem contribuir para os sintomas pré-menstruais.¹ O abuso físico ou sexual durante a adolescência está significativamente associado com a natureza (predomínio de sintomas afectivos) e maior gravidade da PMS.⁶

Alguns autores referem uma predisposição genética para o desenvolvimento da PMS, dado esta patologia ser duas vezes mais frequente entre gémeos homozigóticos do que em dizigóticos e mulheres cujas mães apresentam PMS têm maior risco de a desenvolver.^{1,3} Num estudo publicado em 2007, identificou-se uma associação significativa entre o risco de PMDD e variantes alélicas polimórficas do gene do receptor alfa de estrogénio (ESR1), contudo estes resultados promissores são preliminares e deverão ser sujeitos a confirmação posterior.⁷

A literatura recentemente publicada sobre as manifestações clínicas, diagnóstico e etiopatogenia da PMS encontra-se resumida no quadro I. (Apêndices)

Abordagem terapêutica

Os principais objectivos do tratamento da PMS residem na redução da sintomatologia e na melhoria da qualidade de vida.¹ Dada a grande variedade de manifestações e a patogenia pouco esclarecida, recomenda-se uma abordagem terapêutica adaptada aos sintomas apresentados por cada doente.^{1, 3, 4}

A terapêutica da PMS pode ser dividida em abordagem não farmacológica e farmacológica.³

Nos Quadros II e III expõem-se as principais características e resultados obtidos na literatura recentemente publicada sobre o tratamento da PMS. (Apêndices)

Terapêutica não farmacológica

Psicoterapia

Destacam-se dois tipos de psicoterapia usados com sucesso no tratamento adjuvante da PMS. Por um lado, a psicoterapia de apoio permite um acompanhamento empático, com componente pedagógica e prática. Por outro lado, a psicoterapia cognitivo-comportamental, pretende a aprendizagem da gestão da ansiedade cujo impacto na gravidade da sintomatologia pré-menstrual é relevante.¹

Modificação do estilo de vida

Apesar da necessidade de investigações adicionais com maior nível de evidência científica, as alterações dietéticas e a prática de exercício físico são recomendadas como primeira abordagem para todas as mulheres com PMS ou PMDD, podendo ser suficientes para tratar sintomas ligeiros a moderados.^{3, 8}

As recomendações dietéticas visam: reduzir a ingestão de cafeína, sal, chocolate, carne vermelha, produtos lácteos, álcool; incentivar o consumo de fibras, legumes, vegetais e preconizar refeições pequenas e mais frequentes com o objectivo de diminuir sintomas de irritabilidade, insónia, retenção de fluidos, mastalgia, edema ou ganho ponderal.^{1,3}

Adicionalmente, tem sido descrito uma associação entre alimentos com elevado índice glicémico (bebidas ricas em hidratos de carbono complexos) e diminuição dos sintomas pré-menstruais, o que possivelmente estará relacionado com o aumento da razão triptofano/aminoácidos neutros plasmáticos e consequente elevação da serotonina cerebral a partir do precursor triptofano.^{3, 9}

A prática de exercício físico regular e moderado tem demonstrado melhorar significativamente o humor e diminuir a letargia por aumentar os níveis de endorfinas.^{1, 3, 8}

Suplementação nutricional e plantas medicinais

A suplementação com duas doses de 500 mg de cálcio por dia, em administração contínua ou intermitente (limitada à fase luteínica), é eficaz na redução dos sintomas físicos e afectivos da PMS, conforme demonstrado em dois ensaios clínicos randomizados recentes (2009).^{10, 11}

Além disso, aponta-se o benefício da vitamina B6 (piridoxina) como terapia adjuvante da PMS (dose diária de 50-100 mg), principalmente nos sintomas afectivos de depressão e ansiedade.^{3,12} Note-se que a suplementação com esta vitamina requer especial cuidado, sendo que a dose diária máxima não deve exceder os 100 mg pelo risco associado de neuropatia periférica.³

As plantas medicinais e os seus possíveis benefícios no tratamento da PMS, têm sido alvo de vários ensaios clínicos randomizados, destacando-se o *Vitex agnus castus* (40 mg/dia), *Crocus sativus* L. – açafraão (30 mg/dia), plantas medicinais chinesas incluindo o *Ginkgo biloba* (3 tomas diárias de 40mg) e uma planta medicinal à base de pólen (família *Gramineae*) – Femal® (duas doses de 160 mg/dia). Os resultados obtidos sugerem tratar-se de opções bem toleradas e eficazes como terapêutica alternativa da PMS. Contudo, estes dados deverão ser confirmados por ensaios clínicos adicionais com maior duração de tratamento e avaliação do seu potencial para interacções farmacológicas.^{13, 14, 15, 16, 17}

Foram ainda investigados os efeitos do *Fructus Viticis* – o fruto seco de *Vitex rotundifolia* L. (50 mg/kg peso) em modelo animal de rato e da terapia Kampo – planta medicinal japonesa (7,5 g/dia) em ensaios clínicos não controlados. Os resultados revelaram o potencial papel

destas plantas medicinais no tratamento da PMS, nomeadamente pelas propriedades analgésicas e anti-hiperprolactinémicas da primeira e pela redução da sintomatologia afectiva obtida com a segunda. No entanto, requerem-se investigações adicionais para confirmar estes resultados.^{18,19,20}

Embora o magnésio, manganês, hipericão, vitamina D e E constituam suplementos sugeridos para o tratamento da PMS e PMDD, os resultados equívocos e a ausência de eficácia comprovada não permitem considerá-los como opções terapêuticas.³

Terapias alternativas

Os tratamentos alternativos da PMS incluem a acupunctura, terapia de luz, terapia de privação de sono, reflexologia, terapia de massagem, técnicas de relaxamento, podendo ser úteis como adjuvantes, ao melhorar sintomas de ansiedade, depressão, dor e retenção de fluidos.^{3, 21}

A privação total e parcial de sono demonstram efeitos antidepressores na PMDD, contudo desconhece-se qual o mecanismo envolvido na melhoria do humor nestas doentes. Num estudo realizado por Parry e colaboradores concluiu-se que o referido efeito não depende da diminuição da secreção matinal de melatonina ao contrário do que se sugeria, permanecendo por esclarecer qual o mecanismo de acção exacto desta terapia.²²

Cirurgia

A histerectomia abdominal com ooforectomia bilateral associada a terapia de substituição hormonal poderá ser considerada como último recurso e apenas em casos refractários graves com sintomas debilitantes em mulheres que não desejem ter filhos.³ Contudo, são necessárias investigações adicionais de modo a definir os possíveis riscos e benefícios associados a tal procedimento.²³

