

Estudo sobre o transtorno disfórico pré-menstrual em uma população de mulheres em Belo Horizonte

Investigation of premenstrual dysphoric disorder in a population of women from Belo Horizonte

Gislene V. Miranda¹; Débora M. Miranda²; Érico Costa³; Humberto Correa³; Wolfanga L. Bóson⁴; Luiz A. De Marco⁵; Marco A. Romano-Silva⁶

RESUMO

Introdução: Tensão pré-menstrual (TPM), Síndrome pré-menstrual (SPM) ou transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) constituem o conjunto de sintomas emocionais, cognitivos e físicos relacionados com o ciclo menstrual e que acometem milhares de mulheres em idade reprodutiva. Caracterizam-se por irritabilidade intensa, freqüentemente acompanhada de humor depressivo, assim como inúmeras queixas mentais e somáticas. O TDPM é um variante da síndrome pré-menstrual, mais intenso, com a oscilação do humor apresentada como fator mais perturbador e debilitante no complexo de sintomas descritos. Esses sintomas interferem de maneira significativa no funcionamento social, ocupacional e sexual dessas mulheres. Este estudo objetivou diagnosticar prospectivamente quadros de SPM/TDPM segundo critérios da CID 10 e DSM IV; descrever e classificar esses quadros de acordo com a sua gravidade e co-morbidades. **Método:** As pacientes com sintomas de disforia pré-menstrual foram admitidas por profissionais treinados para avaliação diagnóstica, preenchimento de questionários, escalas e acompanhamento em psicoterapia de grupo cognitiva comportamental durante dois a três meses durante os quais foram solicitadas e orientadas a preencher diário de sintomas. A análise descritiva com os testes χ^2 e teste t de Student foi realizada para avaliar as variáveis categóricas e contínuas, respectivamente, quando os dois grupos (casos e controles) foram comparados. **Resultados:** constataram-se aumento de sintomas de transtornos do humor e impulsividade quando comparados com o grupo-controle. **Conclusão:** a compreensão do tratamento para TDPM deve priorizar a correlação entre neurotransmissão e hormônios gonadais.

Palavras chaves: Síndrome Pré-Menstrual/Diagnóstico; Síndrome Pré-Menstrual/Classificação; Síndrome Pré-Menstrual/Prevenção & Controle; Síndrome Pré-Menstrual/Terapia; Ciclo Menstrual.

ABSTRACT

Introduction: Premenstrual syndrome (PS), premenstrual tension (PT) or premenstrual dysphoric disorder (PDD) consist of a combination of emotional, cognitive and physical symptoms related to the menstrual cycle which occurs in millions of women during their reproductive lifetime. It is characterized by severe irritability, depressive symptoms and many other physical and mental symptoms. PDD is a more severe variant of PS that evolves with more intense mood swings, presented as the most disturbing and debilitating symptom of the above mentioned complex. These symptoms interfere significantly in the social, occupational and sexual functioning of these women. In this study, we followed women with a PS/PDD diagnosis according to CID10 and the DSMIV criteria prospectively, and these women were classified by the severity of the disorder and the presence of co-morbidities. **Method:** Patients were evaluated by a trained, experienced examiner, and were followed for two to three months during which period they were asked to write a diary of symptoms and participate in psychotherapy groups. **Statistical analysis** was performed with chi-square and t-tests. **Results:** Our results demonstrated an increase in depressive symptoms and greater impulsivity rates among these patients. **Conclusion:** An under-

- ¹ Mestre, Psiquiatra
- ² Doutora, Pediatra
- ³ Doutor, Psiquiatra
- ⁴ Mestre, Anestesiologista
- ⁵ Doutor, Endocrinologista
- ⁶ Livre-docente, Doutor, Psiquiatra

Laboratório de Neurociência, Departamento de Saúde Mental, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço para correspondência:
Marco A. Romano-Silva
Professor Associado
Departamento de Saúde Mental
Faculdade de Medicina – UFMG
Av Alfredo Balena, 190
Belo Horizonte – MG
CEP: 30130-100
E-mail: romano-silva@ufmg.br

standing of the treatment of PDD must focus on the correlation between neurotransmitters and gonad hormones.

Key words: Premenstrual Syndrome/Diagnostic; Premenstrual Syndrome/Classification; Premenstrual Syndrome/Prevention & Control; Premenstrual Syndrome/Therapy; Menstrual Cycle.

INTRODUÇÃO

Milhões de mulheres em idade reprodutiva apresentam sintomas emocionais, cognitivos e físicos relacionados ao seu ciclo menstrual. Elas apresentam irritabilidade intensa, freqüentemente acompanhada de humor depressivo, assim como inúmeras queixas mentais e somáticas. Tais sintomas, segundo Bathia e Bhatia¹ e Wikander et al.², são recorrentes durante a fase lútea do ciclo menstrual e interferem de maneira significativa no seu funcionamento social, ocupacional e sexual. Essa constelação de sintomas tem recebido denominações como tensão pré-menstrual (TPM), síndrome pré-menstrual (SPM), transtorno disfórico da fase lútea tardia (TDFLT; DSM-III-R) ou transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) (DSM-IV).

Enquetes epidemiológicas mostram que 75 a 80% das mulheres apresentam sintomas durante o período pré-menstrual. Aproximadamente 10% das mulheres entrevistadas declararam que seus sintomas são perturbadores, impondo-se a necessidade de auxílio profissional. Entre 2 e 8% das mulheres em idade reprodutiva padecem de sintomas intensos o suficiente para desequilibrar sua vida social, familiar e/ou profissional durante uma a duas semanas a cada mês. Portanto, esse sofrimento constitui um problema de saúde pública com conseqüências importantes nas áreas pessoais, econômicas e de equidade para as mulheres afetadas e para a sociedade.

Depressão e desordens cognitivas são mais comuns em mulheres que em homens. Para os quadros de depressão, no sexo feminino, a maior prevalência é de depressão unipolar e as formas cíclicas de transtornos afetivos, como a ciclagem rápida e os transtornos afetivos sazonais. A dependência a drogas prescritas, fobia social, estresse pós-traumático, ansiedade generalizada e transtorno de pânico constituem, juntamente com a disforia pré-menstrual, as doenças psíquicas de maior prevalência na população feminina.³

A compreensão da diferença das doenças mentais entre gêneros, relativa à apresentação, idade de início, epidemiologia, sintomatologia específica, evolução, resposta a tratamento, assim como o tipo de mecanismo envolvido (genético, neuro-

endócrino, psicossocial), evidencia que mulheres têm necessidades diferentes e sofrem de forma diferente, em especial na idade reprodutiva, com problemas relacionados à menstruação.

Os transtornos depressivos relacionados ao hormônio constituem entidades gênero-específicas com grande repercussão na vida das mulheres. Entre eles, os mais freqüentemente descritos e estudados são: síndrome pré-menstrual/transtorno disfórico pré-menstrual (SPM/TDPM), depressão pós-parto (DPP) e a depressão climatérica (DC).

O período perimenstrual parece ser propício a distúrbios psíquicos, com elevação das taxas de admissão hospitalar, atendimento em emergências, tentativas e consumação de auto-extermínio, crimes violentos, acidentes, prescrições de antidepressivos e uso abusivo de cigarros e outras drogas. Também é descrito aumento na freqüência de crises de pânico, bulimia e agravamento de sintomas ansiosos, depressivos, obsessivo-compulsivos, impulsos cleptomaníacos e para compras excessivas ou mesmo agravamento e aparecimento de sintomas psicóticos no período pré-menstrual. A questão estabelecida por esses achados constitui-se em determinar em qual extensão o fenômeno é resultante das características hormonais da mulher adulta mais do que dos fatores ambientais, domésticos ou socioculturais.

