



Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/2

Jaqueline Neves Lubianca
Edison Capp
organizadores

Alunos

Aline Santiago Luiz
Ana Paula Nascimento
Anthony de Freitas de Sousa
Ashiley Lacerda Ribeiro
Bárbara Polli
Brhayan Decosta da Silva
Bruno Eduardo Lara da Silva
Camila Barcellos
Carolina Bonatto do Amarante
Carolina Zanfir Ferreira
Caroline dos Passos
Christofer Adiel Bernstein
Daniela Vargas de Souza
Danielle Mattos Pereira
Débora Milene Ferreira Alves
Diéssy dos Santos Borniger
Eduardo Rockenbach Cidade
Eduardo Stürmer da Silva
Eric do Nascimento Sutil
Felipe Brittes Rott
Felipe Jung Spielmann
Felipe Schütz
Fernanda Engel Gandolfi
Gabriel Schuch Schulz
Guilherme Fernandes Gonçalves
Guilherme Gonzaga Vaz
Gustavo Guimarães
Gustavo Hauenstein
Haniel Bispo de Souza Maranhão
Hellen Dittrich de Assis
Hilter Martin Silva Peña
Igor Ongaratto Scherer

Isabel Meneghetti Coimbra
Isabela Abreu Brinckmann
Isabela Lazzarotto
Ismael Roque Pereira
Jeovana Ceresa
Jéssica Limana
Joanna Thayná C. Lopes Gonçalves
Josué Faustini Centenaro
Juliana Barros Rodrigues
Julio Cesar F. Bertoloto
Kandara Caroline Borges Souto
Laércio Araújo
Laís Santos Dias Gomes
Larissa Horos Bueno
Laura Chuang
Laura Ferrarese Brum
Laura Fontana Steinmetz
Lia Grub Becker
Lucas França Viana
Lucas Uglione da Ros
Marcelo Garroni
Marcelo Henrique Machado
Maria Isabel Schreiber
Mayra Angélica de Souza Antunes
Milena Nunes Pinto
Nicole Mastella
Paola Andressa Ribas
Patrícia Gabriela Riedel
Pedro Henrique Vargas Jesus
Pedro Roberto Bandeira Garcia
Rafael Lopes da Rosa
Renata Fogaça Borges
Ricardo Horn Oliveira

Rodrigo Martins Teixeira
Rosa Maria Moreno Barbosa
Stefon Kareem de Coteau
Thiago Bastos Vasconcelos
Victor Matheus O. Marques
Vinícius Lovison
Vitória Fedrizzi Sakai
Monitores PPSM 2021/2
Ariadne Garcia Leite
Arthur Becker Simões
Giovanna Sandi Maroso
Juliana da Silva Uhlmann
Júlia Stüker
Laura Motta Bellan
Leticia Zanotelli Fernandes
Professores
Adriani Oliveira Galão
Ana Selma Bertelli Picoloto
Alberto Mantovani Abeche
Daniela Vanessa Vettori
Eduardo Pandolfi Passos
Helena von Eye Corleta
Janete Vettorazzi
Jaqueline Neves Lubianca
João Sabino da Cunha Filho
José A. de Azevedo Magalhães
José Geraldo Lopes Ramos
Márcia Appel Binda
Maria Celeste Osório Wender
Maria Lúcia Oppermann
Ricardo Francalacci Savaris
Sérgio H. de Almeida Martins Costa
Solange Garcia Accetta

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/2

Porto Alegre 2022
UFRGS

Síndrome pré-menstrual e transtorno disfórico pré-menstrual: uma revisão de sistema de tratamento farmacológico

*Bruno Eduardo Lara da Silva
Daniela Vargas de Souza
Felipe Brittes Rott
Igor Ongaratto Scherer
Pedro Roberto Bandeira Garcia
Giovanna Sandi Maroso
Solange Garcia Accetta*

A síndrome pré-menstrual (SPM) foi cientificamente descrita em 1931, pelo ginecologista Robert Frank, que classificou sintomas cíclicos de 15 mulheres como “tensão pré-menstrual”. A SPM é caracterizada como um distúrbio crônico que ocorre na fase lútea do ciclo menstrual, podendo estender-se até os primeiros dias de menstruação, sendo constituída por sintomas comportamentais e físicos, que podem causar interferência no cotidiano da mulher. Cerca de 70% a 90% [1] das mulheres relatam ter um ou mais sintomas pré-menstruais durante a vida reprodutiva e estudos demonstram que 20% a 40% [2] sofrem com SPM.