Terapêutica farmacológica

Caso a terapêutica não farmacológica seja ineficaz, a opção seguinte a adoptar deverá ser a farmacoterapia, considerada de primeira linha para as mulheres com sintomas graves.^{1,3}

Antidepressores

A disfunção da neurotransmissão serotoninérgica poderá estar envolvida na etiopatogenia da PMDD, tornando os antidepressores serotoninérgicos de grande interesse para o tratamento desta patologia.^{1,3}

A eficácia e segurança dos antidepressores serotoninérgicos na PMDD, em particular dos SSRI, têm sido demonstradas em vários ensaios clínicos.^{3, 24, 25, 26, 27}

Ao contrário do tratamento de transtornos depressivos e ansiosos, em que cerca de 4 a 8 semanas de doses contínuas são necessárias para obter uma redução marcada da sintomatologia, o rápido início de acção dos SSRI na PMDD, durante o primeiro ciclo menstrual, permite o recurso a vários tipos de estratégias terapêuticas: contínua, intermitente ou com o início do sintoma. Ainda que o mecanismo de acção dos SSRI na PMDD não esteja totalmente esclarecido, a sua rapidez de resposta poderá estar relacionada com a sua acção num receptor distinto, com um aumento dos níveis da allopregnanolona ou com a necessidade de mecanismos de plasticidade neuronal na depressão e ansiedade, algo que não se verifica na PMDD.^{3, 28}

Mulheres com ciclos menstruais irregulares e sintomas de descontinuação intoleráveis beneficiam da abordagem contínua com SSRI. Doses diárias de fluoxetina (20 mg), sertralina (50-150 mg), paroxetina (20-30 mg), citalopram (20-30 mg) e escitalopram (20 mg) têm demonstrado eficácia no tratamento da PMDD.³

Tem sido descrito que os SSRI poderiam não ter efeito próprio na redução da sintomatologia somática, e que esta, apenas resultaria da diminuição da disforia. Contudo, num ensaio clínico realizado por Landén e colaboradores, revelou-se que o efeito do tratamento contínuo com paroxetina na tensão mamária é parcialmente independente do efeito na irritabilidade, apoiando uma possível acção directa neste sintoma físico.²⁴

Com o objectivo de reduzir os efeitos laterais associados ao tratamento contínuo com SSRI, em mulheres com ciclos menstruais regulares e sem sintomatologia na fase folicular, recomenda-se uma administração intermitente destes fármacos, iniciada no 14º dia do ciclo menstrual e suspendida 1-2 dias após o início do cataménio.³

A fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram e escitalopram, aplicadas em doses idênticas à administração contínua, demonstram grande eficácia no tratamento intermitente da PMDD, conforme documentado por vários ensaios clínicos.^{3, 24, 25, 26, 27} Contudo, a terapêutica intermitente com SSRI revela-se menos efectiva na redução de sintomas somáticos comparativamente à administração contínua. Em todo o caso, ambas as terapêuticas são eficazes e superiores ao placebo na diminuição da irritabilidade, labilidade emocional e humor deprimido.^{3, 24, 27}

A par do estudo relativo à abordagem contínua e intermitente dos SSRI, investigou-se outro tipo de estratégia terapêutica – a administração desde o início do sintoma até ao primeiro dia do cataménio, a qual permite adaptar a duração do tratamento a cada mulher, evitando uma exposição desnecessária à medicação. Os resultados obtidos revelaram eficácia de citalopram (10-20 mg/dia) na redução da sintomatologia pré-menstrual em doentes com PMDD. Contudo, estes dados necessitam de confirmação em investigações futuras, dada a curta duração do referido estudo (2 ciclos menstruais), além da amostra reduzida (8 participantes) e da ausência de grupo de controlo.²⁹

Os efeitos laterais dos SSRI são geralmente ligeiros, apontando-se as náuseas, sonolência/fadiga e disfunção sexual como os efeitos adversos mais comuns. Adicionalmente, a redução da libido revela-se mais frequente no grupo de tratamento contínuo comparativamente ao intermitente.^{24, 25}

Ultimamente, tem sido questionada a extensão da eficácia dos SSRI. Com efeito, apesar do tratamento com SSRI ser mais eficaz do que o placebo na redução dos sintomas da PMDD, uma significativa percentagem de doentes (40%) não responde positivamente a esta terapêutica, sugerindo-se a importância de investigações adicionais, a par do recurso a outras alternativas de tratamento.³⁰

Embora os SSRI constituam a classe de antidepressores mais amplamente estudada, outros antidepressores serotoninérgicos têm sido avaliados. É o caso da clomipramina, que consiste num antidepressor tricíclico com actividade serotoninérgica, apresentando eficácia em doses de 25-75 mg/dia em tratamento contínuo ou intermitente.³ Também a duloxetina (60 mg/dia) e a venlafaxina (50-200 mg/dia), antidepressores inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina, têm demonstrado eficácia no tratamento da PMDD.^{3,31}

Ansiolíticos

Os dados relativos ao uso de benzodiazepinas no tratamento da PMS, nomeadamente alprazolam (0,75 a 1 mg/dia), são controversos.³ Contudo, este poderá ser útil como adjuvante nos casos em que existe insónia pré-menstrual e em que a ansiedade é o sintoma predominante.⁴ Pelo risco de dependência associado a estes fármacos, devem ser usadas doses mínimas e limitadas à fase luteínica.^{1,3}

A buspirona (20 mg/dia), agonista parcial do receptor da serotonina, não apresenta potencial de dependência ou tolerância e tem demonstrado eficácia no tratamento da PMS.³

Anti-epilépticos

Tem sido sugerido uma associação entre PMS e epilepsia assim como entre disfunção electroencefalofisiológica e patofisiologia da PMDD. Nesse sentido, numa investigação piloto estudou-se o efeito do anti-epiléptico levetiracetam (duas doses diárias de 500 mg a 1250 mg) no tratamento da PMDD. Dos 7 participantes, 6 apresentaram melhoria da sua sintomatologia ao fim de um mês de tratamento, com boa tolerância. Contudo, atendendo à amostra reduzida do estudo, a par da ausência de placebo, requerem-se mais investigações no sentido de determinar a eficácia e segurança desta classe de fármacos na PMDD.³²

Terapia hormonal

A supressão farmacológica da ovulação com recurso à terapia hormonal constitui uma alternativa ao uso dos SSRI ou agentes psicotrópicos de segunda linha quando estes se mostram

ineficazes ou provocam efeitos adversos intoleráveis.³ Com efeito, tem sido descrita uma menor eficácia dos SSRI na redução dos sintomas físicos comparativamente aos psicológicos, sendo assim fundamental fornecer alternativas eficientes e seguras para as mulheres em que estes fármacos não são opção.³³

