

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**SÍNDROME PRÉ- MENSTRUAL: RELAÇÃO ENTRE A INTENSIDADE DOS
SINTOMAS E A RESERVA OVARIANA**

CAROLINA LEÃO ODERICH

Porto Alegre

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**SÍNDROME PRÉ- MENSTRUAL: RELAÇÃO ENTRE A INTENSIDADE DOS
SINTOMAS E A RESERVA OVARIANA**

CAROLINA LEÃO ODERICH

Orientadora: Profa. Dra. Maria Celeste Osório Wender

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2017

Às mulheres

por um mundo com mais igualdade

“Cada sonho que você deixa para trás, é
um pedaço do seu futuro que deixa de existir.”

Steve Jobs

AGRADECIMENTOS

Quando iniciamos a pós-graduação, estrito senso, em medicina temos um sonho, sonho de nos tornarmos professores, estimulados pelo exemplo dos mesmos e também pela oportunidade de ter realizado Iniciação Científica na graduação.

Agradeço à minha grande professora e orientadora Profa. Dra. Maria Celeste Osório Wender, exemplo de inteligência e de que é possível ser professora, orientadora, médica, mãe, amiga, esposa, filha e ainda dar conta de tudo não perdendo a amabilidade e o respeito ao próximo.

Agradeço a todos os meus professores, desde a graduação na Universidade Federal da Santa Casa de Porto Alegre. Em especial ao meu orientador de Iniciação Científica, Prof. Dr. Iran Castro, que com um simples bilhete junto a flores na minha formatura escreveu: “jamais esqueça da ciência”. Inspiração até hoje.

Aos meus professores e preceptores do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)/Universidade Federal Rio Grande do Sul (UFRGS) na Pós-Graduação e à Faculdade de Medicina da UFRGS. Ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo apoio financeiro. Ao apoio recebido no Centro de Pesquisa Clínica e no Centro de Pesquisa Experimental.

Agradeço às alunas da Faculdade de Medicina da UFRGS, Maiara Conzatti (agora já colega médica), você foi peça chave na execução desse trabalho. Juliana Castro muito obrigada pelo apoio.

A Carin Weirich Gallon, amiga e colega de doutorado, meu agradecimento pelo apoio, estamos juntas nessa empreitada.

A Aline Henz, com quem aprendi muito sobre laboratório, obrigada pela ajuda,

Ao Dr. Charles Ferreira, grande parceiro de trabalho, que conheci nesse último ano e se tornou um grande apoiador intelectual.

Importante agradecer a quem me apoiou internamente, na intimidade do lar, Simone De Paula, me auxiliou com meus filhos e viajou comigo para o Rio Grande do Sul para cuidar do meu filho recém-nascido enquanto eu estudava. Estelamar Martins Carvalho, a quem atualmente confio o meu lar e os meus filhos para poder trabalhar e estudar.

À minha irmã Cecília, ao meu cunhado Alexander, aos meus sobrinhos Alice e Bruno pelo apoio afetivo e por torcerem sempre por mim.

Aos meus pais, Janice e João Adolfo, por toda a dedicação e apoio físico nas estadas em Porto Alegre.

Aos meus filhos Lucas e Rafael, pelo tempo de estar com eles do qual abdiquei, amores maiores da minha existência.

E em especial àquele que diariamente me inspira confiança, me estimula a crescer pessoal e profissionalmente, meu amor Gustavo.

RESUMO

Introdução. A Síndrome Pré-menstrual (SPM) é caracterizada por sintomas de estresse somáticos e comportamentais que se desenrolam logo após a ovulação, atingindo um pico máximo próximo à data da menstruação e desaparecendo em média em até quatro dias após o início do sangramento. A presença da formação do corpo lúteo seria necessária para a presença dos sintomas, contudo essa dinâmica dos hormônios da fase lútea associados à SPM é pouco conhecida. O hormônio antimülleriano (HAM) é um dos melhores marcadores de declínio da capacidade reprodutiva das mulheres. Até o momento o mesmo não foi correlacionado a sintomas da SPM. A percepção de piora dos sintomas da SPM na perimenopausa é sugerida, existindo a possibilidade de que com a menor função ovariana (redução do HAM) exista uma exacerbação da SPM durante essa fase da vida reprodutiva da mulher.

Objetivo: avaliar o padrão de SPM em mulheres com idade superior a 35 anos e correlacionar seus sintomas com a redução de HAM.

Métodos: Estudo observacional, transversal, com uma amostra de conveniência composta por mulheres recrutadas através da mídia local. O questionário Registro Diário da Intensidade de Problemas (DRSP) de 2 meses foi utilizado para o diagnóstico de SPM. As participantes (N = 101) foram avaliadas em seus perfis antropométricos (peso, altura, índice de massa corporal) e social (paridade, nível educacional, uso de contracepção oral). Depois de completar o questionário DRSP por 2 meses, as mulheres retornaram no período pré-menstrual para a coleta do sangue. Entre as participantes que utilizaram contracepção hormonal, foi solicitado um período de *wash out* de um mês para a coleta de sangue e dosagem de HAM no soro. O HAM foi analisado usando um kit comercial ELISA, de

acordo com as instruções do fabricante. A análise estatística foi realizada na versão SPSS 18.0. O nível de significância adotado para todas as análises foi estabelecido em 5%.

Resultados: A análise de HAM mostrou uma redução significativa após a idade de 35 anos, e não foi relacionada à severidade dos sintomas de SPM. Os sintomas físicos na fase lútea, mas não os emocionais, foram maiores em mulheres com mais de 35 anos de idade. A análise de Spearman mostrou uma correlação positiva entre um grupo de ≥ 35 anos e uma correlação negativa entre o uso de contracepção oral com piora dos sintomas físicos da SPM.

Conclusão: este estudo mostrou que não houve piora dos sintomas emocionais entre as mulheres com SPM após os 35 anos de idade, apenas piora dos sintomas físicos, que necessitam uma investigação mais aprofundada. Não há relação entre os sintomas físicos e emocionais com níveis de HAM nas mulheres com SPM.

Palavras-chave: Diário da Intensidade de Problemas (DRSP); hormônio antimülleriano (HAM); reserva ovariana; Síndrome pré-menstrual (SPM).

ABSTRACT

Background. Premenstrual Syndrome (PMS) is characterized by somatic and behavioral stress symptoms that take place soon after ovulation, reaching a peak near the time of menstruation and disappears on average within 4 days after the start of the bleeding. The presence of the corpus luteum formation would be needed for the presence of symptoms, however, these dynamics luteal phase of hormones associated with PMS is not well known. The anti-müllerian hormone (AMH) is one of the best markers of decline in women's reproductive capacity, and AMH has not been correlated with PMS symptoms. The perception of worsening of PMS symptoms in perimenopause is suggested, with the possibility that with less ovarian reserve (reduction of AMH) there is an exacerbation of PMS during this phase of the woman's reproductive life.

Objective: To evaluate the pattern of PMS in women aged over 35 years, and correlate its symptoms to the reduction of AMH.

Methods: It was an observational, cross-sectional study with a convenience sample composed of women recruited through local media. The 2-months DRSP questionnaire was used for PMS diagnosis. The participants ($N=101$) were evaluated in their anthropometric (weight, height, body mass index) and social (parity, educational level, use of oral contraception) profiles. After completing the DRSP questionnaire for 2 months, women returned in the pre-menstrual period for serum collection. Among participants using hormonal contraception, a one-month washout period was requested for serum collection and AMH dosage. AMH was analyzed using an ELISA commercial kit, according the manufacturer's instructions. Statistical analysis was carried out in SPSS version 18.0. Significance level adopted for all analyzes was set at 5%.

