



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIANA FILIPA FERNANDES JÁCOME

***O contributo da terapêutica hormonal na Síndrome
Pré-menstrual – A perspetiva atual***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA MARIA JOÃO DA SILVA FERNANDES LEAL CARVALHO

DR.^a ANA FILIPA BATISTA COSTA E SOUSA

FEVEREIRO/2021

Índice

1. Resumo	1
2. Abstract	2
3. Introdução.....	3
4. Lista de Abreviaturas	4
5. Metodologia	5
6. Resultados.....	6
6.1. Síndrome Pré-menstrual e <i>Premenstrual Dysphoric Disorder</i>	6
6.1.1. Epidemiologia	6
6.1.2. Etiopatogenia.....	7
6.1.3. Apresentação Clínica.....	8
6.1.4. Diagnóstico.....	9
6.2. Tratamento	10
6.2.1. Métodos Hormonais.....	12
6.2.1.1. Contraceção Hormonal Combinada.....	12
6.2.1.2. Estrogénio Isolado Associado a Proteção Endometrial.....	20
6.2.1.3. Progestativos.....	22
6.2.1.4. Agonistas da Hormona Libertadora de Gonadotrofinas	23
6.2.1.5. Danazol	24
7. Discussão	26
8. Conclusão.....	29
9. Tabelas.....	31
10. Agradecimentos.....	38
11. Bibliografia.....	39

1. Resumo

A Síndrome Pré-menstrual (SPM) é uma entidade que se caracteriza pela presença de alterações cíclicas de gravidade variável que vão desde sinais e sintomas clínicos a alterações psicológicas e comportamentais. *Premenstrual Dysphoric Disorder* (PMDD) é a designação da forma mais grave de SPM, tratando-se de uma condição incapacitante que pode comprometer significativamente a vida da mulher.

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão da literatura sobre as abordagens terapêuticas na SPM, mais concretamente o papel dos métodos hormonais no alívio da sintomatologia.

Para a sua elaboração foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados *PubMed* e foram selecionados artigos dos últimos 15 anos.

Segundo a evidência científica atual, os contraceptivos hormonais combinados orais (CHCO) são os que proporcionam maior alívio sintomático, mas há vários fatores que condicionam a sua eficácia como o tipo de progestativo ou o regime de administração. Dentro dos métodos hormonais o CHCO composto por 20 µg de etinilestradiol e 3 mg de drospirenona, administrado num regime de 24 comprimidos ativos e 4 comprimidos placebo foi o que demonstrou ter maior eficácia. A utilização de um estrogénio isolado associado a um progestativo para proteção endometrial é considerada uma opção terapêutica de segunda linha, embora os estudos existentes apresentem algumas limitações, nomeadamente amostras reduzidas e heterogéneas e tempo de *follow-up* curto. Os estudos realizados com progestativos isolados não revelaram benefício estatisticamente significativo na sua utilização. Os agonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas só devem ser usados em casos mais específicos e refratários e o danazol atualmente já não tem indicação no tratamento da SPM.

A SPM e a PMDD são entidades complexas e a abordagem terapêutica das mesmas é uma área ainda em investigação. No entanto, a evidência científica demonstrou que os métodos hormonais, principalmente os CHCO que contêm drospirenona desempenham um papel importante no alívio sintomático.

Palavras-chave: síndrome pré-menstrual, *premenstrual dysphoric disorder*, contraceção hormonal, ciclo menstrual, fase luteínica

2. Abstract

Premenstrual Syndrome (PMS) is an entity characterized by the presence of cyclical changes of varying severity, ranging from clinical signs and symptoms to psychological and behavioral changes. Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD) is the designation of the most severe form of PMS, which is an incapacitating condition that can significantly interfere with women's lives.

The aim of this study is to review the literature about therapeutic approaches to PMS, specifically the role of hormonal methods in symptom relief.

A bibliographic research was carried out on PubMed database and articles from the last 15 years were selected.

According to current scientific evidence, combined oral contraceptives (COC) provide the greatest symptomatic relief, but there are several factors that determine their effectiveness, such as the type of progestogen or the administration regimen. Within hormonal methods, the COC composed by 20 µg of ethinylestradiol and 3 mg of drospirenone, prescribed as 24 active pills and 4 placebo pills demonstrated to be the most effective. The use of an isolated estrogen associated with a progestogen for endometrial protection is considered to be a second-line therapeutic option, although the studies on this subject have some limitations, such as small and heterogeneous samples and short-term follow-up. The studies with isolated progestogens did not reveal a statistically significant benefit. Gonadotropin releasing hormone agonists should only be used in specific and refractory cases and danazol is no longer indicated for PMS treatment.

SPM and PMDD are complex entities and their therapeutic approach is still under investigation. However scientific evidence has shown that hormonal methods, especially COC with drospirenone play an important role in symptomatic relief.

Keywords: *premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, hormonal contraception, menstrual cycle, luteal phase*

3. Introdução

A Síndrome Pré-menstrual (SPM) é uma entidade complexa que engloba um conjunto de distúrbios pré-menstruais que se caracterizam por um conjunto de sintomas, que inclui sintomatologia clínica e alterações psicológicas e comportamentais (1).

Esta sintomatologia surge na fase luteínica do ciclo menstrual e desaparece espontaneamente poucos dias após o início da menstruação, seguindo-se um período livre de sintomas (1). Além disso, recorre a cada ciclo menstrual, com conseqüente comprometimento funcional e condiciona as atividades de vida diária da mulher (2,3).

Outra característica da SPM é a sua ausência antes da menarca, durante a gravidez ou no período pós-menopausa, refletindo a obrigatoriedade da exposição às flutuações cíclicas das hormonas ováricas para a ocorrência de sintomas (3–6).

Assim, pensa-se que um dos mecanismos fisiopatológicos implicados na etiologia da SPM seja precisamente esta hipersensibilidade às flutuações hormonais do ciclo menstrual. Desta forma, é expectável que os métodos hormonais, nomeadamente os contraceptivos hormonais, tenham um papel importante no tratamento desta entidade clínica (4,7,8).

No entanto, muitos aspetos sobre a SPM ainda não estão completamente esclarecidos, nomeadamente a sua etiologia, os mecanismos fisiopatológicos e como estabelecer o seu diagnóstico. Adicionalmente, a evidência científica atual no âmbito deste tema é limitada, não existindo ainda um consenso no que diz respeito à melhor abordagem terapêutica (8–10).

O objetivo desta revisão narrativa é avaliar, com base nas evidências científicas de qualidade mais recentes, quais as possíveis abordagens terapêuticas no tratamento da SPM, mais concretamente no que diz respeito ao papel dos métodos hormonais no alívio da sintomatologia.

4. Lista de Abreviaturas

CGI-I – *Clinical Global Impressions-Improvement*

CHC – Contraceção hormonal combinada

CHCO – Contraceptivos hormonais combinados orais

DMO – Densidade mineral óssea

DRSP – *Daily Record of Severity of Problems*

DSM-5 – Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais, 5ª Edição

EE – Etinilestradiol

FDA – *United States Food and Drug Administration*

GABA – Ácido γ -aminobutírico

GnRH – Hormona libertadora de gonadotrofinas

HHO – Hipotálamo-hipófise-ovário

ISRS – Inibidores seletivos da recaptção de serotonina

LNG – Levonorgestrel

PMDD – *Premenstrual Dysphoric Disorder*

SIU – Sistema Intra-Uterino

SNC – Sistema nervoso central

SPM – Síndrome Pré-menstrual

SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona

WHAQ – *Women's Health Assessment Questionnaire*

21/7 – 21 comprimidos ativos e 7 comprimidos placebo

24/4 – 24 comprimidos ativos e 4 comprimidos placebo

5. Metodologia

Para a elaboração deste trabalho foi realizada uma pesquisa dos artigos publicados na base de dados *PubMed* utilizando as palavras-chave: “*premenstrual syndrome AND hormonal therapy*”, “*premenstrual syndrome AND hormonal contraception*” e “(*hormone replacement therapy*) AND (*premenstrual syndrome/drug therapy OR premenstrual syndrome/therapy*)”. Foi, ainda, realizada uma pesquisa utilizando os seguintes termos *Medical Subject Headings* (MeSH): “*premenstrual syndrome*”, “*premenstrual dysphoric disorder*”, “*hormonal contraception*”, “*menstrual cycle*” e “*luteal phase*”. Foram selecionados artigos em língua inglesa e portuguesa, publicados nos últimos 15 anos.

No período acima especificado foram encontrados 317 artigos, dos quais 256 foram excluídos. Os critérios de exclusão considerados foram: artigo completo indisponível, estudos de caso clínico, estudos comparativos entre métodos hormonais e métodos não hormonais e estudos que incluíam exclusivamente mulheres com sintomas pré-menstruais ligeiros. Foram então selecionados 61 artigos incluindo revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos e revisões narrativas, tendo em conta o título, a data de publicação, a frequência e relevo da sua referência na literatura, os objetivos e conclusões de interesse. Dada a sua relevância histórica e científica, e por abordarem questões relativas à eficácia e segurança do uso de determinados fármacos no tratamento da SPM, foram ainda incluídas 14 publicações não abrangidas no período especificado, isto é, anteriores aos últimos 15 anos. Pela sua relevância clínica a nível internacional, foram ainda consultados os critérios de diagnóstico de *Premenstrual Dysphoric Disorder*, publicados na 5ª Edição do Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais.

Em suma, foram selecionadas 76 fontes bibliográficas, a partir dos quais foi elaborada a revisão da literatura que constitui este trabalho.

6. Resultados

6.1. Síndrome Pré-menstrual e *Premenstrual Dysphoric Disorder*

A SPM é uma entidade complexa, que engloba um conjunto de sintomas variável. Esta síndrome afeta mulheres em idade reprodutiva, com diferentes graus de gravidade (1,6,10,11).

Para que possa ser considerada SPM, os sintomas têm que estar presentes na última semana da fase luteínica do ciclo menstrual, atenuar durante a menstruação e estar ausentes na fase folicular do ciclo (período livre de sintomas) (1,6,10,12).

Adicionalmente, é também característico desta síndrome que a sintomatologia tenha um caráter cíclico, ou seja, que recorra a cada ciclo menstrual e comprometa o normal funcionamento da vida da mulher (2,10).

Uma outra entidade designada por *Premenstrual Dysphoric Disorder* (PMDD) é considerada uma forma mais grave de SPM (4,7,13). As mulheres com PMDD experienciam sintomas de SPM mais graves e incapacitantes (1). A Associação Americana de Psiquiatria publicou, em 2013, a 5ª Edição do Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais (DSM-5 – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition*), onde estão incluídos os critérios de diagnóstico específicos desta entidade (Tabela 1) (10,12,14).

6.1.1. Epidemiologia

A revisão da literatura demonstrou que entre 75% e 85% das mulheres em idade reprodutiva descrevem sintomas no período pré-menstrual (2,7,13). Mais especificamente, 20 a 25% descrevem sintomatologia clinicamente significativa, compatível com SPM (13,15) e cerca 3 a 8% descrevem sintomatologia severa a ponto de causar comprometimento das atividades de vida diária, sendo que a maioria destas últimas cumpre também os critérios de diagnóstico de PMDD, definidos na DSM-5 (1,2,7,10,15,16).

A idade média em que as mulheres com SPM/PMDD procuram orientação terapêutica é entre os 25 a 30 anos. No entanto, estas mulheres descrevem o início dos sintomas até 10 anos antes, muitas vezes ainda durante a adolescência (17).

Em relação à variabilidade racial ou étnica, esta não parece influenciar significativamente o tipo ou a gravidade dos sintomas (4). Estudos epidemiológicos demonstraram também a ausência de variabilidade geográfica significativa, uma vez que a prevalência destes distúrbios é semelhante a nível global (10). Contudo, os fatores genéticos parecem contribuir para o risco de desenvolver SPM, já que, segundo os

estudos de Kendler K *et al.* (18), Condon JT (19) e Gianetto-Berruti A e Feyles V (20), gémeas monozigóticas parecem ter um risco duas vezes superior de desenvolver SPM relativamente a gémeas dizigóticas. Além disso, o estudo realizado por estes últimos autores (20) demonstrou que filhas de mães diagnosticadas com SPM têm 70% de probabilidade de vir a desenvolver SPM. Mais recentemente, um estudo realizado por Jahanfar S *et al.* (21) obteve resultados que estabeleceram uma clara influência dos fatores genéticos no desenvolvimento de SPM e ausência de influência de fatores como o peso à nascença, amamentação materna ou vacinação.