Os agonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) constituem o tratamento *gold standard* de supressão hormonal, destacando-se a leuprorelina, goserrelina, nafarrelina e histrelina. Os seus efeitos resultam da redução de secreção da hormona luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH), interrupção da produção normal das hormonas sexuais e consequente anovulação. Tem sido demonstrada a eficácia destes fármacos na redução dos sintomas psicológicos e físicos, especialmente na irritabilidade, dor, mastalgia e fadiga. O efeito sobre a sintomatologia depressiva é mais controverso, apontando-se ineficácia e mais efeitos adversos nas mulheres com sintomas graves.³

A eficácia dos agonistas GnRH é limitada pelos seus efeitos adversos hipostrogénicos, que a curto prazo provocam sintomas vasomotores e a longo termo podem levar à desmineralização óssea.³³ Para eliminar estes efeitos indesejáveis, tem-se recorrido à terapia de substituição hormonal com combinações cíclicas de, pelo menos, 0,625 mg de estrogénio conjugado, 2 mg de valerato de estradiol ou 0,05 mg de estradiol transdérmico, com 5-10 mg de medroxiprogesterona. Contudo, mulheres com PMS podem ser intolerantes a estas terapias pela recorrência dos sintomas pré-menstruais.³ Assim, apesar da sua comprovada eficácia, os agonistas GnRH devem ser considerados de última linha para doentes em que outras terapias tenham falhado.³

Os contraceptivos orais têm sido amplamente usados no tratamento da PMS, embora com resultados controversos, podendo ter eficácia na melhoria de sintomas físicos como cefaleias, dor abdominal e tensão mamária, contudo, em certas mulheres poderão exacerbar estas mesmas queixas.³

Contraceptivos orais contendo um novo progestagénio derivado da 17- α -espironolactona, a drospirenona, têm despertado grande interesse pelas suas propriedades farmacológicas, dado acumularem efeitos progestagénico, anti-mineralocorticóide e anti-androgénico.^{3, 34} A actividade

anti-mineralocorticóide da drospirenona pode apresentar benefícios no alívio dos sintomas associados à retenção de água (mastalgia, sensação de peso abdominal, aumento ponderal e cefaleias), pela sua contraposição ao etinilestradiol no sistema renina-angiotensina-aldosterona, evitando assim a retenção de sódio. Por outro lado, as propriedades anti-androgénicas permitem uma redução dos níveis de testosterona livre, o que poderá proporcionar um efeito estabilizador do humor, atendendo à possível implicação desta hormona na irritabilidade pré-menstrual.³⁴

Com base nestes dados, vários ensaios clínicos avaliaram o efeito da associação de 30 µg de etinilestradiol com 3 mg de drospirenona.^{34, 35, 36} Concluiu-se que o contraceptivo oral contendo drospirenona pode ser benéfico em mulheres com PMS que necessitem simultaneamente de um método anti-concepcional, particularmente na melhoria dos sintomas relacionados com a retenção de água (efeito anti-mineralocorticóide) e as alterações do humor (acção anti-androgénica). Os possíveis efeitos adversos associados a esta terapia incluem amenorreia, náuseas e neurite do VII par craneano.^{34, 35, 36}

Ainda no caso dos contraceptivos orais contendo drospirenona, destacam-se, pela sua eficácia, as seguintes formulações: 21 dias de toma da associação 3 mg de drospirenona/30 µg de etinilestradiol, com 7 dias de pausa; e outra que assenta em 24 dias de toma da associação 3 mg de drospirenona/20 µg de etinilestradiol, com 4 dias sem medicação. Esta última alternativa com menor dose de estrogénio e menor intervalo sem hormonoterapia poderá proporcionar um ambiente hormonal mais estável e conseqüentemente menor recidiva de sintomas no período de pausa.^{3, 37, 38}

Num estudo comparativo com 5 mg de didrogesterona *versus* 500 mg de cálcio e 200 mg de vitamina D, concluiu-se que estas terapêuticas têm um efeito equivalente na redução da sintomatologia física e afectiva, sendo que ambas são significativamente mais eficazes do que o placebo¹¹ (quadro II). Contudo, tem sido referido que a progesterona poderá ser responsável por alguns sintomas físicos da PMS, nomeadamente, peso abdominal, náuseas, tensão mamária e irregularidades menstruais. Assim, o uso exclusivo de progestagénios não está recomendado para a PMS.^{3, 4}

Por outro lado, a administração contínua de estrogénios por via transdérmica ou subcutânea, em doses de 100 a 200 µg, permite suprimir a actividade ovárica, sendo eficaz no alívio dos sintomas da PMS. No entanto, para prevenir o desenvolvimento de hiperplasia endometrial e carcinoma, estes deverão ser combinados com progesterona cíclica, a qual poderá limitar o benefício da terapêutica estrogénica.^{3,4}

O tratamento da PMS tem sido amplamente estudado em adultos, contudo a sua existência em adolescentes apenas recentemente foi reconhecida, dificultando a abordagem terapêutica nesta faixa etária. Em 2009, publicou-se o caso de uma adolescente de 13 anos com PMS e que foi tratada com desogestrel (Cerazette®), um progestagénio de segunda geração, derivado da 19-nortestosterona, o qual tomado diariamente e sem pausa permite evitar flutuações cíclicas dos níveis hormonais. Embora o tratamento com progesterona tenha demonstrado ineficácia na PMS, a acção sedativa central, associada à supressão hormonal, poderá explicar o efeito positivo verificado neste caso, sugerindo assim uma possível abordagem terapêutica da PMS em adolescentes. Contudo, esta alternativa deverá ser avaliada em estudos subsequentes no sentido de poder ser valorizada.³⁹

Recentemente, tem-se investigado a síntese de novos inibidores da aldo-ceto-reductase 1C1, uma enzima que inactiva a progesterona e a allopregnanolona. Uma expressão anómala da referida enzima parece estar envolvida em várias patologias, inclusive a PMS, sendo por isso de interesse o estudo de tais inibidores como potenciais agentes terapêuticos desta patologia.^{40, 41}

O danazol, androgénio sintético e inibidor da libertação de gonadotrofinas e da ovulação, tem demonstrado eficácia quando aplicado em doses diárias de 100 a 400 mg.³ O seu uso é limitado pelos graves efeitos adversos que lhe são associados, incluindo masculinização e risco teratogénico. Contudo, administrado em baixas doses (100-200 mg/dia) na fase luteínica, o danazol revela eficácia na mastalgia, com redução dos efeitos secundários.^{3,4}

