

Artigo de Revisão/Review Article

Síndrome pré-menstual Premenstrual syndrome

Marta Fernandes*, Daniel Pereira da Silva**

*Departamento de Obstetrícia e Ginecologia
Hospital S. Teotónio - Viseu
Instituto Português de Oncologia - Coimbra*

ABSTRACT

The cyclic hormonal changes that regulate the menstrual cycle are a significant biological influence on the female body, and one that has both physical and emotional ramifications.

Menstruation is governed by tightly orchestrated changes in the levels of ovarian estrogen and progesterone, which produce varying responses in diverse tissues and organs.

The majority of reproductive-age women have at least one physical or emotional change during the time preceding menstruation. In women whose lives are affected significantly by their symptoms, the diagnoses of premenstrual syndrome (PMS) and premenstrual dysphoric disorder (PMDD) may apply. PMS generally involves physical and relatively mild psychological symptoms, whereas PMDD is associated with more serious psychological symptoms.

Once a diagnosis is made, this condition may be greatly relieved by various treatment modalities.

Keywords: premenstrual syndrome; premenstrual dysphoric disorder; oral contraceptives; selective serotonin re-uptake inhibitors.

INTRODUÇÃO

Os sintomas relacionados com a fase pré-menstrual do ciclo foram descritos pela primeira vez por Hipócrates: “*as mulheres experimentam uma sensação de peso, prévia à menstruação*”¹.

O pressuposto de que as hormonas sexuais femininas têm um papel no aparecimento de sintomatologia somática e comportamental, levou a que na época Victoriana, a ooforectomia fosse considerada a cura para todos os casos de loucura no sexo feminino.²

Tendo presente que a maioria das mulheres tem em média cerca de 300 ovulações ao longo da sua

vida reprodutiva³, o aparecimento destes sintomas tem um impacto pessoal, económico e social importantes, que justificam a nossa atenção na sua identificação e tratamento.

DEFINIÇÃO

Os distúrbios pré-menstruais englobam um conjunto de entidades como a Síndrome Pré-menstrual (SPM), o Distúrbio Disfórico Pré-menstrual (DDPM) e os sintomas pré-menstruais exacerbados. O primeiro, comporta um conjunto de sintomas psicológicos e somáticos que estão relacionados com o ciclo menstrual e que justificam tratamento em cerca de 20% das mulheres em idade reprodutiva. O segundo, é uma forma

*Interna Complementar de Ginecologia/Obstetrícia

**Director de Serviço

Quadro I**Diferentes tipos de SPM**

Sintomas pré-menstruais exacerbados	Aparecimento de um ou mais sintomas na fase luteínica, sem impacto na qualidade de vida
SPM Ligeiro	Sintomas mais marcados, que perturbam a qualidade de vida, mas não interferem com a actividade pessoal/profissional
SPM Moderado	Actividade pessoal/profissional afectada mas possível
SPM Severo	Actividade pessoal/profissional impossível
DDPM	Alterações psiquiátricas marcadas

severa, predominantemente psicológica de síndrome pré-menstrual, que é experimentada por 3 a 8% das mulheres.^{4,5}

A definição mais aceite de SPM é a que a descreve como o aparecimento de sintomas na fase pré-menstrual do ciclo, com carácter recorrente e suficientemente grave para causar disfunção na vida da mulher, justificando assim a procura de cuidados médicos. A expressão mais fruste de um ou mais sintomas, sem impacto significativo na vida quotidiana (**disfunção**), enquadra-se no conceito de sintomas pré-menstruais exacerbados.^{4,6}

DIAGNÓSTICO

O SPM comporta a associação de sintomas somáticos e psíquicos, que sucedem à ovulação em cada ciclo genital. A expressão da sintomatologia é muito variável. A presença de um ou mais sintomas/sinal tem lugar, de forma leve, em mais de 75% das mulheres em idade reprodutiva. As alterações graves do humor, que caracterizam o Distúrbio Disfórico Pré-Menstrual são, pelo contrário, muito raras^{1,2}.