6.1.2. Etiopatogenia

A etiopatogenia destes distúrbios pré-menstruais ainda não está completamente esclarecida, mas pensa-se que poderá estar associada ao funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HHO) (10). Esta hipótese é reforçada pelo facto de a sintomatologia não estar presente antes da menarca, durante a gravidez ou após a menopausa, o que sugere a obrigatoriedade de exposição às flutuações cíclicas das hormonas ováricas para a ocorrência de sintomas (3–5,12).

Muitas teorias têm sido propostas, na tentativa de encontrar uma explicação para a existência desta sintomatologia. Uma dessas teorias sugere que algumas mulheres apresentam uma hipersensibilidade às flutuações hormonais de estrogénios e progesterona, hormonas que interferem também com o funcionamento do sistema nervoso central (SNC). Os estudos existentes até à data não demonstraram quaisquer diferenças na concentração sérica destas hormonas entre mulheres com SPM *versus* mulheres sem SPM (3,8–10,12,13,15,17,22).

De facto, em mulheres geneticamente predispostas ou vulneráveis, uma exposição crónica às hormonas ováricas, seguida de um rápido declínio nos seus níveis séricos, pode ter impacto na indução de sintomas psicológicos e alterações comportamentais e afetivas a nível do SNC (22,23).

Uma outra teoria sugere que existe uma desregulação de alguns neurotransmissores, nomeadamente da serotonina e do ácido γ -aminobutírico (GABA) (3,9). Pensa-se que a flutuação hormonal fisiológica possa desencadear uma resposta serotoninérgica patológica, já que as hormonas ováricas influenciam a neurotransmissão serotoninérgica e esta, por sua vez, regula o humor e o comportamento (3,12). Foram descobertas algumas anomalias nos mecanismos de neurotransmissão serotoninérgica nas mulheres com SPM que são particularmente relevantes no final da fase luteínica do ciclo, quando os níveis de estrogénios estão

baixos. Esta hipótese é suportada pelo facto de os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) serem eficazes no tratamento da SPM (9,11,22).

Em relação à neurotransmissão GABAérgica, alguns estudos demonstraram que uma exposição crónica à progesterona (principalmente ao seu metabolito alopregnanolona), seguida de uma rápida descida dos níveis séricos desta hormona, estão relacionadas com alterações na conformação do recetor GABA_A e, conseqüentemente, com a origem de comportamentos de ansiedade (9,22,24).

Desta forma, estas hipóteses sugerem uma forte interação entre as hormonas ováricas e os neurotransmissores do SNC. Esta interação entre estrogénios e progesterona e os sistemas serotoninérgicos e GABAérgicos pode resultar, ainda, em alterações do funcionamento do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o que poderá explicar o aparecimento de alguns sinais, nomeadamente o edema periférico (8).

Por fim, os estudos neuroimagiológicos realizados por Protopopescu X *et al.* (25) constataram que as mulheres com PMDD apresentam alterações do sistema límbico observadas por ressonância magnética, que confirmam a existência de um substrato biológico na origem dos sintomas pré-menstruais.

6.1.3. Apresentação Clínica

A SPM é caracterizada por sintomas clínicos e alterações psicológicas e comportamentais. Estes apresentam uma gravidade variável, podendo ser descritos como ligeiros, moderados e graves. Habitualmente, surgem cerca de uma semana antes da menstruação, com um pico de intensidade dois dias antes do início da mesma. Tipicamente, a sintomatologia tende a ser mais grave nas mulheres na faixa etária entre os 25 e os 35 anos e habitualmente apresenta pouca variabilidade inter-cíclica (1,4,9,26–28).

Os sintomas clínicos mais comuns incluem fadiga, mastodinia, distensão abdominal e cefaleias/enxaquecas, enquanto que os sinais mais frequentes são o edema periférico e o ligeiro aumento ponderal. Por vezes também são descritas alterações do trânsito gastrointestinal e desconforto pélvico (1,3,6,29).

Em relação às alterações psicológicas, as queixas mais comuns incluem humor deprimido, irritabilidade, ansiedade, oscilações do humor, dificuldade de concentração e distúrbios do sono (insónia ou hipersónia). Alterações da libido e do apetite (incluindo o *craving* alimentar) são também frequentes. De facto, estes são os sintomas que condicionam uma maior morbidade na SPM (1,3,6,29,30).

Relativamente às alterações comportamentais, as mulheres com sintomatologia moderada a severa descrevem uma maior taxa de absentismo escolar ou laboral e menor produtividade, limitações e desinteresse na realização das suas tarefas diárias, evicção de contactos sociais e dificuldades nas relações interpessoais (1,6,30,31).

Na maioria dos casos, a sintomatologia apresentada tem um impacto muito negativo na vida destas mulheres. Existe um claro comprometimento funcional, que interfere significativamente com a qualidade de vida (12,16,31–34).

6.1.4. Diagnóstico

O diagnóstico de SPM e PMDD é essencialmente clínico, pois não existe nenhum marcador biológico específico destas entidades (6,15,35). É necessário realizar uma história clínica completa, exame físico adequado e fazer uma avaliação prospetiva da sintomatologia, visto que a avaliação retrospectiva dos sintomas pode ser duvidosa (7–10,12,33).

Esta análise prospetiva deve ser feita com base num questionário designado *Daily Record of Severity of Problems* (DRSP), que constitui uma ferramenta validada para o diagnóstico de SPM. Este questionário tem como objetivo o registo da frequência, intensidade e *timing* dos sintomas clínicos e alterações psicológicas, por parte da doente, em forma de diário. Deve ser elaborado durante, pelo menos, dois ciclos menstruais consecutivos, visto poder existir alguma variabilidade de ciclo para ciclo (1,8,10,12,33,35,36). Pontuações mais baixas neste questionário indicam uma menor gravidade dos sintomas e a sua realização prévia ao início da terapêutica é essencial (12,36). Adicionalmente, a elaboração do diário de sintomas deve manter-se mesmo após o início do tratamento, uma vez que permite avaliar se houve melhoria dos sintomas após a instituição terapêutica (1,10).

O registo deve ser feito de forma detalhada, de modo a possibilitar a distinção dos diferentes tipos de sintomatologia. Assim, a estratégia terapêutica poderá ser definida com maior especificidade, adequada a subgrupos de doentes, podendo desta forma promover uma melhor resposta ao tratamento (1,32).

O diagnóstico de SPM implica a existência de sintomas inequivocamente relacionados com o ciclo menstrual, e com as seguintes características: surgem durante a fase luteínica do ciclo menstrual, desaparecem dentro de um a dois dias após o início da menstruação e comprometem as atividades de vida diária da mulher (1,7,15,33). Além disso, é necessário excluir outras patologias, quer médicas (como por exemplo anemia, endometriose, hipotireoidismo e enxaqueca) quer do foro da psiquiatria (por

exemplo perturbações de ansiedade ou perturbações depressivas), assim como o abuso de substâncias, que possam cursar com manifestações clínicas semelhantes (8,10,33). No entanto, o *timing* e o grau de impacto nas atividades de vida diária são os dois aspetos mais importantes a ter em conta, em detrimento da sintomatologia apresentada (12).

Outro fator importante é que o diagnóstico de SPM pode ser feito na ausência de sintomas psicológicos, desde que as manifestações físicas sejam suficientemente importantes para causar comprometimento funcional (3).

Os critérios de diagnóstico de PMDD são mais rigorosos comparativamente aos da SPM e encontram-se especificados na DSM-5. Segundo estes, o diagnóstico de PMDD pode ser realizado quando a mulher experencia, no mínimo, 5 dos 11 possíveis sintomas e, no mínimo 1 deles deverá ser um sintoma principal, entre os quais: humor deprimido, irritabilidade, ansiedade e labilidade emocional (Tabela 1) (5,10,12,13). Nesta entidade, dá-se maior ênfase e destaque às alterações psicológicas e comportamentais, tendo os sintomas clínicos um papel menos relevante (10,16,35).

Estabelecer um diagnóstico de SPM ou PMDD é uma tarefa complexa uma vez que, como apresentam sintomas semelhantes, não é fácil distinguir entre estas duas entidades. No entanto, na PMDD o nível de comprometimento funcional e de impacto na vida da mulher é superior (4).

6.2. Tratamento

O objetivo do tratamento é o alívio sintomático, sendo importante ter em conta os seguintes fatores: gravidade dos sintomas, tratamentos prévios realizados e a resposta a estes, necessidade ou desejo de contraceção, plano reprodutivo e preferências em relação à modalidade do tratamento (13,37).

As mulheres que apresentam sintomatologia mais grave, não controlável no âmbito dos Cuidados de Saúde Primários, devem ser abordadas por uma equipa multidisciplinar, que deverá incluir: um ginecologista, um psiquiatra ou psicólogo e um nutricionista. Deste modo, a mulher tem acesso a intervenções em diferentes níveis: estilo de vida, terapia cognitivo-comportamental e orientação ginecológica (33,38).

Recentemente, Green LJ *et al.* (12) descreveram um algoritmo para abordagem e gestão terapêutica destes casos. De um modo geral, a primeira linha de intervenção consiste em modificações do estilo de vida (dieta, exercício físico e suplementação vitamínica) e terapia cognitivo-comportamental. Adicionalmente, pode considerar-se a prescrição de um ISRS (contínuo ou apenas na fase luteínica) ou de um contraceptivo

hormonal combinado oral (CHCO). Como segunda linha, pode considerar-se o aumento da dose do ISRS ou a alteração do regime de administração do CHCO. Outra opção pode ser um estrogénio transdérmico associado a um progestativo (Sistema Intra-Uterino – SIU de levonorgestrel – LNG) ou, se a doente recusar esta opção, associar um progestativo oral ou vaginal que confira proteção endometrial. Neste último caso, deverá ser assegurada contraceção com um método não hormonal. Como terceira linha podem ser prescritos os agonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) em associação a uma terapêutica de *add-back*. A quarta linha diz respeito ao tratamento cirúrgico (histerectomia e anexectomia bilateral), apenas considerado em casos extremos e quando o plano reprodutivo está terminado, uma vez que é uma opção definitiva e envolve um procedimento invasivo (Figura 1).