Results: AMH analysis showed a significant reduction after the age of 35 years, and it was not related to PMS symptoms severity. Physical symptoms in luteal stage were greater in

women aged over 35 years, emotional symptoms were equal in both ages. Spearman's analysis showed a positive correlation between ≥ 35 years group and a negative correlation between the use of oral contraception with PMS physical symptoms worsening.

Conclusion: this study showed that there is no worsening of emotional symptoms among women with PMS after 35 years of age, with a greater physical complaint, that needs further investigation. There is no relation between the physical and emotional symptoms with AMH levels in PMS women.

Keywords: *anti-müllerian hormone (AMH); Daily Register of Premenstrual Syndrome (DRSP); ovarian reserve; Premenstrual Syndrome (PMS).*

LISTA DE FIGURAS DA TESE

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Estratégias para localizar e selecionar as informações | 20 |
| Figura 2 – HAM (Hormônio Antimulleriano) na modulação do desenvolvimento e recrutamento folicular | 40 |
| Figura 3 – Marco conceitual | 51 |

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO CIENTÍFICO

| | |
|---|----|
| Figure 1- Flow chart selection of women | 86 |
| Figure 2- Serum Anti-Müllerian Hormone comparisons between age groups | 87 |
| Figure 3- Luteal symptoms comparisons between age groups | 88 |
| Figure 4- Oral contraception use and luteal physical symptoms | 89 |

LISTA DE TABELAS DA TESE

| | |
|--|----|
| Tabela 1- Critérios para o diagnóstico de Síndrome Pré-Menstrual | 24 |
| Tabela 2- Critérios para o diagnóstico de distúrbio disfórico pré-menstrual | 25 |
| Tabela 3- Classificação da Síndrome Pré-menstrual | 27 |
| Tabela 4- Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e/ou da noradrenalina (ISRSN) | 47 |

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO CIENTÍFICO

| | |
|---|----|
| Table 1- Sample characterization | 83 |
| Table 2- Correlation among variables and PMS symptoms in luteal and follicular stages | 84 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACO- Anticoncepcional oral

ACOG- *American College of Obstetricians and Gynecologists*

ALLO- Alopregnanolona

BDNF – Fator neurotrófico do cérebro, do inglês *Brain Derived Neurotrophic Factor*

CFA- Contagem de Folículos Antrais

CID 10- Código Internacional de Doenças

DRSP-Diário da Intensidade de Problemas, do inglês - *Daily Record of Severity of Problems*

DSM- V- Manual de Transtornos Mentais V

DPM – Desordens Pré-menstruais

Eixo HPA- Eixo Hipotálamo-pituitária-adrenal

FIV – Fertilização *in vitro*

FSH- Hormônio Folículo Estimulante

GABA- Ácido gama-aminobutírico

GnRH- Hormônio Liberador de Gonadotrofina

HAM - Hormônio Antimulleriano

IL-6 – Interleucina 6

IMC - Índice de Massa Corporal

ISPMDS – *International Society for Premenstrual Syndrome*

ISRS- Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

ISRSN - Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina e da Noradrenalina

LH- Hormônio Luteinizante

NNT- Número Necessário para Tratar

RCOG- *Royal College of Obstetricians and Gynecologists*

SIU- Levonorgestrel – Sistema Intrauterino de Levonorgestrel

SNC- Sistema Nervoso Central

SPM- Síndrome Pré-menstrual

STRAW- *Stages of Reproductive Aging Workshop*

SWANMHS- *Study of Women's Health Across the Nation mental health study*

TCLE- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TCC- Terapia Cognitivo Comportamental

TDPM- Transtorno Disfórico Pré-menstrual

TNF α - Fator de Necrose Tumoral Alfa

TPM – Tensão Pré-menstrual

US TV- Ultrassom Transvaginal

UFRGS- Universidade Federal do Rio Grande do Sul

SUMÁRIO

| | | |
|---------|---|----|
| 1. | INTRODUÇÃO | 17 |
| 2. | REVISÃO DA LITERATURA..... | 19 |
| 2.1 | Estratégias para localização e seleção de referências bibliográficas | 19 |
| 2.2 | Diagrama da estratégia de busca: | 19 |
| 2.3 | Aspectos conceituais..... | 21 |
| 2.3.1 | Epidemiologia da SPM/TDPM | 21 |
| 2.3.2 | Quadro clínico..... | 22 |
| 2.3.3 | Diagnóstico | 22 |
| 2.3.4 | Diagnóstico diferencial | 29 |
| 2.3.5 | Etiologia | 30 |
| 2.3.6 | A SPM na pré-menopausa e na perimenopausa | 34 |
| 2.3.7 | Sintomas físicos e emocionais no climatério | 35 |
| 2.3.8 | Reserva ovariana | 37 |
| 2.3.8.1 | Ultrassom transvaginal (US TV) | 37 |
| 2.3.8.2 | Exames Hormonais | 38 |
| 2.3.9 | Tratamento da SPM | 44 |
| 2.3.9.1 | Tratamento não farmacológico | 44 |
| 2.3.9.2 | Tratamento farmacológico: | 47 |
| 2.3.9.3 | Tratamento cirúrgico:..... | 50 |
| 3. | MARCO CONCEITUAL..... | 51 |
| 5. | OBJETIVOS | 53 |
| 6. | REFERÊNCIAS | 54 |
| 7. | ARTIGO CIENTÍFICO | 67 |
| 10. | ANEXOS..... | 92 |
| | Anexo 1 - REGISTRO DIÁRIO DA INTENSIDADE DOS PROBLEMAS (DRSP) | 92 |
| | Anexo 2 - INSTRUMENTO DE RASTREAMENTO DE SINTOMAS PRÉ-MENSTRUAIS (PSST) | 93 |

| | |
|---|-----|
| Anexo 3 - PRIME-MD | 95 |
| Anexo 4- STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies | 101 |
| 11. APENDICES | 105 |
| Apendice 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO..... | 105 |
| Apendice 2 - FICHA CLÍNICA | 107 |

1. INTRODUÇÃO

A síndrome pré-menstrual (SPM) é um distúrbio crônico que ocorre na fase lútea do ciclo menstrual e desaparece logo após o início da menstruação. A SPM é distinta de outros sintomas físicos e emocionais que ocorrem no período pré-menstrual pois afeta de forma negativa as relações interpessoais e gera um elevado nível de estresse pessoal (1). Entre 3 e 8% das mulheres têm sintomas muito intensos, provocando interferência nas suas atividades diárias e comprometimento da sua produtividade e qualidade de vida, o que constitui o Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM) (2).

O TDPM é classificada como uma desordem específica dentro do DSM-5 (Manual de Transtornos Mentais V). Para o diagnóstico de SPM e TDPM é necessária a confirmação por questionário prospectivo, aplicado por no mínimo dois meses consecutivos como o DRSP (Diário da Intensidade de Problemas) (3,4).

A etiologia da SPM e da TDMP é uma área em ativa investigação. Há uma contribuição biológica potencial incluindo a sensibilidade do Sistema Nervoso Central (SNC) em produzir hormônios, fatores genéticos e fatores psicossociais como o estresse. O início e o final dos sintomas envolvendo o ciclo menstrual sugerem que a flutuação hormonal seja o componente-chave na patogênese da SPM/TDMP. Paradoxalmente, mulheres com SPM/TDMP e sem SPM/TDMP não se distinguem em termos de níveis de hormônios ovarianos periféricos. Em virtude disso, existe a sugestão que mulheres com TDMP e SPM têm sensibilidade alterada aos esteroides no SNC, ocasionada pelas flutuações hormonais, particularmente do estrogênio e da progesterona. (4)

Não há relato na literatura de pesquisas associando o Hormônio Antimülleriano (HAM), produzido pelas células da granulosa do ovário, à SPM.