A etiologia exata dessa síndrome é desconhecida, no entanto existem algumas hipóteses como vulnerabilidade genética, sensibilidade a flutuações de esteroides gonadais e mudanças nas atividades de neurotransmissores, como a serotonina e a modulação dos receptores do ácido gama-aminobutírico - GABA [1]. Além disso, existem estudos sugerindo que o neurotransmissor fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês brain-derived neurotrophic factor) está associado a etiologia da SPM [3].

A SPM tipicamente inclui sintomas como alteração de humor, sensibilidade nas mamas, desejo por alimentos, fadiga, irritabilidade, inchaço e depressão. Segundo pesquisa realizada nas seis maiores cidades do Brasil e do Distrito Federal avaliou 1.053 mulheres, das quais 65,4% experimentaram sintomas de SPM e 60,7% acreditavam estar com sintomas de SPM no momento [4]. Essa pesquisa também revelou que os sintomas mais relatados foram ansiedade (76,5%) [4] e alterações de humor (55,7%) [4].

Atualmente, presume-se que as alterações patogênicas que ocorrem na SPM estejam relacionadas a mudanças nos hormônios esteroides das gônadas. Além disso, considera-se também que essa síndrome tenha laço com alterações nas relações entre os hormônios gonadais e o funcionamento de neurotransmissores centrais [5]. Assim, considera-se que a serotonina tenha um papel importante no decorrer da SPM, ao passo que também se considera que o GABA, a beta-endorfina e o sistema nervoso autônomo tenham relação com a síndrome. Evidências suportam que alterações na concentração sérica de progesterona e estrógenos não sejam a principal causa da SPM, uma vez que se observou que as pacientes que sofriam com a síndrome não tinham níveis desses hormônios fora do padrão de normalidade. Nessa lógica, depreende-se que, portanto, as alterações da síndrome advenham de uma resposta anormal aos hormônios - e não por concentrações desses fora da faixa de normalidade [5]. Ademais, também é importante ressaltar que são necessários mais estudos, uma vez que muitas incógnitas acerca da patogenia ainda existam.

Já o transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), o qual é uma variação mais grave da SPM, é uma condição que faz com que surjam sintomas incapacitantes, que interferem nas atividades cotidianas, atingindo cerca de 3% a 8% das mulheres em idade reprodutiva [2]. Esse transtorno leva a pessoa a desenvolver alterações comportamentais e emocionais como crise de ansiedade, tristeza extrema, dificuldade de concentração, além dos sintomas característicos da tensão pré-menstrual.

O diagnóstico do TDPM é baseado em sintomas que interferem ou trazem prejuízo no trabalho, escola, em atividades cotidianas ou em relacionamento social. Essas interferências são

resultado de humor deprimido, ansiedade acentuada, tensão, instabilidade afetiva, irritabilidade persistente, interesse diminuído pelas atividades habituais, dificuldade de concentração, letargia, alteração acentuada de apetite, hipersonia ou insônia, descontrole emocional, além de outros sintomas físicos que são classicamente encontrados na síndrome pré-menstrual, como seios doloridos, inchaço abdominal, dor de cabeça, fadiga, ganho de peso, dor nos músculos ou articulações

A International Society for Premenstrual Disorders reconhece a existência de mais de 150 sintomas relacionados à SPM, no entanto ainda se questiona acerca da fisiopatologia por trás dessa síndrome. A etiologia do TDPM tem sido relacionada a fatores hormonais, psicológicos e ambientais, no entanto, não há ainda conclusões precisas que justifiquem essa patologia. Desse modo, é importante que nos casos graves seja feito um diagnóstico diferencial com patologias psiquiátricas, uma vez que pode ocorrer exacerbação de quadros pré-existentes neste período do ciclo menstrual. Não obstante, é importante ressaltar a presença do TDPM no DSM-5, de 2013, representando um avanço na visibilidade e na busca pela compressão desse transtorno.