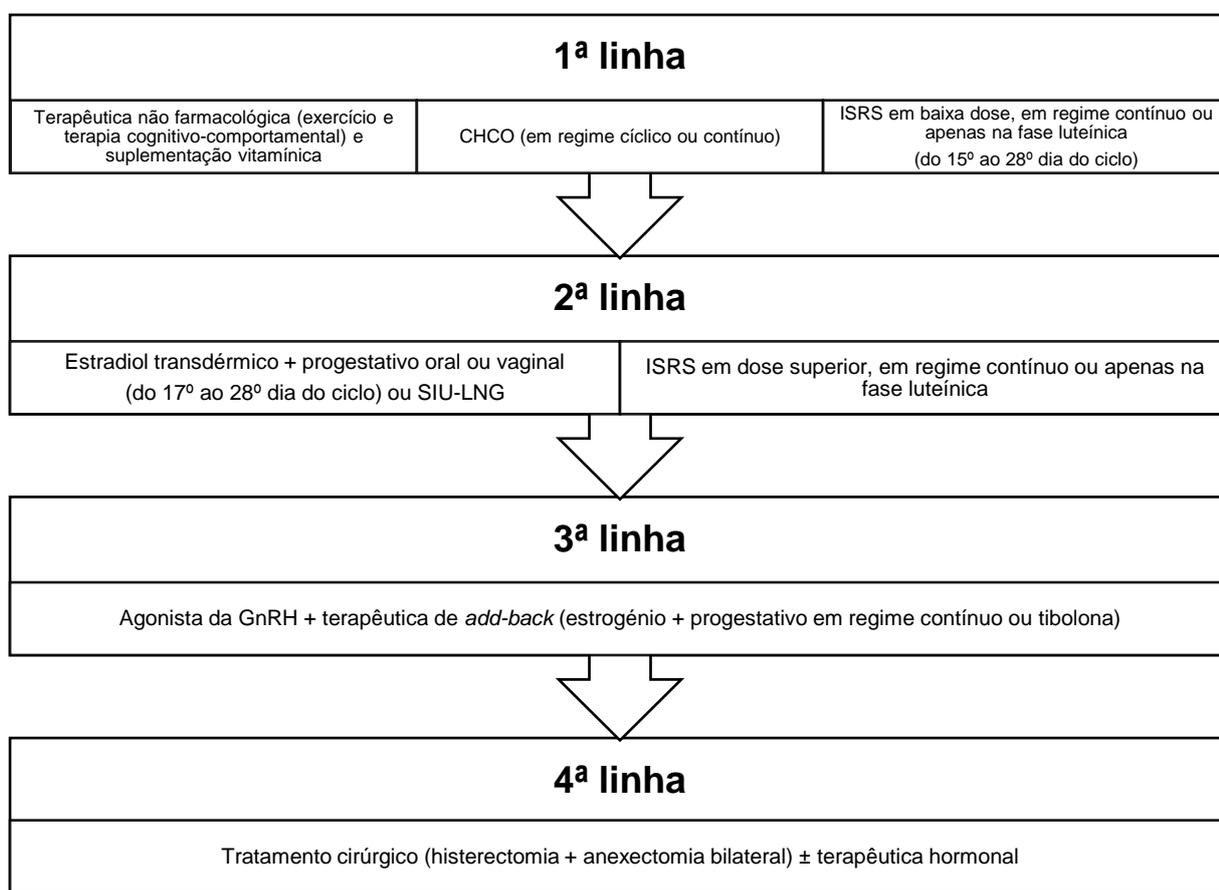


Figura 1 - Estratégia para a abordagem terapêutica da SPM. Adaptado de Green LJ *et al.* on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Management of premenstrual syndrome. BJOG 2017; 124: e73– e105 (12)*. Legenda: CHCO – contraceptivo hormonal combinado oral; GnRH – hormona libertadora de gonadotrofinas; ISRS – inibidor seletivo da recaptação de serotonina; LNG – levonorgestrel; SIU – sistema intra-uterino

6.2.1. Métodos Hormonais

A hipótese de que os métodos hormonais terão um papel relevante no tratamento desta síndrome tem por base a teoria previamente apresentada segundo a qual a sintomatologia parece resultar de eventos cíclicos que envolvem o eixo HHO e as hormonas ováricas. Portanto, os métodos hormonais, ao interromperem os ciclos fisiológicos deste eixo associadamente ou não à inibição da ovulação, poderão cursar com um alívio sintomático (9).

Na prática clínica, os métodos hormonais têm sido amplamente usados no tratamento da SPM e PMDD, no entanto, apenas recentemente foram apresentadas evidências científicas sólidas que suportam esta utilização (10,13,39). A tabela 2 apresenta uma sistematização dos estudos acerca de alguns dos métodos hormonais abordados neste trabalho.

Assim sendo, os métodos hormonais podem ser divididos em duas categorias: supressores da ovulação e não supressores da ovulação. Os primeiros incluem: CHCO, estrogénio isolado associado a proteção endometrial, agonistas da GnRH e danazol. Os fármacos não supressores da ovulação incluem a progesterona e outros progestativos (40).

6.2.1.1. Contraceção Hormonal Combinada

Dentro da contraceção hormonal combinada (CHC), destacam-se os CHCO. Relativamente aos outros métodos de CHC, como o anel vaginal ou o adesivo transdérmico, a literatura é escassa e não existem estudos específicos acerca da sua eficácia no controlo dos sintomas pré-menstruais, tolerabilidade e efeitos adversos em mulheres diagnosticadas com SPM ou PMDD (4,5,41–43).

Os CHCO têm uma boa relação custo/benefício e, habitualmente, uma boa adesão terapêutica comparativamente com outros fármacos. Além da sua indicação primária (contraceção), existem outros benefícios não-contracetivos que representam um aspeto importante, neste caso, a sua aplicabilidade no tratamento da SPM (44,45).

Apesar de inibirem a ovulação, os CHCO induzem um novo ciclo hormonal devido às hormonas exógenas administradas. Desta forma, podem reproduzir sintomas de natureza semelhante à sintomatologia da SPM, isto é, sintomas *SPM-like* (40). Pensa-se que isto acontece porque as mulheres com SPM são particularmente sensíveis aos constituintes hormonais dos CHCO, especialmente aos progestativos. Esta reação não é uniforme, visto que cada progestativo apresenta propriedades androgénicas, estrogénicas e antiestrogénicas específicas (37,46).

Sabe-se que a eficácia dos CHCO na sintomatologia pré-menstrual pode diferir consoante a composição hormonal. O progestativo deve ser cuidadosamente escolhido de modo a evitar os efeitos adversos mencionados anteriormente (32).

Por outro lado, previamente ao uso de qualquer CHCO deve ser feita uma avaliação cuidadosa dos fatores de risco da mulher, de modo a fazer uma escolha compatível com os critérios de elegibilidade da Organização Mundial de Saúde, nomeadamente em relação aos fatores de risco pró-trombóticos (idade, história pessoal e familiar de tromboembolismo venoso, índice de massa corporal e tabagismo) (13,15,17).

Drospirenona e etinilestradiol

O progestativo sintético drospirenona é um derivado da espironolactona, com propriedades antimineralocorticóides e antiandrogénicas (15,47). O seu mecanismo farmacológico é semelhante ao da progesterona endógena, ao exercer um efeito sedativo direto no SNC. O défice de progesterona foi associado a um aumento da excitabilidade, irritabilidade, ansiedade e até a uma tendência para maior agressividade (46,48).

A atividade antimineralocorticóide da drospirenona pode neutralizar a ação do etinilestradiol (EE) no SRAA, evitando, assim, a retenção de sódio. Esta propriedade é especialmente útil no alívio dos sinais e sintomas associados à retenção hídrica, sejam estes edema periférico, tensão mamária, enxaquecas, e ligeiro aumento ponderal (49,50). No que diz respeito à atividade antiandrogénica, a drospirenona tem algum efeito de inibição da síntese dos androgénios produzidos na glândula suprarrenal e no ovário. Uma vez que as evidências científicas apontam para a existência de uma concentração séria de testosterona anormalmente elevada em mulheres com sintomatologia pré-menstrual, a drospirenona poderá ter um papel preponderante na melhoria destes sintomas, comparativamente a outros progestativos (44,47–49).

Este progestativo é usado, habitualmente, em associação com EE, representando uma nova geração de CHCO com eficácia e perfil de segurança semelhantes a outros CHCO com baixas doses de estrogénios, mas aparentemente com melhor perfil de tolerabilidade (47,49). Assim, este CHCO tem sido alvo de diversos estudos no contexto do tratamento da SPM.

Pearlstein TB *et al.* (41) realizaram um estudo multicêntrico, duplamente cego, randomizado, controlado por placebo onde avaliaram a eficácia da combinação drospirenona (3 mg) e EE (20 µg), com 24 comprimidos ativos + 4 comprimidos placebo

(24/4), em 64 mulheres previamente diagnosticadas com PMDD. As doentes foram aleatorizadas em 2 grupos (grupo de tratamento e grupo placebo) e os sintomas foram avaliados através do questionário DRSP e de uma escala designada *Clinical Global Impressions-Improvement* (CGI-I), usada para avaliar a resposta ao tratamento. Verificou-se, nas doentes sob este estroprogestativo que completaram o estudo, uma melhoria significativa na produtividade, atividades sociais e relações interpessoais, comparativamente ao questionário DRSP que preencheram inicialmente e às doentes do grupo placebo. Adicionalmente, 61,7% das mulheres do grupo de tratamento registaram um *score* positivo na escala CGI-I (indicativo de melhoria significativa dos sintomas), comparativamente a 31,8% das mulheres do grupo placebo.

Yonkers KA *et al.* (51) realizaram outro ensaio clínico semelhante, com o mesmo fármaco e regime de administração, mas que consistiu no *follow-up* de 449 mulheres com PMDD durante 3 ciclos menstruais consecutivos. As 231 mulheres que realizaram tratamento ativo demonstraram, comparativamente às 218 mulheres do grupo placebo, melhorias estatisticamente significativas em vários itens do questionário DRSP: produtividade, atividades sociais, relações interpessoais, humor, sintomas clínicos e alterações comportamentais. No geral, verificou-se uma diminuição de 50% do *score* total DRSP em 48% das mulheres do grupo de tratamento e em apenas 36% das mulheres do grupo placebo.

Mais recentemente, Marr J *et al.* (52) realizaram uma sub-análise do estudo de Yonkers KA *et al.* (51), com o objetivo de avaliar a eficácia deste CHCO no tratamento de três grupos específicos de sintomas da PMDD: emoções negativas, *craving* alimentar e sinais/sintomas relacionados com a retenção hídrica (agrupados com base nos sintomas listados no questionário DRSP). Esta análise foi realizada a cada ciclo, durante três ciclos menstruais consecutivos. Os resultados demonstraram superioridade estatisticamente significativa do CHCO no alívio dos três grupos de sintomas e a melhoria mais significativa verificou-se durante o primeiro ciclo, mantendo-se contínua durante o segundo e terceiro ciclos. Contudo, no grupo placebo também houve uma melhoria significativa relativamente à linha de base, embora não tão pronunciada como no caso do CHCO. Este facto pode ser explicado por fatores como expectativas positivas das mulheres em relação à participação no estudo, proximidade com os profissionais de saúde que conduziam o ensaio clínico e a avaliação diária do humor da doente.

Em 2012, Lopez LM *et al.* realizaram uma revisão sistemática onde verificaram que, de facto, estes resultados apontam o estroprogestativo composto por drospirenona (3 mg) e EE (20 µg) como a melhor opção terapêutica na PMDD, com melhoria significativa dos sintomas pré-menstruais e da qualidade de vida (7). O intervalo livre de

hormonas ser mais curto relativamente ao regime convencional de 21 comprimidos ativos e 7 comprimidos placebo (21/7), pode explicar a sua eficácia superior (41,51).

Este fármaco foi aprovado pela primeira vez em 2006 pela *United States Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da PMDD, em mulheres que optem por contraceptivos orais (7,50,53).

Não obstante, na revisão sistemática de Lopez LM *et al.* foram apontadas algumas limitações aos ensaios clínicos incluídos. Estas residem no facto de as participantes serem diagnosticadas com PMDD, a forma mais grave de SPM, ou seja, não podemos extrapolar estes resultados para mulheres com formas menos severas de SPM. Além disso, estes estudos não permitem tirar conclusões acerca da eficácia deste CHCO a longo prazo (7). Adicionalmente, também o elevado efeito placebo observado (sugerindo que as diferenças entre este e o fármaco estudado poderão não ser clinicamente significativas) e o facto de os CHCO terem a capacidade de modificar as características do ciclo menstrual (com possibilidade de revelar quais as mulheres pertencentes ao grupo de tratamento) podem comprometer a validade destes estudos (7,41,51,52).

Assim, são necessários estudos com amostras de maiores dimensões e com maior tempo de *follow-up* para esclarecer a eficácia do tratamento a longo prazo com este CHCO (7).

Levonorgestrel e etinilestradiol

LNG (90 µg) + EE (20 µg) em regime contínuo

Como descrito anteriormente, o regime cíclico de CHCO pode promover um alívio sintomático, mas pode também induzir sintomas *SPM-like* (40).

Partindo da hipótese de que a eliminação do intervalo livre de hormonas através da administração de um CHCO de forma contínua poderia ser benéfica no tratamento da sintomatologia pré-menstrual, foram realizados estudos com um CHCO composto por LNG (90 µg) e EE (20 µg). Este composto é vendido em embalagens com 365 comprimidos, com formulação ativa, sem comprimidos placebo, e encontra-se aprovado como contraceptivo nos Estados Unidos da América (42).