O sintoma psicológico mais frequente da SPM é a labilidade de humor, ocorrendo em até 80% das pacientes. A depressão é um dos sintomas mais estressores dessa fase, e a relação entre esse tipo de depressão durante a fase pré-menstrual e a Desordem Depressiva Maior ainda não é muito clara. A depressão no período pré-menstrual tem sido mais relacionada em mulheres com história de doença depressiva prévia, sendo bem documentada em estudos retrospectivos (5). Contudo, existem algumas diferenças entre essas duas desordens de humor. A depressão da fase lútea (pré-menstrual) ocorre por um período curto e está associada com aumento no desejo de comer determinados alimentos, ao contrário da Desordem Depressiva Maior, onde existe a perda de apetite.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégias para localização e seleção de referências bibliográficas

Na busca literária, ressaltou-se os principais aspectos relacionados à SPM, TDPM e HAM. Os estudos foram selecionados nas bases eletrônicas de dados: Medline, Lilacs/Bireme, Scielo. Na busca dos artigos foram usadas as seguintes palavras para a pesquisa: *Premenstrual Syndrome (PMS)*, *Anti-Müllerian Hormone (AMH)*; *Daily Register of Premenstrual Syndrome (DRSP)*.

2.2 Diagrama da estratégia de busca:

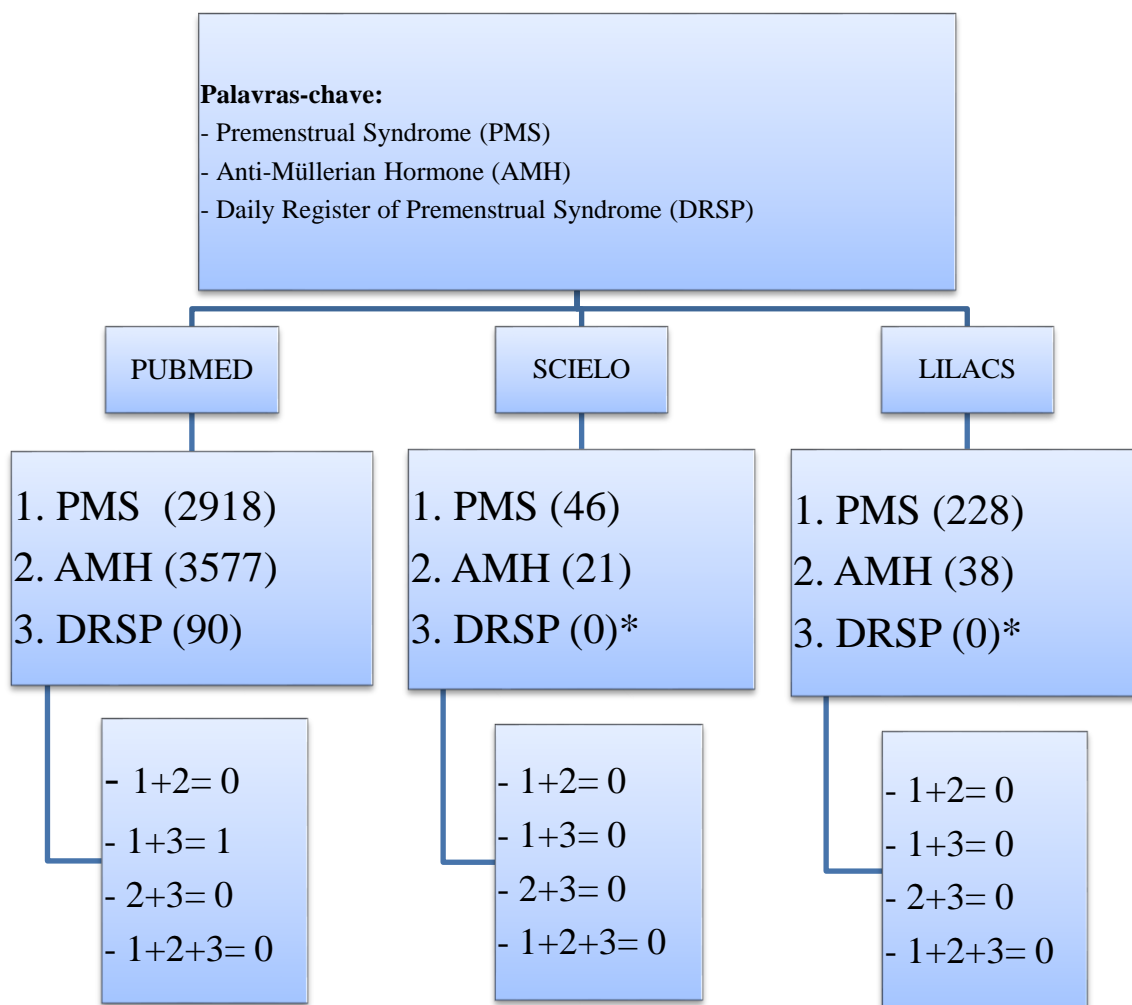


Figura 1. Estratégias para localizar e selecionar as informações

*No LILACS e Scielo o termo DRSP em Inglês - *Daily Record of Severity of Problems* também foi procurado em português, Diário da Intensidade de Problemas, não sendo encontradas referências.

2.3 Aspectos conceituais

O termo Tensão Pré-menstrual (TPM) surgiu pela primeira vez em 1930, quando foi então sugerido que houvesse uma associação entre sintomas emocionais e físicos à função ovariana, principalmente relacionada à atividade do corpo lúteo. Já o conceito de Síndrome Pré-menstrual (SPM) foi proposto em 1950, e foi formalizado pela Sociedade Americana de Psiquiatria como uma desordem disfórica relacionada à fase lútea em 1987. Somente a partir do ano de 2000 a ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*, o CID-10 (*Código Internacional de Doenças*) em 2004 e o *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* (RCOG) em 2007, diferenciaram a SPM da TDPM (1).

Dessa forma, percebe-se que a SPM vem sendo realmente estudada há pouco mais de 15 anos, ainda com muitas dúvidas a serem esclarecidas.

2.3.1 Epidemiologia da SPM/TDPM

A ausência de um consenso diagnóstico para definir a SPM justifica, pelo menos em parte, a discrepância nos dados de prevalência encontrados na literatura. Estima-se que até 90% das mulheres apresentem a percepção de sintomas pré-menstruais. Estudos demonstram que 20 a 40% das mulheres sofrem da SPM e que, dessas, 3 a 8% apresentam sintomas intensos – TDPM (6,7). Apesar de haver sintomas de SPM em mulheres em idade reprodutiva, usualmente elas procuram assistência médica aos 30 anos de idade, relatando ter sofrido com os sintomas por anos antes de buscar auxílio (8). Segundo Bahamondes (9) a prevalência de SPM e TDPM é mais alta nos países da América Latina (Brasil, México) do que nos países europeus, assim como a conscientização sobre a expressão SPM. Uma pesquisa realizada nas 6 maiores cidades do Brasil e Distrito Federal avaliou a atitude e perspectivas das mulheres (18 a 40 anos) frente a SPM. Das 1053 mulheres avaliadas 65,4%

experimentam sintomas de SPM e 60,7 % achavam que estavam com SPM no momento da entrevista. O sintoma mais relatado (76,5%) foi ansiedade e alterações de humor (55,7%). Esse estudo evidencia que mais ações de saúde e formação de profissionais são necessárias para atender essas mulheres (9).