A espironolactona é um diurético poupador de potássio, antagonista do receptor da aldosterona, apresentando efeitos anti-mineralocorticóides e anti-androgénicos com interferência na síntese de testosterona. Assim, doses diárias de 25-200 mg de espironolactona

durante a fase luteínica podem ser recomendadas para sintomas de retenção de água, nomeadamente, aumento ponderal e tensão mamária.³

Anti-inflamatórios não esteróides

Embora sejam necessárias investigações adicionais com maior nível de evidência científica, os anti-inflamatórios não esteróides têm demonstrado eficácia no alívio da sintomatologia física, particularmente nas queixas algicas (cefaleia).^{1, 3} O naproxeno (duas doses diárias de 275 a 550 mg) e, de uma maneira geral, os restantes anti-inflamatórios não esteróides, podem ser tomados entre um a dois dias antes do início do cataménio e até à resolução dos sintomas.³

Num estudo comparativo sobre diagnóstico e tratamento da PMS em cinco países ocidentais (Reino Unido, França, Alemanha, Canadá e Estados Unidos de América), foram evidenciadas diferenças interessantes, com particular destaque para as terapêuticas usadas. Regra geral, no Reino Unido, Canadá e Estados Unidos, as recomendações são de iniciar o tratamento com base em medidas de suporte, nomeadamente, modificação do estilo de vida e suplementos alimentares. Caso estas falhem, recorre-se então aos SSRI, considerado tratamento farmacológico de primeira linha. Na eventualidade de estes não surtirem efeito, então poderão ser administrados ansiolíticos e, finalmente, supressores da ovulação (principalmente contraceptivos orais). Em França, quer a terapêutica hormonal (com predomínio de progestagénios), quer os analgésicos constituem as terapêuticas normalmente mais praticadas. Por fim, quanto à Alemanha, destaca-se o predomínio da terapia hormonal (progestagénios e contraceptivos orais), bem como o recurso a extractos de plantas *Vitex agnus-castus*.⁴²

Conclusão

Dada a grande diversidade de sintomas e o desconhecimento da etiologia exacta da PMS, vários esquemas terapêuticos têm sido apresentados e usados.

Numa primeira abordagem, todas as mulheres com PMS ou PMDD podem ser tratadas com medidas não farmacológicas, especialmente modificações do estilo de vida envolvendo a dieta (redução da ingestão de cafeína, sal, chocolate, carne vermelha, produtos lácteos, álcool) e a prática de exercício físico. A suplementação nutricional com cálcio poderá igualmente ser considerada como terapia adjuvante na sintomatologia física e afectiva.

Caso a terapêutica não farmacológica se revele ineficaz, recorre-se à farmacoterapia, sendo essencial avaliar as necessidades, circunstâncias e sintomas específicos de cada mulher.

Os SSRI são considerados terapêutica farmacológica de primeira linha para o tratamento da PMDD.

Os novos contraceptivos orais contendo drospirenona têm demonstrado resultados promissores, especialmente em sintomas relacionados com a retenção de água, sendo vantajosos quando existe desejo simultâneo de contraceção.

Adicionalmente, a orientação terapêutica poderá incluir: analgésicos quando predominam queixas álgicas (cefaleias), espironolactona para a retenção de fluidos, danazol para a mastalgia, ansiolíticos para casos em que existe insónia pré-menstrual e em que a ansiedade é o sintoma predominante.

Em casos refractários graves com sintomas debilitantes, pode considerar-se o recurso aos agonistas GnRH ou à cirurgia.

Por fim, importa salientar com base na revisão bibliográfica efectuada, a ampla variabilidade de estudos quanto aos métodos de avaliação da eficácia terapêutica, sugerindo a necessidade de se homogeneizarem tais critérios, de modo a serem fornecidos dados quantitativamente comparáveis. Por outro lado, cabe notar que ensaios clínicos comparativos envolvendo diferentes terapêuticas e com maior período de avaliação poderão ser de particular relevo para o estudo da PMS, tendo em vista a melhoria na qualidade assistencial prestada às doentes com esta patologia.

Agradecimentos

À Dr.^a Florbela Teixeira Gomes, prestimosa e confiada orientadora desta monografia, na sequência da pronta e incondicional aceitação do pedido que lhe dirigi nesse sentido, o meu sincero reconhecimento pela disponibilidade total, simpatia, incentivo e preciosos conselhos de que pude largamente beneficiar durante a elaboração da presente monografia.

A todos aqueles que me incentivaram a levar a cabo este projecto.

Bibliografia

1. Zaafrane F, Faleh R, Melki W, Sakouhi M, Gaha L. An overview of premenstrual syndrome. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2007 Nov;36(7):642-52.
2. Yang M, Wallenstein G, Hagan M, Guo A, Chang J, Kornstein S. Burden of premenstrual dysphoric disorder on health-related quality of life. *J Womens Health (Larchmt)*. 2008 Jan-Feb;17(1):113-21.
3. Jarvis CI, Lynch AM, Morin AK. Management Strategies for Premenstrual Syndrome/Premenstrual Dysphoric Disorder. *Ann Pharmacother* 2008;42:967-78.
4. Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet*. 2008 Apr 5;371(9619):1200-10.
5. Andréen L, Nyberg S, Turkmen S, van Wingen G, Fernández G, Bäckström T. Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators. *Psychoneuroendocrinology*. 2009 Sep;34(8):1121-32.
6. Koci A, Strickland O. Relationship of adolescent physical and sexual abuse to perimenstrual symptoms (PMS) in adulthood. *Issues Ment Health Nurs*. 2007 Jan;28(1):75-87.
7. Huo L, Straub RE, Schmidt PJ, et al. Risk for premenstrual dysphoric disorder is associated with genetic variation in ESR1, the estrogen receptor alpha gene. *Biol Psychiatry* 2007;62:925-33.
8. Daley A. Exercise and Premenstrual Symptomatology: A Comprehensive Review. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009 Jun;18(6):895-9.
9. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K, Watanabe T, Kohri T, Yamasaki M, Watanabe R, Baba K, Shibata K, Takahashi T, Hayabuchi H, Ohki K, Suzuki J. Dietary glycemic index is associated with decreased premenstrual symptoms in young Japanese women. *Nutrition*. 2008 Jun;24(6):554-61.
10. Ghanbari Z, Haghollahi F, Shariat M, Foroshani AR, Ashrafi M. Effects of calcium supplement therapy in women with premenstrual syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2009 Jun;48(2):124-9.
11. Khajehei M, Abdali K, Parsanezhad ME, Tabatabaee HR. Effect of treatment with dydrogesterone or calcium plus vitamin D on the severity of premenstrual syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 May;105(2):158-61.
12. Kashanian M, Mazinani R, Jalalmanesh S. Pyridoxine (vitamin B6) therapy for premenstrual syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007 Jan;96(1):43-4.