Apesar ser amplamente reconhecida, os critérios diagnósticos não são consensuais. Os mais frequentemente utilizados são os definidos pela World Health Organization -ICD-10 (quadro II), pelo American College of Obstetricians and Gynecologists –ACOG (quadro III) e pela American Psychiatric Association (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases, 4th edn. - DSM-IV (quadro IV).⁴

A utilização destes critérios centra-se em 2 pilares fundamentais: ciclicidade dos sintomas e associação à fase pré-menstrual do ciclo. Não é especificado o grau de severidade, nem obriga a confirmação prospectiva.⁴

Quadro II**Critérios de diagnóstico de SPM do ICD-10**
(diagnóstico comporta pelo menos um destes sintomas)

- Sensação de tristeza, desespero ou auto-depreciação
- Tensão, ansiedade, labilidade emocional, choro fácil ou irritabilidade persistente
- Fúria
- Desinteresse pelas actividades habituais
- Dificuldade de concentração
- Sensação de fadiga
- Alterações do apetite
- Insónia ou hipersónia
- Sensação de estar sobrecarregado ou fora de controle
- Outros sintomas físicos como cefaleias, sensibilidade ou congestão mamária, dores articulares ou musculares, inchaço ou aumento de peso

Quadro III**Critérios de diagnóstico de SPM da ACOG 2001**
(diagnóstico comporta pelo menos um sintoma somático e um psíquico)

Sintomas Somáticos	Sintomas Psíquicos
- Congestão mamária	- Depressão
- Distensão abdominal	- Acessos de fúria
- Cefaleias	- Ansiedade
- Edema das extremidades	- Confusão
	- Irritabilidade
	- Comportamento anti-social

Estes sintomas ocorrem na maioria dos ciclos, não necessariamente em todos, e estão ausentes em pelo menos 6 a 10 dias da fase folicular.⁴

Os sintomas devem aliviar até 4 dias após o início da menstruação e só devem recorrer após o 12º dia do ciclo seguinte; estão presentes na ausência de qualquer terapêutica farmacológica (hormonal ou ou-

Quadro IV**Critérios de diagnóstico de DDPM pelo DMS-IV 2000**

(diagnóstico comporta cinco ou mais sintomas, um dos quais deve ser grave *)

- | | |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| - Humor depressivo marcado* | - Dificuldade de concentração |
| - Ansiedade/tensão marcadas* | - Letargia/fadiga |
| - Labilidade emocional marcadas* | - Alterações de apetite/ “cravings” |
| - Fúria/irritabilidade marcadas* | - Perturbações do sono |
| - Desinteresse importante nas actividades habituais* | - Sensação de “fora de controlo” |
| | - Sintomas físicos (ex. tenção mamária, distensão abdominal) |

Quadro V Adaptado da guideline do Royal College of Obstetricians and Gynaecologists²⁵

1ª linha	Exercício físico, terapêutica comportamental Contraceptivos orais combinados (Yasmin®, Yasminelle®, YAZ®) SSRI em baixa dose - contínuo ou na fase luteínica
2ª linha	Estradiol transdérmico (100 microgramas) + progestativo oral D17-D28 ou Mirena® SSRI em alta dose - contínuo ou na fase luteínica
3ª linha	Análogos de GnRH com THS ou tibolona SSRI – se necessário
4ª linha	Histerectomia total com anexectomia bilateral e THS

tra), consumo de drogas ou álcool; devem ter ocorrido nos ciclos prévios e ser confirmados em 2 ciclos prospectivos; têm de ter impacto social e económico negativos.

Como verificamos a ACOG desenvolveu critérios mais rigorosos para o diagnóstico de SPM, que especificam os períodos sintomáticos e assintomáticos do ciclo menstrual, dão mais ênfase à disfunção e requerem confirmação prospectiva. Não determinam o número de sintomas ou de dias que devem ser considerados, nem dão indicação quanto ao método de avaliação da gravidade dos sintomas.⁴

Estes sintomas devem ter ocorrido na maioria dos ciclos nos últimos 12 meses e prospectivamente em 2 meses. Os sintomas ocorrem regularmente na última semana da fase lútea, desaparecem alguns dias após a menstruação e estão sempre ausentes na semana a seguir à menstruação. Tem de haver reflexos negativos na capacidade de estabelecer relações sociais ou profissionais, por altura dos sintomas.⁴

Apesar de tanto os critérios da ACOG como da APA da SPM/DDPM requererem “disfunção” para estabelecerem o diagnóstico, o grau de severidade é descrito subjectivamente pela paciente, sendo assim

influenciado por factores como a personalidade, tolerância e definição subjectiva de gravidade.