2.3.2 Quadro clínico

Os sintomas da síndrome pré-menstrual são muitos e variados, sendo citados mais de 100 sintomas físicos, psicológicos e comportamentais associados (10).

O sintoma psicológico mais frequente é a labilidade de humor, ocorrendo em até 80% das pacientes; outros são ansiedade, irritabilidade, depressão, sentimento de desvalia, insônia ou aumento de sonolência, diminuição da memória, confusão, concentração diminuída e distração (7,11).

As queixas físicas comuns incluem aumento do volume abdominal e sensação de fadiga, cefaleia tensional, enxaqueca, mastalgia, dores generalizadas, aumento de peso, tonturas, náuseas e palpitação (12).

Entre as mudanças de comportamento, são comuns mudanças nos hábitos alimentares, aumento de apetite, avidez por alimentos específicos (particularmente doces ou comidas salgadas), não participação em atividades sociais ou profissionais, maior permanência em casa, aumento de consumo de álcool e aumento ou diminuição da libido (13).

2.3.3 Diagnóstico

Os sintomas da SPM podem ser muito semelhantes a outras doenças; por isso, uma avaliação prospectiva acurada é necessária para se realizar o diagnóstico. A *Internacional Society for Premenstrual Syndrome* (ISPMD, 2011) indica a realização de diários por 2 a 3 meses consecutivos, e não apenas por um ciclo (14).

O uso de entrevistas, questionários e escalas de auto avaliação da paciente, já está bem estabelecido, particularmente no âmbito de pesquisas. O DRSP (Diário da Intensidade de Problemas) é considerado por muitos a melhor ferramenta para diagnóstico e é considerado hoje o padrão-ouro para diagnóstico de SPM. Sua validação foi publicada em 2005 por seus criadores Endicott, Nee e Harrison, em Nova York, USA (15). A aplicação do DRSP para um diagnóstico de SPM com base nas suas diretrizes atuais requer um registro diário dos sintomas por pelo menos dois meses (16). No entanto, esta exigência acaba limitando a sua aplicabilidade prática no dia-a-dia de atendimento de pacientes com sintomas pré-menstruais (1,14,17). Para o diagnóstico de SPM os sintomas devem ser 30% mais intensos na fase lútea que na folicular em pelo menos 3 sintomas diferentes; para diagnóstico de TDPM todos os sintomas do DRSP precisam ser 70% mais intensos na fase lútea (15).

O PSST (*The Premenstrual Tension Syndrome Rating Scales*) é uma escala de auto aplicação recordatória que reflete os critérios do DSM-5, traduzindo os seus critérios em uma escala com graus variados de severidade (nada, leve, moderado e severo). Foi desenvolvida por Steiner, Macdougall e Brown em Ontario, Canada e publicada em 2003. É uma ferramenta considerada de fácil aplicação e rápida, sendo considerada efetiva no rastreamento de SPM. Entretanto, com sua aplicação, deve-se sempre descartar a hipótese de doença psiquiátrica associada, principalmente a depressão (18).

Henz e colaboradores do Grupo de Pesquisa em Síndrome Pré-menstrual e Menopausa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil (2016), verificaram a

performance dos questionários PSST e DRSP. O PSST se confirmou eficaz como ferramenta de rastreio da SPM. Ao ser comparado com o padrão-ouro o DRSP, o PSST apresentou uma sensibilidade de 79% e especificidade de 33 %. O estudo concluiu que esse questionário é eficaz para triagem de pacientes com SPM que deverão seguir o diagnóstico prospectivo após (19), conforme também sugeriu o ISPMD em 2011 (1).

Existe a possibilidade que os quadros disfóricos pré-menstruais constituem um espectro de anormalidades. Em um extremo, está a maior parte das mulheres no menacme, que apresenta algum desconforto, principalmente físico, durante o período pré-menstrual. Essas mulheres podem ser classificadas de acordo com os critérios diagnósticos da ACOG para SPM (Tabela 1).

Tabela 1. Critérios para o diagnóstico de Síndrome Pré-Menstrual (SPM), de acordo com a ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) (20)

Critérios Diagnósticos

- A. Presença de um ou mais sintomas afetivos ou somáticos durante os 5 dias antes da menstruação em cada um de três ciclos menstruais prévios
 - B. Sintomas afetivos: depressão, raiva, irritabilidade, ansiedade, confusão, introversão
Sintomas somáticos: mastalgia, distensão abdominal, cefaléia, edema das extremidades
 - C. Sintomas aliviados pelo início da menstruação (sintomas aliviados em 4 dias do início da menstruação sem recorrências até pelo menos o dia 13 do ciclo)
Sintomas presentes na ausência de qualquer terapia farmacológica, consumo de hormônios ou abuso de drogas ou álcool
Sintomas ocorrem repetidamente durante dois ciclos de registros prospectivos
A paciente apresenta disfunção identificável do desempenho social ou econômico
-

No outro extremo, está o TDPM, que representa a forma mais grave da SPM e é classificada segundo os critérios do DSM-5 (Tabela 2). Os critérios do DSM-5 são bastante rigorosos, incluindo neles apenas 5% da população com sintomas, **valorizando**, principalmente, **os sintomas emocionais em detrimento dos físicos**. A atual versão do DSM (DSM-V) apresentou algumas modificações comparativamente ao DSM-IV; uma das diferenças é que a labilidade de humor e a irritabilidade foram listadas em primeiro lugar, já que esses são os sintomas mais comuns de TDPM, ao invés da depressão que antes se encontrava a frente desses sintomas no DSM-4. Outra diferença foi a inclusão de sintomas de estresse que devem estar presentes no trabalho, escola, atividades sociais ou relacionamentos da mulher (4). Importante ressaltar que a TDPM fazia parte do apêndice do DSM-4 e migrou para capítulo dentro dos Sintomas Depressivos no DSM-5.

Tabela 2. Critérios para o diagnóstico de Transtorno Disfórico Pré-menstrual — Manual de Transtornos Mentais 5 (DSM-5) (3)

Critérios Diagnósticos

A. Na maioria dos ciclos menstruais, pelo menos 5 sintomas devem estar presentes ao final da semana antes do início da menstruação, começando a aumentar poucos dias antes do início da menstruação, e tornando-se mínimo ou ausente na semana posterior à menstruação

B. Um (ou mais) dos seguintes sintomas devem estar presentes:

1. Labilidade afetiva marcada (ex.: flutuação de humor, sentimento de tristeza e choro repentinos ou aumento da sensibilidade à rejeição).
2. Irritabilidade ou raiva marcadas ou aumento dos conflitos interpessoais.
3. Depressão do humor, sentimento de frustração, ou pensamentos de depreciação própria.

4. Ansiedade, tensão e/ou sentimento de estar em seu limite.

C. Um (ou mais) dos seguintes sintomas devem estar presentes adicionalmente, para alcançar um total de 5 sintomas quando combinados com os sintomas do critério B acima.

1. Diminuição do interesse em atividades usuais (ex., trabalho, escola, amigos, lazer).

2. Dificuldade subjetiva de concentração.

3. Letargia, fadiga fácil ou importante perda de energia.

4. Importante mudança no apetite; excesso de apetite; ou desejo de comida específica.

5. Hipersonia e insônia.

6. Sentimento de estar sobrecarregada ou fora do controle.

7. Sintomas físicos como hipersensibilidade ou inchaço mamário, dor muscular ou articular, e sensação de “inchaço” ou ganho de peso.