Influências genéticas mediadas fenotipicamente pelos neurotransmissores e neuroreceptores parecem ser bastante significativas na etiologia do TDPM.⁴ Muitos estudos têm sido dedicados à relação entre neurotransmissores e os hormônios gonadais femininos na explicação do aparecimento e padrão de sintomas da disforia pré-menstrual. A serotonina tem sido o alvo predileto dos estudos, em função da semelhança dos sintomas do TDPM com os quadros depressivos. Entretanto, as evidências apontam para mecanismos múltiplos envolvidos nesse transtorno e diversos sintomas se assemelham não só a quadros depressivos, mas também a quadros compulsivos e mesmo psicóticos.

O envolvimento de outros neurotransmissores e seus receptores, como a dopamina, vem sendo objeto de pesquisas recentes, visto que sintomas como alterações do humor, déficit de atenção, incoordenação motora, desânimo, descontrole de peso corporal, tamanho e número de refeições serem mediados pela sinalização dopaminérgica em modelo animal, correspondendo a queixas importantes das mulheres com TDPM.⁵

A SPM é a ocorrência repetitiva de um conjunto de alterações físicas, do humor, cognitivas e comportamentais com a presença de queixas de desconforto, irritabilidade, depressão ou fadiga, geralmente acompanhadas da sensação de intumescimento e dolorimento dos seios, abdome, extremidades, cefaléia e compulsão por alimentos ricos em carboidratos, acrescidos ou não de distúrbios autonômicos. Seu início é em torno de duas semanas antes da menstruação e com alívio rápido após o início do fluxo menstrual.

Em função do elevado número de sintomas atribuídos à SPM (mais de 150 relacionados a vários órgãos e sistemas), não existe um consenso quanto a uma definição mais exata, mas há a suposição de que ocorram diversos subtipos desse distúrbio, cada um com sua gravidade e sustentados por um complexo conjunto de fatores biológicos, psicológicos e ambientais. Devido a essa grande diversidade de sintomas, há autores que se referem a ela como “síndromes ou alterações pré-menstruais”.⁶ Há também quem advogue ser a SPM parte do grupo de transtornos do humor com sintomatologia tipo depressiva leve ou atípica.⁷

A conceituação da SPM está, em realidade, muito mais sustentada na sua periodicidade (cíclica), vinculada temporalmente à menstruação, do que na sintomatologia *per se*.

Os principais sintomas físicos da síndrome pré-menstrual (SPM) são dolorimento e tumefação das mamas (mastalgia), cefaléia e alterações do humor, os quais acometem mais de 75% das mulheres durante três a 10 dias anteriores à menstruação e designa-se como transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) a um transtorno variante da síndrome pré-menstrual, mais grave ou extrema, com a oscilação do humor apresentada como fator mais perturbador e debilitante no complexo de sintomas descritos.

O TDPM caracteriza-se: a) pela recorrência cíclica, durante a fase lútea, de sintomas de humor e comportamentais em primeira instância e somáticos, sendo depressão, ansiedade, labilidade afetiva, tensão, irritabilidade, ira, distúrbios do sono e do apetite os mais freqüentes; b) os sintomas são intensos o suficiente para comprometer o funcionamento social, ocupacional e escolar; c) os sintomas se relacionam diretamente com as fases do ciclo menstrual, podem tipicamente durar de cinco até 14 dias, geralmente pioram com a aproximação

da menstruação e usualmente cessam imediatamente ou logo (um a dois dias) a seguir ao início de fluxo menstrual.^{8,9}

Tais observações são válidas diante de um ciclo espontâneo, ovulatório, em ausência de intervenção farmacológica, hormonal e ingestão de drogas e álcool, os quais mascaram a progressão dos sintomas no curso do ciclo menstrual.

O TDPM deve ser diferenciado da SPM, termo primariamente reservado para sintomas físicos moderados já descritos, acrescidos de leves variações de humor.

Torna-se importante diferenciar o TDPM também da amplificação de sintomas de outras doenças psiquiátricas ou clínicas concorrentes.

A utilização dos critérios do DSM IV associados ao preenchimento de diários prospectivos por pelo menos dois ciclos menstruais consecutivos é atualmente reconhecida como modo prático de confirmação diagnóstica.^{10,11}

A SPM pode ser observada em diversas culturas, variando apenas a freqüência de determinados sintomas.

Entre as mulheres em idade reprodutiva com o ciclo menstrual regular, 75 a 95% apresentam algum tipo de sintoma pré-menstrual de intensidade leve, sem necessidade de intervenção médica ou psiquiátrica. Segundo Bernstein¹², sua prevalência é estimada entre 10 e 20% a partir de estudos populacionais feitos entre mulheres de 18 a 45 anos que procuram algum tipo de tratamento para seus sintomas.

Já em Chenieux Jr.⁷, Dickerson *et al.*⁴, Mazyck e Hunter (2003) e Endicott¹³, aproximadamente 3 a 11% de mulheres relatam que seus sintomas são graves a ponto de provocar prejuízo importante ou mesmo incapacidade em suas atividades cotidianas.

O TDPM tem sido descrito desde a menarca até a menopausa. Muitas mulheres relatam aumento da gravidade e da duração dos sintomas com a proximidade da menopausa.¹⁴

O início dos sintomas está descrito na metade da segunda década de vida, sendo que a demanda por tratamento geralmente ocorre na metade dos 30 anos. O impacto causado pelo TDPM talvez explique o apogeu de sintomas nessa faixa etária, visto que uma mulher que inicia sintomas aos 26 anos vai sofrer mais de 200 ciclos sintomáticos, ou seja, de 1.400 a 2.800 dias com prejuízo funcional e relacional.⁶ O estresse crônico progressivo ao longo da vida reprodutiva vai sendo acumulado a

cada ciclo sintomático, com essas mulheres apresentando 7-14 dias sintomáticos/ mês = 1.680 dias sintomáticos década.¹⁴

É importante relatar que as mulheres com TDPM referem-se a um comprometimento na fase lútea, semelhante ao observado em portadoras de episódio depressivo maior no que se refere a atividades familiares, sociais e ocupacionais.¹⁵

Mais de 300 sintomas pré-menstruais foram relatados pelas pacientes com SPM, sendo os mais estudados: irritabilidade, tensão, depressão, inchaço, mastalgia e dores de cabeça.

Observa-se considerável diversidade de resultados nas pesquisas epidemiológicas relativas à prevalência da SPM com o uso de metodologia com critérios de seleção, diagnóstico e avaliação de amostras heterogêneas, encontrando-se prevalências elevadas como 50-80%, enquanto o uso de critérios mais rigorosos obtém prevalência menor. Apesar de 11,3% enquadrarem-se nos critérios do DSM IV para TDPM, um adicional elevado de 62,6% preenche critérios de sintomas moderados a graves. Isso destaca o questionamento de diversos pesquisadores de uma subavaliação de grande proporção de mulheres sintomáticas na população geral, apresentando estresse, prejuízo e impacto em suas vidas, semelhante a outras doenças psiquiátricas, necessitando, portanto, de diagnóstico e tratamento adequados. É relatado, ainda, que 12,6% de mulheres preenchem totalmente os critérios para TDPM por um ciclo menstrual e no seguinte têm menos sintomas, porém, os que permanecem, apresentam acentuada gravidade.¹⁶

Wittchen *et al.*¹⁷ encontraram também alta prevalência (35,3%) de mulheres com quatro ou mais sintomas que se aproximam, mas não alcançam os quesitos do DSM IV de cinco ou mais sintomas cardinais. Os autores encontraram prevalência de 18,6% de subdiagnosticadas que, apesar de não se enquadrarem nos critérios americanos, apresentaram risco bastante elevado para tentativas de suicídio (15,8%; odds ratio (OR): 5,7; 95% CI 1,8–18,3).