Na ausência de critérios aceites universalmente para identificar a presença de SPM/DDPM o seu diagnóstico pode revelar-se um desafio, sendo certo que a percepção e a repercussão da sintomatologia na vida da paciente é o elemento de maior importância.⁴

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência varia em função dos critérios diagnósticos utilizados. Pensa-se que 50 a 80 % das mulheres em idade reprodutiva experimentam sintomas pré-menstruais.^{1,9-12} Os sintomas são suficientemente severos para condicionar as actividades diárias em 13 a 26%^{1,11,13,14} mas, apenas, 3 a 8% tem sintomas suficientemente severos para ser consideradas como DDPM.^{1,11-22}

Foi demonstrado que a SPM está associada a um maior número de consultas e gastos com a saúde.¹³

Existem diferentes distribuições demográficas de acordo com a etnia, onde se verifica que as asiáticas têm menor prevalência da doença.¹ As mulheres com outras perturbações psiquiátricas, ginecológicas ou

sociais apresentam mais frequentemente queixas pré-menstruais,^{1,23,24} assim como as obesas, as que fazem menos exercício físico e com menos escolaridade.²⁵ Um estudo internacional realizado na Alemanha, Espanha, França, Itália, Reino Unido e Hungria, publicado em 2005, onde foram inquiridas 4 085 mulheres, revela que a expressão moderada da SPM estava presente 26% das mulheres e que 2,3% apresentavam perturbações graves do tipo DDPM e que não havia variação significativa entre os vários países.²⁶

ETIOLOGIA

A SPM tem um conjunto de características muito marcantes - expressão cíclica dos sintomas; ausência de sintomatologia nos ciclos anovulatórios, bem como na mulher ooforectomizada ou tratada com inibidores da ovulação; indução dos sintomas com a administração exógena de estroprogestativos cíclicos. Estes elementos suportam a teoria de que as hormonas gonadais e as suas flutuações estão na base da sua fisiopatologia.^{27,28}

Na literatura encontramos um vasto leque de trabalhos que relatam anomalias das concentrações do estradiol, progesterona, DHEA e testosterona na fase lútea do ciclo de mulheres com SPM e distúrbio disfórico pré-menstrual, mas não são concludentes para se afirmar uma relação de causa-efeito²⁶. Num estudo de 2008, podemos constatar que não há diferenças significativas nos valores dos picos de estradiol, bem como das concentrações plasmáticas de estradiol, progesterona e LH nas fases lúteínicas dos ciclos das mulheres com DDPM, quando comparadas com as normais.²⁹ Parece demonstrado que não há alterações na produção de progesterona, mas o seu metabolismo pode estar alterado nas mulheres com SPM. Vários trabalhos evidenciam que a alopregnanolona está significativamente mais baixa na fase lúteína das mulheres com SPM/DDPM³⁰⁻³³, não se conhecem os mecanismos responsáveis por esta deficiência, nem a sua origem e implicações. Este metabolito, é um mediador da resposta adaptativa ao stress e a alteração no seu metabolismo pode residir nas suprarrenais. Este esteróide neuroactivo acumula-se no cérebro onde actua nos receptores agonistas do sistema GABA, influenciando o humor, comportamento

e funções cognitivas. A SPM pode estar associada a baixa sensibilidade dos receptores GABA para a alopregnanolona no cérebro²⁷.

As linhas de investigação mais recentes residem na identificação de um metabolismo cerebral aberrante das hormonas sexuais que pode influenciar a actividade dos neurotransmissores cerebrais. A serotonina é um neurotransmissor cerebral com papel reconhecido na regulação do comportamento e emoções humanas. Exerce acção activando os receptores pós-sinápticos, modulando assim a actividades das células nervosas adjacentes. Esta é inactivada quando é novamente recaptada pelas células nervosas pré-sinápticas através de transporte proteico.

Os sintomas da SPM são desencadeados pela influência das hormonas esteroides sexuais no cérebro. Em experiências animais estas hormonas têm influência comportamental. Os SSRIs vão facilitar a transmissão serotoninérgica cerebral reduzindo estes efeitos das hormonas esteroides e portanto tornando o cérebro resistente à influência destas hormonas.³⁴⁻³⁶

Há diferenças significativas na actividade do sistema serotoninérgico entre as mulheres que sofrem da SMP ou SPMDD e normais.³⁷

Níveis mais baixos de alopregnanolona têm sido encontrados no líquido cerebro-raquídeo das doentes com depressão major, mas após tratamento com SSRIs os níveis de alopregnanolona aumentam significativamente.³⁸

A presença de níveis anormais ou eventuais perturbações metabólicas das hormonas sexuais podem influenciar a actividade nos neurotransmissores cerebrais²⁷.

A explicação deste síndrome por anomalias de uma hormona, neuromodulador ou neurotransmissor não é suficiente, parecendo mais provável ter uma origem multifactorial. São necessários mais estudos e com amostras mais representativas.^{27,28}

Parece também encontrar-se uma predisposição genética ao aparecimento desta sintomatologia, o que abre novas linhas de investigação¹.