Embora a fisiopatologia não esteja bem definida é de suma importância o tratamento dessas manifestações clínicas que interferem de maneira significativa na vida de mulheres afetadas. As alternativas de tratamento propostas atualmente são baseadas em hormônios e antidepressivos. Além destes, estão sendo estudados outros tratamentos como suplementação de zinco, vitamina D, ômega 3, e vitamina B6.

Diagnóstico

A SPM e a TDPM sempre devem ser diferenciadas de outros sintomas psiquiátricos que se exacerbam no período pré-menstrual, além de outras doenças médicas como hipertireoidismo e hipotireoidismo. Alguns sintomas são exacerbados próximo ao período menstrual, no entanto, esses sintomas não coincidem com a fase lútea. Dessa maneira, é necessário fazer uma avaliação prospectiva acurada para realizar o diagnóstico.

É indicada pela International Society for Premenstrual Disorders (ISPMD) a realização de diários durante dois ou três meses consecutivos [6] como o questionário DRSP (Daily Record of Severity of Problems [Registro Diário da Intensidade dos Problemas]), considerado por muitos profissionais a melhor ferramenta para diagnóstico de SPM.

Além disso, existe o PSST (The premenstrual tension syndrome rating scales), que é uma escala de gravidade (nada, leve, moderado e grave) considerada efetiva no rastreamento de SPM, no entanto, com sua aplicação, deve-se descartar hipóteses de diagnóstico psiquiátricos.

Uma pesquisa realizada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) em que foi verificado que o PSST é eficaz como ferramenta de rastreio do SPM e, ao ser comparado com o padrão-ouro do DRSP, apresentou sensibilidade de 79% e especificidade de 33% [7].

É usada também a classificação de acordo com os critérios diagnósticos do American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) para SPM (Quadro 1). Assim como há a classificação segundo os critérios da DSM-5 (Quadro 2), para diagnosticar a TDMP, sendo a labilidade de humor e irritabilidade listadas em primeiro lugar, já que são sintomas mais comuns, incluindo também sintomas de estresse que devem estar presentes em escola, trabalho, nas atividades sociais e relacionamentos.

Tratamento

O tratamento de pacientes com SPM é individualizado, o manejo inicial consiste em educação e orientação do paciente e familiares acerca da patologia e o tratamento deve incluir uma intervenção ao estilo de vida, em que a mulher seja incentivada a hábitos saudáveis, como alimentação equilibrada e prática de exercícios físicos. Ademais, o manejo inicial consiste em educação e orientação do paciente e familiares acerca da patologia.

A terapia cognitivo-comportamental é um tratamento não-farmacológico que tem se mostrado um grande aliado, ajudando

Quadro 1. Critérios para o diagnóstico de síndrome pré-menstrual, de acordo com o ACOG.

- Presença de um ou mais sintomas afetivos ou somáticos durante os 5 dias antes da menstruação em cada 1 de 3 ciclos menstruais prévios.
 - Sintomas afetivos – Depressão, raiva, ansiedade, confusão, introsversão
 - Sintomas somáticos – Mastalgia, distensão abdominal, cefaleia, edema das extremidades
- Sintomas aliviados pelo início da menstruação (sintomas aliviados em 4 dias do início da menstruação sem recorrência até pelo menos o dia 13 do ciclo)
- Sintomas presentes na ausência de qualquer terapia farmacológica, consumo de hormônios ou abuso de drogas ou álcool
- Sintomas ocorrem reprodutivamente durante 2 ciclos de registros prospectivos
- Paciente apresenta disfunção identificável do desempenho social ou econômico

ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists.

Quadro 2. Critérios para diagnóstico de transtorno disfórico pré-menstrual, de acordo com o DMS-5.