Estudos de revisão sugerem que a prevalência de disforia pré-menstrual clinicamente significativa varia provavelmente entre 13 e 19% e, apesar de poucos desses estudos de comunidade terem utilizado confirmação via diários para TDPM, eles apresentaram relativa consistência em seus resultados.^{11,17-21}

ETIOLOGIA

Muitas teorias têm sido propostas, sem conclusão definitiva para que um único fator explique a rica sintomatologia e patofisiologia do TDPM, sustentando debate sobre a natureza e extensão desse transtorno.

Assim como em outros transtornos do humor femininos, o papel dos hormônios sexuais tem importância central, porém os estudos não confirmaram correlação entre o TDPM e o excesso de estrógeno, déficit de progesterona, abstinência de estrógeno ou mudanças nas taxas estrógeno/ progesterona. Estudos de tratamento sugerem que progesterona e progestágenos podem, em verdade, agravar mais que melhorar os sintomas.⁶ O consenso atual sugere que a função ovariana normal, e não algum desequilíbrio hormonal, seja o desencadeador dos eventos bioquímicos relacionados ao TDPM no sistema nervoso central (SNC) e em outros tecidos, encorajando investigações a respeito da neuromodulação central pelos hormônios gonadais sobre os neurotransmissores e sistemas circadianos que influenciam o humor, o comportamento e a cognição. A interação entre esses sistemas é multifatorial e complexa, sendo improvável que um fator etiológico simples e único explique os sintomas do TDPM. A ligação entre as funções dos hormônios ovarianos e os neurotransmissores aponta para o que parece ser uma cadeia de eventos que pode ser afetada pela alteração ou manipulação de vários *links*, tanto em nível central quanto periférico.

Estudos prévios mostram níveis séricos de andrógenos elevados em mulheres com irritabilidade e disforia pré-menstrual, estando o *turn over* de serotonina central associado à impulsividade e concentrações elevadas de testosterona em agressores do sexo masculino.²²

O modelo de possível ruptura na atividade dos receptores de neurotransmissão, devido à mudança aguda nos níveis dos esteróides gonadais, exerce particular atração em função do início agudo dos sintomas da TDPM, sugerindo etiologia diferente das doenças afetivas que ocorrem de maneira mais gradual. A resposta dos sintomas a tratamento utilizado somente na fase lútea ancora essa idéia de mudanças agudas, com possibilidade de reversão também aguda. Um possível aumento expressivo no tônus serotoninérgico ou um desvio parcial na capacidade de ligação dos opióides en-

dógenos pode ser resultante da queda rápida dos esteróides gonadais, típica da fase lútea.

Com o foco nas similaridades entre TDPM e outras síndromes psiquiátricas (transtornos afetivos, de ansiedade e abstinência de opióides), a teoria da abstinência de opióides é impulsionada pela existência de uma ligação entre as beta-endorfinas e os esteróides gonadais, pois o corpo neuronal das células que liberam beta-endorfinas é concentrado no núcleo arqueado onde o GnRH e a dopamina exercem atividade. Desta forma, a atividade das endorfinas em pacientes com TDPM tende a potencial anormalidade, apesar dos estudos realizados serem de natureza preliminar.

Destaca-se a serotonina como um importante fator na etiopatogênese do TDPM. Estudos têm demonstrado baixa significativa de serotonina total, em comparação com controles nos últimos 10 dias do ciclo, e a exacerbação de sintomas quando ocorre depleção de triptofano.²³ Tem sido descrita a captação alterada de serotonina plaquetária e a diminuição no número de sítios de ligação de imipramina em plaquetas de mulheres com alterações pré-menstruais graves desde o início da fase lútea, bem como alterações em vários testes de estímulos.

Também a elevação da temperatura corporal durante o ciclo menstrual, adiantamento de fase no sistema de produção de melatonina, anormalidades no sistema norepinefrinérgico são relatados na literatura, mas, em geral, as mulheres com TDPM não manifestam alterações consistentes de disfunção no eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal nem na tireóide.²⁴

Causas ambientais podem também estar relacionadas à TPM. Entre elas, ressalta-se o papel da dieta. Alguns alimentos parecem ter importante implicação no desenvolvimento dos sintomas da TPM, como é o caso, por exemplo, do chocolate, cafeína, sucos de frutas e álcool. As deficiências de vitamina B6 e de magnésio são consideradas. Mas, até o momento, o papel desses nutrientes na causa ou no tratamento não foi confirmado.¹⁴ Os fatores sociais parecem exercer mais influência no agravamento de sintomas, não havendo estudos consistentes correlacionando-os etiologicamente ao TDPM.

DIAGNÓSTICO

Os critérios usados para pesquisar a presença do transtorno disfórico pré-menstrual segundo o

Manual de Diagnóstico e Estatística da Associação Psiquiátrica Americana²⁵ são os seguintes:

A. Os sintomas devem ocorrer durante a semana anterior à menstruação e remitem poucos dias após o início da menstruação.

Cinco dos seguintes sintomas devem estar presentes e pelo menos um deles deve ser o de número 1, 2, 3 ou 4.

1. humor deprimido, sentimentos de falta de esperança ou pensamentos autodepreciativos.
2. ansiedade acentuada, tensão, sentimentos de estar com os “nervos à flor da pele”.
3. significativa instabilidade afetiva.
4. raiva ou irritabilidade persistente e conflitos interpessoais aumentados.
5. interesse diminuído pelas atividades habituais.
6. sentimento subjetivo de dificuldade em concentrar-se.
7. letargia, fadiga fácil ou acentuada falta de energia.
8. alteração acentuada do apetite, excessos alimentares ou avidez por determinados alimentos.
9. hipersonia ou insônia.
10. sentimentos subjetivos de descontrole emocional.
11. outros sintomas físicos, tais como sensibilidade ou inchaço das mamas, dor de cabeça, dor articular ou muscular, sensação de inchaço geral “e ganho de peso”.

B. Os sintomas devem interferir ou trazer prejuízo no trabalho, escola, atividades cotidianas ou relacionamentos.

C. Os sintomas não devem ser apenas exacerbação de outras doenças.

D. Os critérios A, B e C devem ser confirmados por anotações prospectivas em diário durante pelo menos dois ciclos consecutivos.²⁵

O diagnóstico diferencial do TDPM baseia-se na exclusão de doenças clínicas ou psiquiátricas com as quais ela possa ser confundida. O pilar dessa diferença é a presença de um período assintomático de duração relativa entre os dias dois e 14 do ciclo menstrual

Na lista de outras desordens, os diagnósticos psiquiátricos são os mais comuns, especialmente depressão e ansiedade. Três síndromes clínicas de causas pouco conhecidas têm sintomas similares,

mas não restritos à fase lútea: edema cíclico, síndrome da fadiga crônica e fibromialgia.

TRATAMENTO

Até o presente, nenhum tratamento foi considerado eficaz no sentido de eliminar todos os sintomas do TDPM por período mais longo que seis a oito meses, justificando o interesse pelos fatores etiológicos relacionados aos hormônios e neurotransmissores.

Uma enorme gama de tratamentos farmacológicos tem sido preconizada para reduzir os sintomas do TDPM. Os tratamentos geralmente são baseados em três tipos de estratégias: alívio de sintomas, modificação do possível desequilíbrio bioquímico e a supressão da ovulação. Caso os sintomas pré-menstruais tenham sido desencadeados ou piorados pelo início de contraceptivos orais, uma mudança de preparação ou outra forma de controle deve ser tentada.