TRATAMENTO

Trata-se de um síndrome multifactorial, em que actuam factores de susceptibilidade individual em respos-

ta ao metabolismo esteróide que decorre da ovulação, onde interagem com factores pouco claros relacionados como a predisposição genética, influências culturais, educacionais e outras. O quadro é difuso na sua matriz, mas pode assumir expressões sintomáticas muito diversas, que vão desde sintomas ligeiros e pouco incomodativos a grandes perturbações psicossomáticas, que põe em causa a qualidade de vida da mulher, o seu desempenho e relações sociais. Neste contexto a intervenção terapêutica, deve ser também multifactorial, ajustada à expressão sintomática, sem descuidar a intervenção ao nível do comportamento, se necessário com apoio do psicólogo ou psiquiatra.

ESQUEMA GRADATIVO DE INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA NO SPM

Inibidores da ovulação

Atendendo que os sintomas são provocados por alterações bioquímicas que decorrem da ovulação, parece lógico que uma das modalidades de tratamento mais utilizados seja a sua supressão.³⁹ Esta pode ser atingida por mecanismos fisiológicos como a gravidez e a menopausa, cirúrgicos, como a ooforectomia bilateral, ou médicos com análogos de GnRH.^{40,41} O uso de estrogéneos exógenos é outra possibilidade, mas a necessidade de associar um progestativo para controlar a hiperplasia do endométrio, compromete a sua eficácia porque pode fazer reaparecer a sintomatologia. Para ultrapassar esta dificuldade tem sido sugerido o uso de progestativos por apenas 7 dias em cada ciclo mensal de tratamento, de preferência a drospirenona, pelas propriedades anti-mineralocorticoides ou o uso do dispositivo intra-uterino com levonorgestrel.^{40,42-44} A drospirenona é um análogo da espironolactona e ao contrário dos derivados da 19-nortestosterona e ou da 17-hidroxiprogesterona que estão presentes na maioria das formulações contraceptivas actuais, tem propriedades antiminerlocorticoides, pelo que tem merecido a recomendação por alguns autores.^{40,44}

Quando as mulheres com SPM/DDPM têm perda da libido e sintomas depressivos que não são aliviados com a terapêutica com estrogénios, pode justificar-se a adição de testosterona.^{40,45}

Os contraceptivos orais são usados na prática clínica para o tratamento dos sintomas pré-menstruais, desde longa data. Contudo, existe pouca evidência da sua eficácia no tratamento da SPM.^{46,47} Esta demonstrada a melhoria de sintomas físicos, como a congestão mamária e dismenorrea, mas os dados sobre os seus efeitos nas alterações do humor são inconsistentes.⁴⁶ Formulações recentes, em que há redução do tempo de privação hormonal, parecem reduzir os múltiplos sintomas da SPM e do DDPM.⁴⁶

Os contraceptivos orais com o regime 21/7, foram também utilizados para tratar as cefaleias pré-menstruais que surgem nos últimos dias da fase lútea do ciclo. Não são eficazes nessas circunstâncias porque a maioria das mulheres continuam a ter cefaleias nos 7 dias de privação hormonal.^{46,48}

A eficácia dos contraceptivos orais em geral no tratamento da SPM é muito discutível. Foram avaliados diferentes tipos de progestativo e diferentes formulações, sem resultados conclusivos. Sintomas como tensão mamária, cefaleias, distensão abdominal e depressão podem até ser induzidos por algumas preparações.^{46,49}

Os 7 dias de intervalo da toma, são adequados para garantir eficácia contraceptiva e bom controlo do ciclo, mas durante este período verifica-se uma elevação dos níveis séricos das hormonas sexuais que parecem suficientes para produzir sintomas do SPM.^{46,50}

Recentemente, foram avaliadas novas formulações, que mantêm a administração combinada de baixas doses (20 µgr de etinilestradiol com 3 mgr de drospirenona) mas com mais dias de administração (24 dias), reduzindo assim o intervalo livre de hormonas para 4 dias, tendo-se verificado uma redução significativa dos sintomas.^{44,46}

O regime em que é utilizada nesta formulação fornece mais 3 dias de acção do etinilestradiol e da drospirenona, resultando em menor flutuação endógena do estradiol. O facto da drospirenona ter uma semi-vida de 30 horas permite que a sua acção se estenda para o intervalo de privação.^{51,52}

