

Tensão Pré-menstrual

*Federação Brasileira das Associações de
Ginecologia e Obstetrícia
Sociedade Brasileira de Medicina de
Família e Comunidade*

Elaboração Final: 10 de outubro de 2011

Participantes: de Arruda CG, Fernandes A, Cezarino PYA,
Simões R

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e Scielo. A busca de evidências utilizou palavras-chave (MeSH terms) agrupadas nos seguintes descritores: premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, epidemiology, symptoms, diagnosis, comorbidities, pathophysiology, combined oral contraceptives, selective serotonin reuptake inhibitors.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Oferecer orientação sobre as principais causas, prevalência, critérios diagnósticos e tratamento da Síndrome Pré-Menstrual (SPM) e do Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM), destacando as melhores evidências.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado

INTRODUÇÃO

A síndrome pré-menstrual (SPM), também conhecida como tensão pré-menstrual (TPM) é representada por um conjunto de sintomas físicos, emocionais e comportamentais, que apresentam caráter cíclico e recorrente iniciando-se na semana anterior à menstruação e que aliviam com o início do fluxo menstrual¹(C). Esses sintomas ocorrem de uma a duas semanas antes do início da menstruação, ou seja, durante a fase lútea, sendo tipicamente grave o suficiente para interferir em alguns aspectos da vida. Sintomas leves no período pré-menstrual, apresentados pela maioria das mulheres, e que não interferem na rotina diária, não são considerados para o diagnóstico da SPM.

A síndrome pré-menstrual e o transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) são dois transtornos relacionados aos sintomas da fase pré-menstrual. Considera-se o TDPM como sendo um subtipo e também como a forma mais grave da SPM. A prevalência dos sintomas da síndrome pré-menstrual é de 75% a 80% das mulheres em idade reprodutiva e com grande variação no número, duração e gravidade dos sintomas. Já a prevalência do transtorno disfórico pré-menstrual é de 3% a 8% e os sintomas estão relacionados ao humor, como *deficit* de funcionamento social, profissional e familiar²(B)³⁻⁵(D). No Brasil, estudo realizado em ambulatório de ginecologia demonstra prevalência da síndrome pré-menstrual entre 8% e 86% dependendo da intensidade dos sintomas. Dentre os sintomas relatados, 86% referiam irritabilidade, 17% cansaço, 62% depressão e cefaleia (cada) e 95% das mulheres apresentavam mais de um sintoma e 76% associação de sintomas físicos e psíquicos⁶(C). Estudo brasileiro de base populacional encontrou prevalência de SPM de 95,4% considerando um sintoma como diagnóstico, e 25,2% considerando cinco sintomas com interferência na vida familiar ou social⁷(C).

O preciso mecanismo etiológico envolvido na síndrome pré-menstrual permanece desconhecido, entretanto a atividade cíclica ovariana e os efeitos do estradiol e progesterona sobre os neurotransmissores (serotonina e ácido gama-aminobutírico) apresentam-se como um dos possíveis mecanismos fisiopatológicos que precipitaria a ocorrência da síndrome pré-menstrual em mulheres mais sensíveis⁸(D).

Os sinais e sintomas são físicos e psicológicos ou comportamentais apresentando uma relação temporal com o período pré-menstrual e com características de repetição a cada novo ciclo. São sinais e sintomas comumente observados: aumento do tamanho e da sensibilidade das mamas; inchaço nas pernas e às vezes, no corpo todo; ganho de peso; cefaleia; fadiga; dor nas pernas; aumento do volume abdominal; acne; ansiedade; irritabilidade; depressão; mudanças de humor; depreciação da auto-imagem; alteração do apetite. A intensidade e a qualidade dos sinais e sintomas encontrados são muito variáveis de mulher a mulher, e têm sido relatados desde a menarca até a menopausa. A maioria das mulheres busca ajuda para a TPM por volta dos 30 anos, após 10 anos ou mais com os sintomas⁵(D). É importante diferenciar a síndrome pré-menstrual de outras doenças com sintomas similares como a depressão, ansiedade e psicoses. É importante que se tenha uma compreensão clara dos sintomas apresentados por essas pacientes antes de se iniciar qualquer terapia. Após detalhada anamnese e exame físico completo, deve-se procurar eliminar quaisquer outras causas que possam influenciar na sintomatologia.