Várias drogas têm demonstrado reduzir, em nível central, os sintomas da SPM, incluindo as inibidoras específicas de recaptção de serotonina (fluoxetina, sertralina, paroxetina, cloimipramina) efetivos no tratamento dos sintomas depressivos e ansiosos (disforias, irritabilidade e tensão, etc.). Também fármacos com mecanismo de ação duplo sobre serotonina e noradrenalina, como a venlafaxina e o escitalopram, têm sido objeto de estudo com resultados encorajadores, apesar da eficácia ser restrita a seis a oito meses de tratamento e serem a maioria desses estudos apoiados pela indústria farmacêutica.

Além deles, alprazolam, buspirona, nefazodone, progesterona oral micronizada e, em menor extensão, a nortriptilina apresentam resultado restrito. O regime de tratamento pode ser individualizado, com alguns poucos estudos controlados demonstrando sucesso com o uso de fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram e venlafaxina somente nos 12-14 dias prévios à menstruação.^{8,23,26-29}

De maneira especulativa, os exercícios, intervenções dietéticas e suplementos nutricionais atuam também nesse nível. Vitaminas e sais minerais, como a piridoxina (vitamina B6 co-fator de síntese de dopamina e serotonina), parecem reduzir a depressão, irritabilidade, fadiga, edema e cefaléia, mas com risco de neuropatia periférica ao uso de

doses elevadas. Cálcio e magnésio têm sido tentados para aliviar sintomas de depressão, dor e fadiga pré-menstrual. Apesar dos dados sobre a sua eficácia serem contraditórios, são intervenções seguras e bem toleradas. Outras medicações, como os diuréticos, inibidores das prostaglandinas, beta-bloqueadores, clonidina, naltrexone (antagonista opiáceo), bromocriptina, óleo de prímula, têm uso específico de acordo com as queixas físicas associadas.

A supressão da ovulação com danazol, estradiol, agonistas de GnRH efetivamente previne a SPM. A remoção cirúrgica de ovários é reportada, apesar de controversa e baseada em ensaios não controlados.

Apesar da progesterona natural ou sintética ser o hormônio mais usado, os estudos controlados duplo-cego falharam em demonstrar sua eficácia superior ao placebo, bem como a dos contraceptivos orais.³⁰ Estrógeno subcutâneo ou transdérmico tem sido considerado eficaz no tratamento de sintomas psicológicos e físicos do TDPM. Por razões desconhecidas até o momento, a administração oral de estrógeno não parece ser eficaz. O danazol, um andrógeno sintético, produz estado anovulatório, suprimindo o eixo hipotálamo-hipófise-ovários. Reduz a depressão pré-menstrual, irritabilidade, edema, ansiedade e dores nas mamas e seus efeitos adversos mais significativos incluem acne, ganho de peso, hirsutismo. Alívio semelhante tem sido descrito com os agonistas de liberação das gonadotrofinas (GnRH), como o leuprolide, que também produzem anovulação e levam à queda de estrógenos em níveis menopausais e elevam o risco de osteoporose, fogachos e outros sintomas de hipoestrogenismo. Todos os supressores da ovulação não são considerados medicamentos de primeira escolha até que se obtenham dados sobre a segurança de seu uso.

Pela coexistência de fatores psicopatológicos, estresse ou problemas de relacionamento interpessoal, reassseguramento e suporte devem ser oferecidos a todas as mulheres com TDPM. Orientações educacionais à paciente e familiares sobre a natureza dos sintomas pré-menstruais podem ajudar a reduzir os sentimentos de vergonha, culpa e falta de ajuda. A rotina do diário prospectivo proporciona à mulher um senso mais apurado de previsibilidade e controle de seus sintomas e pode servir como estímulo para um rearranjo de agenda no intuito de minimizar o estresse na semana pré-menstrual. Para as mulheres com sintomas le-

ves, as estratégias não farmacológicas podem ser suficientes e devem ser tentadas antes de iniciar-se o tratamento farmacológico: encorajar sono adequado na semana pré-menstrual; diminuir o uso de cafeína, sal, álcool, nicotina e aumentar os exercícios físicos, instituir técnicas de relaxamento e terapia cognitiva comportamental. Essas intervenções objetivam amenizar os sintomas mesmo enquanto a paciente preenche seus diários durante dois meses para confirmação prospectiva de seu diagnóstico de TDPM.

MÉTODOS

O protocolo deste estudo foi aprovado pela COEP da UFMG, tendo o mesmo sido conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki (revisão de 1996) e princípios de Boa Prática Clínica (*International Conference on Harmonization Document Good Clinical Practice Consolidated Guideline*).

A coleta dos dados da amostra e do grupo-controle objetivou diagnosticar prospectivamente quadros de SPM/TDPM segundo critérios da CID 10 e DSM IV; descrever e classificar esses quadros de acordo com a gravidade dos mesmos e co-morbidades.

Este é um estudo caso-controle, sendo, portanto, epidemiológico observacional, longitudinal, prospectivo, analítico, no qual um grupo de casos de indivíduos com a doença é comparado quanto à exposição a um ou mais fatores, a um grupo de indivíduos semelhante ao grupo de casos, chamado de controle.³⁰

As pacientes com sintomas de disforia pré-menstrual foram admitidas por profissionais treinados para avaliação diagnóstica, preenchimento de questionários, escalas e acompanhamento em psicoterapia de grupo cognitiva comportamental durante dois a três meses durante os quais foram solicitadas e orientadas a preencher diário de sintomas.

CASUÍSTICA

A seleção da amostra foi feita utilizando-se o programa estatístico Epi-Info 2000, tendo como frequência mínima do TDPM 3% e como pior resultado esperado 10% na população urbana de Belo Horizonte (IBGE) de 1.300.000 mulheres,

sendo a amostra de 113 pacientes, representativa em 99,99%.

As pacientes foram recrutadas por encaminhamento dos Serviços de Ginecologia e de Psiquiatria e ambulatório de saúde do trabalhador, ambos da UFMG, e por procura direta após entrevistas na mídia divulgando o estudo.

O grupo-controle foi recrutado a partir da mesma população encaminhada para o estudo entre as mulheres que apresentaram as mesmas queixas, porém não preencheram os critérios do DSM IV para TDPM. Elas foram pareadas por estado civil, situação socioeconômica, escolaridade e religião, idade de menarca, regularidade e duração do ciclo menstrual, tendo sido avaliadas com a mesma metodologia, durante o mesmo período e intervalos de tempo e pelos mesmos avaliadores.

CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS CASOS

Critérios de inclusão

Pacientes do sexo feminino; com idade entre 18 e 50 anos; portadoras de ciclos menstruais regulares entre 21 e 35 dias; com diagnóstico compatível com os critérios da DSM-IV para TDPM; com os sintomas relatados por pelo menos nove meses no último ano; sem uso de medicação para tratamento do transtorno; triadas a partir de resposta afirmativa a questionário padronizado de quatro perguntas, relatando prejuízo funcional significativo, estabelecendo-se diagnóstico provisório de TDPM; não sendo portadoras de outros diagnósticos psiquiátricos dos eixos I e II nos últimos dois anos, excluídos com base no *Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI-Plus)*; sem doenças clínicas relevantes; e que assinaram o termo de consentimento informado.

A confirmação diagnóstica foi efetivada após preenchimento prospectivo de diários para aferição da ciclicidade e intensidade dos sintomas durante pelo menos dois ciclos menstruais consecutivos, utilizando-se o PRISM - *Premenstrual Rating Daily Rating of Severity of Problems Form (DRSP)*.

A inclusão do grupo-controle obedeceu aos mesmos critérios, sendo que ao preenchimento dos diários algumas mulheres relataram gravidade significativa de sintomas, sem, no entanto, caracterizar prejuízo funcional.