13. He Z, Chen R, Zhou Y, Geng L, Zhang Z, Chen S, Yao Y, Lu J, Lin S. Treatment for premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus*: A prospective, randomized, multi-center placebo controlled study in China. *Maturitas*. 2009 May 20;63(1):99-103.
14. Agha-Hosseini M, Kashani L, Aleyaseen A, Ghoreishi A, Rahmanpour H, Zarrinara AR, Akhondzadeh S. *Crocus sativus* L. (saffron) in the treatment of premenstrual syndrome: a double-blind, randomised and placebo-controlled trial. *BJOG*. 2008 Mar;115(4):515-9.
15. Chou PB, Morse CA, Xu H. A controlled trial of Chinese herbal medicine for premenstrual syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2008 Sep;29(3):185-92.
16. Ozgoli G, Selselei EA, Mojab F, Majd HA. A randomized, placebo-controlled trial of *Ginkgo biloba* L. in treatment of premenstrual syndrome. *J Altern Complement Med*. 2009 Aug;15(8):845-51.
17. Gerhardsen G, Hansen AV, Killi M, Fornitz GG, Pedersen F, Roos SB. The efficacy of Femal in women with premenstrual syndrome: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study. *Adv Ther*. 2008 Jun;25(6):595-607.
18. Hu Y, Xin HL, Zhang QY, Zheng HC, Rahman K, Qin LP. Anti-nociceptive and anti-hyperprolactinemia activities of *Fructus Viticis* and its effective fractions and chemical constituents. *Phytomedicine*. 2007 Oct;14(10):668-74.
19. Kimura Y, Takamatsu K, Fujii A, Suzuki M, Chikada N, Tanada R, Kume Y, Sato H. Kampo therapy for premenstrual syndrome: efficacy of Kamishoyosan quantified using the second derivative of the fingertip photoplethysmogram. *J Obstet Gynaecol Res*. 2007 Jun;33(3):325-32.
20. Yamada K, Kanba S. Effectiveness of kamishoyosan for premenstrual dysphoric disorder: open-labeled pilot study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007 Jun;61(3):323-5.
21. Dvivedi J, Dvivedi S, Mahajan KK, Mittal S, Singhal A. Effect of '61-points relaxation technique' on stress parameters in premenstrual syndrome. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2008 Jan-Mar;52(1):69-76.
22. Parry BL, Meliska CJ, Martínez LF, López AM, Sorenson DL, Hauger RL, Elliott JA. Late, but not early, wake therapy reduces morning plasma melatonin: relationship to mood in Premenstrual Dysphoric Disorder. *Psychiatry Res*. 2008 Oct 30;161(1):76-86.
23. Hickey M, Ambekar M, Hammond I. Should the ovaries be removed or retained at the time of hysterectomy for benign disease? *Hum Reprod Update*. 2009 Sep 30;00(0):1-11.
24. Landén M, Nissbrandt H, Allgulander C, Sörvik K, Ysander C, Eriksson E. Placebo-controlled trial comparing intermittent and continuous paroxetine in premenstrual dysphoric disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2007 Jan;32(1):153-61.

25. Wu KY, Liu CY, Hsiao MC. Six-month paroxetine treatment of premenstrual dysphoric disorder: continuous versus intermittent treatment protocols. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2008 Feb;62(1):109-14.
26. Steiner M, Ravindran AV, LeMelledo JM, Carter D, Huang JO, Anonychuk AM, Simpson SD. Luteal phase administration of paroxetine for the treatment of premenstrual dysphoric disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Canadian women. *J Clin Psychiatry*. 2008 Jun;69(6):991-8.
27. Eriksson E, Ekman A, Sinclair S, Sörvik K, Ysander C, Mattson UB, Nissbrandt H. Escitalopram administered in the luteal phase exerts a marked and dose-dependent effect in premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 Apr;28(2):195-202.
28. Landén M, Erlandsson H, Bengtsson F, Andersch B, Eriksson E. Short onset of action of a serotonin reuptake inhibitor when used to reduce premenstrual irritability. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Feb;34(3):585-92.
29. Ravindran LN, Woods SA, Steiner M, Ravindran AV. Symptom-onset dosing with citalopram in the treatment of premenstrual dysphoric disorder (PMDD): a case series. *Arch Womens Ment Health*. 2007;10(3):125-7.
30. Halbreich U. Selective serotonin reuptake inhibitors and initial oral contraceptives for the treatment of PMDD: effective but not enough. *CNS Spectr*. 2008 Jul;13(7):566-72.
31. Ramos MG, Hara C, Rocha FL. Duloxetine treatment for women with premenstrual dysphoric disorder: a single-blind trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009 Sep;12(8):1081-8.
32. Kayatekin ZE, Sabo AN, Halbreich U. Levetiracetam for treatment of premenstrual dysphoric disorder: a pilot, open-label study. *Arch Womens Ment Health*. 2008 Jul;11(3):207-11.
33. Segebladh B, Borgström A, Nyberg S, Bixo M, Sundström-Poromaa I. Evaluation of different add-back estradiol and progesterone treatments to gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in patients with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Aug;201(2):139.e1-8.
34. Taneepanichskul S, Jaisamrarn U, Phupong V. Efficacy of Yasmin in premenstrual symptoms. *Arch Gynecol Obstet*. 2007 Jun;275(6):433-8.
35. Fruzzetti F, Lazzarini V, Ricci C, Quirici B, Gambacciani M, Paoletti AM, Genazzani AR. Effect of an oral contraceptive containing 30 microg ethinylestradiol plus 3 mg drospirenone on body composition of young women affected by premenstrual syndrome with symptoms of water retention. *Contraception*. 2007 Sep;76(3):190-4.
36. Endrikat J, Sandri M, Gerlinger C, Rübiger A, Schmidt W, Fortier M. A Canadian multicentre prospective study on the effects of an oral contraceptive containing 3 mg

- drospirenone and 30 microg ethinyl oestradiol on somatic and psychological symptoms related to water retention and on body weight. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2007 Sep;12(3):220-8.
37. Rapkin AJ. YAZ in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Reprod Med*. 2008 Sep;53(9 Suppl):729-41.
38. Mishell DR Jr. YAZ and the novel progestin drospirenone. *J Reprod Med*. 2008 Sep;53(9 Suppl):721-8.
39. Georgantopoulou C, Field S. Treatment of premenstrual syndrome with the desogestrel-only pill (Cerazette) in an adolescent girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2009 Jun;22(3):e1-3.
40. Brozic P, Turk S, Lanisnik Rizner T, Gobec S. Discovery of new inhibitors of aldo-keto reductase 1C1 by structure-based virtual screening. *Mol Cell Endocrinol*. 2009 Mar 25;301(1-2):245-50.
41. Brozic P, Cesar J, Kovac A, Davies M, Johnson AP, Fishwick CW, Lanisnik Rizner T, Gobec S. Derivatives of pyrimidine, phthalimide and anthranilic acid as inhibitors of human hydroxysteroid dehydrogenase AKR1C1. *Chem Biol Interact*. 2009 Mar 16;178(1-3):158-64.
42. Weisz G, Knaapen L. Diagnosing and treating premenstrual syndrome in five western nations. *Soc Sci Med*. 2009 Apr;68(8):1498-505.