Revisão da literatura mostra que o assunto está longe de um consenso, com controvérsias sobre os fatores de risco e de proteção envolvidos, bem como sobre o nível de limitação que a síndrome pré-menstrual traz para a vida das mulheres.

1. QUAIS SÃO AS PRINCIPAIS ETIOLOGIAS PARA A SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL E PARA O TRANSTORNO DISFÓRICO PRÉ-MENSTRUAL?

Esforços dirigidos com o intuito de se isolar o mecanismo fisiopatológico específico para explicar a etiologia da síndrome pré-menstrual e transtorno disfórico pré-menstrual falharam, tendo-se aceito como etiologia, mecanismo de ordem multifatorial⁹(D). Admite-se que exista uma predisposição genética para a síndrome pré-menstrual e transtorno disfórico pré-menstrual. A agregação familiar para a ocorrência de sintomas pré-menstruais foi descrita sendo encontrada correlação para o escore total de sintomas (obtido por meio de questionário retrospectivo para avaliação da síndrome pré-menstrual) no grupo de gêmeas monozigóticas em comparação ao grupo de gêmeas dizigóticas¹⁰(B)¹¹(C). Outras investigações apresentam resultados a respeito da concordância quanto ao diagnóstico de síndrome pré-menstrual em gêmeas¹²(C).

Desde a sugestão de Frank, há 70 anos de que a síndrome pré-menstrual teria causas hormonais, inúmeras tentativas foram feitas com o objetivo de verificar se as mudanças pré-menstruais seriam acompanhadas por alterações no sistema reprodutivo endócrino, principalmente por deficiência na produção de progesterona ou desequilíbrio na razão estrogênio/progesterona, na medida em que os estrogênios, a progesterona e os metabólitos ativos de progesterona atuam como moduladores dos neurotransmissores serotoninérgicos do sistema nervoso central¹³⁻¹⁶(D). As flutuações desses hormônios esteroides ovarianos, na fase lútea, resultam em alterações do sistema 5-hidroxitriptamino (5-HT) no cérebro. O 5-hidroxitriptamino é um neurotransmissor serotoninérgico implicado na regulação do humor e da ansiedade, como também na regulação do apetite, do sono e da excitação^{4,17,18}(D). Além disso, os hormônios sexuais ovarianos modulam a expressão e os efeitos farmacológicos do receptor do ácido gama-aminobutírico (GABA).

O GABA é considerado um regulador primário de afeto e do funcionamento cognitivo^{4,18,19}(D).

Recomendação

Como não há anormalidades na produção dos hormônios esteroides ovarianos, não se aplica a dosagem destes hormônios para diagnóstico etiológico da SPM e do TDPM. A compreensão dos mecanismos envolvidos e de seus efeitos, na fisiopatologia, clareia o diagnóstico e facilita o tratamento.

2. QUAIS SÃO OS CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA O DIAGNÓSTICOS DA SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL?

A síndrome pré-menstrual possui sintomas com grande duração, número e intensidade podendo ser divididos em sintomas físicos ou somáticos e emocionais. Os sintomas somáticos descritos referem-se à mastalgia, distensão abdominal, cefaleia e inchaço de extremidades ou sensação de “inchaço geral”. Os sintomas emocionais relatados são a depressão, a fúria, irritabilidade, ansiedade, a confusão e o isolamento social²⁰(B)²¹(D). Outros transtornos como o hipo ou hipertireoidismo, enxaqueca, fadiga crônica, síndrome do intestino irritável devem ser excluídos na medida em que podem se intensificar no período pré-menstrual. Não existe um teste, exame definitivo ou critério rigidamente estabelecido para o diagnóstico da síndrome pré-menstrual, sendo este obtido por meio de minuciosa anamnese e exame físico da paciente. Exames complementares podem ser solicitados com o intuito de se descartar outras causas para os sintomas.