- A. Na maioria dos ciclos menstruais, pelo menos cinco sintomas devem estar presentes na semana final antes do início da menstruação e tornar-se *minimos* ou ausentes na semana pós-menstrual
- B. Um (ou mais) dos seguintes sintomas deve estar presente
1. Labilidade afetiva acentuada (p. ex., mudança de humor; sentir-se repentinamente triste ou chorosa ou sensibilidade aumentada à rejeição)
 2. Irritabilidade ou raiva acentuadas ou aumento nos conflitos interpessoais
 3. Humor deprimido acentuado, sentimentos de desesperança ou pensamentos autodepreciativos
 4. Ansiedade acentuada, tensão e/ou sentimentos de estar nervosa ou no limite
- C. Um (ou mais) dos seguintes sintomas deve adicionalmente estar presente para atingir um total de cinco sintomas quando combinados com os sintomas do Critério B
1. Interesse diminuído pelas atividades habituais (p. ex., trabalho, escola, amigos, passatempos)
 2. Sentimento subjetivo de dificuldade em se concentrar
 3. Letargia, fadiga fácil ou falta de energia acentuada
 4. Alteração acentuada de apetite; comer em demasia; ou avidez por alimentos específicos
 5. Hipersonia ou insônia
 6. Sentir-se sobrecarregado ou fora de controle
 7. Sintomas físicos como sensibilidade ou inchaço das mamas, dor articular ou muscular, sensação de inchaço” ou ganho de peso
- D. Os sintomas estão associados a sofrimento clinicamente significativo ou a interferência no trabalho, na escola, em atividades sociais habituais ou relações com outras pessoas (p. ex., esquia de atividades sociais; diminuição da produtividade e eficiência no trabalho, na escola ou em casa)
- E. A perturbação não é meramente uma exacerbação dos sintomas de outros transtornos, como transtorno depressivo maior, transtorno de pânico, transtorno depressivo persistente (distímia) ou um transtorno de personalidade (embora possa ser concomitante a qualquer um desses transtornos)
- F. O Critério A deve ser confirmado por avaliações prospectivas diárias durante pelo menos dois ciclos sintomáticos (**Nota:** O diagnóstico pode ser feito provisoriamente antes dessa confirmação)
- G. Os sintomas não são consequência dos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento, outro tratamento) ou de outra condição médica (p. ex., hipertireoidismo)

Nota: Os sintomas nos Critérios A-C devem ser satisfeitos para a maioria dos ciclos menstruais que ocorreram no ano precedente.

DSM-5, Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição (do inglês Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders); TDPM, transtorno disfórico pré-menstrual.

Fonte: American Psychiatric Association.

a manejar a irritabilidade e a maneira de lidar com momentos de estresse. Enquanto isso, para o tratamento farmacológico, são seguidas duas linhas de tratamento: uma que influencia no sistema nervoso central e outra que suprime a ovulação. A primeira está relacionada, principalmente, com moduladores do neurotransmissor de serotonina, como benzodiazepínicos e antidepressivos serotoninérgicos; a segunda trata-se da supressão da ovulação utilizando anticoncepcionais orais combinados, danazol e agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina.

Revisão da literatura

Essa revisão busca na literatura por ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos controlados e metanálises sobre tratamento farmacológico disponíveis para síndrome pré-menstrual e transtorno disfórico pré-menstrual publicados nos últimos 5 anos sem restrição de país ou idioma. Foi utilizado a base de dados eletrônica PubMed e utilizados os seguintes termos de busca: *premenstrual syndrome* "[MeSH Terms] OR *premenstrual syndrome*[Text Word].

Os artigos foram divididos em subgrupos de intervenções conforme a seguir amostrados:

- Zinco

Dois artigos estudaram a relação entre a suplementação de zinco e os sintomas da SPM. O primeiro desses estudos[8] mostrou, após 12 semanas de suplementação de 30 mg de zinco por dia, que o score de qualidade de vida teve aumento no grupo intervenção, porém em comparação ao controle não houve diferença estatisticamente significativa. Esse estudo também mostrou aumento dos aspectos físicos da qualidade de vida e da qualidade do sono. Todavia, o tamanho pequeno da amostra (n=60), os critérios de seleção dos participantes e o tempo curto de duração do estudo impedem de chegar à mesma conclusão dos autores dos benefícios da suplementação de zinco.