Critérios de exclusão

Portadoras de doenças cuja etiologia, evolução ou terapêutica pudessem induzir de maneira evidente alteração do ciclo menstrual e alterações psíquicas (alterações neuroendócrinas primárias, síndromes neoplásicas ou tóxico-infecciosas primárias, etc.); pacientes com antecedentes ou comorbidade de transtornos psiquiátricos do eixo I pelos critérios da DSM-IV, sem controle nos últimos dois anos e avaliadas a partir da aplicação do *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI-Plus); sem escolaridade mínima; ou portadoras de deficiências, ao tempo da coleta de dados, que lhes impedisse de ler e escrever, assim como as que não desejaram participar ou não assinaram o consentimento autorizado.

INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO E DIAGNÓSTICO

- M.I.N.I.- *Mini International Neuropsychiatric Interview*, versão M.I.N.I PLUS, que tem como objetivo ser uma entrevista diagnóstica padronizada breve (15-30 minutos), compatível com os critérios do DSM-III-R/IV e da CID-10, que é destinada à utilização na prática clínica e na pesquisa em atenção primária e em psiquiatria e que foi utilizada pela equipe após treinamento.
- Inventário de depressão de Beck (*Beck Depression Inventory*) - é um instrumento auto-aplicado, utilizado em populações “de pacientes diagnosticados por meio de entrevistas clínicas, completando a avaliação pela ótica do próprio paciente”.³¹ O inventário mede atitudes e sintomas característicos de depressão, leva em torno de 10 minutos para ser completado e geralmente há necessidade de grau primário para compreensão adequada das perguntas.³²⁻³⁴
- Escala de Avaliação para depressão de Hamilton (HAM-D) - é um instrumento de fácil aplicação, aceito internacionalmente como padrão ouro, aplicada pelo clínico em sua versão de 21 itens. Segundo Moreno e Moreno³⁵, essa escala avalia e quantifica a sintomatologia depressiva em pacientes portadores de transtornos depressivos, enfatizando sintomas somáticos em pacientes gravemente deprimidos, podendo mostrar de forma consistente a diferença entre deprimidos e normais, assim como as mudanças ocorridas durante as intervenções terapêuticas. É considerada mais sensível que as escalas auto aplicadas.³⁶
- Escala Montgomery-Asberg (MADRS) - trata-se de escala de 10 itens, diferindo, em Moreno e Moreno³⁵, da HAM-D, pelo fato de não incluir os sintomas somáticos ou psicomotores. Essa escala avalia principais sintomas do transtorno depressivo, como a tristeza, lassidão, redução do sono, pessimismo e pensamentos suicidas.³⁷
- Escala de ansiedade de Hamilton - é um questionário aplicado por profissional de saúde, a partir de perguntas e interpretação de 14 quesitos que avaliam sintomas psíquicos e físicos mais comuns de ansiedade e depressão. As perguntas focalizam as áreas de humor ansioso, tensão e apreensão; medos e fobias; sono; dificuldades de concentração; humor depressivo; sintomas somáticos gerais músculo-esqueléticos; de alterações sensoriais e autonômicas; sintomas cardiovasculares; respiratórios; gastrintestinais; outros sintomas autonômicos; e, por fim, a avaliação do comportamento do paciente durante a entrevista.
- Escala de Adaptação Social (SAS) - afere prejuízos funcionais, afetando o relacionamento interpessoal, os papéis funcionais como trabalhador, dona de casa, estudante, a partir de auto-preenchimento. Esse instrumento tem 52 itens e avalia o estado das relações da paciente com seu esposo, com crianças, outros membros da família, além da eficiência do funcionamento no trabalho, em casa e na vida social.¹⁴
- Questionário de qualidade de vida F-36 OMS - a escala, como instrumento, examina, os indicadores de atividades ocupacionais, bem-estar psicológico, sintomas mentais, saúde física, atividades de vida diária. Apresenta os domínios: condicionamento físico; ausência de dor; estado mental; funcionalidade emocional; vitalidade; percepção da saúde geral.^{38,39}
- Questionário de impulsividade de Burs-Durkee - auxilia no diagnóstico de sintomas de impulsividade; é composto de 75 itens, com resposta falsa (F) ou verdadeira (V). Nas 15 questões em que se se espera o “F”, deve-se marcar um ponto se o indivíduo marcou F e não pontuar se ele marcou V. Nas demais, deve-se marcar um ponto para cada “V” assinalado.

PROCEDIMENTOS EXECUTADOS COM AS PACIENTES PARA A COLETA DE DADOS

As mulheres, após perguntas de seleção inicial para inclusão, foram entrevistadas para esclarecimento sobre a pesquisa e assinatura do consentimento informado. A seguir, foram submetidas à avaliação psiquiátrica e clínica, com coleta de dados demográficos, caracterização das queixas e sintomas segundo a fase do ciclo menstrual (início/ fim ou agravamento), relato do uso passado ou atual de hormônios exógenos, relato de eventos de vida gerais e relativos à vida reprodutiva, relato de abuso sexual no passado, uso de medicamentos prescritos ou não, além do uso e/ou abstinência de álcool ou drogas. Quando necessário, para esclarecimento diagnóstico e inclusão no estudo, foram solicitados exames complementares, como hemograma, glicemia, íons, transaminases, colesterol, triglicérides, TSH, T4 livre, testosterona, prolactina, LH, FSH, 17-beta estradiol, progesterona.

Uma segunda entrevista foi agendada para aplicação de questionários padronizados e escalas: MINI-PLUS, Inventário de depressão de Beck, Escalas de depressão de Hamilton, Escala de depressão de Montgomery - Asberg. Também foram aplicados: Escalas de ansiedade de Hamilton, de Adaptação social SAS, Questionário de qualidade de vida F-36 OMS e também o Questionário de impulsividade de Burs-Durkee. Ao final da entrevista, as pacientes receberam orientação para o preenchimento dos diários para confirmação prospectiva do diagnóstico de TDPM em no mínimo dois meses consecutivos e sintomáticos (PRISM).

As mulheres que preencheram os critérios de inclusão com diagnóstico provisório foram acompanhadas semanalmente, em grupo, até completarem dois ciclos menstruais para preenchimento do PRISM. As oito sessões de grupo objetivaram orientá-las e estimular sua autoconsciência e o manejo de técnicas não farmacológicas de controle do TDPM. Foram trabalhados os seguintes temas ordenados:

- constituição do grupo, contato com a equipe, informações sobre o que é a TDPM;
- estímulo à sensibilização, autopercepção e autoconhecimento visando a crescimento pessoal;
- vivências do significado de ser mulher, papéis sociais e sobrecarga feminina geradores de estresse

- o que fazer durante o período pré-menstrual: orientação e treino de atividades físicas e dieta;
- o que fazer no pré-menstrual em relação a enfrentamentos de conflitos, avaliação conjunta dos diários e orientação sobre os mesmos;
- a violência contra a mulher, no corpo da mulher e a violência da mulher;
- menstruar com dignidade, aproveitar a TPM e seus sintomas para promover um Tempo Para Mudanças;
- e, finalmente, uma reflexão sobre a consciência e como lidar com os sintomas sob o tema: eu tenho a TPM, mas ela não me domina. Neste último encontro foram feitas as avaliações dos encontros grupais, avaliação dos diários e encaminhamento para tratamento das mulheres sem melhora de sintomas no próprio serviço.

A análise descritiva com os testes qui-quadrado e teste t de Student foi realizada para avaliar as variáveis categóricas e contínuas, respectivamente, quando os dois grupos (casos e controles) foram comparados. O teste t foi utilizado para comparar a associação entre os escores totais das escalas Beck, MADRS, HAM-D, HAM-A, Quol e BDurkee entre os dois grupos, casos e controles (TDPM e non-TDPM).