Os critérios diagnósticos do ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) apresentam como critérios de base a presença de

um ou mais sintomas somáticos e/ou emocionais durante os cinco dias que antecedem o ciclo menstrual ou durante a fase lútea²⁰(B)²¹(D). Quando se tem até três desses sintomas presentes (físicos ou emocionais), a síndrome pré-menstrual é considerada leve e até quatro sintomas moderada^{20,22}(B)²¹(D). Por existir variabilidade de ciclo a ciclo dos sintomas, há necessidade deles serem relatados e anotados pelas mulheres, em diários prospectivos e estarem presentes em pelo menos de dois a três ciclos consecutivos^{20,22}(B)^{19,21}(D). Para tanto, o médico pode lançar mão de questionários, a serem preenchidos pela paciente, relatando seus sintomas durante todo o ciclo menstrual. O exame desses registros revela que menos de 50% das mulheres que apresentavam sinais e sintomas característicos da síndrome pré-menstrual são realmente portadoras da síndrome²²(B).

Recomendação

O diagnóstico da síndrome pré-menstrual é feito pela presença de sintomas físicos e/ou emocionais, em pelo menos cinco dias que antecedem a menstruação e também por pelo menos dois a três ciclos consecutivos. Os sintomas podem ser de leve a moderada intensidade.

3. QUAIS SÃO OS CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA O DIAGNÓSTICOS DO TRANSTORNO DISFÓRICO PRÉ-MENSTRUAL?

Os critérios utilizados para diagnosticar o transtorno disfórico pré-menstrual são aqueles estabelecidos pelo Manual de Diagnóstico e Estatística da Associação Psiquiátrica Americana (DSM IV)²³(D). Inclui a necessidade de documentação prospectiva (realizada por meio de anotações) de sintomas físicos e comportamentais presentes no ano precedente. Cinco

ou mais sintomas (que serão apresentados a seguir) devem estar presentes na maioria dos ciclos menstruais durante a última semana da fase lútea, sendo que estes começam a diminuir após o início da fase folicular. Dentre os cinco ou mais sintomas relatados, deve estar presente pelo menos um dos quatro primeiros listados abaixo:

- Humor deprimido, sentimentos de falta de esperança ou pensamentos auto-depreciativos;
- Acentuada ansiedade, tensão, sentimento de estar com “nervos a flor da pele”;
- Instabilidade afetiva acentuada;
- Raiva ou irritabilidade persistente e acentuada ou conflitos interpessoais aumentados;
- Diminuição do interesse pelas atividades habituais;
- Sentimento subjetivo de dificuldade em concentrar-se;
- Letargia, fadiga fácil ou acentuada, falta de energia;
- Acentuada alteração do apetite, excessos alimentares ou avidez por determinados alimentos;
- Hipersonia ou insônia;
- Sentimento subjetivo de descontrole emocional;
- Outros sintomas físicos como: sensibilidade ou inchaço das mamas, cefaleia, dor articular ou muscular, sensação de “inchaço geral”, ganho de peso.

Recomendação

O diagnóstico do transtorno disfórico pré-menstrual deve ser feito pela presença de pelo menos cinco critérios acima descritos, com pelo menos um deles sendo um dos quatro primeiros mencionados. O TDPM é o subtipo da síndrome pré-menstrual considerado severo. Seu diagnóstico clínico determina o melhor tratamento das mulheres com a síndrome pré-menstrual.

4. QUAL É O PAPEL DESEMPENHADO PELOS SUPLEMENTOS ALIMENTARES CONTENDO VITAMINA B6, CÁLCIO E MAGNÉSIO NO TRATAMENTO DA SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL?

Dois princípios básicos podem ser considerados para se determinar o tratamento individual, mais apropriado para a mulher com síndrome pré-menstrual. Primeiro como os sintomas da síndrome pré-menstrual e do transtorno disfórico pré-menstrual são crônicos e recorrentes, o tratamento deve levar em conta os custos de seus efeitos adversos. Segundo, o tratamento deve ser adaptado a severidade dos sintomas sendo a seleção dos medicamentos e de outros regimes alinhados às necessidades da paciente. Portanto, a abordagem terapêutica da síndrome pré-menstrual sempre será um tratamento individualizado, de acordo com os sintomas apresentados pela paciente. As intervenções terapêuticas para a síndrome pré-menstrual variam desde uma abordagem conservadora (tratamento não medicamentoso) até tratamento medicamentoso ou mesmo cirúrgico^{4,17}(D). Dentre as intervenções não medicamentosas, são propostas as mudanças no estilo de vida incluindo-se a prática de exercícios aeróbicos e modificações na dieta e uso de preparados herbários. Muitas condutas nutricionais são discutidas e estudadas com o objetivo de minimizar os sintomas da síndrome pré-menstrual.