O segundo estudo [9] comparou suplementação de 50 mg diárias de zinco com placebo (sacarose), mostrando redução dos

sintomas da SPM em ambos os grupos, porém maior redução dos sintomas no grupo intervenção. O estudo possui uma amostragem maior (n=142), entretanto os critérios de inclusão e exclusão carecem de mais clareza, o tempo de duração da pesquisa também não foi suficiente para determinar os riscos da ingestão do composto sulfato de zinco a longo prazo. Por fim, os autores concluíram que são necessários mais estudos para comprovação do efeito e da segurança da suplementação em longo prazo.

- Vitamina D

Dois estudos avaliaram a relação da suplementação de vitamina D com a SPM. Um deles[10] avaliou o efeito da suplementação desta nos sintomas propriamente ditos, não encontrando diferença estatisticamente significativa entre grupos intervenção e placebo, enquanto que o outro estudo[11] estudou o efeito desta suplementação nos níveis séricos de marcadores inflamatórios (IL10- IL12), encontrando redução desses marcadores no grupo intervenção, porém sem estudar diretamente os sintomas da SPM ou a melhora de qualidade de vida das participantes.

- Contraceptivos orais

Múltiplas estratégias de uso de contraceptivos orais combinados (COCs) tiveram suas eficácias estudadas para o tratamento tanto da SPM quanto do TDPM. Algumas opções possíveis e aqui a seguir citadas são o uso isolado de COC de forma intermitente ou contínua ou o uso associado de COC com antidepressivos.

Um dos estudos [12] encontrados pela busca sistemática compara a apresentação da síndrome pré-menstrual em mulheres em idade fértil com ciclos regulares que utilizam contracepção hormonal cíclica por meio de COCs sem drospirenona e mulheres que não utilizam nenhuma forma de contracepção hormonal. Foram analisadas avaliações diárias dos sintomas por meio da escala DRSP em mulheres que requisitaram participação ou foram randomizadas em um estudo para síndrome pré-menstrual, tendo uma coorte randomizada de 41 usando CHC e 211 não usando, e uma outra coorte das pessoas que requisitaram participação com 103 usando CHC e 387 não usando. Com relação aos resultados,

as diferenças foram pequenas na severidade dos sintomas da síndrome pré-menstrual entre as mulheres que utilizavam COC ou não, tendo menor probabilidade das mulheres que usam COC de se enquadrar nos critérios de síndrome pré-menstrual moderada a severa. No entanto, a janela mais sintomática e a resposta ao tratamento foram as mesmas em mulheres com síndrome pré-menstrual moderada a severa, independente do uso de COC.

Estudo duplo-cego, randomizado, de três braços e controlado por placebo [13], comparou placebo, dosagem intermitente de contraceptivos orais e dosagem contínua de contraceptivos para o tratamento de TDPM. A população do estudo foram 55 mulheres entre 18 e 40 anos, com disforia pré-menstrual confirmada prospectivamente, ciclos menstruais regulares, que não estivessem em tratamento psiquiátrico, as quais foram randomizadas para três meses de placebo, drospirenona/etinilestradiol intermitente administrado em um esquema 21-7 ou drospirenona/estradiol contínua após um mês de avaliação inicial. Com relação aos resultados deste estudo, todos os três grupos demonstraram reduções robustas semelhantes nos sintomas pré-menstruais ao longo do tempo, incluindo o grupo placebo, sem diferenças significativas na comparação entre uso contínuo e intermitente.

Outro estudo [14] comparou aumento de dose de antidepressivos já previamente utilizados pela paciente associado com contracepção oral combinada ou placebo no tratamento da exacerbação de sintomas depressivos no período pré menstrual. Trinta e duas mulheres de 18 a 45 anos (ou 18 a 34 anos se tabagistas), com ciclos menstruais regulares nos últimos 6 meses, foram randomizadas para receber, além do aumento da dose do seu antidepressivo, ou drospirenona associada a etinilestradiol ou um placebo idêntico por 2 meses. 25 mulheres completaram o estudo, que não demonstrou eficácia na redução dos sintomas com o tratamento proposto.