Apêndices

Quadro I. Abordagem Geral da Síndrome Pré-menstrual

Autor (Ano)	Tipo de Estudo/ Nível de evidência científica*	Principais conteúdos	Número de participantes
Zaafraane F, et al. (2007) ¹	Revisão/ 1a	Manifestações clínicas, Diagnóstico, Etiopatogenia, Terapêutica	–
Yang M, et al. (2008) ²	Transversal descritivo/ 2c	Impacto na qualidade de vida	971
Jarvis CI, et al. (2008) ³	Revisão/ 1a	Manifestações clínicas, Diagnóstico, Etiopatogenia, Terapêutica	–
Yonkers KA, et al. (2008) ⁴	Revisão/ 1a	Manifestações clínicas, Diagnóstico, Etiopatogenia, Terapêutica	–
Andréen L, et al. (2009) ⁵	Revisão/ 1a	Etiopatogenia	–
Koci A, et al. (2007) ⁶	Transversal descritivo/ 2c	Etiopatogenia	568
Huo L, et al. (2007) ⁷	Caso-controlo/ 3b	Etiopatogenia	Total: 147 G _{Caso} : 91 G _{Controlo} : 56

Legenda: G_{Caso} - Grupo de Caso; G_{Controlo} - Grupo de Controlo

*Nível de evidência científica segundo a Classificação de *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*

Quadro II. Terapêutica Não Farmacológica da Síndrome Pré-menstrual

Autor (Ano)	Tipo de Estudo/ Nível de evidência científica/ Grau de recomendação*	Principais conteúdos	Número de participantes	Duração (número de ciclos menstruais)	Avaliação da eficácia terapêutica	Resultados
Daley, A. (2009) ⁸	Revisão/ 2b/ B	Exercício físico	–	–	–	Diminuição da sintomatologia pré-menstrual em 4 ensaios clínicos com amostras reduzidas
Murakami K, et al. (2008) ⁹	Transversal descritivo/ 2c/ B	Modificação do estilo de vida - dieta	640	–	MDQ	Associação entre índice glicémico elevado e diminuição da sintomatologia (P=0,02)
Ghanbari Z, et al. (2009) ¹⁰	Ensaio clínico randomizado, dupla ocultação, controlado por placebo/ 1b/ A	Suplementação nutricional – cálcio	Total: 179 G _{experimental} : 91 G _{placebo} : 88	3	<i>Beck test</i>	Redução da sintomatologia depressiva em 27% das doentes (P<0,002) Redução da fadiga em 36,2% das doentes (P<0,001) Melhoria do apetite em 24,3% das doentes (P=0,004)
Khajehei M, et al. (2009) ¹¹	Ensaio clínico randomizado, dupla ocultação, controlado por placebo/ 1b/ A	Suplementação nutricional – cálcio e terapia hormonal – didrogesterona	Total: 180 G _{experimental} Cálcio: 60 G _{experimental} Didrogesterona: 60 G _{placebo} : 60	2	DSR	Redução significativamente maior da gravidade dos sintomas com didrogesterona (4,20%) e cálcio (4,64%) em comparação com o placebo (3,42%) (P<0,05)

Autor (Ano)	Tipo de Estudo/ Nível de evidência científica/ Grau de recomendação*	Principais conteúdos	Número de participantes	Duração (número de ciclos menstruais)	Avaliação da eficácia terapêutica	Resultados
Kashanian M, et al. (2007) ¹²	Ensaio clínico randomizado, dupla ocultação, controlado por placebo/ 1b/ A	Suplementação nutricional – Vitamina B6	Total: 94 G _{experimental} : 46 G _{placebo} : 48	2	Auto-questionário	Redução dos sintomas psiquiátricos (média de redução +/- desvio padrão: -1,26 +/- 1.91) (P<0,05)
He Z, et al. (2009) ¹³	Ensaio clínico randomizado, dupla ocultação, controlado com placebo/ 1b/ A	Plantas medicinais – <i>Vitex agnus castus</i>	Total: 217 G _{experimental} : 108 G _{placebo} : 109	3	PMSD	Diminuição do score PMSD no G _{experimental} (22,71+/-10,33) significativamente superior ao G _{placebo} (15,50+/-12,94) P<0,0001
Agha-Hosseini M, et al. (2008) ¹⁴	Ensaio clínico randomizado, dupla ocultação, controlado por placebo/ 1b/ A	Plantas medicinais – <i>Crocus sativus L.</i>	Total: 50 G _{experimental} : 25 G _{placebo} : 25	2	DSR	76% de resposta no G _{experimental} vs 8% no G _{placebo} (P<0,0001)
Chou PB, et al. (2008) ¹⁵	Ensaio clínico randomizado, dupla ocultação, controlado por placebo/ 1b/ A	Plantas medicinais chinesas	Total: 61 G _{experimental} : 31 G _{placebo} : 30	3	MDQ	Redução significativa dos sintomas físicos e psicológicos (P<0,01)
Ozgoli G, et al. (2009) ¹⁶	Ensaio clínico randomizado, ocultação simples, controlado por placebo/ 1b/ A	Plantas medicinais – <i>Ginkgo biloba L.</i>	Total: 90 G _{experimental} : 45 G _{placebo} : 45	2	DSR	Redução da gravidade dos sintomas físicos e psicológicos no grupo experimental (23,68%) vs grupo placebo (8,74%) (P<0,001)