Deficiência de vitamina B6 nas pacientes com síndrome pré-menstrual tem sido considerada, uma vez que esta vitamina atua como coenzima na biossíntese da dopamina e serotonina (neurotransmissores possivelmente envolvidos na etiologia da síndrome pré-menstrual). É também observado que sua administração correlaciona-se a aumento no nível sérico de progesterona no período médio-luteal, com influência sobre os níveis de

serotonina²⁴(B)²⁵(D). Todavia, sua suplementação não tem demonstrado evidências concludentes de eficácia. Apesar dos estudos disponíveis demonstrarem melhoras nos sintomas da síndrome pré-menstrual mediante uso da vitamina B6 em comparação ao placebo, estes apresentam baixa qualidade metodológica comprometendo uma recomendação que justifique sua utilização²⁶(A).

Com relação ao cálcio, embasamento científico para sua suplementação reporta ao final da década de 90 onde estudos demonstraram a periodicidade menstrual dos hormônios reguladores do metabolismo do cálcio, caracterizada pelo aumento progressivo dos níveis do paratormônio (PTH) durante a fase folicular, atingindo um pico no meio-ciclo, e sintomas da síndrome pré-menstrual²⁷(A). Alterações nas concentrações do cálcio extracelular poderiam apresentar efeitos estimulatórios sobre a junção neuromuscular, sendo que estados de agitação, mania e irritabilidade são frequentemente reportados em associação à hipocalcemia. Ensaio clínico randomizado analisando o uso do carbonato de cálcio (dose de 1,0 g/dia) por mulheres na faixa etária média dos 21 anos (DP = ± 3,6 anos) e diagnóstico de síndrome pré-menstrual, observou, depois de decorrido período de três meses, que os sintomas de fadiga e alterações no apetite, acessados por intermédio de questionário, apresentaram melhora significativa mediante uso do carbonato de cálcio (36% versus 52,3% e 52,7% versus 75% para uso do cálcio e placebo respectivamente)²⁸(A). Entretanto, para as queixas de cefaleia, ansiedade, agitação e irritabilidade não foram observadas alterações significativas²⁸(A).

Estudos correlacionando o uso do magnésio e sintomas pré-menstruais têm sugerido que sua

suplementação do 15^o dia ao início do fluxo menstrual representa tratamento eficaz no alívio dos sintomas da síndrome pré-menstrual²⁹⁻³¹(A).

Recomendação

Mudanças no estilo de vida, incluindo a prática de atividade física e modificação na dieta deve ser recomendada para todas as mulheres. A prescrição de suplementos alimentares contendo vitaminas (vitamina B6), cálcio e magnésio pode ser feita para sintomatologia leve, sendo que mais estudos com boa qualidade metodológica são necessários para se determinar a real eficácia destes regimes terapêuticos.

5. QUAL É O PAPEL DESEMPENHADO PELOS FITOTERÁPICOS NO TRATAMENTO DA SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL?

Por se tratar de uma síndrome e não de uma doença, não existem tratamentos específicos já que os sintomas variam muito de intensidade para cada mulher. Quando do tratamento de mulheres com síndrome pré-menstrual, o uso de terapia complementar pode ser de grande benefício, entretanto deve ser indicada de maneira criteriosa em virtude da limitação do poder dos estudos clínicos disponíveis e da possibilidade de interferência com os tratamentos convencionais. Algumas mulheres relatam alívio dos sintomas pré-menstruais com o uso de ervas, entretanto poucos estudos científicos comprovam seus efeitos. O *Vitex agnus-castus*, arbusto originário da região mediterrânica, constituído por uma mistura de iridoides e flavonoides, apresenta mecanismo de ação possivelmente relacionado à modulação da secreção de prolactina via dopamina, sem afetar diretamente os níveis de hormônio foliculo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante

(LH)^{32,33}(D). Ligação aos receptores opióides, β -endorfinicos e flavonoides neuroativos também podem constituir mecanismo de ação. Estudo multicêntrico randomizado analisando o uso diário de extrato de *vitex agnus-castus* (4,0 mg de extrato etanólico seco) pelo período de três ciclos consecutivos por mulheres entre os 18 e 45 anos de idade com queixa de síndrome pré-menstrual, acessada por meio de questionário composto por 17 itens tanto para o diagnóstico quanto para a monitorização dos sintomas, observou que os escores obtidos pelo questionário apresentaram-se significativamente reduzidos tanto para as mulheres que fizeram uso do extrato quanto para aquelas que foram submetidas ao tratamento com placebo, entretanto com diminuição significativamente maior para o primeiro grupo (para o grupo tratado com o extrato etanólico observou-se redução no escore total de sintomas de 29,23 para 6,41 no terceiro ciclo e de 28,14 para 12,64 para as que fizeram uso do placebo)³⁴(A).

O óleo de prímula vem sendo estudado para tratar de diversos problemas de saúde, entre eles destaca-se seu uso para o alívio dos sintomas da síndrome pré-menstrual nas mulheres. Obtido das sementes da planta da espécie *Oenothera biennis* é rico em ácido graxo essencial da família do ômega-6 como o ácido linolênico (LA) e ácido gamalinolênico (GLA). Todavia, observa-se uma escassez de evidência que justifique sua utilização no tratamento de sintomas da síndrome pré-menstrual, sendo que ensaio clínico prospectivo randomizado não demonstrou diferença significativa no escore de sintomas entre as mulheres que fizeram ou não uso do óleo de prímula por período de seis ciclos consecutivos³⁵(B).

Recomendação

A utilização do extrato etanólico seco de *vitex agnus castus* demonstrou ser eficaz no alívio dos sintomas da síndrome pré-menstrual, o mesmo não sendo observado quando do uso do óleo de prímula, carecendo, portanto de evidências que justifiquem a sua utilização nesta condição.

6. QUAL É O PAPEL DESEMPENHADO PELOS CONTRACEPTIVOS HORMONAIIS NO TRATAMENTO DA SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL E NO TRANSTORNO DISFÓRICO PRÉ-MENSTRUAL?

O tratamento farmacológico tem demonstrado melhor resposta terapêutica na abordagem da síndrome pré-menstrual e do transtorno disfórico pré-menstrual, podendo-se destacar fármacos que interfiram no ciclo menstrual e outros ainda com ação no sistema nervoso central³⁶(D). A falha na identificação de um distúrbio específico que explicaria os sintomas tem sugerido que a síndrome pré-menstrual representa uma variedade de manifestações psicológicas provavelmente desencadeadas por alterações hormonais fisiológicas^{37,38}(D). Por esta razão, a eliminação da variabilidade nos níveis dos hormônios endógenos sexuais, por meio da administração dos contraceptivos hormonais, parece representar uma alternativa razoável ao tratamento.

Os contraceptivos hormonais combinados compostos tanto por componente estrogênico quanto progestogênico associados têm sido estudados quanto a sua capacidade em aliviar os sintomas presentes na SPM e TDPM³⁹(D). A maior parte destes contraceptivos hormonais, entretanto apresenta como componente progestogênico derivados da 19-nortestosterona, o qual possibilita o surgimento de eventos adversos

similares aos da SPM tais como retenção hídrica e irritabilidade. Desta forma, apesar de serem capazes de inibir a ovulação estabilizando as variações hormonais, o uso dos anticoncepcionais hormonais combinados apresenta efeitos divergentes, com algumas mulheres referindo grande melhora no quadro clínico e outras se queixando de piora. A exemplo disto, ensaio clínico randomizado prospectivo utilizando contraceptivo hormonal trifásico composto por etinilestradiol (dose de 35 µg) associado à noretindrona (doses de 0,5 mg; 1,0 mg e 0,5 mg) pelo período de três meses consecutivos não demonstrou benefício em termos de alívio dos sintomas de edema e mastalgia em mulheres com queixa de síndrome pré-menstrual de moderada a severa intensidade⁴⁰(A). Para tanto, novos contraceptivos hormonais combinados com componente progestogênico derivado da espironolactona (progestagênio, com efeito, antimineralocorticoide) têm sido desenvolvidos, influenciando, portanto a melhora de sintomas relacionados à retenção hídrica.