Nota: Os sintomas dos critérios A-C devem ser encontrados na maioria dos ciclos menstruais que ocorreram no ano precedente.

D. Os sintomas são associados com angústia clinicamente significativa ou interferência no trabalho, escola, atividades sociais usuais, ou relações com outrem (ex., evasão de atividades sociais, diminuição da produtividade e eficácia no trabalho, escola ou em casa).

E. O distúrbio não é meramente uma exacerbação de sintomas de outras desordens, como distúrbio depressivo maior, desordem do pânico, desordem depressiva persistente (distímia), ou desordem pessoal (embora seja possível ocorrência concomitante de qualquer uma dessas desordens).

F. O critério A deve ser confirmado por escores prospectivos diários durante pelo menos dois ciclos menstruais sintomáticos (Nota: o diagnóstico pode ser feito provisoriamente antes dessa confirmação).

G. Os sintomas não podem ser atribuídos a efeitos fisiológicos ou de substâncias (ex., abuso de drogas, medicações ou outros tratamentos) ou outras condições médicas (ex., hipertireoidismo).

Em decorrência de a SPM ser amplamente reconhecida e não haver critérios diagnósticos universais definidos, em setembro de 2008, na cidade de Montreal, um grupo de pesquisadores se reuniu para formar um consenso de definição e critério diagnóstico para SPM. Esse grupo foi denominado *International Society for Premenstrual Disorders* (ISPMD). Foi proposto como consenso a divisão de Desordens Pré-menstruais (DPM) entre DPM Principal (*Core PMD – Premenstrual Disorder*) que são as desordens típicas, puras associadas ao ciclo menstrual espontâneo, e a DPM Variante (*PMD Variant*) conforme visualizado na tabela 3, que é separada da principal em que outras características mais complexas estão presentes; essa última carece de total consenso entre o grupo pelas poucas referências obtidas até o momento da reunião (1).

Tabela 3. Classificação da Síndrome Pré-Menstrual (SPM)- Consenso *International Society for Premenstrual Disorders* (ISPMD), adaptado de *Shaughn O'Brien, Bäckström, Brown e colaboradores* (1)

| Categorias de DPM | Características |
|----------------------|---|
| DPM Principal | <p>Sintomas ocorrem em ciclos ovulatórios</p> <p>Sintomas não são específicos (podem ser somáticos e/ou psicológicos)</p> <p>O número de sintomas não é específico</p> <p>Os sintomas estão ausentes após a menstruação e antes da ovulação</p> |

| | |
|---|---|
| | Eles devem ocorrer na fase lútea |
| | Eles devem ter quantificação prospectiva (mínimo de dois ciclos) |
| | Os sintomas devem causar significativos prejuízos ^a |
| DPM Variante | |
| Exacerbação Pré-menstrual | Sintomas de discreta desordem psicológica ou somática que piora no período pré-menstrual |
| DPM causada por atividade ovariana não ovulatória | Sintomas surgem em decorrência da continuidade da ação ovariana mesmo com a menstruação suprimida |
| DPM induzida por progestágeno | Sintomas resultam (raramente) de atividade ovariana ou da ovulação |
| DPM com ausência de menstruação | Sintomas resultam de administração exógena de progestágeno |

^aTrabalho, escola, atividades sociais, hobbies, relacionamentos interpessoais, estresse

É importante ressaltar que na DPM Principal a severidade dos sintomas deve impactar na execução das atividades diárias, prejudicar a performance na escola e no trabalho, e afeta as relações interpessoais, causando muito estresse (1).

O grupo do ISPMD avalia que a definição de SPM pela ACOG e pelo RCOG sincroniza com os critérios de DPM Principal (1).

Já a definição de TDPM pelo DSM-5 sincroniza com os critérios de DPM Principal, mas será classificada separadamente sendo estipulada pelo número, características e severidade dos sintomas, com ênfase principal nos sintomas psicológicos (3).

A persistência dos sintomas durante a menstruação não devem impedir o diagnóstico de SPM, contudo é necessário que ocorra um período de intervalo livre de sintomas entre o final da menstruação e o próximo período ovulatório (1).

Também a exacerbação de outros sintomas durante o período pré-menstrual não deve fazer parte do diagnóstico de DPM Principal, como a enxaqueca, asma, depressão, diabetes.. Assim, nesse consenso essas desordens são classificadas como variantes por ocorrerem na fase pré-menstrual mas não serem a SPM propriamente dita. Os ciclos não-ovulatórios ocasionados por medicações supressoras da ovulação, as desordens pré-menstruais induzidas pelo uso da progesterona e as desordens pré-menstruais na ausência de menstruação, não são o diagnóstico principal (1).

2.3.4 Diagnóstico diferencial

A SPM e o TDPM devem sempre ser diferenciados de outros sintomas psiquiátricos que, eventualmente, apenas se exacerbam no período pré-menstrual, e de algumas condições médicas como hipotireoidismo ou hipertireoidismo. Uma variedade de sintomas clínicos como cefaleia, fadiga crônica e síndrome do intestino irritável, são exacerbados frequentemente próximo à menstruação, contudo, os sintomas não são típicos de SPM, e o período em geral não coincide com a fase lútea. Exames laboratoriais poderão ser realizados excepcionalmente quando for necessário afastar outras doenças (21).

A Depressão Maior tem sido relatada entre 6 a 35% dos pacientes que são atendidos na rede de atenção primária à saúde, causando significativa piora na qualidade de vida desses pacientes. Mesmo quando apenas ocorrem dois sintomas de depressão (considerados Síndrome Depressiva Subclínica), existe um impacto negativo na vida dessas pessoas. Muitos instrumentos têm sido propostos para avaliar a presença de depressão em pacientes

ambulatoriais. Um grupo estadunidense desenvolveu um questionário chamado de PRIME-MD (22) que recentemente foi validado no português (23).

O Prime-MD é uma ferramenta de fácil diagnóstico para a prática clínica. Ele avalia os quatro grupos de distúrbios mentais mais comuns (humor, ansiedade, somatoforme e abuso de álcool) e também distúrbios alimentares (23). O PRIME-MD é um instrumento válido para se realizar o diagnóstico diferencial entre SPM e depressão, principalmente na sua primeira parte, no Módulo de Humor, onde são aplicadas questões considerando nove sintomas característicos do Distúrbio Depressivo Maior. Nos casos em que 5 ou mais destes sintomas são assinalados “Sim”, o diagnóstico de Distúrbio Depressivo Maior é feito. Caso contrário é considerado Remissão Parcial de Distúrbio Depressivo Maior, ou Distímia, ou ainda, se o distúrbio depressivo não foi diagnosticado, deve ser considerado como Distúrbio Depressivo Menor (22).

2.3.5 Etiologia

A etiologia da SPM permanece desconhecida e por isso muitas hipóteses têm sido cogitadas porém, nenhuma delas pode ser comprovada. Há consenso de que seja secundária à atividade cíclica ovariana. A menstruação em si não é fundamental, visto que os sintomas se mantêm após histerectomia. A SPM parece ser consequência de uma interação complexa e pouco compreendida entre hormônios esteroides ovarianos, peptídeos opioides endógenos, neurotransmissores centrais, prostaglandinas, sistemas autonômicos periféricos e endócrinos (4,14).