Esquemas sem intervalo de privação ou com intervalos livres de hormonas mais afastados (ex: 84/7) têm sido avaliados, mas são necessários estudos adicionais para nos certificarmos da sua eficácia no tra-

tamento do SMP ou DDPM.⁵¹⁻⁵⁵ Estas novas formulações ou a toma de contraceptivos orais sem pausas reduzem os sintomas físicos e as alterações de humor. Encurtar ou eliminar o intervalo de livre de hormonas parece ser a modificação crítica para reduzir a sintomatologia do SPM/DDPM,⁵¹⁻⁵⁵ embora as alterações nas formulações hormonais, no que concerne aos componentes e doses podem desempenhar um papel importante. Os regimes alargados, sem privação hormonal ou privação esporádica, parecem ser bem tolerados e preferidos por muitas mulheres, mas as hemorragias irregulares deles subsequentes podem ser um entrave para outras.⁵⁶

A FDA não tem nenhum contraceptivo aprovado especificamente para o tratamento da síndrome pré-menstrual, mas aprovou apenas um para o tratamento do DDPM, que tem a combinação de 20 µgr de etinilestradiol e 3mg de drospirenona, num regime de 24/4 dias.^{51,52}

Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina

Nem sempre a irritabilidade, alterações de humor e depressão, foram considerados como característicos do SPM. Eram assumidos como perturbações psiquiátricas, mas a eficácia demonstrada pelos inibidores selectivos da recaptação da serotonina (SSRIs) no tratamento da disforia pré-menstrual e no controlo de alguns sintomas somáticos que surgem na fase lútea do ciclo, veio modificar aquela perspectiva.^{34,57,58}

Estes agentes modulam a actividade das células nervosas de forma muito marcada, com eficácia bem documentada.³⁴

Estão associados a efeitos secundários ligeiros, como náuseas nos primeiros dias de toma e redução da libido, mas não produzem dependência.³⁴

A resposta a estes agentes no tratamento da disforia (irritabilidade e humor depressivo) estima-se na ordem dos 85-90%, parecendo ser superior ao de outras indicações dos SSRIs. Também têm efeitos no alívio de sintomas somáticos.⁵⁹

No tratamento de patologias como depressão, distúrbios de pânico e doença obsessivo-compulsiva, é necessário um período de 2-3 semanas desde o início da toma para se verificar uma melhoria da sintomato-

logia. No tratamento do SPM o início de acção é bem mais curto sendo identificadas melhorias dos sintomas 14 horas após a primeira toma.³⁴ Quando utilizado para tratar a disforia, os SSRIs podem ser administrados intermitentemente, apenas na fase lútea, o que pode ser preferível devido aos efeitos secundários. Este esquema parece ser tão eficaz como a toma contínua na resolução de sintomas como a irritabilidade. As alterações do humor e sintomas depressivos são melhor controlados pela administração contínua. As pacientes que não mostrarem melhoria significativa com a toma descontínua, devem experimentar o tratamento contínuo, devendo o esquema ser adaptado a cada paciente.^{34,59}

A maioria dos ensaios clínicos sugere que os SSRIs são superiores ao placebo no tratamento de sintomas somáticos, sendo as cefaleias a única excepção. É eficaz no controlo da irritabilidade e humor depressivo, mas o seu efeito é menos importante na redução de sintomas como congestão mamária e pélvica, e aumento do apetite.^{34,59,60} Permanece por esclarecer se as melhorias observadas decorrem da melhoria do humor, tornando os sintomas mais toleráveis, ou a um efeito directo nesses sintomas.

Outras terapias

Os sintomas psicológicos representam uma componente importante nestas síndromas. Apesar disso, o desenvolvimento de intervenções psicológicas tem sido relativamente limitado. A utilização de técnicas de relaxamento ou terapia cognitiva comportamental têm sido utilizadas e vêm-se mostrando eficazes na redução dos sintomas. Nestes casos, a melhoria tende a ser mantida ao longo do tempo, ao contrário do que se tem verificado com a descontinuação das terapêuticas farmacológicas.⁶¹ É no entanto necessária investigação adicional para avaliar a eficácia das diferentes formas de terapia cognitiva comportamental, como auto-ajuda, terapias de grupo, workshops.

DISCUSSÃO

O diagnóstico da SPM radica na avaliação da presença de perturbações físicas e humorais, relacionadas com a ovulação, devendo a sua observação ser prospectiva com registo rigoroso em 2 a 3 ciclos conse-

cutivos. Os critérios emanados da ACOG e DMS são as mais aceites.

A necessidade de tratamento específico deve de ser ponderado na avaliação do impacto que essas perturbações têm na vida da mulher. O registo diário dos sintomas é uma ajuda importante. A sua descrição é difícil, mas deve ser objectiva, nomeadamente a sua repercussão na vida pessoal/profissional e nas relações interpessoais.