Estudos atuais demonstram que anticoncepcionais hormonais combinados contendo novos progestagênios (como exemplo a drospirenona) e utilizados com menor intervalo entre as cartelas (ciclos de 24 dias com pausa de quatro dias) são mais eficazes tanto na obtenção do alívio dos sintomas quanto na prevenção da recidiva destes^{41,42}(A)⁴³(D). Estudo randomizado demonstrou ainda melhora no escore dos sintomas físicos e emocionais obtidos por meio de calendário (*Calendar of Premenstrual Experiences* (COPE) scale) com o uso do contraceptivo hormonal combinado (etinilestradiol 30 µg associado à drospirenona 3,0 mg) pelo período de três ciclos menstruais consecutivos em ciclos de 21 dias com pausa de sete dias⁴⁴(A).

Recomendação

Os anticoncepcionais hormonais combinados contendo a drospirenona como componente progestogênico e utilizados tanto em ciclos de 21 quanto ciclos de 24 dias com pausa de sete ou quatro dias respectivamente pelo período de três ciclos menstruais consecutivos, demonstram melhoras nos sintomas pré-menstruais⁴⁵(A). Esta indicação estende-se a todas as mulheres, mesmo para aquelas que não tenham finalidade contraceptiva. A prescrição dos contraceptivos hormonais seguirá as recomendações de elegibilidade dos mesmos, segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde).

7. QUAL É O PAPEL DESEMPENHADO PELOS INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA NO TRATAMENTO DA SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL E NO TRANSTORNO DISFÓRICO PRÉ-MENSTRUAL?

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), os quais incluem a fluoxetina, paroxetina, sertralina e outros, são atualmente considerados pertencentes à classe farmacológica mais eficaz no tratamento dos sintomas relacionados à síndrome pré-menstrual bem como sua forma mais intensa, o transtorno disfórico pré-menstrual^{46,47}(D). Evidências implicam a participação do sistema serotoninérgico na patogênese da síndrome pré-menstrual, estando principalmente relacionados a sintomas de irritabilidade, humor deprimido e o desejo por consumo de carboidratos⁴⁸(C). Estes medicamentos geralmente são usados diariamente, mas para algumas mulheres são indicados para utilização durante a fase lútea ou de sete a dez dias antes do início do ciclo menstrual. As doses diárias recomendadas são de 10 mg a 20 mg para fluoxetina; 25 mg a 50 mg para paroxetina e 10 mg a 30 mg para sertralina⁴⁹(A)⁵⁰(B).

O tratamento com os ISRS destina-se principalmente para aquelas mulheres com maior prevalência primária para os sintomas emocionais severos ou com o transtorno disfórico pré-menstrual²¹(D). Eles podem ser prescritos associados ou não aos contraceptivos hormonais⁴⁹(A)⁵⁰(B).

Ensaio clínico randomizado utilizando a fluoxetina nas doses de 20 ou 60 mg/dia por período de seis meses consecutivos encontrou redução significativa nos sintomas de tensão, irritabilidade e disforia, bem como melhoras nos sintomas físicos em comparação ao placebo, utilizando-se para tanto de escala visual analógica ($p < 0,001$)⁵¹(A). Entretanto, aquelas que fizeram uso da fluoxetina na dose de 60 mg/dia relataram maior frequência de eventos adversos em comparação à administração de 20 mg/dia ou placebo⁵¹(A). Estudos randomizados têm demonstrado que a utiliza-

ção dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina de forma intermitente ou durante a fase pré-menstrual conduz a uma maior aceitação pela mulher além de apresentar eficácia semelhante à administração contínua⁵²⁻⁵⁵(B). Essa prescrição ainda favorece a diminuição dos efeitos colaterais, do ganho de peso e da disfunção sexual relatados durante o uso dos ISRS⁵³(B).

Recomendação

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina são atualmente considerados a classe farmacológica de primeira linha no tratamento dos sintomas relacionados à síndrome pré-menstrual bem como sua forma mais intensa, o transtorno disfórico pré-menstrual. Podem ser recomendados para utilização de forma contínua ou intermitente, durante a fase lútea ou alguns dias antes do início do ciclo menstrual⁵⁶(A).