- Antidepressivos

Apenas um estudo correspondendo aos critérios de inclusão estudou o uso de antidepressivos para o tratamento dos sintomas de SPM, um ECR[15] , duplo-cego, controlado por placebo, de três braços conduzido nos hospitais universitários de

Cairo e Benisuef, onde trezentas mulheres com SPM severa, entre 20 e 40 anos, com ciclo menstrual regular, foram randomizadas em três grupos. Grupo 1 recebeu fluoxetina oral 20 mg em conjunto com COC contendo drospirenona por 21 dias. Grupo 2 recebeu COC contendo drospirenona por 21 dias, em conjunto com placebo oral diário. Grupo 3 recebeu um placebo similar ao COC e placebo similar a fluoxetina oral. Foi requisitado que as mulheres seguissem esse tratamento por 6 meses, utilizando o DSRP para registrar os sintomas e possíveis efeitos colaterais como náusea, astenia, insônia, fadiga, sangramento irregular, dor no peito e diminuição da libido. Os resultados mostram que a adição de fluoxetina aos COC reduziu significativamente os escores de DRSP nos 5 dias que antecedem a menstruação e a diferença entre os escores da fase lútea e proliferativa quando comparado com os COC sozinhos. Aumentou a proporção de mulheres com melhora da síndrome pré-menstrual e melhora da severidade da SPM. Os mesmos resultados foram encontrados na comparação do COC versus placebo.

- Moduladores hormonais

Alguns estudos testaram a eficácia de moduladores hormonais para a melhora dos sintomas da SPM e de sua forma mais agressiva (TDPM). O primeiro estudo[16] trata-se de um ECR, no qual é testada a Sepranolona (UC1010) – um antagonista esteróide modulador do receptor GABA(A) – como uma possibilidade de tratamento para redução dos sintomas da PMDD. Tinha-se por objetivo testar se a inibição da alopregnanolona, por meio do tratamento com Sepranolona (UC1010), durante o período pré-menstrual, poderia reduzir os sintomas do TDPM. Foram incluídas 152 mulheres e obtidos resultados promissores para UC1010 como um potencial tratamento para PMDD. O tamanho do efeito foi comparável ao dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRIs) e de COC contendo drospirenona. UC1010 foi bem tolerado e considerado seguro. A medida de resultado primário foi a soma de todos os 21 itens no DRSP. Os desfechos secundários foram a pontuação negativa de humor, ou seja, as classificações dos 4 principais sintomas em PMDD (raiva/irritabilidade, depressão, ansiedade e labilidade) e o grau de prejuízo (impacto na vida diária).

Outros dois estudos avaliaram a eficácia do acetato de ulipristal (UPA), um modulador seletivo do receptor de progesterona, no tratamento da TDPM. Um destes estudos [17] realizado com 95 mulheres evidenciou, após três ciclos com 28 dias, utilizando 5 mg/dia do UPA para o grupo tratamento, comparado ao grupo placebo, remissão total ou parcial de sintomas psiquiátricos em 85% das mulheres do grupo tratamento e teve-se uma melhora média de 41% no grupo do princípio ativo, no Diário de Gravidade dos Problemas, em comparação com 22% da melhora ocorrida no grupo placebo. Além disso, também foram observados para a subescala de sintomas depressivos de DRSP (42% em comparação com 22% do placebo). O segundo [18] ECR estudou 30 mulheres utilizando as mesmas doses de UPA por 3 meses contínuos ou placebo, relatando pontuações mais baixas no DRSP para o grupo UPA comparado com o placebo, embora a irritabilidade tenha sido pouco significativa ($p = 0,055$). A resposta à UPA foi maior (93,3%) em comparação ao placebo (53,3%).

No entanto, se faz necessário mais estudos para elucidar o uso de acetato de ulipristal (UPA), uma vez que o tamanho da amostra foi pequeno em ambos os estudos citados.