A etiologia da SPM continua por esclarecer. O único factor comprovadamente envolvido é a ovulação. A relação temporal com a ovulação é indiscutível e a ausência de sintomas na gravidez, pós-ooforectomia e menopausa comprova-o. Não se conhece o seu substrato fisiopatológico. As baixas concentrações de alopregnanolona na fase luteínica das mulheres com SPM e DDPM têm sido apontadas. Este metabolito actua como mediador da resposta ao stress. As hipóteses mais recentes vão no sentido de uma interferência de concentrações mais baixas da alopregnanolona, no sistema GABA, serotonina e outros mediadores de sinais no SNC, que num quadro de susceptibilidade individual justificaria a expressão da sintomatologia. A susceptibilidade individual pode decorrer de predisposição genética ou influências culturais e educativas. A emergência da importância dos neurotransmissores, em particular da serotonina, ocupa lugar de destaque nas teorias mais recentes. As linhas de investigação nesta área são muito diversificadas, mas nenhuma é suficientemente concludente. Alguns trabalhos realçam o papel da serotonina na SPM, atendendo aos sintomas induzidos pelas drogas serotoninérgicas (L-triptopano, fenfluramina e buspirona).

Os contraceptivos orais têm sido os agentes terapêuticos mais utilizados, mas controlam mal as cefaleias, tensão mamária e os sintomas depressivos.

A utilização de pílulas com drospirenona tem merecido indicação crescente nas mulheres com SPM, atendendo à sua actividade antimineralocorticoide, porque minora a retenção hídrica, a tensão mamária e abdominal. Em vários ensaios a administração da associação de 3 mgr de drospirenona com 30µgr de etinilestradiol durante 21 dias seguidos de 7 dias de pausa, encontrou-se uma eficácia significativa no controlo dos sintomas físicos, mas menos marcada

nos psíquicos. Alguns sintomas (ex: dores pélvicas e cefaleias) reapareceram num número significativo de casos, no intervalo livre da pílula.

O prolongamento da administração da combinação estroprogestativa com 3 mgr de drospirenona com 20 µgr de etinilestradiol por mais 3 dias no regime 24/4, permite uma inibição mais marcada da foliculogénese e da produção de estradiol. Esta formulação foi avaliada em vários ensaios contra placebo, em mulheres com DDPM. Os resultados evidenciaram, ao fim de 3 ciclos de tratamento, uma eficácia significativa no controlo dos sintomas físicos e psíquicos.

Os SSRIs são uma opção terapêutica a ter em conta quando os sintomas psíquicos têm expressão significativa. Nos ensaios clínicos revelaram uma eficácia que ronda os 60 a 70% para a sertralina, fluoxetina, paroxetina, fluoxamina e citalopram. A fluoxetina é o mais estudado nesta área e é considerado o SSRI de eleição, na dose de 10 a 20 mgr/dia contínuo ou intermitente na 2ª fase do ciclo.

As terapias comportamentais, de reestruturação cognitiva e exercício físico com vista a melhorar o autocontrolo e relaxamento oferecem resultados a não desprezar.

CONCLUSÃO

A SPM é relativamente comum na sua expressão mais leve. O registo diário dos sintomas é fundamental para estabelecer o diagnóstico e avaliar a eficácia das terapêuticas instituídas. O clínico deve fornecer aconselhamento sobre exercício, dieta e controlo do stress antes ou concomitante com a introdução de agentes terapêuticos. A estratégia terapêutica deve ser progressiva. Numa primeira fase é adequado associar as terapias comportamentais aos contraceptivos, de preferência com drospirenona. Se os sintomas reaparecem na pausa da pílula com o esquema 21/7, a utilização do regime 24/4, oferece bons resultados. A associação de SSRIs, na segunda fase do ciclo ou de forma contínua, está indicada quando a sintomatologia psíquica tem expressão significativa. As doentes com marcado componente psiquiátrico, repercussões pessoais e sociais importantes devem ser referenciadas para orientação psiquiátrica. Os casos mais graves

podem obrigar ao uso de GnRH associado aos SSRIs e em casos extremos a histerectomia com anexectomia, ponderadas as suas consequências em avaliação conjunta com psiquiatria.