REFERÊNCIAS

1. Marván ML, Cortés-Iniestra S. Women's beliefs about the prevalence of premenstrual syndrome and biases in recall of premenstrual changes. *Health Psychol* 2001;20:276-80.
2. Sadler C, Smith H, Hammond J, Bayly R, Borland S, Panay N, et al. Lifestyle factors, hormonal contraception, and premenstrual symptoms: the United Kingdom Southampton Women's Survey. *J Womens Health (Larchmt)* 2010;19:391-6.
3. Freeman EW. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: definitions and diagnosis. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28 Suppl 3:25-37.
4. Rapkin AJ, Mikacich JA. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:455-63.
5. Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, Kahn LS. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology* 2003;28 Suppl 3:1-23.
6. Diegoli MSC, Fonseca AM, Diegoli CA, Halbe HW, Bagnoli VR, Pinotti JA. Síndrome pré-menstrual: estudo da incidência e das variações sintomatológicas. *Rev Ginecol Obstet* 1994;5:238-42.
7. Silva CML, Gigante DP, Carret MLV, Fassa AG. Estudo populacional de síndrome pré-menstrual. *Rev Saúde Pública* 2006;40:47-56.
8. Panay N, Studd JW. The psychotherapeutic effects of estrogens. *Gynecol Endocrinol* 1998;12:353-65.
9. Reid RL, Yen SS. Premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:85-104.
10. Kendler KS, Silberg JL, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in the aetiology of menstrual, premenstrual and neurotic symptoms: a population-based twin study. *Psychol Med* 1992;22:85-100.
11. Condon JT. The premenstrual syndrome: a twin study. *Br J Psychiatry* 1993;162:481-6.
12. Dalton K, Dalton ME, Guthrie K. Incidence of the premenstrual syndrome in twins. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:1027-8.
13. Frank RT. The hormonal causes of premenstrual tension. *Archives Neurology Psychiatry* 1931;26:1053-7.
14. Greene R, Dalton K. The premenstrual syndrome. *Br Med J* 1953;1:1007-14.
15. Rausch JL, Janowsky DS, Risch SC, Judd LL, Huey LY. Hormonal and neurotransmitter hypotheses of premenstrual tension. *Psychopharmacol Bull* 1982;18:26-34.
16. Bäckström T, Bancroft J, Bixo M, Hammarbäck S, Sanders D. Premenstrual syndrome. *Scand J Psychol* 1982;Suppl 1:138-44.
17. Bethea CL. Regulation of progesterin receptors in raphe neurons of steroid-treated monkeys. *Neuroendocrinology* 1994;60:50-61.

18. Graeff FG, Guimarães FS, De Andrade TG, Deakin JF. Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. *Pharmacol Biochem Behav* 1996;54:129-41.
19. Bahamondes L, Cordova-Eguez S, Pons JE, Shulman L; Latin America Experts Group. Perspectives on Premenstrual Syndrome. *Premenstrual Dysphoric Disorder. Dis Manage Health Outcomes* 2007;15:263-77.
20. Coffee AL, Kuehl TJ, Sulak PJ. Comparison of scales for evaluating premenstrual symptoms in women using oral contraceptives. *Pharmacotherapy* 2008;28:576-83.
21. American College of Obstetricians and Gynecologists. Premenstrual syndrome. *ACOG Pract Bull* 2000;15:1-8.
22. Borenstein JE, Dean BB, Yonkers KA, Endicott J. Using the daily record of severity of problems as a screening instrument for premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 2007;109:1068-75.
23. Premenstrual dysphoric disorder. In: First MB, editor. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR 4th ed.* Washington (DC): American Psychiatric Association; 2000:771-4.
24. Doll H, Brown S, Thurston A, Vessey M. Pyridoxine (vitamin B6) and the premenstrual syndrome: a randomized crossover trial. *J R Coll Gen Pract* 1989;39:364-8.
25. Kleijnen J, Ter Riet G, Knipschild P. Vitamin B6 in the treatment of the premenstrual syndrome--a review. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:847-52.
26. Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, Shaughn O'Brien PM. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 1999;318:1375-81.
27. Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D, Tian J. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. *Premenstrual Syndrome Study Group. Am J Obstet Gynecol* 1998;179:444-52.
28. 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;48:124-9.
29. Facchinetti F, Borella P, Sances G, Fioroni L, Nappi RE, Genazzani AR. Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood changes. *Obstet Gynecol* 1991;78:177-81.
30. Walker AF, De Souza MC, Vickers MF, Abeyasekera S, Collins ML, Trinca LA. Magnesium supplementation alleviates premenstrual symptoms of fluid retention. *J Womens Health* 1998;7:1157-65.
31. De Souza MC, Walker AF, Robinson PA, Bolland K. A synergistic effect of a daily supplement for 1 month of 200 mg magnesium plus 50 mg vitamin B6 for the relief of anxiety-related premenstrual symptoms: a randomized, double-blind, crossover study. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;9:131-9.