Halbreich U *et al.* (54) num estudo multicêntrico, duplamente cego, randomizado, controlado por placebo investigaram a segurança e eficácia deste CHCO para o tratamento da PMDD. Neste estudo as 367 mulheres diagnosticadas com PMDD tinham entre 18 e 49 anos e foram aleatorizadas em dois grupos (tratamento *versus* placebo) durante 112 dias consecutivos. Uma vez que a toma contínua de CHCO inibe a

ocorrência da hemorragia de privação, torna-se difícil identificar a fase “pré-menstrual” do ciclo e, por isso, foi feita uma estimativa das fases do ciclo em que se encontrava cada participante, com base na duração dos ciclos de base. A sintomatologia de cada participante foi avaliada diariamente, com recurso ao questionário DRSP. A variação da pontuação no questionário DRSP entre os dois grupos (CHCO e placebo) foi determinada durante o primeiro e o último ciclo de tratamento. Foram também avaliados os *scores* DRSP dos cinco dias com sintomas mais intensos, durante esses mesmos ciclos estimados de tratamento. Os resultados demonstraram que a administração contínua deste estroprogestativo reduziu os sintomas da PMDD na estimada fase luteínica tardia, bem como reduziu a intensidade dos sintomas nos cinco piores dias do ciclo. Registou-se uma particular redução da gravidade dos sintomas clínicos, da sintomatologia depressiva, da irritabilidade e das limitações em contexto laboral. No último ciclo estimado de tratamento, a resposta à terapêutica foi alcançada em 52% das participantes do grupo de tratamento, comparativamente a 40% das participantes do grupo placebo, com uma diferença estatisticamente significativa. Uma maior proporção das participantes do grupo de tratamento alcançou a remissão sintomatológica relativamente ao grupo placebo, mas neste caso, a diferença não foi estatisticamente significativa.

Freeman EW *et al.* (42) analisaram outros estudos que têm vindo a ser desenvolvidos neste contexto e verificaram que os resultados têm sido inconsistentes, embora a maioria sugira que o LNG + EE em regime contínuo reduz a sintomatologia pré-menstrual. A eficácia comprovada deste CHCO tem sido mais consistente nas mulheres com diagnóstico de PMDD do que nas mulheres apenas com critérios de SPM, o que pode estar relacionado com o potencial elevado efeito placebo observado nestes estudos. Apesar de a melhoria dos sintomas com este CHCO em regime contínuo ser semelhante à melhoria com CHCO em regime cíclico ou com ISRS, a evidência científica sugere que ele constitui também uma opção terapêutica válida no tratamento da SPM e da PMDD, em mulheres que simultaneamente são candidatas a contraceção oral em regime contínuo.

Norgestimato e etinilestradiol

Norgestimato (250 µg) + EE (35 µg)

O uso de CHCO, apesar de diminuir as flutuações hormonais do ciclo menstrual e, assim, estar associado a um alívio nos sintomas pré-menstruais, também tem vindo a ser associado a alguns efeitos adversos no humor, tais como depressão, ansiedade e labilidade emocional, especialmente nas mulheres com SPM ou PMDD (55).

Nyberg S (55) realizou um estudo prospetivo com o objetivo de investigar se as mulheres com SPM/PMDD apresentariam maior número de efeitos adversos resultantes da toma de CHCO comparativamente com mulheres com sintomas ligeiros/moderados ou mesmo assintomáticas. Para tal, utilizaram uma combinação de norgestimato (250 µg) e EE (35 µg), administrado durante três ciclos menstruais, num regime de 21/7. Selecionaram mulheres assintomáticas e mulheres com SPM de gravidade variável e distribuíram-nas em três grupos: grupo controlo (ausência de sintomas ou sintomas ligeiros), grupo com sintomas moderados e grupo com sintomas graves. Os sinais e sintomas e o comprometimento funcional foram avaliados diariamente através de uma escala designada *Cyclicity Diagnoser*. No grupo controlo e no grupo de mulheres com sintomas moderados, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas após o tratamento. No grupo de mulheres com sintomas graves, verificaram-se melhorias estatisticamente significativas no humor, edema periférico e comprometimento das atividades de vida diária, após os 3 meses de tratamento. Em conclusão, as mulheres sem sintomas pré-menstruais prévios ou com sintomas ligeiros/moderados não apresentam benefício com o uso deste CHCO, no entanto, também não apresentaram efeitos adversos significativos com a sua toma. Já as mulheres com sintomas graves beneficiariam significativamente deste tratamento. Os resultados foram inesperados, na medida em que seria expectável que as mulheres com SPM e PMDD descrevessem mais reações adversas com o uso do CHCO, comparativamente às mulheres com sintomas ligeiros ou assintomáticas.

Na realidade o que se verificou foi que estas mulheres beneficiaram com o tratamento de 3 meses de CHCO, dados que vêm corroborar os já descritos previamente neste trabalho. Contudo, o estudo de Nyberg S (55) apresenta como limitações uma amostra reduzida e um tempo de *follow-up* curto. Seria útil verificar se esta resposta positiva ao CHCO se mantinha para além dos 3 meses.

Norgestimato trifásico (0,18 mg; 0,215 mg; 0,25 mg) + EE (25 µg) versus norgestimato trifásico (0,18 mg; 0,215 mg; 0,25 mg) + EE (35 µg)

A combinação de norgestimato com EE existe também em forma de composto trifásico.

Num ensaio clínico randomizado, Greco T *et al.* (56) compararam o composto trifásico de norgestimato (0,18 mg; 0,215 mg; 0,25 mg) com EE em duas doses diferentes (25 µg *versus* 35 µg). As participantes eram estudantes universitárias entre os 18 e os 30 anos e foram aleatorizadas em dois grupos, um para cada dose de estrogénio. Foi realizada uma avaliação antes do início do tratamento e após 3 meses.

No que diz respeito à sintomatologia pré-menstrual, apenas uma das participantes descreveu sintomas graves, 12 descreveram sintomas moderados e 23 sintomas ligeiros. As restantes referiam ser assintomáticas. No entanto, neste estudo não foi possível fazer o diagnóstico de SPM nem de PMDD de acordo com os critérios da DSM-5, sendo estes dados baseados na descrição das participantes aquando do preenchimento do questionário inicial. O impacto dos CHCO nos sintomas pré-menstruais é variável, provavelmente devido às características individuais de cada mulher e ao tipo de CHCO. Apesar de a amostra deste estudo não ser suficientemente abrangente para identificar com rigor a interação entre estes dois aspetos, foram notadas algumas diferenças. Após os 3 meses de tratamento, registou-se uma melhoria dos sintomas negativos relacionados com o humor, no período pré-menstrual e em ambos os grupos. Nas mulheres com a dose mais baixa de EE (25 µg), foi verificada uma tendência para a melhoria no humor significativamente superior. Adicionalmente, as mulheres que não tinham inicialmente relatado qualquer tipo de sintomatologia pré-menstrual foram mais propensas a não apresentar alterações no humor com os CHCO (nem melhoria, nem agravamento). Assim, os autores concluíram que a dose mais baixa de EE foi associada a uma melhoria mais significativa no humor pré-menstrual. Contudo, são necessários estudos com amostras de maiores dimensões, uma vez que dada a amostra reduzida deste ensaio clínico, os resultados obtidos podem apresentar algum grau de viés.

Comparação entre os diferentes CHCO

Drospirenona (3 mg) + EE (30 µg) versus LNG (150 µg) + EE (30 µg)

Sangthawan M e Taneepanichskul S (46) num ensaio clínico randomizado *open-label* procuraram averiguar qual dos CHCO – drospirenona (3 mg) + EE (30 µg) ou LNG (150 µg) + EE (30 µg) – teria maior impacto na melhoria de sintomas pré-menstruais após 6 ciclos de tratamento, num regime de 21/7. Foram aleatorizadas 104 mulheres em dois grupos, um para cada fármaco. Foram avaliados os sintomas pré-menstruais em ambos os grupos, previamente ao início do estudo e após os 6 ciclos, através de um questionário designado *Women's Health Assessment Questionnaire* (WHAQ), que é composto por 6 categorias (sintomas psicológicos como ansiedade, irritabilidade e sentimentos de tristeza; retenção hídrica; dificuldades na concentração; aumento do apetite; sensação de bem-estar e alterações capilares não desejáveis) num total de 23 itens. Os resultados do estudo demonstraram que a drospirenona + EE reduziu a prevalência de sintomas pré-menstruais em 50%, enquanto que o LNG + EE não alterou a prevalência destes sintomas após os 6 ciclos de tratamento. Na verdade, a literatura

evidencia uma superioridade do progestativo drospirenona na melhoria dos sintomas pré-menstruais em relação a outros progestativos de segunda ou terceira geração como o LNG ou o desogestrel, particularmente na categoria de sintomas psicológicos negativos. No estudo de Sangthawan M e Taneepanichskul S (46), os resultados nas outras 5 categorias do WHAQ foram semelhantes entre os 2 grupos. Os resultados descritos estão provavelmente relacionados com as propriedades farmacológicas da drospirenona já descritas, e são consistentes com os resultados de outros ensaios clínicos realizados com este estroprogestativo.

Drospirenona (3 mg) + EE (20 µg) versus desogestrel (150 µg) + EE (20 µg)

Wichianpitaya J e Taneepanichskul S (48) num ensaio clínico randomizado e controlado *open-label* compararam a eficácia da drospirenona (3 mg) + EE (20 µg) em regime 24/4 versus desogestrel (150 µg) + EE (20 µg) na diminuição dos sintomas pré-menstruais. Selecionaram 90 mulheres entre os 18 e os 35 anos com SPM e distribuíram-nas de forma aleatória pelos dois grupos, durante 6 ciclos menstruais consecutivos. Foram analisadas e comparadas as alterações no *score* do WHAQ entre os dois grupos, dentro de cada grupo e nas fases pré-menstrual, menstrual e pós-menstrual. Este ensaio clínico foi realizado durante um intervalo de tempo superior, relativamente aos estudos prévios (6 ciclos), com o objetivo de contornar um possível efeito da variabilidade que os sintomas pré-menstruais podem ter de ciclo para ciclo. No início do estudo, a pontuação no WHAQ e as características dos dois grupos foram semelhantes. Os sinais ou sintomas pré-menstruais mais comumente descritos foram sintomas psicológicos negativos, sinais de retenção hídrica e dificuldades de concentração. Como esperado, foram descritos sintomas mais intensos no período pré-menstrual, sendo estes praticamente desprezíveis no período pós-menstrual. No final do terceiro ciclo de tratamento, o *score* WHAQ foi novamente avaliado, tendo-se verificado que este era significativamente inferior no grupo sob estroprogestativo contendo drospirenona, comparativamente com o grupo do desogestrel, em qualquer uma das três fases do ciclo. No final do sexto ciclo de tratamento, o *score* WHAQ do grupo da drospirenona manteve um decréscimo muito mais acentuado na sintomatologia, comparativamente ao grupo do desogestrel. Um dos pontos fortes deste estudo foi a boa adesão das participantes. Além da melhoria dos sintomas da SPM, estes CHCO levaram, concomitantemente, a uma ligeira diminuição do peso e poucos efeitos adversos, o que pode explicar a boa adesão terapêutica observada em ambos os grupos. Sistematizando, este estudo demonstrou que ambos os CHCO têm eficácia no alívio da sintomatologia pré-menstrual. No entanto, o progestativo drospirenona

revelou ser superior no controlo dos sintomas e apresentou um início de ação mais rápido.

6.2.1.2. Estrogénio Isolado Associado a Proteção Endometrial

A administração contínua de um estrogénio isolado por via transdérmica ou através de um implante subcutâneo é uma maneira eficaz de diminuir as flutuações hormonais cíclicas. Habitualmente estas preparações contêm doses de estrogénio inferiores às dos CHCO e podem inibir a ovulação, mas não podem ser consideradas métodos contraceptivos (4,9). O implante subcutâneo tem a duração de 6 meses e deve ser substituído após este intervalo de tempo, enquanto que o adesivo transdérmico deve ser mudado duas vezes por semana (37).