REFERENCES

- Dennerstein L. Intercultural differences in the prevalence of premenstrual syndromes. *Gynaecology Forum* 2008; 13(3):13-15.
- O'Brien PMS, Rapkin AJ, Schmidt PJ. *The Premenstrual Syndromes: PMS and PMDD*. London: Informa Healthcare, UK, 2007.
- Lopez LM, Kaptein A, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD006586. DOI: 10.1002/14651858.CD006586.pub2.
- Indusekhar R, O'Brien PMS. International consensus on the definition and diagnosis of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Gynaecology Forum* 2008; 13(3): 5-7.
- Freeman EW, Sondheimer SJ. Premenstrual dysphoric disorder: recognition and treatment. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2003;5:30-9
- Halbreich U, et al. Clinical diagnostic criteria for premenstrual syndrome and guidelines for their quantification for research studies. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23:123-30.
- ACOG practice bulletin: premenstrual syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 73:183-191.
- Premenstrual dysphoric disorder. In: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000:771-4.
- de la Gandara Martin JJ, de Diego Herrero E. Premenstrual dysphoric disorder: an epidemiological study. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1996; 24:111-117.
- Ramcharan S, Love EJ, Fick GH, et al. The epidemiology of premenstrual symptoms in population-based sample of 2650 urban women: attributable risk and risk factors. *J Clin Epidemiol* 1992 Apr;45(4):377-92.
- Wittchen HU, Becker E, Lieb R, Krause P. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med* 2002; 32: 119-132.
- Woods NF, Most A, Dery GK. Prevalence of perimenstrual symptoms. *Am J Public Health* 1982;72(11):1257-64.
- Angst J, Sellaro R, Merikangas KR, et al. The epidemiology of perimenstrual psychological symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104(2):110-6.
- Halbreich U., Borenstein J., Pearlsein T., et al. The prevalence, impairment, impact and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology* 2003;28 Suppl 3:1-23.
- Campbell EM, Peterkoin D, O'Grady K, et al. Premenstrual symptoms in general practice patients. Prevalence and treatment. *J Reprod Med*. 1997;42(10):637-46.
- Chawala A, Swidle R, Long S, et al. Premenstrual dysphoric disorder: is there an economic burden of illness? *Med Care* 2002;40(11):1101-12.
- Cohen LS, Soares CN, Otto MW, et al. Prevalence and predictors of menstrual dysphoric disorder (PMDD) in older premenopausal women. The Harvard Study of Moods and Cycles. *J Affect Disord*. 2002;70(2):125-32.
- Deuster PA, Adera T, South-Paul J. Biological, social, and behavioural factors associated with premenstrual syndrome. *Arch Fam Med* 1999;8(2):122-8.
- Gehlert S, Hartlage S. A design for studying the DMS-IV research criteria of premenstrual dysphoric disorder. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1997;18(1):36-44.
- Johnson SR, McChesney C, Bean JA. Epidemiology of premenstrual symptoms in a nonclinical sample. I. Prevalence, natural history and help-seeking behaviour. *J Reprod Med* 1988;33(4):340-6.
- Rivera-Tovar AD, Frank E. Late luteal phase dysphoric disorder in young women. *Am J Psychiatry* 1990;147(12):1634-6.
- Sveindóttir H, Backstrom T. Prevalence of menstrual cycle symptom cyclicality and premenstrual dysphoric disorder in a random sample of women using and not using oral contraceptives. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79(5):405-13.
- Borenstein JE, Dean BB, Leifke E, Korner P, Yonkers KA. Differences in symptom scores and health outcomes in premenstrual syndrome. *J Womens Health*. 2007;16:1139-44
- Hylan TR, Sundell K, Judge R. The impact of premenstrual symptomatology on functioning and treatment-seeking behavior: experience from the United States, United Kingdom, and France. *J Womens Health Gen Based Med* Oct;8(8):1043, 1999.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Management of Premenstrual Syndrome*. Green-top Guideline N° 48; Dec 2007.
- Bäckström et al. *World Congress of Human Reproduction*, March 2005;
- Andrea RG, Monteleone P, Simi G. Theories surrounding the aetiology of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Gynaecology Forum* 2008; 13(3):8-12.
- Halbreich U., The etiology, biology and evolving pathology of premenstrual syndromes. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(3):55-99
- Thys-Jacobs S, McMahon D, Bilezikian JP. Differences in free estradiol and sex hormone-binding globulin in women with and without premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(1):96-102.
- Rapkin AJ, Morgan M, Goldman L, Brann DW, Simone D & Mahesh VB. Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstetrics and Gynecology* 1997; vol.90(5):709-14.
- Bicikova M, Dibbelt L, Hill M, Hampel R, Stárka L. Allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Hormone and Metabolic Research*. 1998;30:227-230.
- Monteleone P; Luisi S; Tonetti A; Bernardi F; Genazzani A D; Luisi M; Petraglia F; Genazzani A R. Allopregnanolone concentrations and premenstrual syndrome. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2000;142(3):269-73.
- Lombardi I; Luisi S; Quirici B; Monteleone P; Bernardi F; Liut M; Casarosa E; Palumbo M; Petraglia F; Genazzani A R Adrenal response to adrenocorticotrophic hormone stimulation in patients with premenstrual syndrome. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2004;18(2):79-87.
- Eriksson E. Psychopharmacological approaches to the treatment of premenstrual dysphoria. *Gynaecology Forum* 2008; 13(3): 22-25.
- Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet* 2008; 371(9619):1200-10
- Laden M, Eriksson E. How does premenstrual dysphoric disorder relate to depression and anxiety disorders? *Depress Anxiety* 2003;17(3):122-9.
- Inoue Y, Terao T, Iwata N, et al. Fluctuating serotonergic function in premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome: findings from neuroendocrine challenge tests. *Psychopharmacology*, 2007;