32. Sliutz G, Speiser P, Schultz AM, Spona J, Zeillinger R. Agnus castus extracts inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells. *Horm Metab Res* 1993;25:253-5.
33. Jarry H, Leonhardt S, Gorkow C, Wuttke W. In vitro prolactin but not LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of Agnus castus: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay. *Exp Clin Endocrinol* 1994;102:448-54.
34. He Z, Chen R, Zhou Y, Geng L, Zhang Z, Chen S, et al. Treatment for premenstrual syndrome with Vitex agnus castus: A prospective, randomized, multi-center placebo controlled study in China. *Maturitas* 2009;63:99-103.
35. Khoo SK, Munro C, Battistutta D. Evening primrose oil and treatment of premenstrual syndrome. *Med J Aust* 1990;153:189-92.
36. Freeman EW. Therapeutic management of premenstrual syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:2879-89.
37. Kurshan N, Neill Epperson C. Oral contraceptives and mood in women with and without premenstrual dysphoria: a theoretical model. *Arch Womens Ment Health* 2006;9:1-14.
38. Winer SA, Rapkin AJ. Premenstrual disorders: prevalence, etiology and impact. *J Reprod Med* 2006;51(4 Suppl):339-47.
39. Rapkin A. A review of treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28 Suppl 3:39-53.
40. Graham CA, Sherwin BB. A prospective treatment study of premenstrual symptoms using a triphasic oral contraceptive. *J Psychosom Res* 1992;36:257-66.
41. Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A, et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005;106:492-501.
42. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005;72:414-21.
43. Cremer M, Phan-Weston S, Jacobs A. Recent innovations in oral contraception. *Semin Reprod Med* 2010;28:140-6.
44. Freeman EW, Kroll R, Rapkin A, Pearlstein T, Brown C, Parsey K, et al. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:561-9.
45. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD006586.
46. Kroll R, Rapkin AJ. Treatment of premenstrual disorders. *J Reprod Med* 2006;51(4 Suppl):359-70.

47. New PMS guidelines released. Recommendations focus on diagnosis and treatment. *AWHONN Lifelines* 2000;4:61-2.
48. Inoue Y, Terao T, Iwata N, Okamoto K, Kojima H, Okamoto T, et al. Fluctuating serotonergic function in premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome: findings from neuroendocrine challenge tests. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;190:213-9.
49. Shah NR, Jones JB, Aperi J, Shemtov R, Karne A, Borenstein J. Selective Serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. A Meta analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111:1175-82.
50. Freeman EW, Rickels K, Sammel MD, Lin H, Sondheimer SJ. Time to relapse after short- or long-term treatment of severe premenstrual syndrome with sertraline. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:537-44.
51. Steier M, Steinberg S, Stewart D, Carter D, Berger C, Reid R, et al. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. Canadian Fluoxetine/Premenstrual Dysphoria Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:1529-34.
52. Freeman EW, Rickels K, Arredondo F, Kao LC, Pollack SE, Sondheimer SJ. Full- or half-cycle treatment of severe premenstrual syndrome with a serotonergic antidepressant. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:3-8.
53. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M, Xiao S. Continuous or intermittent dosing with sertraline for patients with severe premenstrual syndrome or premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:343-51.
54. Kornstein SG, Pearlstein TB, Fayyad R, Farfel GM, Gillespie JA. Low-dose sertraline in the treatment of moderate-to-severe premenstrual syndrome: efficacy of 3 dosing strategies. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1624-32.
55. Miner C, Brown E, McCray S, Gonzales J, Wohlreich M. Weekly luteal-phase dosing with enteric-coated fluoxetine 90 mg in premenstrual dysphoric disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther* 2002;24:417-33.
56. Brown J, O' Brien PM, Marjoribanks J, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD001396.