A problemática associada ao tratamento com estrogénios isolados reside na possibilidade do surgimento de hiperplasia endometrial, uma lesão precursora do carcinoma do endométrio. Para que tal não ocorra, é necessário administrar concomitantemente um progestativo cíclico, o que muitas vezes pode resultar na reprodução de sintomas *SPM-like* (4,57). O progestativo associado deve ser usado na dose mais baixa eficaz e durante o menor tempo possível para evitar o ressurgimento dos sintomas e ao mesmo tempo ser suficientemente eficaz na prevenção da hiperplasia endometrial (37,58).

Vários estudos foram desenvolvidos no sentido de testar a eficácia e a segurança destas formulações estrogénicas não-contracetivas na abordagem terapêutica da SPM (4). Muitos desses ensaios clínicos documentaram a eficácia do 17- β -estradiol associado a um progestativo cíclico no tratamento de sintomas da SPM a longo prazo, nomeadamente nas alterações físicas e psicológicas (4,12).

Recentemente foi publicada uma revisão sistemática elaborada por Naheed B *et al.* (4) que analisou os resultados de vários ensaios clínicos realizados neste contexto. Foi considerada uma amostra de 258 participantes, com diagnóstico de SPM e sem patologia psiquiátrica associada. Da análise realizada à revisão sistemática referida destacam-se alguns estudos, nomeadamente um ensaio clínico controlado longitudinal realizado por Magos AL *et al.* (59) que demonstrou que um implante subcutâneo com 100 mg de 17- β -estradiol associado a um progestativo oral durante 7 dias (5 mg de noretisterona) foi significativamente mais eficaz que o placebo no tratamento dos sintomas graves da SPM, durante 10 ciclos menstruais. Durante os primeiros 3 meses de estudo 94% das mulheres do grupo placebo referiram melhoria dos sintomas, evidenciando um elevado efeito placebo. No entanto, esta taxa de melhoria apresentou

um decréscimo evidente nos meses subsequentes, ao contrário do tratamento ativo, cujo efeito se manteve constante ao longo de todo o estudo.

Watson NR *et al.* (60) realizaram um outro ensaio clínico randomizado, duplamente cego, no qual compararam a combinação de adesivos transdérmicos de estradiol (2 x 100 µg) e progestativo oral do 19º ao 26º dia do ciclo (5 mg de noretisterona) com placebo. Foi comprovada a eficácia do fármaco, pois verificou-se uma melhoria significativa dos sintomas com o tratamento ativo, refletida pelas pontuações obtidas nos questionários sintomatológicos. No entanto, pensa-se que a dose de estrogénio usada seja demasiado elevada para se considerar este tratamento a longo prazo.

O ensaio clínico randomizado da autoria de Smith RNJ *et al.* (61), por sua vez, comparou duas doses de estrogénio do adesivo transdérmico – 100 µg e 200 µg – em combinação com um progestativo do 17º ao 26º dia do ciclo (10 mg de didrogestrona). Os resultados demonstraram que a dose de 100 µg foi tão eficaz como a dose de 200 µg no alívio dos sintomas mais graves da SPM e, além disso, a dose de 100 µg apresentou uma melhor tolerabilidade.

Por fim, num outro estudo multicêntrico e duplamente cego, Panay N *et al.* (62) avaliaram a eficácia de um adesivo transdérmico (100 mg de estrogénio) associado a um progestativo cíclico de baixa dose do 17º ao 28º dia do ciclo (1 mg de acetato de noretisterona), durante 8 ciclos. O tratamento ativo revelou superioridade comparativamente ao placebo, com uma melhoria clínica estatisticamente significativa.

Uma das limitações apontadas na revisão sistemática supracitada foi a baixa qualidade das evidências científicas obtidas. Observou-se um elevado risco de viés e imprecisão, essencialmente devido ao facto de as amostras serem reduzidas e heterogéneas e do tempo de *follow-up* ser demasiado curto (4).

Como recentemente não foram realizados ensaios clínicos que forneçam dados científicos sobre esta opção terapêutica, os clínicos continuam a usá-la na abordagem de mulheres com sintomas mais graves, com base na sua experiência, adquirida ao longo dos anos (37).

Adicionalmente, e uma vez que a inibição da ovulação nem sempre é garantida, são preferíveis métodos hormonais com eficácia contraceptiva (12,63).

Como alternativa ao progestativo oral ou vaginal, o uso de um SIU-LNG 52 mg pode reduzir o risco de sintomas *SPM-like*, na medida em que diminui acentuadamente a absorção sistémica do progestativo e, portanto, os seus efeitos adversos. Esta associação garante uma contraceção eficaz associada à proteção endometrial,

imprescindível nestas situações. No entanto, ainda não foram publicados dados científicos suficientemente relevantes que sustentem a utilização desta combinação neste contexto (4,12,15,37).

Em relação ao número de dias em que deve ser administrado um progestativo cíclico, alguns estudos fizeram-no durante 10 dias (62) e outros durante 7-8 dias (59,60). No entanto, ainda não está esclarecido se esta duração poderá ter influência no risco de hiperplasia endometrial ou efeitos adversos. Assim, são ainda necessários mais estudos que investiguem qual a dose e duração ideais (4).

6.2.1.3. Progestativos

A administração de progesterona isolada durante a fase luteínica (do 14^o ao 25^o dia do ciclo), via oral ou vaginal, foi considerada um tratamento de eleição para a SPM durante vários anos (15,64).

A razão pela qual se considerou este tipo de abordagem foi a hipótese de que as mulheres com SPM apresentariam um défice nos níveis séricos de progesterona durante a fase luteínica, e que isto seria a causa da ocorrência de sintomas. No entanto, estudos realizados posteriormente não obtiveram dados científicos que suportassem esta hipótese, visto que não foi demonstrado que as mulheres que sofrem de SPM apresentem valores séricos mais baixos desta hormona comparativamente a mulheres sem SPM (9,57,65).

Uma revisão sistemática e meta-análise realizada por Wyatt K *et al.* (66) com o objetivo de determinar a eficácia da progesterona e outros progestativos no tratamento da SPM concluiu que não existem evidências científicas publicadas que suportem o uso destas opções terapêuticas. Dos 10 ensaios clínicos analisados onde se testou a eficácia da administração de progesterona comparativamente ao placebo, apenas 3 (com progesterona micronizada por via oral) descreveram um ligeiro efeito positivo. Uma possível explicação é o facto de este tratamento aumentar a concentração sérica dos metabolitos da progesterona, nomeadamente a alopregnanolona, que podem ter um efeito positivo no SNC, semelhante ao efeito GABAérgico. A progesterona administrada por via vaginal não leva ao aumento da concentração destes metabolitos. No geral, os resultados demonstraram que o benefício do uso de progesterona comparativamente com o placebo não foi estatisticamente significativo. A análise de quatro ensaios clínicos onde foram usados diferentes progestativos (didrogesterona, noretisterona e medroxiprogesterona) obteve resultados semelhantes, isto é, não foram observadas melhorias clinicamente significativas.

Ford O *et al.* (43) elaboraram uma revisão sistemática mais recente, onde demonstraram que estas evidências a favor e contra a utilização de progesterona isolada na abordagem terapêutica da SPM são extremamente ambíguas. Foram selecionados 17 ensaios clínicos, mas apenas 2 cumpriram os critérios de inclusão. No total foram analisados os dados de 280 mulheres na faixa etária dos 18 aos 45 anos, diagnosticadas com SPM e sem patologia psiquiátrica associada. Não foi possível realizar uma meta-análise devido à heterogeneidade do *design* dos diferentes estudos, da população estudada, da dose de progesterona usada, da duração do estudo e dos instrumentos usados para avaliar os sintomas. No geral, nenhum dos ensaios clínicos distinguiu um subgrupo de doentes que beneficiariam com este tratamento, e a qualidade científica dos estudos foi considerada muito baixa.

6.2.1.4. Agonistas da Hormona Libertadora de Gonadotrofinas

Os agonistas da GnRH atuam nos recetores da GnRH hipofisários, causando uma diminuição na sensibilidade da hipófise a esta hormona. Isto resulta numa redução da secreção das hormonas sexuais – hormona folículo-estimulante e hormona luteinizante – pela hipófise e, conseqüentemente numa indução da anovulação (57). Na prática, os agonistas da GnRH atuam como indutores de um estado hormonal idêntico ao da menopausa (40,57). Segundo os estudos internacionais, o agonista da GnRH mais utilizado é o acetato de leuprorelina (57,67,68).

Uma vez que inibem a ovulação, cursam com uma melhoria ou mesmo com resolução completa da sintomatologia pré-menstrual. No entanto, o seu uso prolongado (principalmente por mais de 6 meses) está associado a um estado de hipoestrogenismo mantido que resulta em efeitos adversos importantes, nomeadamente secura vaginal, sintomas vasomotores (rubor, *flushing*, suores noturnos) e diminuição da densidade mineral óssea (DMO) (que poderá causar osteopenia ou, em casos mais graves, osteoporose) (8,12,37).

Estudos prévios demonstraram, ainda, que estes agentes apresentam maior eficácia no alívio da sintomatologia clínica, comparativamente às alterações psicológicas e comportamentais (12,57,68).

Se existir necessidade de prolongar a terapêutica com agonistas da GnRH para além dos 6 meses, pode associar-se uma terapêutica, denominada terapêutica *add-back*, para prevenir os efeitos adversos, nomeadamente evitar a perda de DMO (12). Esta terapêutica complementar pode incluir um estrogénio em combinação com um progestativo ou tibolona (9,12,40).

O uso de estrogénios atenua a sintomatologia vasomotora e as consequências a nível psicológico do hipoestrogenismo, bem como os efeitos adversos na DMO, mas, mais uma vez, está aconselhada a combinação com um progestativo para diminuir o risco de hiperplasia endometrial. No entanto, e no seguimento do que já foi referido, em alguns casos, a toma de progestativos pode associar-se à recorrência da sintomatologia. Em linha com as indicações prévias neste trabalho, deve usar-se a dose mais baixa possível tanto de estrogénio como de progestativo para minimizar o risco de recorrência dos sintomas (10,37,69). Se, ainda assim, a mulher for incapaz de tolerar o progestativo sistémico, pode considerar-se o uso de um SIU-LNG 52 mg, embora a evidência científica desta alternativa seja, como já referido, limitada e baseada na prática clínica (3,9,10).

A tibolona é um esteroide sintético que atua especificamente nos recetores e enzimas que modulam a síntese e o metabolismo dos estrogénios, progesterona e androgénios. Também pode ser utilizada como terapêutica *add-back*, uma vez que diminui a perda de DMO associada à toma de agonistas da GnRH e demonstrou eficácia na melhoria dos sintomas comparativamente ao placebo (3,15,57,68,70).

6.2.1.5. Danazol

O danazol é uma hormona sintética com propriedades androgénicas e antigonadotróficas que ao ser administrada em determinada dose inibe a ovulação. Esta hormona demonstrou benefício no tratamento dos sintomas da SPM (9,37,57,71).

A evidência científica demonstrou que a sua administração contínua ao longo do ciclo menstrual foi superior ao placebo, no que diz respeito ao alívio da sintomatologia grave da SPM (37,71,72). No entanto, quando administrada apenas durante a fase luteínica do ciclo, a melhoria clínica apenas se verificou para a sintomatologia mamária, mais precisamente para a mastodinia, sem melhorias significativas de outros sintomas (9,37,57,73). Contudo, estes estudos apresentavam, mais uma vez, algumas limitações como amostras reduzidas e curta duração de *follow-up* (71).

Verificou-se que o uso prolongado deste fármaco está associado a efeitos adversos dose-dependentes e que são atribuídos às suas propriedades androgénicas. Estes incluem acne, hirsutismo, aumento ponderal e engrossamento da voz (10,12,57,71). As mulheres sujeitas a esta terapêutica podem sofrer efeitos virilizantes irreversíveis, mesmo com doses baixas. É esta a razão que torna esta hormona uma opção muito pouco apelativa no tratamento da SPM (10).