- Demais fármacos

Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego [19], realizado na Alemanha, objetivou-se mensurar o quão benéfico pode ser a ingestão diária de fosfatidilserina e de ácido fosfatídico por mulheres, entre 18-45 anos, com ciclos menstruais regulares e diagnosticadas com SPM. Foram randomizadas 40 mulheres para o grupo intervenção (400mg de fosfatidilserina e 400 mg de ácido fosfatídico) e o grupo controle (placebo) e foram acompanhadas por 4 ciclos, responderam à escala DRSP e realizaram coletas de saliva entre as fases folicular e lútea e coletas de sangue em 5 visitas locais com registro de pressão arterial (PA) e índice de massa corporal (IMC).

Os resultados mostraram melhora dos sintomas da SPM no grupo intervenção. Além disso, as mulheres tratadas também relataram melhoras em sintomas físicos e depressivos. Ademais, no que se refere a marcadores bioquímicos, apenas o

cortisol mostrou diferença significativa entre os grupos - sendo consideravelmente menor ao término do último ciclo no grupo intervenção em relação ao grupo placebo. Todavia, é válido ressaltar que no grupo placebo o cortisol inclusive aumentou seus níveis séricos.

Conclusão

A SPM e a TDPM são patologias que interferem na vida de muitas mulheres, acarretando adversidades que prejudicam significativamente suas atividades cotidianas. Assim, busca-se por alternativas de tratamento que melhorem a qualidade de vida de pacientes que sofrem com esses distúrbios.

O presente trabalho conclui, dessa forma, que muitas das intervenções têm potencial para se tornarem possíveis tratamentos ou terapias auxiliares na redução dos sintomas da SPM e TDPM. Entretanto, muitos dos tratamentos carecem de mais estudos para comprovar sua eficácia. Algumas terapias como a suplementação de zinco, acetato de ulipristal e sepranolona mostraram resultados promissores, porém necessitam de mais estudos para serem opções comprovadas de tratamento. Outras terapias como a fosfatidilserina e ácido fosfatídico mostraram resultados bastante expressivos e são candidatas a serem incorporadas no tratamento de SPM e TDPM nos próximos anos. Estudos anteriores sobre o uso de antidepressivos demonstraram eficácia nos sintomas da SPM, mas nos critérios de inclusão dessa revisão constam artigos que foram publicados em até 5 anos, incluindo assim, somente um artigo sobre o tema. No que concerne aos estudos sobre vitamina D analisados, os resultados não foram satisfatórios para o tratamento sintomático da SPM. Com relação aos resultados dos artigos analisados sobre o uso de COC nos sintomas da SPM, foram encontrados reduções semelhantes ao uso do placebo, demonstrando um efeito placebo consistente, como já havia sido documentado em diversos estudos, onde o placebo tem um efeito significativo em transtornos psiquiátricos no geral.

Em relação à fosfatidilserina e de ácido fosfatídico, observou-se uma considerável melhora sintomática entre as participantes que receberam os compostos ativos - fato que foi

exposto pelo questionário DRSP e por marcadores bioquímicos, como o cortisol. Assim, depreende-se o potencial terapêutico possível para as pacientes que sofrem de SPM e de PMDD. Todavia, mais ensaios clínicos são necessários, uma vez que observa-se uma carência de dados científicos acerca de uma patologia com um alto grau de prevalência. Isto é, sabe-se que a saúde da mulher, historicamente, nem sempre teve a devida importância, condição essa que possivelmente corrobora com a falta de dados sobre o tema.

Referências

1. Heidari H, Amani R, Feizi A, Askari G, Kohan S, Tavasoli P. Vitamin D Supplementation for Premenstrual Syndrome-Related inflammation and antioxidant markers in students with vitamin D deficient: a randomized clinical trial. *Sci Rep.* 2019;9(1):14939.
2. Martins-Costa, Sérgio. Rotinas em Obstetrícia. 7 ed. Artmed, 2017 - Porto Alegre.
3. O'Brien PM, Bäckström T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, Epperson CN, et al. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: The ISPMO Montreal consensus. *Arch Womens Ment Health.* 2011.
4. Petta, C.A., Osis, MJD, de Padua, K.S., Bahamondes, L. Makuch, M.Y. Premenstrual Syndrome as Reported by Brazilian Women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2010; 108, 40-3.
5. Epidemiology and pathogenesis of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder Authors: Kimberly A Yonkers, MD, Robert F Casper, MD Section Editors: Robert L Barbieri, MD, William F Crowley, Jr, MD Deputy Editor: Kathryn A Martin, MD All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete. Literature review current through: Aug 2021. | This topic last updated: May 26, 2021.
6. O'Brien PM, Bäckström T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, EppersonCN, et al. Towards a consensus on diagnostic criteria,

measurement and trial design of the premenstrual disorders: The ISPMD Montreal consensus. *Arch Womens Ment Health*. 2011 Feb;14(1):13-21.