- 190(2): 213-19.
38. Sibille E, Pavlides C, Benke D, Toth M. Genetic Inactivation of the serotonin (1A) receptor in mice results in downregulation of major GABA receptor alpha subunits, reduction of GABA receptor binding and benzodiazepine-resistant anxiety. *J Neurosci* 2000; 20: 2758-65.
 39. Studd J. Suppression of cyclical ovarian function in the treatment of severe premenstrual syndrome. *Menopause Int* 2007; 13; 182-4.
 40. Studd J. Suppression of cyclical ovarian function in the treatment of severe premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder. *Gynaecology Forum* 2008; 13(3):15-17.
 41. Leather AT, Studd JW, Watson NR, Holland EF. The treatment of severe premenstrual syndrome with goserelin with and without "add-back" estrogen therapy: a placebo-controlled study. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13(1):48-55
 42. Paterson ME, Wade-Evans T, Sturdee DW, et al. Endometrial disease after treatment with oestrogens and progestogens in the climacteric. *Br Med J* 1980; 280(6217):822-4.
 43. Sitruk-Ware R. The levonorgestrel intrauterine system for use in peri and postmenopausal women. *Contraception* 2007; 75(6):S155-60.
 44. Perlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005;72(6):414-21.
 45. Davis SR, Burger HG. The rationale for physiological testosterone replacement in women. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 1998;12(3):391-405.
 46. Freeman EW. New contraceptive regimens for the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Gynaecology Forum* 2008; 13(3):18-21.
 47. Loose-Mitchell DS, Stancel GM. Estrogens and Progestins. In: Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th edn. New York: McGraw-Hill, 2001.
 48. Fachinetti F, La Marca A. Headaches, migraines and premenstrual syndrome. *Gynaecology Forum* 2006;11(1):10-13.
 49. Rapkin A. A review of treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(3):39-53.
 50. Sulak PJ, Scow RD, Preece C, et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2000;95(2):261-6.
 51. Yas® drospirenone and ethinil Estradiol oral contraceptive prescribing information. Montville, NJ; Bayer HealthCare, March 2006. Available at www.berlex.com/html/products/pi/fhc/YAS_PI_mar.pdf. Accessed 03-08.
 52. Blode H, Wuttke W, Looock W, Roll G, Heithecker R. A 1-year pharmacokinetic investigation of a novel oral contraceptive containing drospirenone in healthy female volunteers. *Eur J Contracep Reprod Health Care* 2000;5(4):256-64.
 53. Sullivan H, Furniss H, Spona J, Elstein M. Effect on 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60microg) and ethinil estradiol (15microg) on ovarian activity. *Fertil Steril* 1999;72:115-20.
 54. Mishell DR. Rationale for decreasing the number of days of the hormone-free interval with use of low-dose oral contraceptive formulations. *Contraception* 2005;71:3004-5.
 55. Yonkers KA, Brown C, Perlstein TB, et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Osbtet Gynecol* 2005;106(3):492-501.
 56. Gerschultz KL, Sucato GS. Eliminating monthly periods with combined hormonal contraception. *Women's Helth* 2007; 3:541-5.
 57. Eriksson E, Lisjo P, Sundblad C, Andersson K, Andersch B, Modigh K. Effect of clomipramine on premenstrual syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1989;81:87-88.
 58. Stone AB, Pearlstein TB, Brown WA. Fluoxetine in the treatment of premenstrual syndrome. *Psychopharmacology Bulletin* 1990; 26(3):331-335.
 59. Eriksson E, Ekman A, Sinclair S, et al. Escitalopram administered in the luteal phase exerts a marked and dose-dependent effect in premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 2008(2): 195-202.
 60. Borenstein J, Wyrwich K, NiKnian M, et al. Determining clinically meaningful benefit in the treatment of premenstrual dysphoric disorder (Abstrat). *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. Washington, USA, 6-10 May 2006.
 61. Hunter M. Psychological approaches to the treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Gynaecology Forum* 2008; 13(3):26-29.
-