Outro aspeto importante recai sobre o potencial efeito teratogénico deste agente farmacológico. As mulheres devem ser alertadas para a utilização de um método contraceptivo adequado durante o tratamento com danazol. Algumas podem ovular mesmo durante o tratamento e existem casos descritos de virilização em fetos do sexo feminino (clitoromegalia, fusão dos grandes lábios e anomalias do seio urogenital) (12,37,71).

Assim, apesar de baixas doses de danazol administradas durante a fase luteínica serem eficazes no alívio da sintomatologia mamária, os efeitos adversos decorrentes do seu uso a longo prazo são inoportáveis (12).

7. Discussão

Com a análise dos resultados obtidos na elaboração deste trabalho, demonstrou-se que existem vários métodos hormonais que podem ser consideradas para tratamento da SPM e PMDD.

Em relação aos CHCO, após a revisão da literatura e dos resultados dos vários ensaios clínicos descritos, conclui-se que a resposta ao tratamento com estes métodos hormonais é amplamente variável. Algumas mulheres descrevem agravamento da sintomatologia pré-menstrual, o que leva à sua descontinuação, enquanto que outras descrevem uma melhoria significativa (56). Atualmente sabe-se que existem vários aspetos que influenciam a eficácia dos CHCO na abordagem terapêutica das mulheres com SPM/PMDD, tais como o tipo de progestativo, a dose de EE, o regime de administração e a composição mono ou trifásica. Um outro aspeto igualmente importante é a gravidade dos sintomas pré-menstruais (17,55,56). Os novos progestativos, particularmente a drospirenona têm demonstrado superioridade no alívio da sintomatologia pré-menstrual comparativamente a outros progestativos mais antigos (como o LNG, o desogestrel e o norgestimato), principalmente devido às suas propriedades farmacológicas. As mulheres tratadas com drospirenona apresentam menos variações nos valores de tensão arterial e no peso e menos queixas de mastodinia (11,17). Em relação à dose de estrogénio, os ensaios clínicos sugerem que uma dose mais baixa é mais vantajosa, possivelmente devido ao menor estímulo do SRAA, relativamente às doses superiores (5,17,55). Os estudos existentes com CHCO no esquema *standard* 21/7 mostraram resultados inconsistentes. No geral, não se verificou melhoria dos sintomas ou a melhoria foi apenas ligeira e, em alguns casos, estes CHCO foram até associados à indução da sintomatologia. Uma possível justificação é o facto de o intervalo livre de hormonas ser superior (7 dias), permitindo uma maior flutuação hormonal. Esta, por sua vez, pode precipitar ou agravar os sintomas da SPM (2,17,74). Constatou-se que os regimes com um período livre de hormonas mais curto (24/4) e o regime contínuo apresentam melhores resultados (74,75). Além disso, a evidência científica atual demonstra que os CHCO monofásicos são mais eficazes no alívio dos sintomas pré-menstruais comparativamente aos CHCO trifásicos (56,76). Os estudos existentes indicam que os compostos monofásicos proporcionam uma menor flutuação hormonal ao longo do ciclo e, conseqüentemente uma melhoria na estabilidade do humor (55). Por fim, mulheres que apresentam sintomas pré-menstruais mais graves (particularmente as diagnosticadas com PMDD) têm tendência a demonstrar um maior benefício com a terapêutica com CHCO, comparativamente com mulheres com sintomas mais ligeiros/moderados (55).

Sistematizando e com base nas evidências científicas mais recentes, a primeira linha de tratamento da SPM e PMDD com CHCO é a composição drospirenona (3 mg) e EE (20 µg) num regime 24/4. Esta formulação é, também, a única aprovada pela FDA especificamente para o tratamento de mulheres diagnosticadas com PMDD e que simultaneamente necessitem de um método contraceutivo (5,17,41,50,51). No entanto, existem evidências científicas de que outros CHCO podem igualmente ter um efeito benéfico neste contexto, particularmente aqueles que são compostos por doses igualmente baixas de estrogénio e que possam ser administrados num regime mais prolongado do que o habitual 21/7. Os CHCO trifásicos, em regime 21/7 ou com doses superiores de EE provavelmente não irão atingir os objetivos terapêuticos (55).

Relativamente à utilização de um estrogénio isolado associado a proteção endometrial (progestativo oral, vaginal ou SIU-LNG), este pode ser usado como opção de segunda linha no tratamento da SPM. Os dados científicos que suportam esta utilização apontam no sentido de que este método parece proporcionar alívio sintomático significativo, no entanto a qualidade dos estudos foi considerada muito baixa e, no que diz respeito à segurança, também não foi possível obter conclusões definitivas (4). Adicionalmente, a contraceção não está garantida, no caso do progestativo ser administrado por via oral ou vaginal, pelo que deve ser recomendada a utilização concomitante de um método barreira (4,12,63).

Após a análise dos estudos realizados no âmbito da utilização de progestativos, verificou-se que não existem evidências científicas que comprovem que a sua utilização isolada apresente um efeito benéfico no tratamento da SPM. Portanto, apesar de durante alguns anos (1993 a 1998) ter sido um tratamento amplamente usado e aceite no Reino Unido, as evidências mais recentes sugerem que tratar a SPM com progesterona ou outros progestativos não é uma prática adequada e está desaconselhada (12,40,65). O uso de um SIU-LNG 52 mg isolado para tratamento da SPM está igualmente desaconselhado por falta de evidência científica, podendo eventualmente prolongar os sintomas da SPM. A principal indicação para o seu uso na abordagem das mulheres com SPM é apenas como complemento à terapêutica com estrogénios isolados, como método de proteção endometrial e de modo a minimizar os efeitos sistémicos do progestativo (12).

Apenas uma pequena percentagem das mulheres diagnosticadas com SPM ou PMDD irá necessitar de tratamento com agonistas da GnRH. Devido aos efeitos adversos e elevado custo, esta é uma opção terapêutica que não deve ser utilizada por rotina, estando reservada para o tratamento de casos particulares de SPM grave ou como terceira linha, a seguir aos ISRS e aos CHCO (9,12). A utilização a longo prazo

de agonistas da GnRH deve ser limitada. No entanto, em caso de necessidade do seu uso prolongado deve ser associada uma terapêutica *add-back* (10,12,40). Os estudos existentes até à data demonstraram que a adição da terapêutica *add-back* não diminui a eficácia do tratamento (3,12,15,40,69).

Relativamente ao danazol, a sua utilização na prática clínica é extremamente limitada sendo que, atualmente, este fármaco já não tem indicação no tratamento na SPM e por isso não está incluído no algoritmo de abordagem terapêutica mais recentemente publicado (4,37,57).

8. Conclusão

A SPM e a PMDD são entidades clínicas complexas e sobre as quais os dados científicos existentes ainda não são completamente esclarecedores. Muitas mulheres sofrem de sintomas ligeiros a moderados, mas apenas uma pequena percentagem descreve sintomas de tal forma graves que condicionam as suas atividades de vida diária, algumas destas cumprindo critérios de diagnóstico para PMDD.

Estas mulheres representam, atualmente, um desafio no que diz respeito à abordagem terapêutica. Vários estudos têm sido realizados neste âmbito, de modo a perceber quais as estratégias farmacológicas e não farmacológicas mais eficazes, de modo a proporcionar uma melhor qualidade de vida e bem-estar físico e psicológico a estas mulheres. No geral, nas mulheres com sintomas ligeiros pode tentar-se uma abordagem não farmacológica, mas nos casos mais graves de SPM e na PMDD a abordagem inicial é habitualmente a administração de fármacos.

Os CHCO destacam-se pela vasta experiência com a sua utilização, boa adesão terapêutica e elevado número de ensaios clínicos realizados no contexto do tratamento dos distúrbios pré-menstruais. O que demonstrou até agora maior eficácia no tratamento da SPM e PMDD foi a associação de 20 µg de etinilestradiol com 3 mg de drospirenona, administrado num regime 24/4.

Relativamente a outros métodos hormonais, alguns apresentam benefício terapêutico, mas outros têm caído em desuso quer pela ausência de eficácia cientificamente comprovada, quer pelos seus efeitos adversos. O estrogénio isolado associado a um método de proteção endometrial pode ser considerado um tratamento de segunda linha, no entanto os estudos científicos existentes são antigos e possuem diversas limitações. A utilização de progestativos isolados, por sua vez, está desaconselhada por falta de evidência científica. Como terceira linha na abordagem terapêutica de mulheres com SPM/PMDD podem ser considerados os agonistas da GnRH, associados a terapêutica *add-back* principalmente nos casos de uso prolongado. O danazol já não é atualmente preconizado no tratamento da SPM dados os seus efeitos adversos significativos.

A eficácia terapêutica, a preferência da mulher, os benefícios contraceptivos e não contraceptivos e os potenciais efeitos adversos, são os aspetos mais importantes a ter em conta e devem ser avaliados cuidadosamente de modo a fazer uma escolha terapêutica adequada e individualizada, tendo em conta o contexto clínico, psicológico e socioeconómico da mulher, bem com o seu plano reprodutivo.

Em suma, apesar de a SPM ser uma entidade complexa, é simultaneamente desafiante pelo desconhecimento que ainda existe acerca de alguns aspetos acerca da sua etiologia e mecanismos fisiopatológicos, e pela variabilidade da resposta ao tratamento. Nos últimos anos têm vindo a desenvolver-se estratégias que têm como objetivo a abordagem holística da mulher com SPM, de modo a promover o aconselhamento psicológico e ginecológico adequados. Futuramente, será necessário que a investigação clínica, através de ensaios com amostras de maiores dimensões e de melhor qualidade, continue a ser desenvolvida para que seja possível fazer uma classificação fenotípica ainda mais específica destes distúrbios menstruais, permitindo um tratamento individualizado e com maior taxa de sucesso.

9. Tabelas

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico de PMDD

<p>A. Presença de pelo menos 5 sintomas na semana anterior ao início da menstruação. Estes sintomas melhoram com o início da menstruação, desaparecem na semana seguinte e ocorrem na maioria dos ciclos menstruais.</p>
<p>B. Presença de um ou mais dos seguintes sintomas:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Labilidade emocional significativa (oscilações do humor, sentimentos de tristeza ou aumento da sensibilidade à rejeição)2) Irritabilidade ou sentimento de raiva marcados ou aumento dos conflitos interpessoais3) Humor deprimido, desesperança e pensamentos autodepreciativos4) Ansiedade e tensão marcadas e/ou sentimento de <i>burnout</i>
<p>C. Presença adicional de um ou mais dos seguintes sintomas (de modo a completar um total de 5 sintomas, tendo em conta o ponto B):</p> <ol style="list-style-type: none">1) Diminuição do interesse nas atividades de vida diária - anedonia (atividade laboral, escolar, amizades e <i>hobbies</i>)2) Dificuldades de concentração3) Letargia, cansaço fácil ou falta de energia4) Alterações marcadas no apetite, ingestão alimentar compulsiva ou <i>craving</i> por alimentos específicos5) Insónia ou hipersónia6) Sensação de estar sobrecarregado ou de perda de controlo7) Sinais e sintomas clínicos: tensão mamária, mastodinia, artralgias ou mialgias, edema periférico e ligeiro aumento ponderal
<p>Nota: Os sintomas de A-C têm de estar presentes na maioria dos ciclos menstruais decorridos no ano anterior a esta avaliação</p>
<p>D. Associação com stress clinicamente significativo ou interferência com a atividade laboral, escolar, atividades quotidianas e relações interpessoais (por exemplo: evicção de atividades sociais, diminuição da produtividade laboral, escolar e doméstica)</p>

E. Não existe relação entre a sintomatologia e a exacerbação de outra patologia previamente diagnosticada como depressão *major*, perturbação de pânico, distímia ou distúrbio de personalidade (embora possa ocorrer concomitantemente com estas situações)

F. O critério A deve ser confirmado através de uma avaliação prospetiva, durante pelo menos 2 ciclos menstruais

G. A sintomatologia não pode ser atribuída à toma de qualquer substância (drogas, medicação ou outra) ou outra condição médica (por exemplo, hipertiroidismo)

Adaptado de *American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013 (14)