RESULTADOS

Em relação às características sociodemográficas, pode-se dizer que a maioria das mulheres era casada, representando 30,71% do grupo TDPM e 19,69% do grupo-controle. As solteiras do grupo TDPM corresponderam a 22,83%, enquanto as controles representaram 17,32%. Entre as TDPMs, houveram 7,09% de separadas e divorciadas contra 3,94% do grupo-controle. Após aplicação dos testes qui-quadrado e de Fisher para comparação entre os grupos TDPM e controle analisando de forma descritiva as variáveis categóricas e contínuas, respectivamente, não se encontrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação ao estado civil, com χ^2 apresentando resultado de 2,05 e o valor de 0,540 (Tabela 1).

Não se encontrou relevância na diferença entre grupo TDPM e grupo-controle no que se refere ao nível socioeconômico, sendo que a maioria delas, em ambos os grupos, pertencia à classe média, com o

grupo TDPM representado em 52,6% e o grupo-controle em 57,6%. O nível socioeconômico baixo foi constituído por 12,8% da amostra do grupo TDPM contra 12,1% do grupo-controle. Pertenciam ao nível socioeconômico alto 34,6% das incluídas no grupo TDPM e 30,3% do grupo-controle. Encontrou-se valor de p de 0,884 com o teste de Fisher, sendo o resultado do qui-quadrado de 0,246 (Tabela 1).

Tabela 1 - Características sócio-demográficas

Características	TDPM ^a (%) (n=78)	sem TDPM (%) (n=33)	2/t-test	Valor de p
Idade Média (DP)	38,3(8,6)	34,6(8,3)	2,05 ^b	0,021
<i>Estado civil</i>				
Solteira	70(89,8)	27(81,8)	1,321	0,516 ^c
Casada	4(5,1)	3(9,1)		
Divorciada/Separada	4(5,1)	3(9,1)		
<i>Nível socioeconômico</i>				
Baixo	10(12,8)	4(12,1)	0,246	0,884 ^c
Médio	41(52,6)	19(57,6)		
Alto	27(34,6)	10(30,3)		
<i>Escolaridade</i>				
Fundamental	12(15,4)	2(6,1)	2,018	0,364 ^c
Médio	35(44,9)	15(45,4)		
Superior/Pós-graduação	31(39,7)	16(48,5)		
<i>Religião</i>				
Católica	51(65,4)	26(78,8)	2,009	0,366 ^c
Evangélica	13(16,7)	3(9,1)		
Espírita	14(17,9)	4(12,1)		

TDPM^a: Transtorno Disfórico Pré-Menstrual; ^b t-test, ^c Teste de Fisher, DP: desvio-padrão.

Também não foi estatisticamente importante a diferença em termos de escolaridade entre os dois grupos, sendo que 15,5% das pacientes do grupo TDPM haviam cursado o ensino fundamental, 44,9% o ensino médio e 31 correspondendo a 39,7% o nível superior com ou sem pós-graduação. Já o grupo-controle revelou apenas 6,1% de mulheres com o ensino fundamental, 45,4% cursaram o ensino médio e 48,4% delas completaram, com ou sem pós-graduação o grau universitário. O teste do χ^2 representou 2.018, sendo o valor de p de 0,364 para esta variável 0,364, 2.018 utilizando também o teste de Fisher (Tabela 1).

No que diz respeito à religião, as pacientes do grupo-controle e do grupo TDPM apresentaram valor de p de 0,366, com valores de χ^2 de 2.009 sem

significado estatístico, revelando 65,4% de católicas entre as incluídas com TDPM e 78,8% entre as do grupo-controle. Encontra-se como preferência religiosa o espiritismo em 16,7% das TDPM e 12,1% dos controles, enquanto 16,7% das pacientes positivas para disforia pré-menstrual eram evangélicas, de diversas igrejas, em contraposição a 9,1% das pertencentes ao grupo-controle (Tabela 1).

Observou-se diferença significativa do ponto de vista estatístico entre o grupo TDPM e o grupo-controle no que se refere à idade das pacientes. Constatou-se que as mulheres incluídas tinham idade média de 38,3 anos, com desvio-padrão de 8,6 e as do grupo-controle tinham idade média de 34,6, anos com desvio-padrão de 8,3, teste t de Student de 2,05 e o valor de p de 0,021 (Tabela 1).

As participantes com TDPM eram mais velhas que os controles (teste t: 2,05; valor de p de 0,021), com idade média 38,3 anos. Em relação às outras variáveis sociodemográficas (estado civil, nível socioeconômico, escolaridade e religião), não foram encontradas diferenças (Tabela 1).

Com o objetivo de parear os grupos observados em relação a parâmetros clínicos, verificou-se que na história menstrual dessas mulheres a idade da menarca não diferiu de forma significativa entre TDPM e controles (Tabela 2).

Em ambos os grupos, a porcentagem mais alta de mulheres menstruou a primeira vez entre 11 e 14 anos e onze meses com 75,7% do grupo TDPM e 87,8% do grupo-controle. A menarca antes de 10 anos foi relatada por 6,4% das pertencentes ao grupo TDPM e por 6,1% do grupo-controle. Já a menarca acima de 14 anos e onze meses foi observada em 17,9% das diagnosticadas com TDPM e, apesar do grupo-controle apresentar 6,1% de mulheres com menarca mais tardia, essa diferença não foi estatisticamente significativa. O χ^2 encontrado foi de 1,111, sendo o valor de p de 0,574, utilizando-se o teste de Fisher (Tabela 2).

Não se observou relevância na regularidade menstrual das pacientes ao se compararem os grupos TDPM e controle, sendo que 87,2% das TDPM e 93,9% das controles descreveram ciclos regulares junto a 12,8% das disfóricas no período pré-menstrual e 6,1% das pertencentes ao grupo-controle relataram irregularidade nos seus ciclos. Foi encontrado para este parâmetro um χ^2 de 1,099, com o p de 0,294, utilizando-se o teste de Fisher (Tabela 2).

Também, quando se considerou o intervalo entre as menstruações, a significância estatística não foi observada, assegurando que o tamanho dos ciclos menstruais foi semelhante entre os dois grupos estudados. O intervalo abaixo de 25 dias somente foi relatado nos diários por 2,6% das portadoras de TDPM em apenas um mês dos dois consecutivos descritos e por nenhuma das pacientes do grupo-controle. A maioria delas teve ciclos entre 25 e 35 dias, sendo 96,1% entre as TDPMs e 93,7% entre as do grupo-controle. Intervalo acima de 35 dias também sem relato por dois meses consecutivos foi verificado em 1,3% das portadoras de TDPM e em 6,3% das pertencentes ao controle. O teste do χ^2 revelou 6,072 e o valor de p de 0,108, também com o uso do teste de Fisher (Tabela 2).

Quanto à duração da menstruação, não foi visto significado nas diferenças entre os grupos que mostraram χ^2 de 3,2686 e p de 0,195, com 84,6% das mulheres com sintomas pré-menstruais importantes e 88,8% das sem esse sofrimento, revelando duração entre seis e nove dias para cada ciclo menstrual. E as que descreveram ciclos de até cinco dias, constituindo 14,1% contra 6,1% entre as TDPMs e as do grupo-controle, respectivamente. Acima de nove dias de sangramento foi um relato durante apenas um ciclo menstrual de 1,3 e 6,1% de mulheres nos grupos TDPM e controle, respectivamente (Tabela 2).

Em relação ao Inventário Beck de Depressão, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os escores médios do grupo TDPM e o grupo-controle. Foram observadas médias de 17,28 para as pacientes e de 17,70 para as controles, com desvio-padrão de 13,79 a 21,60 e 17,28 para as pacientes com TDPM, que mostraram desvio-padrão de 15,12 a 19,44. O teste t de Student foi de 0,1994, com valor de p de 0,8423 (Tabela 3).

A escala de Depressão de Montgomery e Asberg revelou diferença significativa entre os grupos, com as portadoras de TDPM pontuando mais para sintomas psíquicos de depressão do que o grupo-controle, ou seja, 13,5 em comparação a 10,6 entre as TDPMs e não TDPMs, respectivamente, e com teste de Student de -1,688 e valor de p de 0,047 (Tabela 3).