Gollenberg e colaboradores avaliaram a associação entre sintomas estressores do dia a dia, no mês anterior à avaliação de presença de SPM, tendo como hipótese de que talvez a SPM não seja causa e sim consequência de estresse nas mulheres. Foram analisadas 259 mulheres saudáveis sem diagnóstico de SPM e sem doenças psiquiátricas, sendo

realizada ajuste para fatores antropométricos e de hábitos de vida como exercício físico e tabagismo. Mulheres que sofreram fatores estressores tiveram valores de SPM muito mais altos do que o grupo controle, sugerindo que mudanças de hábitos de vida possam ser benéficas no tratamento (24). História de exposição significativa a estresse também tem sido associada ao TDPM (4).

Segundo Young e Korszun, não há alteração na dosagem sérica dos hormônios sexuais das mulheres com SPM quando comparadas às mulheres normais (grupo-controle) (25).

Níveis de progesterona são baixos durante a menstruação e na fase folicular e são metabolizados em alopregnanolona (ALLO), um neuroesteroide. A progesterona e a ALLO aumentam na fase lútea e caem rapidamente após a menstruação. Essa exposição crônica seguida por rápidos aumentos parecem estar envolvida na etiologia da TDPM. ALLO é um modulador positivo dos receptores GABA (ácido gama-aminobutírico), similar ao álcool e aos benzodiazepínicos, com propriedades sedativas, ansiolíticas e anestésicas. Há hipótese que as mulheres com TDPM tenham resistência à ALLO (3,25–27).

Testes da eletro-oculografia que medem a velocidade ocular de movimentos sacádicos (deslocamentos que os olhos realizam, a cada segundo para a realização de uma tarefa em que seja necessário o controle ocular fino) são uma forma de medir a sensibilidade aos receptores GABAe parecem alterar ao longo do ciclo menstrual- podendo distinguir mulheres com SPM e TDPM de mulheres sem sintomas pré-menstruais. Contudo essa técnica carece de mais investigações como forma de avaliar a etiologia da SPM e até vislumbrar seu tratamento (28).

Recentemente, vem sendo estudado um neuromodulador- BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*), o qual poderia estar associado à etiologia da SPM. BDNF é uma neurotrofina, proteína que regula diversos aspectos do desenvolvimento e funções neuronais,

como a estruturação e plasticidade sináptica dos sistemas periféricos e centrais. É também a proteína mais abundante no cérebro, sendo responsável pelo desenvolvimento e manutenção neuronal (29). Seus níveis são modificados pelo estradiol e apresentam ciclicidade menstrual assim como sofrem influência positiva dos ISRS (Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina). A associação dos efeitos do BDNF na etiologia da SPM ainda carece de mais investigações (30).

A serotonina parece estar associada à gênese da SPM (31), influenciada pelo estrógeno e pela progesterona. Na revisão do tratamento da SPM (abaixo), consegue-se perceber a efetividade dessas medicações na melhoria da SPM e da TDPM.

Fatores inflamatórios podem também estar relacionados à etiologia da SPM. A fase lútea está relacionada com aumento de produção de fatores pró-inflamatórios como as interleucinas (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) quando comparada com a fase folicular. O nível de proteína C reativa varia ao longo do ciclo menstrual, contudo um aumento da proteína C reativa é observado quando se administra progesterona. Também algumas doenças inflamatórias tendem a piorar no período pré-menstrual como a Síndrome do Intestino Irritável e as gengivites (4).

As evidências são inconsistentes em afirmar que a SPM é causada pela atividade hormonal ovariana e, portanto, não necessariamente é desencadeada ou relacionada à ovulação. Existe a possibilidade de que a SPM esteja associada com uma irregularidade na secreção de hormônios do eixo hipotálamo-hipófise- ovário (32–34).

Em 1989, Hammarbäck, Damber e Bäckström avaliaram 18 mulheres (um número amostral pequeno) com SPM durante 2 ciclos. Elas preencheram questionários durante 2 ciclos consecutivos e dosaram níveis séricos de estradiol, progesterona, FSH e LH durante a fase lútea e a fase folicular. Foram percebidos sintomas mais intensos em mulheres com

taxas de estradiol e progesterona mais altos na fase lútea, contradizendo a hipótese de que a deficiência de progesterona estaria associada à etiologia da SPM (32).

Smith e colaboradores avaliaram 11 mulheres com SPM confirmada comparando-as a 20 mulheres controles assintomáticas, durante a fase folicular e a fase lútea do ciclo menstrual. Não encontraram diferenças significativas entre os grupos ao medir o LH e o FSH antes e após a estimulação com GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina) intravenoso, sugerindo que a SPM não seja causada por anormalidades na dinâmica hipófise- ovariana (33).

Em um estudo longitudinal realizado por Freeman e colaboradores, foram acompanhadas mulheres durante nove anos e avaliado o padrão menstrual e valores de estradiol, de FSH e de testosterona. Além disso, foi aplicado um questionário de sintomas, incluindo história de depressão, sintomas de tensão pré-menstrual, tabagismo, idade e raça. Foi observado que quanto maior o FSH, menor era a irritabilidade e as alterações de humor, assim como a cefaleia foi menor no período da perimenopausa (34).

A SPM não existe antes da puberdade, durante a gestação e depois da menopausa, assim como diminui muito ou desaparece após a realização de ooforectomia bilateral (35). A supressão da ovulação resultará na redução ou cessação dos sintomas. Importante atentar que supressão da ovulação irá resultar em deficiência de estrógeno e poderá ocasionar alguns efeitos colaterais semelhantes aos da SPM, porém não-cíclicos (1).

É provável que exista um componente genético na etiologia da SPM, e estudos com hormônios sexuais e polimorfismo de genes e de receptores hormonais ou de neurotransmissores se fazem necessários para se acessar a etiologia da SPM (1). Um estudo avaliou dificuldades cognitivas e de memória no TDPM estudando o polimorfismo dos receptores A1 de serotonina; nesse trabalho, que avaliou 59 pacientes com TDPM e 74 controles, realizou-se diagnóstico prospectivo por 2 meses, e foi encontrada uma

vulnerabilidade cognitiva maior em mulheres com SPM, sugerindo uma possível ação na redução do neurotransmissor da serotonina (36).

2.3.6 A SPM na pré-menopausa e na perimenopausa

De acordo com os critérios de STRAW (*Stages of Reproductive Aging Workshop*) (37) a perimenopausa ocorre na sequência da pré-menopausa, caracterizando-se pela irregularidade menstrual e pelo início das alterações endócrinas, podendo ou não apresentar sintomas clínicos. Os estudos recentes focam nas alterações de hormônios esteroides e gonadotrofinas e estabelecem que o FSH é o primeiro a se alterar: mesmo o ciclo menstrual estando ainda regular. Hale e Burger relacionam as inibinas e o hormônio antimülleriano (HAM) com a diminuição do número de folículos ovarianos contribuindo para as alterações endócrinas ocasionadas pelo avanço da idade reprodutiva (38).

Chung e colaboradores tentaram avaliar a presença de SPM e TDPM na perimenopausa (entre 100 mulheres de 43 a 53 anos) em um hospital universitário. Encontraram uma elevada prevalência (95% tinham SPM e 23% PMDD), contudo o diagnóstico não foi prospectivo durante 2 meses, reduzindo a confiabilidade dos resultados. Quando comparado com a prevalência entre mulheres mais jovens não houve diferença estatística (39).

Na mesma linha, uma pesquisa na Suíça avaliou a prevalência de mulheres com SPM e TDPM em uma população específica, encontrando uma prevalência mais alta de SPM entre as mulheres solteiras, com idade entre 35 e 44 anos e maior entre as mulheres da região que fala italiano na Suíça. Tanto a SPM como a TDPM foram associadas a baixo nível socioeconômico e estresse psicológico. Contudo, nessa pesquisa foram triadas as pacientes apenas com o PSST, ou seja, super-estimando diagnósticos e sintomas (40).