Tabela 2 - Sistematização dos estudos dos métodos hormonais

Autores	Ano	Método hormonal estudado	Tipo de estudo	Conclusões
Pearlstein TB et al. (41)	2005	Drospirenona (3 mg) + EE (20 µg) em regime 24/4	Estudo multicêntrico, duplamente cego, randomizado, controlado por placebo	Melhoria significativa na produtividade, atividades sociais e relações interpessoais no grupo de tratamento. 61,7% das mulheres do grupo de tratamento registaram um <i>score</i> positivo na escala CGI-I <i>versus</i> 31,8% das mulheres do grupo placebo
Yonkers KA et al. (51)	2005	Drospirenona (3 mg) + EE (20 µg) em regime 24/4	Estudo multicêntrico, duplamente cego, randomizado, controlado por placebo	Registaram-se melhorias estatisticamente significativas em vários itens do questionário DRSP (produtividade, atividades sociais, relações interpessoais, humor, sintomas clínicos e alterações comportamentais). Verificou-se uma diminuição de 50% do <i>score</i> total DRSP em 48% das mulheres do grupo de tratamento <i>versus</i> 36% das mulheres do grupo placebo
Marr J et al. (52)	2011	Drospirenona (3 mg) + EE (20 µg) em regime 24/4	Sub-análise do estudo de Yonkers KA et al. (51)	Verificou-se superioridade estatisticamente significativa do CHCO no alívio dos três grupos de sintomas, sendo que a melhoria mais significativa se verificou durante o primeiro ciclo, mantendo-se contínua durante o segundo e terceiro ciclos. No grupo placebo também se verificou uma melhoria relativamente à linha de base, embora não tão significativa como no caso do CHCO
Lopez LM et al. (7)	2012	Drospirenona + EE	Revisão sistemática	Conclui-se que a associação drospirenona (3 mg) + EE (20 µg) em regime 24/4 é o CHCO que tem melhor evidência científica para tratar a PMDD, com melhoria significativa dos sintomas pré-menstruais e da qualidade de vida

<p>Halbreich U et al. (54)</p>	<p>2012</p>	<p>LNG (90 µg) + EE (20 µg) em regime contínuo</p>	<p>Estudo multicêntrico, duplamente cego, randomizado, controlado por placebo</p>	<p>Verificou-se uma redução dos sintomas na estimada fase luteínica tardia, bem como uma redução da sua intensidade nos cinco piores dias do ciclo. Registou-se uma particular redução da gravidade dos sintomas clínicos, da sintomatologia depressiva, da irritabilidade e das limitações em contexto laboral. No último ciclo estimado de tratamento, a resposta à terapêutica foi alcançada em 52% das participantes do grupo de tratamento <i>versus</i> 40% das participantes do grupo placebo, com uma diferença estatisticamente significativa</p>
<p>Freeman EW et al. (42)</p>	<p>2012</p>	<p>LNG (90 µg) + EE (20 µg) em regime contínuo</p>	<p>Artigo de revisão</p>	<p>A maioria dos estudos analisados sugere que a redução da sintomatologia pré-menstrual é mais consistente nas mulheres com PMDD do que nas mulheres apenas com critérios de SPM, o que pode estar relacionado com o potencial elevado efeito placebo observado. A evidência científica sugere que este estroprogestativo constitui uma opção terapêutica válida em mulheres que simultaneamente são candidatas a contraceção oral em regime contínuo</p>
<p>Nyberg S (55)</p>	<p>2013</p>	<p>Norgestimato (250 µg) + EE (35 µg) em regime 21/7</p>	<p>Estudo prospetivo</p>	<p>No grupo controlo e no grupo de mulheres com sintomas moderados, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas após o tratamento. No grupo de mulheres com sintomas graves, verificaram-se melhorias estatisticamente significativas no humor, edema periférico e comprometimento das atividades de vida diária</p>

Greco T et al. (56)	2007	Norgestimato trifásico (0,18 mg; 0,215 mg; 0,25 mg) + EE (25 µg) <i>versus</i> norgestimato trifásico (0,18 mg; 0,215 mg; 0,25 mg) + EE (35 µg)	Ensaio clínico randomizado	Registou-se uma melhoria dos sintomas negativos relacionados com o humor, no período pré-menstrual e em ambos os grupos. No entanto, nas mulheres do grupo que fez a dose mais baixa de EE (25 µg), foi verificada uma tendência para a melhoria no humor significativamente superior
Sangthawan M e Taneepanichskul S (46)	2005	Drospirenona (3 mg) + EE (30 µg) <i>versus</i> LNG (150 µg) + EE (30 µg) em regime 21/7	Ensaio clínico randomizado <i>open-label</i>	O CHCO com drospirenona + EE reduziu a prevalência de sintomas pré-menstruais em 50%, enquanto que o CHCO com LNG + EE não alterou a prevalência destes sintomas após os 6 ciclos de tratamento. Os resultados nas outras 5 categorias do WHAQ foram semelhantes entre os 2 grupos
Wichianpitaya J e Taneepanichskul S (48)	2013	Drospirenona (3 mg) + EE (20 µg) <i>versus</i> Desogestrel (150 µg) + EE (20 µg)	Ensaio clínico randomizado e controlado <i>open-label</i>	Ambos os fármacos apresentam eficácia no alívio da sintomatologia pré-menstrual, embora o progestativo drospirenona se tenha revelado superior no controlo dos sintomas. Registou-se, também, uma ligeira diminuição no peso e poucos efeitos adversos
Magos AL et al. (59)	1986	Implante subcutâneo (100 mg de 17-β-estradiol) + progestativo oral (5 mg de noretisterona)	Ensaio clínico controlado longitudinal	O método estudado foi significativamente mais eficaz que o placebo no tratamento dos sintomas graves da SPM. Durante os primeiros 3 meses de estudo 94% das mulheres do grupo placebo referiram melhoria dos sintomas, evidenciando um elevado efeito placebo, no entanto esta taxa de melhoria apresentou um decréscimo evidente nos meses subsequentes, ao contrário do tratamento ativo, cujo efeito se manteve constante ao longo do estudo

Watson NR et al. (60)	1989	Adesivo transdérmico (2 x 100 µg de estradiol) + progestativo oral (5 mg de noretisterona)	Ensaio clínico randomizado, duplamente cego	Verificou-se uma melhoria significativa dos sintomas com o tratamento ativo, refletida pelas pontuações obtidas nos questionários sintomatológicos
Smith RNJ et al. (61)	1995	Adesivo transdérmico (100 µg) + progestativo (10 mg de didrogesterona) <i>versus</i> adesivo transdérmico (200 µg) + progestativo (10 mg de didrogesterona)	Ensaio clínico randomizado	A dose de 100 µg foi tão eficaz como a dose de 200 µg no alívio dos sintomas mais graves da SPM, no entanto a dose de 100 µg apresentou uma melhor tolerabilidade
Panay N et al. (62)	2001	Adesivo transdérmico (100 mg de estrogénio) + progestativo cíclico (1 mg de acetato de noretisterona)	Estudo multicêntrico e duplamente cego	O tratamento ativo revelou superioridade comparativamente ao placebo, com uma melhoria clínica estatisticamente significativa
Naheed B et al. (4)	2017	Estrogénio isolado + proteção endometrial	Revisão sistemática	A qualidade das evidências científicas que suportam a eficácia do uso de estrogénio isolado (implante ou adesivo) + proteção endometrial (progestativo) foi muito baixa. A comparação entre duas doses de estrogénio (100 µg e 200 µg) foi inconclusiva no que diz respeito à eficácia, mas sugeriu que a dose mais baixa parece causar menos efeitos adversos. No que diz respeito à segurança, não foi possível obter conclusões definitivas

Wyatt K et al. (66)	2001	Progesterona por via oral ou vaginal e progestativos (didrogesterona, noretisterona e medroxiprogesterona)	Revisão sistemática e meta-análise	Os resultados dos ensaios clínicos analisados demonstraram que o benefício do uso de progesterona <i>versus</i> placebo não foi estatisticamente significativo. Em relação ao uso de outros progestativos também não foram observadas melhorias clinicamente significativas
Ford O et al. (43)	2012	Progesterona por via oral ou vaginal	Revisão sistemática	Nenhum dos ensaios clínicos analisados distinguiu um subgrupo de doentes que beneficiariam com o tratamento

Legenda: CGI-I – *Clinical Global Impressions-Improvement*; CHCO – contraceptivo hormonal combinado oral; DRSP – *Daily Record of Severity of Problems*; EE – etinilestradiol; LNG – levonorgestrel; PMDD – *Premenstrual Dysphoric Disorder*; SPM – Síndrome Pré-menstrual; WHAQ – *Women’s Health Assessment Questionnaire*; 24/4 – 24 comprimidos ativos e 4 comprimidos placebo

10. Agradecimentos

À Doutora Maria João da Silva Fernandes Leal Carvalho, minha orientadora, e à Dr.^a Ana Filipa Batista Costa e Sousa, minha coorientadora, por se terem prontamente disponibilizado para orientar o meu trabalho. Agradeço a disponibilidade que demonstraram nas várias etapas da realização do mesmo, assim como todos os conselhos, esclarecimento de dúvidas e o seu inestimável contributo científico. À Professora Doutora Maria Margarida de Oliveira Figueiredo Dias, pela oportunidade e confiança que depositou no meu trabalho.

À minha família, em especial aos meus pais, pela compreensão e motivação e por me fazerem sentir sempre apoiada em todas as etapas da minha vida, incluindo a realização deste projeto.

Ao Gonçalo, pela infinita paciência e apoio que sempre demonstrou para comigo durante esta etapa e por me fazer sentir que sou capaz de alcançar aquilo a que me proponho.

Às minhas amigas, em especial à Cláudia, que sempre me acompanhou neste percurso académico, com a qual partilho uma bonita amizade e um apoio mútuo constante. A vossa amizade e companheirismo foram essenciais para manter a motivação.

Por fim, a todos os meus amigos e colegas que não estando nomeados individualmente foram importantes para a realização deste trabalho.

11. Bibliografia

1. Ryu A, Kim TH. Premenstrual syndrome: A mini review. Vol. 82, *Maturitas*. Elsevier Ireland Ltd; 2015. p. 436–40.
2. Lete I, Häusler G, Pintiaux A, Jamin C, Nappi RE, Fiala C, et al. The inconvenience due to women's monthly bleeding (ISY) survey: a study of premenstrual symptoms among 5728 women in Europe. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2017 Sep 3;22(5):354–9.
3. Yonkers KA, Simoni MK. Premenstrual disorders. Vol. 218, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 2018. p. 68–74.
4. Naheed B, Kuiper JH, Uthman OA, O'Mahony F, O'Brien PMS. Non-contraceptive oestrogen-containing preparations for controlling symptoms of premenstrual syndrome. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
5. Rapkin AJ, Korotkaya Y, Taylor KC. Contraception counseling for women with premenstrual dysphoric disorder (PMDD): current perspectives. *Open Access J Contracept*. 2019 Sep;Volume 10:27–39.
6. Cronje WH, Studd JW. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *Prim Care Clin Off Pract*. 2002 Mar;29(1).
7. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;
8. Hofmeister S, Bodden S. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *Am Fam Physician*. 2016;94:236–40.
9. Yonkers KA, O'Brien PS, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet*. 2008 Apr;371(9619).
10. Appleton SM. Premenstrual Syndrome: Evidence-based Evaluation and Treatment. *Clin Obstet Gynecol*. 2018 Mar;61(1).
11. Lete I, Lapuente O. Contraceptive options for women with premenstrual dysphoric disorder: current insights and a narrative review. *Open Access J Contracept*. 2016 Aug;Volume 7:117–25.
12. Green L, O'Brien P, Panay N, Craig M. Management of Premenstrual Syndrome: Green-top Guideline No. 48. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2017 Feb 1;124(3):e73–105.
13. Lanza di Scalea T, Pearlstein T. Premenstrual Dysphoric Disorder. Vol. 103,