Autor (Ano)	Tipo de Estudo/ Nível de evidência científica/ Grau de recomendação*	Principais conteúdos	Número de participantes	Duração (nº de ciclos menstruais)	Avaliação da eficácia terapêutica	Resultados
Gerhardsen G, et al. (2008) ¹⁷	Ensaio clínico randomizado, dupla ocultação, controlado por placebo/ 1b/ A	Plantas medicinais – Femal [®]	Total: 101 G _{experimental} : 50 G _{placebo} : 51	4	VAS	Redução significativa das perturbações do sono e da irritabilidade (P<0,05)
Hu Y, et al. (2007) ¹⁸	Estudo de investigação em animal (rato)/ 5/ D	Plantas medicinais – <i>Fructus Viticis</i>	–	–	–	Fracção enriquecida em flavonóides (Casticin): actividade anti-nociceptiva e anti-hiperprolactinémica (P<0,01)
Kimura Y, et al. (2007) ¹⁹	Ensaio clínico não controlado por placebo/ 2c/ B	Planta medicinal japonesa – terapia Kampo	45	3	Fotopletismograma TOMRASS	Eficácia da terapia quantitativamente comprovada pelo fotopletismograma e em correlação com a melhoria sintomática (TOMRASS) P<0,01
Yamada K, et al. (2007) ²⁰	Ensaio clínico não controlado por placebo/ 2c/ B	Planta medicinal japonesa – terapia Kampo	30	6	HAM-D	Remissão em 46,7%, melhoria em 16,7%, sem efeito em 23,3% dos doentes
Dvivedi J, et al. (2008) ²¹	Ensaio clínico não controlado por placebo/ 2c/ B	Terapias alternativas – técnicas de relaxamento	50	6	Parâmetros fisiológicos relacionados com a actividade simpática: PA, FC, FR, EMG, Tp, EDG	Redução da PA, FC, FR, EMG, EDG e aumento da Tp (P<0,0001)

Autor (Ano)	Tipo de Estudo/ Nível de evidência científica/ Grau de recomendação*	Principais conteúdos	Número de participantes	Duração (nº de ciclos menstruais)	Avaliação da eficácia terapêutica	Resultados
Parry BL, et al. (2008) ²²	Ensaio clínico não controlado por placebo/ 2c/ B	Terapias alternativas – privação de sono	37	2	Níveis séricos de melatonina HAM-D	Eficácia na melhoria do humor e efeito independente da diminuição da secreção matinal de melatonina
Hickey M, et al. (2009) ²³	Revisão/ 2b/ B	Cirurgia	–	–	–	Evidência científica insuficiente para recomendar a ooforectomia bilateral como estratégia terapêutica segura e eficaz na PMS grave

Legenda: DSR – Daily Symptom Rating questionnaire; EDG – actividade electrodérmica galvânica; EMG – Electromiograma; FC – Frequência cardíaca; FR – Frequência Respiratória; G_{experimental} – Grupo Experimental; G_{placebo} – Grupo Placebo; HAM-D – Hamilton Depression Rating Scale; MDQ – Moos Menstrual Distress Questionnaire; PA – Pressão Arterial; PMSD – Premenstrual Syndrome Diary; TOMRASS – Tokyo Women's Medical University Oriental Medicine Research Active Support System questionnaire; Tp – Temperatura periférica; VAS – Visual Analogue Scale.

*Nível de evidência científica segundo a Classificação de *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*

Quadro III. Terapêutica Farmacológica da Síndrome Pré-menstrual

Autor (Ano)	Tipo de Estudo/ Nível de evidência científica/ Grau de recomendação*	Principais conteúdos	Número de participantes	Duração (nº de ciclos menstruais)	Avaliação da eficácia terapêutica	Resultados
Landén M, et al. (2007) ²⁴	Ensaio clínico randomizado, dupla ocultação, controlado por placebo/ 1b/ A	Terapêutica farmacológica (antidepressores – paroxetina)	Total: 178 G _{experimental} : PI: 59 PC: 60 G _{placebo} : 59	3	VAS CGI-I	PC: taxa de resposta de 85% na redução da irritabilidade e humor deprimido. PC e PI com eficácia semelhante na redução da irritabilidade e labilidade emocional. PC superior a PI na redução dos sintomas somáticos e humor deprimido (P<0,05)
Wu KY, et al. (2008) ²⁵	Ensaio clínico não controlado por placebo/ 2c/ B	Terapêutica farmacológica (antidepressores – paroxetina)	Total: 30 PC: 14 PI: 16	6	PRISM	Taxas de resposta: PC: 50-78,6% PI: 37,5-93,8%
Steiner M, et al. (2008) ²⁶	Ensaio clínico randomizado, dupla ocultação, controlado por placebo/ 1b/ A	Terapêutica farmacológica (antidepressores – paroxetina)	Total: 99 G _{experimental} : P10mg: 31 P20mg: 35 G _{placebo} : 33	4	VAS de irritabilidade	P20mg - redução significativa da irritabilidade em comparação com o placebo (Diferença na percentagem de alteração média: -23,9; IC 95%= -51,3 a -6,2; p=0,014; Diferença na alteração absoluta média: -18,6; IC 95%= -32,5 a -4,6; p=0,007) P10mg – sem diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo

Autor (Ano)	Tipo de Estudo/ Nível de evidência científica/ Grau de recomendação*	Principais conteúdos	Número de participantes	Duração (nº de ciclos menstruais)	Avaliação da eficácia terapêutica	Resultados
Eriksson E, et al. (2008) ²⁷	Ensaio clínico randomizado, dupla ocultação, controlado por placebo/ 1b/ A	Terapêutica farmacológica (antidepressores – escitalopram)	Total: 151 G _{experimental} : E10mg: 50 E20mg: 51 G _{placebo} : 50	3	VAS	E20mg mais eficaz que E10mg – efeito dependente da dose Efeito nos sintomas físicos – sem diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo Irritabilidade – apenas 30% do grupo placebo com redução igual ou superior a 80% em comparação com mais de 80% do grupo E20mg
Landén M, et al. (2009) ²⁸	Ensaio clínico randomizado, dupla ocultação, controlado por placebo/ 1b/ A	Terapêutica farmacológica (antidepressores – paroxetina)	Total: 22 3 Grupos: PBO – PAR – PAR: 8 PAR – PBO – PAR: 7 PAR – PAR – PBO : 7	3	VAS	Redução significativa da irritabilidade pré-menstrual ao 3º dia de toma de paroxetina (p=0.02)
Ravindran LN, et al. (2007) ²⁹	Relato de casos/ 4/ C	Terapêutica farmacológica (antidepressores – citalopram)	Total: 8	2	PMTS-O CGI-I	Melhoria significativa dos sintomas da PMDD PMTS-O – melhoria no score de 29,592; p<0,0001 CGI-I – melhoria no score de 8,832; p<0,0001
Halbreich U, et al. (2008) ³⁰	Revisão/ 1a/ A	Terapêutica farmacológica (SSRI e contraceptivos orais)	–	–	–	40% das mulheres com PMDD não respondem aos SSRI e aos contraceptivos orais contendo drospirenona