Já considerando a escala de depressão de Hamilton, os valores não apresentaram significado estatístico, com p=0,750, teste de Student com valor de 0,3194 e resultado de 14,05 para as do grupo TDPM e 14,57 para as do grupo-controle (Tabela 3).

Tabela 2 - Histórico menstrual

Histórico Menstrual	TDPM	Sem TDPM	χ^2	Valor de p
<i>Menarca</i>				
Até 10 anos e 11 meses	5(6,4)	2(6,1)	1,111	0,574 ^a
11 a 14 anos e 11 meses	59(75,7)	29(87,8)		
acima 14 anos	14(17,9)	2(6,1)		
<i>Regular</i>				
Sim	10(12,8)	2(6,1)	1,099	0,294 ^a
Não	68(87,2)	31(93,9)		
<i>Intervalos</i>				
Abaixo de 25 dias	2(2,6)	0(0,0)	6,072	0,108 ^a
Entre 26 e 35 dias	74(96,1)	30(93,7)		
Acima de 35 dias	1(1,3)	2(6,3)		
<i>Duração</i>				
Até 5 dias	11(14,1)	2(6,1)	3,268	0,195 ^a
Entre 6 e 9 dias	66(84,6)	15(45,4)		
Acima de 9 dias	1(1,3)	16(48,5)		

^aTDPM: Transtorno Disfórico Pré-Menstrual; ^b t-test, ^c Teste de Fisher, DP: desvio-padrão.

Constatou-se, na aplicação da escala de Hamilton para Ansiedade, que os grupos observados foram semelhantes, tendo o resultado levado a um escore do grupo-controle de 19,51 e para as mulheres com TDPM de 22,77, havendo tendência à diferença estatística com o p=0,082 (Tabela 3).

Para a escala de qualidade de vida SF36, a significância estatística foi nula quando comparados os dois grupos, controle e TDPM, e para a qual se obteve p de 0,404 com teste t de Student calculado em -0,2436 respostas das pacientes variando entre 85,07 e 97,77, enquanto o grupo controle variou entre 88,09 e 96,62 com valores médios de 91,42 para controles e 92,08 para as TDPMs, sendo que os valores do desvio-padrão variaram entre 88,09-96,62 e 85,07-97,77 referidos a PMDD e grupo-controle, respectivamente (Tabela 3).

Apesar de não revelar diferença estatística, as respostas médias na escala de Buss-Burkee para impulsividade mostraram tendência das portadoras de disforia pré-menstrual a serem mais impulsivas e hostis que as do grupo-controle, com p de 0,054 e teste de Student de -1,6161, sendo as pontuações médias de 39,03 para as controles e 41,87 para as que sofrem com o TDPM. Para essa escala de impulsividade, o desvio-padrão encontrado foi de 36,05-42,01 para o grupo-controle e de 39,95-43,78 para o grupo TDPM (Tabela 3).

As participantes com TDPM apresentaram escores significativamente mais elevados para a

escala MADRS (t: -1,688; p: 0,047), enquanto que a média dos resultados para HAM-A (t: -1,395; p: 0,082) e BDurkee (t: -1,616; p: 0,054) foram limitrofes e não houve diferenças no relato da qualidade de vida entre os grupos (QuoL: t: -0,243; valor de p: 0,40) - (Tabela 3).

Tabela 3 - Co-morbidades com outros transtornos psiquiátricos

Escalas	Medias(IC95%)	t	Valor de p
Beck			
Controle	17,7(13,8-21,6)	0,1994	0,842
TDPM	17,3(15,1-19,4)		
MADRS			
Controle	10,6(7,5-13,7)	-1,688	0,047
TDPM	13,5(1,7-15,3)		
HAM-D			
Controle	14,6(11,29-17,9)	0,3194	0,750
TDPM	14,1(12,41-15,7)		
HAM-A			
Controle	19,5(15,3-23,3)	-1,395	0,082
TDPM	22,8(20,3-25,2)		
Quol			
Controle	91,4(85,1-97,8)	-0,243	0,404
TDPM	92,1(88,1-96,6)		
BDurkee			
Controle	39,0(36,1-42,0)	-1,616	0,054
TDPM	41,9(39,95-43,8)		

Beck: Inventário Beck para depressão; MADRS: Escala Montgomery e Asberg de avaliação para depressão; HAM-D: Escala de Hamilton para depressão; HAM-A: escala de Hamilton para ansiedade; QuoL: escala de qualidade de vida SF36 OMS; BDurkee: Questionário de impulsividade de Buss-Durkee

DISCUSSÃO

Os sintomas relativos ao humor, motivação e controle motor são bastante prevalentes entre as mulheres portadoras de TDPM, tendo sido corroborados também por achados significativos deste estudo.

A escala de Montgomery e Asberg mostrou resultado significativamente maior para portadoras de TDPM comparadas ao grupo-controle, diferindo de outras escalas para avaliação de sintomas depressivos, que incluem, também, sintomas físicos associados aos de humor.

A maior impulsividade observada, neste trabalho, nas portadoras de TDPM, de acordo com os resultados da escala de impulsividade de

Buss-Durkee, também demonstrou tendência importante, sendo clinicamente significativa, ou seja, o sintoma cardinal na caracterização e diagnóstico do TDPM.

A prevalência de co-morbidades com sintomas de humor é elevada entre as mulheres portadoras de TDPM mais que em controles, sendo, entretanto, as síndromes depressivas menstruais restritas à fase lútea mais curta e com sintomatologia atípica, como hipersonia e hiperfagia, segundo Ellie Cheniau Junior e colaboradores⁴⁰.

TDPM e transtornos do humor compartilham fatores de risco genéticos e ambientais. Evidências são apresentadas em diversos estudos correlacionando polimorfismo em transportador de serotonina, sítio de ação de diversos fármacos utilizados como padrão ouro pelo FDA para tratamento dos sintomas do TDPM (fluoxetina, sertralina, citalopram, venlafaxina, etc).²⁶

As evidências de resposta a tratamento com inibidores de recaptação de serotonina (IRS) não significam relação etiológica forte entre depressão e TDPM. O risco genético compartilhado com sintomas depressivos contribui com 22% do total de 37% da variação genética esperada nos sintomas pré-menstruais.⁴¹

Algumas mulheres com diagnóstico prospectivo de TDPM relacionados à disforia e outras mudanças de humor são seguidas de eutimia no pós-menstrual, semelhante ao que ocorre nas mudanças de fases observadas no transtorno bipolar (TB).^{42,43}

Já estão bastante descritas as relações entre agravamento de sintomas depressivos e psicóticos em mulheres no período pré-menstrual. O aumento de demanda de atendimento em emergência psiquiátrica, elevação no risco de hospitalizações, tentativas e consumação de auto-extermínio, assim como de diversos comportamentos de risco, nesta fase do ciclo menstrual reforçam a compreensão dos complexos mecanismos subjacentes ao transtorno. A coordenação motora no período pré-menstrual é também relatada como prejudicada por propensão a acidentes que podem variar de banais a graves, sendo em alguns trabalhos relacionada à função dopaminérgica.⁵

Na literatura, há relatos, ainda, de uma relação entre TDPM e disfunção em áreas da vida de relação importantes como sociabilidade, relacionamento conjugal e familiar, além de prejuízo profissional. Na avaliação do impacto ao longo da vida,

é importante a observação da ocorrência de sintomas graves em garotas adolescentes de 14 anos ou que sofrem ao longo dos anos com o somatório de prejuízos provocados pelos sintomas do TDPM. A prevalência em 12 meses de TDPM entre adolescentes e mulheres jovens de 5,3% sugere, ainda, avaliação conservadora da frequência da disforia pré-menstrual, sendo que em estudos de coorte acompanhando a idade, essa prevalência tende a se elevar significativamente.