Em um estudo de revisão de 2012, Baker e O'Brien sugerem que a SPM piora no período da perimenopausa, principalmente em decorrência de maiores flutuações hormonais (31). Essa revisão se baseou muito nos dados dos novos critérios da ISPM que define os sintomas variantes de SPM como a SPM induzida por progesterona, relatando os sintomas que surgem quando se administra progestágeno exógenos. A revisão não conseguiu afirmar se há alterações de sintomas na perimenopausa.

Bjorn (42) encontrou uma piora apenas dos sintomas emocionais em pacientes que receberam doses altas de hormonioterapia contendo progesterona, sem piora dos sintomas físicos. Contudo essas pacientes já estavam na menopausa e seriam classificadas como DPM Variante.

Em um estudo recente realizado na Finlândia (43), foram avaliadas 237 mulheres que foram selecionadas para tratamento de menometrorragia que apresentavam sintomas de SPM, com idade entre 35 e 49 anos. Cento e seis realizaram histerectomia sem ooforectomia (videolaparoscópica, vaginal ou abdominal) e em 119 foi inserido um sistema intrauterino (SIU-levonorgestrel). As pacientes foram acompanhadas durante 5 anos com avaliações de sintomas pré-menstruais prospectivos por 2 meses, com uma escala de avaliação de sintomas. Em ambos os tratamentos, tanto com SIU quanto com histerectomia após 6 meses houve melhora significativa de todos os sintomas de SPM ($p < 0,05$) como dor de cabeça, irritabilidade, fadiga, inchaço, sendo apenas mantido o sintoma de sensibilidade mamária no grupo do SIU. Contudo esse estudo, na fase pré-tratamento, usou uma escala analógica e retrospectiva para diagnóstico de SPM, não utilizando o padrão-ouro prospectivo DRPS.

2.3.7 Sintomas físicos e emocionais no climatério

No período do climatério diversos sintomas podem surgir em decorrência da queda

do estradiol, como os sintomas vasomotores (fogachos e suores noturnos), atrofia urogenital, além de sintomas emocionais como a depressão, irritabilidade, nervosismo, agitação motora, insônia, artralgia e dificuldade de concentração (40,41).

As evidências de estudos prospectivos suportam a associação entre a depressão e a perimenopausa. Porém a interpretação dos dados desses estudos se torna complicada pelos formatos metodológicos. Diversos fatores têm sido apontados como geradores da depressão climatério, incluindo a psicologia, a genética e a fisiologia, na perimenopausa (42).

Freeman e colaboradores encontraram uma maior prevalência de sintomas de depressão, fogachos e fadiga em mulheres na transição menopausal do que no período premenopausa propriamente dito. No estudo conhecido como *Penn Ovarian Agings*, mulheres foram avaliadas de forma longitudinal durante um período de 9 anos, preenchendo questionários de sintomas validados, avaliação de ciclos menstruais e perfil hormonal incluindo FSH, estradiol (E2) e inibina. Flutuações de E2 foram associadas a dores; já fogachos, dificuldade de dormir, perda da libido e secura vaginal foram associados aos estágios da menopausa, ocorrendo piora de libido (11%) e de secura vaginal (17%) quando comparada a perimenopausa com a pré-menopausa, com poder de análise de 80% (43).

No *Study of Women's Health Across the Nation Mental Health Study (SWANMHS)*, Bromberger e colaboradores, avaliaram se mulheres na meia idade apresentavam sintomas de depressão maior determinados por uma história familiar positiva; a história familiar positiva teve relação clara com a depressão (OR 2,67 IC de 95% IC= 1,50- 4,78). Eles também encontraram dados sugerindo que o climatério por si só já é fator de risco para depressão (44).

Bleil e colaboradores avaliaram se a presença de sintomas depressivos e estresse está relacionada com a diminuição de folículos antrais na ultrassonografia transvaginal (USS

TV) em mulheres pré-menopáusicas de várias etnias. Foram encontradas evidências não significativas, mas sugestivas, de que em mulheres com alto nível de estresse e depressão há uma queda mais acelerada na contagem de folículos, sugerindo que a proximidade com a falência ovariana torna a mulher mais vulnerável a estes sintomas (45).

2.3.8 Reserva ovariana

Reserva ovariana é definida como o *pool* de folículos ovarianos disponíveis para recrutamento, representando o potencial funcional do ovário através do número e qualidade oocitária (46). A quantidade de folículos declina com o passar da idade culminando na menopausa (47).

Entre os vários marcadores e testes de atividade ovariana, os mais utilizados são as dosagens hormonais (FSH, LH, estradiol, inibina-B e HAM), medida ultrassonográfica como a contagem de folículos antrais (CFA) e a medida do volume ovariano.

2.3.8.1 Ultrassom transvaginal (US TV)

O USS TV é um método não invasivo, de fácil execução e custo baixo, contudo dependente do examinador. Esse método pode medir o tamanho e volume do ovário e contar a quantidade de folículos antrais, os quais apresentam uma diminuição na contagem com o avançar da idade, sugerindo que possam representar indicadores do potencial reprodutivo (48).

Deve ser realizado no início da fase folicular, embora Rombauts e colaboradores, em uma coorte retrospectiva publicada em 2011, não tenham encontrado diferença na predição de resposta ovariana quando medidas foram feitas em diferentes fases do ciclo menstrual (49)

A contagem de folículos antrais (CFA) é realizada visualizando-se os planos transversal e longitudinal e contando-se os folículos com diâmetro entre 2 a 10 mm. O tamanho dos folículos é a média de dois diâmetros perpendiculares, um dos quais deve ser o de maior dimensão de cada folículo. Uma CFA baixa (entre 4-10 mm) sugere pobre reserva ovariana (50)

2.3.8.2 Exames Hormonais

2.3.8.2.1 FSH

O FSH em níveis elevados se correlaciona a uma baixa reserva ovariana, assim como a redução dos folículos ovarianos acabam por estimular o aumento dos níveis de FSH. Níveis elevados de FSH são evidências fortes de queda de fertilidade, contudo costumam ocorrer em momento tardio na vida reprodutiva das mulheres (51).

Os níveis de FSH devem ser medidos preferencialmente no terceiro dia do ciclo menstrual. O teste é barato e de fácil execução, porém possui variabilidade diurna, intra e interciclo menstrual (52).

2.3.8.2.2 Inibina-B

A inibina-B é um peptídeo produzido pela células da granulosa e varia conforme o período do ciclo menstrual, sendo um potente inibidor da secreção hipofisária de FSH. Uma diminuição dos níveis de inibina-B no terceiro dia do ciclo pode predizer baixa reserva ovariana antes mesmo do aumento esperado do FSH. Entretanto, a inibina-B pode ser influenciada por muitos fatores, como a quantidade de gordura corporal por exemplo (46).

2.3.8.2.3 LH

A relação íntima entre FSH e LH na fase folicular do ciclo menstrual sugere que a dosagem de LH basal também possa contribuir na investigação da reserva ovariana. Níveis baixos de LH foram associados a resultados limítrofes de FSH e a um baixo número de oócitos adquiridos artificialmente para reprodução assistida (53). Contudo, carece de mais pesquisas para aplicação da avaliação de LH como método para prever reserva ovariana, já que o mesmo tem grande variabilidade intraciclo (54).