- Medical Clinics of North America. W.B. Saunders; 2019. p. 613–28.
14. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013.
 15. Freeman EW. Therapeutic management of premenstrual syndrome. Vol. 11, Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2010. p. 2879–89.
 16. Kadian S, O'brien S. Classification of premenstrual disorders as proposed by the International Society for Premenstrual Disorders. Vol. 18, Menopause International. 2012. p. 43–7.
 17. Rapkin AJ, Mikacich JA. Premenstrual dysphoric disorder and severe premenstrual syndrome in adolescents: Diagnosis and pharmacological treatment. Vol. 15, Pediatric Drugs. 2013. p. 191–202.
 18. 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. Vol. 22, Psychological Medicine. 1992.
 19. Condon JT. The premenstrual syndrome: A twin study. Br J Psychiatry. 1993;162(APR.):481–6.
 20. Gianetto-Berruti A, Feyles V. Premenstrual syndrome. Minerva Ginecol. 2002 Apr;54(2):85–96.
 21. Jahanfar S, Lye MS, Krishnarajah IS. The heritability of premenstrual syndrome. Twin Res Hum Genet. 2011 Oct;14(5):433–6.
 22. Hantsoo L, Epperson CN. Premenstrual Dysphoric Disorder: Epidemiology and Treatment. Vol. 17, Current Psychiatry Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2015.
 23. Schmidt PJ, Martinez PE, Nieman LK, Koziol DE, Thompson KD, Schenkel L, et al. Premenstrual dysphoric disorder symptoms following ovarian suppression: Triggered by change in ovarian steroid levels but not continuous stable levels. Am J Psychiatry. 2017 Oct 1;174(10):980–9.
 24. Lovick T. SSRIs and the female brain - Potential for utilizing steroid-stimulating properties to treat menstrual cycle-linked dysphorias. J Psychopharmacol. 2013 Dec;27(12):1180–5.
 25. Protopopescu X, Tuescher O, Pan H, Epstein J, Root J, Chang L, et al. Toward a functional neuroanatomy of premenstrual dysphoric disorder. J Affect Disord. 2008 May;108(1–2):87–94.
 26. Meaden PM, Hartlage SA, Cook-Karr J. Timing and severity of symptoms

- associated with the menstrual cycle in a community-based sample in the Midwestern United States. *Psychiatry Res.* 2005 Mar 30;134(1):27–36.
27. Pearlstein T, Yonkers KA, Fayyad R, Gillespie JA. Pretreatment pattern of symptom expression in premenstrual dysphoric disorder. *J Affect Disord.* 2005;85(3):275–82.
 28. Minichil W, Eskindir E, Demilew D, Mirkena Y. Magnitude of premenstrual dysphoric disorder and its correlation with academic performance among female medical and health science students at University of Gondar, Ethiopia, 2019: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2020 Jul 29;10(7):e034166.
 29. Dennerstein L, Lehert P, Bäckström TC, Heinemann K. Premenstrual symptoms – severity, duration and typology: An international cross-sectional study. *Menopause Int.* 2009;15(3):120–6.
 30. Freeman EW, Halberstadt SM, Rickels K, Legler JM, Lin H, Sammel MD. Core Symptoms That Discriminate Premenstrual Syndrome. *J Women’s Heal.* 2011 Jan;20(1).
 31. Heinemann LAJ, Minh T Do, Filonenko A, Uhl-Hochgräber K. Explorative Evaluation of the Impact of Severe Premenstrual Disorders on Work Absenteeism and Productivity. *Women’s Heal Issues.* 2010 Jan;20(1):58–65.
 32. Halbreich U, O’Brien PS, Eriksson E, Bäckström T, Yonkers KA, Freeman EW. Are there Differential Symptom Profiles that Improve in Response to Different Pharmacological Treatments of Premenstrual Syndrome/Premenstrual Dysphoric Disorder? *CNS Drugs.* 2006;20(7).
 33. Ismaili E, Walsh S, O’Brien PMS, Bäckström T, Brown C, Dennerstein L, et al. Fourth consensus of the International Society for Premenstrual Disorders (ISPMD): auditable standards for diagnosis and management of premenstrual disorder. *Arch Womens Ment Health.* 2016 Dec 1;19(6):953–8.
 34. Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, Kahn LS. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology.* 2003 Aug;28.
 35. O’Brien PMS, 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 ISPMD Montreal consensus. Vol. 14, *Archives of Women’s Mental Health.* 2011. p. 13–21.
 36. Endicott J, Nee J, Harrison W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP): Reliability and validity. *Arch Womens Ment Health.* 2006 Jan;9(1):41–9.

37. Nevatte T, O'Brien PMS, Bäckström T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, et al. ISPMMD consensus on the management of premenstrual disorders. *Arch Womens Ment Health*. 2013 Aug;16(4):279–91.
38. Panay N. Treatment of premenstrual syndrome: A decision-making algorithm. Vol. 18, *Menopause International*. 2012. p. 90–2.
39. Pearlstein T, Steiner M. Premenstrual dysphoric disorder: burden of illness and treatment update. Vol. 33, *J Psychiatry Neurosci*. 2008.
40. O'Brien S, Rapkin A, Dennerstein L, Nevatte T. Diagnosis and management of premenstrual disorders. Vol. 342, *BMJ*. 2011.
41. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception*. 2005 Dec;72(6):414–21.
42. Freeman EW, Halbreich U, Grubb GS, Rapkin AJ, Skouby SO, Smith L, et al. An overview of four studies of a continuous oral contraceptive (levonorgestrel 90 mcg/ethinyl estradiol 20 mcg) on premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome. Vol. 85, *Contraception*. 2012. p. 437–45.
43. Ford O, Lethaby A, Roberts H, Mol BWJ. Progesterone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;2012(3).
44. Regidor P-A, Schindler AE. Antiandrogenic and antimineralocorticoid health benefits of COC containing newer progestogens: dienogest and drospirenone. *Oncotarget*. 2017 Oct 10;8(47).
45. Schindler AE. Non-contraceptive use of hormonal contraceptives. Vol. 24, *Gynecological Endocrinology*. 2008. p. 235–6.
46. Sangthawan M, Taneepanichskul S. A comparative study of monophasic oral contraceptives containing either drospirenone 3 mg or levonorgestrel 150 µg on premenstrual symptoms. *Contraception*. 2005;71(1):1–7.
47. Rapkin AJ, Winer SA. Drospirenone: A novel progestin. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 May;8(7):989–99.
48. Wichianpitaya J, Taneepanichskul S. A Comparative Efficacy of Low-Dose Combined Oral Contraceptives Containing Desogestrel and Drospirenone in Premenstrual Symptoms. *Obstet Gynecol Int*. 2013;2013:1–9.
49. Taneepanichskul S, Jaisamrarn U, Phupong V. Efficacy of Yasmin in premenstrual symptoms. *Arch Gynecol Obstet*. 2007 Jun;275(6):433–8.
50. Rapkin AJ, McDonald M, Winer SA. Ethinyl estradiol/drospirenone for the

- treatment of the emotional and physical symptoms of premenstrual dysphoric disorder. *Women's Heal.* 2007 Jul;3(4):395–408.
51. Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a New Low-Dose Oral Contraceptive With Drospirenone in Premenstrual Dysphoric Disorder. *Obstet Gynecol.* 2005 Sep;106(3).
 52. Marr J, Niknian M, Shulman LP, Lynen R. Premenstrual dysphoric disorder symptom cluster improvement by cycle with the combined oral contraceptive ethinylestradiol 20 mcg plus drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen. *Contraception.* 2011 Jul;84(1):81–6.
 53. Lopez LM, Kaptein A, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2008.
 54. Halbreich U, Freeman EW, Rapkin AJ, Cohen LS, Grubb GS, Bergeron R, et al. Continuous oral levonorgestrel/ethinyl estradiol for treating premenstrual dysphoric disorder. *Contraception.* 2012 Jan;85(1):19–27.
 55. Nyberg S. Mood and physical symptoms improve in women with severe cyclical changes by taking an oral contraceptive containing 250-mcg norgestimate and 35-mcg ethinyl estradiol. *Contraception.* 2013 Jun;87(6):773–81.
 56. Greco T, Graham CA, Bancroft J, Tanner A, Doll HA. The effects of oral contraceptives on androgen levels and their relevance to premenstrual mood and sexual interest: a comparison of two triphasic formulations containing norgestimate and either 35 or 25 µg of ethinyl estradiol. *Contraception.* 2007 Jul;76(1):8–17.
 57. Usman SB, Indusekhar R, O'Brien S. Hormonal management of premenstrual syndrome. Vol. 22, *Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2008. p. 251–60.
 58. Studd JW. A guide to the treatment of depression in women by estrogens. Vol. 14, *Climacteric.* 2011. p. 637–42.
 59. Magos AL, Brincat M, Studd JW. Treatment of the premenstrual syndrome by subcutaneous estradiol implants and cyclical oral norethisterone: placebo controlled study. *BMJ.* 1986 Jun 21;292(6536).
 60. Watson N., Sawas M, Studd JW., Garnett T, Baber R. Treatment of severe premenstrual syndrome with oestradiol patches and cyclical oral norethisterone. *Lancet.* 1989 Sep;334(8665).

61. Smith RNJ, Studd JWW, Zamblera D, Holland EFN. A randomised comparison over 8 months of 100 µg and 200 µg twice weekly doses of transdermal oestradiol in the treatment of severe premenstrual syndrome. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1995 Jun;102(6).
62. Panay N, Rees M, Domoney C, Zakaria F, Guilford S, Studd J. A Multicentre Double-Blind Crossover Study Comparing 100 mg Transdermal Oestradiol with Placebo in the Treatment of Severe Premenstrual Syndrome. *Br Menopause Soc J.* 2001 Sep 24;7(3 suppl).
63. Studd J. Treatment of premenstrual disorders by suppression of ovulation by transdermal estrogens. Vol. 18, *Menopause International.* 2012. p. 65–7.
64. Chiamonte D, Ring M, Locke AB. *Integrative Women's Health.* Vol. 101, Medical Clinics of North America. W.B. Saunders; 2017. p. 955–75.
65. Craig MC. Should psychiatrists be prescribing oestrogen therapy to their female patients? *Br J Psychiatry.* 2013 Jan;202(1):9–13.
66. Wyatt K, Dimmock P, Jones P, Obhrai M, O'Brien S. Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ.* 2001 Oct 6;323(7316).
67. Wilson AC, Meethal SV, Bowen RL, Atwood CS. Leuprolide acetate: A drug of diverse clinical applications. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007 Nov;16(11):1851–63.
68. Wyatt KM, Dimmock PW, Ismail KMK, Jones PW, O'Brien PMS. The effectiveness of GnRHa with and without “add-back” therapy in treating premenstrual syndrome: a meta analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2004 Jun;111(6).
69. Segebladh B, Borgström A, Nyberg S, Bixo M, Sundström-Poromaa I. Evaluation of different add-back estradiol and progesterone treatments to gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in patients with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(2):139.e1-139.e8.
70. Di Carlo C, Palomba S, Tommaselli GA, Guida M, Di Spiezio Sardo A, Nappi C. Use of leuprolide acetate plus tibolone in the treatment of severe premenstrual syndrome. *Fertil Steril.* 2001 Feb;75(2).
71. Jarvis CI, Lynch AM, Morin AK. Management strategies for premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder. Vol. 42, *Annals of Pharmacotherapy.* 2008. p. 967–78.
72. Hahn PM, Van Vugt DA, Reid RL. A randomized, placebo-controlled, crossover

- trial of danazol for the treatment of premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 1995 Jan;20(2).
73. O'Brien PMS, Abukhalil IEH. Randomized controlled trial of the management of premenstrual syndrome and premenstrual mastalgia using luteal phase-only danazol. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Jan;180(1).
 74. Coffee AL, Kuehl TJ, Willis S, Sulak PJ. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: Comparison of a 21/7 and extended regimen. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Nov;195(5):1311–9.
 75. Klipping C, Duijkers I, Trummer D, Marr J. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. *Contraception*. 2008;78(1):16–25.
 76. Machado RB, De Melo Pompei L, Giribela AG, Giribela CG. Drospirenone/ethinylestradiol: A review on efficacy and noncontraceptive benefits. Vol. 7, *Women's Health*. 2011. p. 19–30.