Neste estudo, foi obtida amostragem com idade significativamente mais elevada que o grupo-controle, porém com as mulheres esclarecidas e bem orientadas sobre a importância do preenchimento dos diários para os diagnósticos, o que pode ter gerado um bias na hiper valorização de suas queixas descritas.^{11,17,20-21}

A compreensão do complexo regulador dos sintomas, da etiopatogenia e das dificuldades observadas em relação à resposta prolongada aos tratamentos atualmente propostos para o TDPM constitui desafio para a continuação de estudos, priorizando correlação entre neurotransmissão e hormônios gonadais.

REFERÊNCIAS

- Bhatia SC, Bhatia S. Diagnosis and treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Am Family Phys* 2002 Oct; 66(7): 1239-48.
- Wikander I, Sundblad C, Andersch B, Dagnell I, Zylberstein D, Bengtsson F, Eriksson E. Citalopram in premenstrual dysphoria: is intermittent treatment during luteal phases more effective than continuous medication throughout the menstrual cycle? *J Clin Psychopharmacol*. 1998 Oct; 18(5):390-8.
- Parry BL, Newton R. Chronobiological basis of female specific mood disorders. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(suppl 12):S102-106.
- Dickerson, Lori M.; Mazyck, Pámela J; Hunter, Melissa H.. Premenstrual Syndrome; *Am Family Phis* 2003 April; 15:1743-52.
- Vallone D, Pignatelli M, Grammatikopoulos G, Ruocco L, Bozzi Y, Westphal H, Borrelli E, Sadile AG. Activity, non-selective attention and emotionality in dopamine D2/D3 receptor knock-out mice. *Behav Brain Res* 2002 Mar. 10; 130(1-2): 141-8.
- Steiner M. Premenstrual syndromes. *Ann Rev Med* 1997; 48: 447-55.
- Cheniaux Jr E. Síndrome pré-menstrual. Rio de Janeiro: Eduerj; 2001. 148 p.
- Parry BL. 45 years old Woman with premenstrual dysphoric disorder. *JAMA* 1999 Jan 27; 281: 368-73.
- Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D, Tian J. Phd and the Premenstrual Syndrome Study Group: calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Aug; 179(2): 444-52.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder. Washington DC: American Psychiatric Association Press, 1987.
- Freemam, Ellen W.; Derubeis, Robert J.; Rickerls, Kart. Reliability and validity of daily diary for premenstrual syndrome. *Psychiatric Research* 1996; 65: 97-106.
- Bernstein SA. Motherhood, Lenhart. The psychodynamic treatment to women. Washington: DC, American Psychiatric Press; 1993. p.157 -75,
- Endicott J. History, evolution, and diagnosis of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 12:5-8.
- Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, Kahn LS. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 1-23.
- Apolinário JC. Transtorno disfórico Pré-Menstrual. São Paulo: Segmento; 2003. 39p
- Chawla A, Swindle R, Long S, Kennedy S, Sternfeld B. Premenstrual dysphoric disorder: is there an economic burden of illness? *Med Care* 2002; 40: 1101-12.
- Wittchen HU et al. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med* 2002 Jan.; 32: 119-32.
- Chau JP, Chang AM. Relationship between premenstrual tension syndrome and anxiety in Chinese adolescents. *J Adolesc Health* 1998; 22: 247-9.
- Chau JP, Chang AM. Effects of an educational programme on adolescents with premenstrual syndrome. *Health Educ Res* 1999; 14: 817-30.
- Rivera-Tovar AD, Frank E. Late luteal phase dysphoric disorder in young women. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1634-6.
- Shye D, Jaffe B. Prevalence and correlates of perimenstrual symptoms: a study of Israeli teenage girls. *J Adolesc Health* 1991; 12: 217-24.
- Frackiewicz, Edyta J. Frackiewicz: Shiovitz, Thomas M. Shiovitz. Evaluation and Management of Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *J Am Pharm Assoc* 2001; 41(3): 437-47.
- Young SA, Hurt PH, Benedek DM, Howard RS. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with sertraline during the luteal phase: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Clin Psychiatry* 1998 Feb; 59(2): 76-80.
- Praschak-Rieder N, Willeit M, Winkler D, Neumeister A, Hilger E, Zill P et al. Role of family history and 5-HTTLPR polymorphism in female seasonal affective disorder pa-

- tients with and without premenstrual dysphoric disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2002 Apr;12(2):129-34.
25. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association Press, 1994.
26. Cohen LS, Soares CN, Lyster A, Cassano P, Brandes M, Leblanc GA. Efficacy and Tolerability of Premenstrual Use Venlafaxine (Flexible Dose) in the Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004 Oct; 24(5):540-3.
27. Pearlstein TB, Frank E, Rivera-Tovar A, Thoft JS, Jacobs E, Mieczkowski TA. Prevalence of axis I and axis II disorders in women with late luteal phase dysphoric disorder. *J Affect Disord* 1990; 20:129-34.
28. Yonkers KA, Halbreich U, Freeman E, Brown C, Pearlstein T. Sertraline in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32(1):41-6
29. Yonkers KA, Halbreich U, Freeman E, Brown C, Endicott J, Frank E, et al. Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline treatment: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 278:983-8.
30. Giere, Ronald. *Understanding Scientific Reasoning*, 2nd ed. New York: Holt Rinehart, Winston; 1984.
31. Gorenstein C, Andrade LHSG, Zuardi AW. Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia. São Paulo: Lemos; 2000. Cap. 10, p. 89-95.
32. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4:561-71, 1961.
33. Bonicatto S, Dew AM, Soria JJ. Analysis of the psychometric properties of the Spanish version of the Beck Depression Inventory in Argentina. *Psychiatr Res* 1998; 79 (3): 277-85.
34. Brown C, Schulberg HC, Madonia MJ. Assessing depression in primary care practice with the Beck Depression Inventory and the Hamilton Rating Scale for Depression. *Psychol Assess* 1995; 7 (1): 59-65.
35. Moreno RA, Moreno DH. Escala de avaliação para depressão de Hamilton (HAM-D) e Montgomery-Asberg (MADRS) In: Moreno RA, Moreno DH. Escalas de avaliação clínica em Psiquiatria e psicofarmacologia. São Paulo: Lemos; 2002. cap. 9, p.71-5.
36. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62.
37. Montgomery S, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382-9.
38. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 33-item short-form health survey (SF-36) Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30:473-83.
39. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center, 1993. Medical Outcomes Trust Bulletin 1993; 1(1).
40. Cheniaux Jr E, Laks J, Chalub M. Síndrome pré-menstrual: possíveis relações com os distúrbios afetivos. *J Bras Psiquiatr* 1994; 43(5): 271-80.
41. Kendler KS, Karkowski LM, Corey LA, Neale MC. Longitudinal Population-based Twin Study of retrospectively Reported Premenstrual Symptoms and Lifetime Major depression, *Am J Psychiatry* 1998; 155:1234-40.
42. Ogden CA, Rich ME, Schork NJ, Paulus MP, Geyer MA, Lohr JB, Kuczenski R, Niculescu AB. Candidate genes, pathways and mechanisms for bipolar (manic-depressive) and related disorders: an expanded convergent functional genomics approach. *Mol Psychiatry* 2004 Nov; 9(11):1007-29.
43. Rasgon NL, Thomas MA, Guze BH, Fairbanks LA, Yue K, Curran JG, Rapkin AJ. Menstrual cycle-related brain metabolite changes using 1H magnetic resonance spectroscopy in premenopausal women: a pilot study. *Psychiatry Res* 2001 Feb 28; 106(1): 47-57.