7. Henz A. Premenstrual syndrome diagnosis: a comparative study between Problems Intensity Daily Record of Severity Problems (DRSP) and The Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSST) [Internet; dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2016 [capturado em 30 nov. 2016]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/139773>.

8. Jafari F, Tarrahi MJ, Farhang A, Amani R. Effect of zinc supplementation on quality of life and sleep quality in young women with premenstrual syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Sep;302(3):657-664.

9. Siahbazi S, Behboudi-Gandevani S, Moghaddam-Banaem L, Montazeri A. Effect of zinc sulfate supplementation on premenstrual syndrome and health-related quality of life: Clinical randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(5):887-94.

10. Abdollahi R, Abiri B, Sarbakhsh P, Kashanian M, Vafa M. The Effect of Vitamin D Supplement Consumption on Premenstrual Syndrome in Vitamin D-Deficient Young Girls: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Complement Med Res*. 2019;26(5):336-42.

11. Heidari H, Amani R, Feizi A, Askari G, Kohan S, Tavasoli P. Vitamin D Supplementation for Premenstrual Syndrome-Related inflammation and antioxidant markers in students with vitamin D deficient: a randomized clinical trial. *Sci Rep*. 2019;9(1):14939.

12. Yonkers KA, Cameron B, Gueorguieva R, Altemus M, Kornstein SG. The Influence of Cyclic Hormonal Contraception on Expression of Premenstrual Syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017;26(4):321-8.

13. Eisenlohr-Moul TA, Girdler SS, Johnson JL, Schmidt PJ, Rubinow DR. Treatment of premenstrual dysphoria with continuous versus intermittent dosing of oral contraceptives: Results of a three-arm randomized controlled trial. *Depress Anxiety*. 2017;34(10):908-17.

14. Peters W, Freeman MP, Kim S, Cohen LS, Joffe H. Treatment of Premenstrual Breakthrough of Depression With Adjunctive Oral Contraceptive Pills Compared With Placebo. *J Clin Psychopharmacol.* 2017;37(5):609-14.
15. Shehata NAA, Moety G, El Wahed HAA, Fahim AS, Katta MA, Hussein GK. Does Adding Fluoxetine to Combined Oral Contraceptives Containing Drospirenone Improve the Management of Severe Premenstrual Syndrome? A 6-Month Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Three-Arm Trial. *Reprod Sci.* 2020;27(2):743-50.
16. Bixo M, Ekberg K, Poromaa IS, Hirschberg AL, Jonasson AF, Andréen L, et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with the GABA(A) receptor modulating steroid antagonist Sepranolone (UC1010)-A randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;80:46-55.
17. Comasco E, Kopp Kallner H, Bixo M, Hirschberg AL, Nyback S, de Grauw H, Epperson CN, Sundström-Poromaa I. Ulipristal Acetate for Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Proof-of-Concept Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* 2021 Mar 1;178(3):256-265. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20030286. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33297719.
18. Kaltsouni E, Fisher PM, Dubol M, Hustad S, Lanzenberger R, Frokjaer VG, et al. Brain reactivity during aggressive response in women with premenstrual dysphoric disorder treated with a selective progesterone receptor modulator. *Neuropsychopharmacology.* 2021;46(8):1460-7.
19. Schmidt K, Weber N, Steiner M, Meyer N, Dubberke A, Rutenberg D, Hellhammer J. A lecithin phosphatidylserine and phosphatidic acid complex (PAS) reduces symptoms of the premenstrual syndrome (PMS): Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Clin Nutr ESPEN.* 2018;24:22-30.