Autor (Ano)	Tipo de Estudo/ Nível de evidência científica/ Grau de recomendação*	Principais conteúdos	Número de participantes	Duração (nº de ciclos menstruais)	Avaliação da eficácia terapêutica	Resultados
Ramos MG, et al. (2009) ³¹	Ensaio clínico não controlado por placebo/ 2c/ B	Terapêutica farmacológica (antidepressores – duloxetina)	Total: 20	3	DRSP	Taxa de resposta – 65% Redução estatisticamente significativa dos sintomas pré-menstruais de 52,62% (p=0,0002)
Kayatekin ZE, et al. (2008) ³²	Relato de casos/ 4/ C	Terapêutica farmacológica (anti-epiléptico – levetiracetam)	Total: 7	4	DRSP	6 dos 7 participantes com redução significativa do DRSP no 1º ciclo de tratamento (p=0,0312)
Segebladh B, et al. (2009) ³³	Ensaio clínico randomizado, dupla ocultação, controlado por placebo/ 1b/ A	Terapêutica farmacológica (terapia hormonal – agonistas GnRH e substituição hormonal)	Total: 27 (desenho cruzado: 0,5EP/ 1,5EP/ 1,5E)	3	CD	1,5EP – recorrência maior de sintomas afetivos (irritabilidade, ansiedade, labilidade emocional, depressão e impacto na qualidade de vida, p<0,001) 1,5EP e 0,5EP – recorrência maior dos sintomas físicos de mastalgia e edema (p<0,05 e p<0,001, respectivamente)
Taneepanichskul S, et al. (2007) ³⁴	Ensaio clínico não controlado com placebo/ 2c/ B	Terapêutica farmacológica (terapia hormonal – contraceptivos orais)	Total: 100	6	WHAQ	Redução estatisticamente significativa do score WHAQ nos sintomas afetivos (de 4,1 para 2,8; p=0,0027); físicos de retenção de fluidos (de 2,8 para 1,9; p=0,0006) e comportamentais – dificuldade de concentração (de 2,9 para 1,9; p=0,0159)
Fruzzetti F, et al. (2007) ³⁵	Ensaio clínico não controlado com placebo/ 2c/ B	Terapêutica farmacológica (terapia hormonal – contraceptivos orais)	Total: 18	6	Impedância bioeléctrica	Redução significativa da composição corporal em água total (de 36,7+/-2,1 a 33,9+/-1,2; p<0,01) e água extracelular (de 13,8+/-0,8 a 12,2+/-0,7; p<0,001)

Autor (Ano)	Tipo de Estudo/ Nível de evidência científica/ Grau de recomendação*	Principais conteúdos	Número de participantes	Duração (nº de ciclos menstruais)	Avaliação da eficácia terapêutica	Resultados
Endrikat J, et al. (2007) ³⁶	Ensaio clínico não controlado com placebo/ 2c/ B	Terapêutica farmacológica (terapia hormonal – contraceptivos orais)	Total: 43	6	MDQ (score de retenção de água)	Redução estatisticamente significativa do score de 6,49+/-0,45 para 3,19+/-0,54 (p=0,0001)
Rapkin AJ. (2008) ³⁷	Revisão/ 1a/ A	Terapêutica farmacológica (terapia hormonal – contraceptivos orais)	–	–	–	Formulação de 24 dias de toma da associação 3 mg de drospirenona/20 µg de etinilestradiol, com 4 dias sem medicação permite menor dose de estrogénio e menor intervalo sem hormonoterapia com menor recidiva de sintomas no período de pausa
Mishell DR Jr. (2008) ³⁸	Revisão / 1a/ A	Terapêutica farmacológica (terapia hormonal – contraceptivos orais)	–	–	–	Segurança e eficácia da formulação de 24 dias de toma da associação 3 mg de drospirenona/20 µg de etinilestradiol, com 4 dias sem medicação
Georgantopoulou C, et al. (2009) ³⁹	Relato de caso/ 4/ C	Terapêutica farmacológica (terapia hormonal – progestagénio: Desogestrel)	Total: 1	3	–	Eficaz na redução dos sintomas pré-menstruais (labilidade emocional, irritabilidade), com melhoria no desempenho social e escolar

Autor (Ano)	Tipo de Estudo/ Nível de evidência científica/ Grau de recomendação*	Principais conteúdos	Número de participantes	Duração (nº de ciclos menstruais)	Avaliação da eficácia terapêutica	Resultados
Brozic P, et al. (2009) ⁴⁰	Estudo fisiológico/ 5/ D	Terapêutica farmacológica (inibidores da aldeto-reductase 1C1)	–	–	–	Potenciais agentes terapêuticos
Brozic P, et al. (2009) ⁴¹	Estudo fisiológico/ 5/ D	Terapêutica farmacológica (inibidores da aldeto-reductase 1C1)	–	–	–	Maior potência dos derivados da pirimidina, ftalimida e do ácido antranílico
Weisz G, et al. (2009) ⁴²	Revisão/ 1a/ A	Terapêutica em cinco países	–	–	–	Abordagem inicial com modificação do estilo de vida e suplementos alimentares. Caso estas medidas falhem: SSRI – tratamento farmacológico de primeira linha, ansiolíticos e supressores da ovulação (contraceptivos orais)

Legenda: CD – Cyclicity Diagnoser Scale; CGI-I – Clinical Global Impression-Improvement scale; DRSP – Daily Record of Severity of Problems; E10mg – 10 mg de escitalopram; E20mg – 20 mg de escitalopram; 0,5EP – 0,5mg de estradiol associado a 400mg de progesterona; 1,5EP – 1,5mg de estradiol associado a 400mg de progesterona; 1,5E - 1,5mg de estradiol associado a placebo; G_{experimental} – Grupo Experimental; G_{placebo} – Grupo Placebo; IC 95% – Intervalo de confiança a 95%; MDQ - Moos Menstrual Distress Questionnaire; PBO – PAR – PAR - placebo no 1º ciclo, paroxetina no 2º e 3º ciclos; PAR – PBO – PAR – paroxetina no 1º ciclo, placebo no 2º ciclo e paroxetina no 3º ciclo; PAR – PAR – PBO – paroxetina no 1º e 2º ciclos, placebo no 3º ciclo; PC: Paroxetina em administração contínua; PI: Paroxetina em administração intermitente; PMTS-O – Observer-rating Premenstrual Tension Scale; PRISM – Prospective Record of the Impact and Severity of Menstrual Symptomatology; P10mg – 10mg de paroxetina; P20mg – 20mg de paroxetina; VAS – Visual Analogue Scale; WHAQ – Women’s health assessment questionnaire.

*Nível de evidência científica segundo a Classificação de *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*