2.3.8.2.4 Hormônio antimülleriano (HAM)

O hormônio antimülleriano (HAM) é uma glicoproteína dimérica produzida pelas células granulosas de folículos ovarianos primários, pré-antrais e pequenos folículos antrais (55). Nos homens o HAM é expresso pelas células de Sertoli desde a vida embrionária, em que ocorre a diferenciação testicular, com inibição do desenvolvimento dos ductos de Müller até a puberdade.

Nas mulheres o HAM inicia sua produção na 36ª semana de vida intra-uterina, mas só passa a ser detectado na puberdade quando iniciam os ciclos menstruais, findando sua produção com o desaparecimento dos folículos ovarianos na menopausa (56).

Medidas de HAM têm sido utilizadas para as mais variadas aplicações clínicas, devido à sua capacidade de refletir o número de folículos ovarianos antrais e pré-antrais (57). O HAM tem sido indicado para prever a resposta ovariana na hiperestimulação da fertilização *in vitro* (FIV), assim como prever a proximidade da menopausa, também sendo indicativo de dano ovariano iatrogênico (58).

O HAM é um gatilho limitador do crescimento folicular, e produz, subsequentemente, estradiol que seleciona pequenos folículos primordiais. A dinâmica dos níveis circulatórios do HAM ao longo da vida pode ser dividida em diferentes fases, com um

pico aos 20 anos de idade e declínio na menopausa; seus níveis séricos apresentam uma forte e positiva correlação com o não recrutamento folicular (57).

Os verdadeiros mecanismos da expressão ovariana do HAM ainda não estão foram bem elucidados, contudo algumas evidências demonstram que o pico da expressão do HAM em folículos que estejam até o estágio de dominância tem a função de coordenar o desenvolvimento folicular (figura 2) (59).

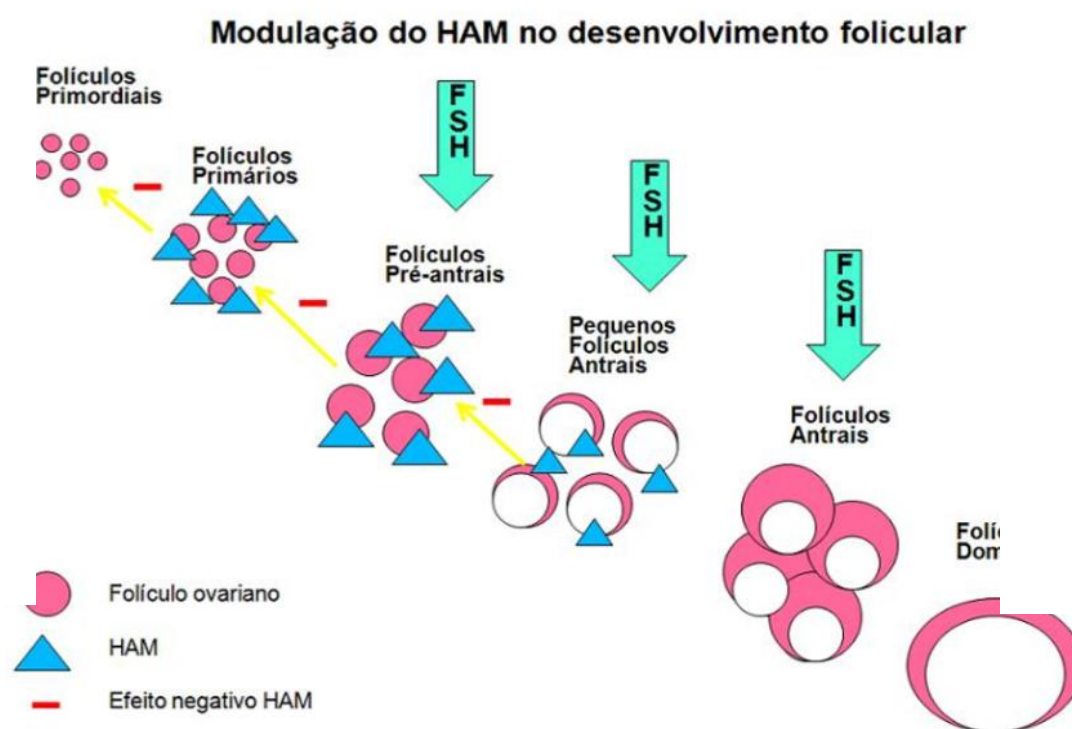


Figura 2. HAM na modulação do desenvolvimento e recrutamento folicular. O esquema gráfico demonstra a ação negativa do HAM, secretado em maior quantidade nos estágios de folículo pré-antral e pequenos folículos antrais, exercendo uma ação negativa sobre os demais folículos que poderiam ser recrutados. Funciona como uma espécie de freio, evitando o recrutamento de maior quantidade de folículos. A partir do momento que se tornam sensíveis ao FSH, tornando-se sujeitos a dominância folicular, os folículos diminuem a produção de HAM pois o recrutamento folicular já foi estabelecido. Esquema

gráfico adaptado de DÁvila. Avaliação da Reserva Ovariana em Mulheres com Câncer de Mama. Tese de Doutorado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2013 (59).

Utiliza-se o HAM como um hormônio que avalia a reserva ovariana e pode prever o envelhecimento do ovário (60).

Os níveis séricos de HAM são independentes do eixo hipotálamo-pituitária-ovariano e diminuem para níveis indetectáveis na menopausa (61). Esse hormônio parece modular 2 etapas na regulação da foliculogênese: inibe o recrutamento de folículos primordiais e diminui a sensibilidade de pequenos folículos antrais ao FSH (62).

O HAM está comprovadamente associado à idade reprodutiva da mulher. Um estudo de coorte realizado por Freeman, Sammel e colaboradores, durante 14 anos de seguimento, avaliou os níveis de HAM para determinar a idade média até o início da menopausa; esse estudo também comparou os níveis de FSH e inibina-B em 401 mulheres em idade reprodutiva tardia, com média de 41,47 anos. Quanto mais baixo o nível de HAM, mais próxima estava a data da menopausa. Nesse estudo o HAM se mostrou um preditor melhor para menopausa que o FSH e a inibina- B (63).

A variação interciclo do HAM foi estudada por Fanchin e colaboradores (64). Os níveis de HAM e de outros hormônios foram medidos na fase folicular inicial ao longo de três ciclos consecutivos. Foi observada uma boa reprodutibilidade dos níveis de HAM ciclo a ciclo, com uma correlação inversa com os níveis de FSH e inibina-B. Ao longo de um mesmo ciclo, também não foi encontrada variação significativa dos níveis do HAM, um reflexo da coorte de folículos iniciais constante ao longo do ciclo ovariano (53,65). Segundo estes autores, a coorte de folículos antrais iniciais e pré-antrais, os quais são responsáveis pela maior produção do HAM, mantém-se constante ao longo do ciclo ovariano, independentemente do estímulo do FSH e do desenvolvimento da dominância folicular.

Ainda é controversa a possibilidade do uso de contraceptivos influenciar na concentração de HAM.

Um estudo realizado por Steiner e colaboradores avaliou o impacto dos anticoncepcionais orais (ACO) nos níveis de HAM de mulheres obesas comparando com mulheres eutróficas. Todas receberam 20 µg de etinilestradiol/100 µg de levonorgestrel por 2 ciclos. Amostras de sangue foram obtidas durante o uso do ACO e nos períodos de intervalo da cartela. Foram analisados o HAM, FSH, LH, estradiol e inibina. Não foi encontrada alteração do HAM durante o uso de ACO em ambos os grupos, contudo o HAM foi 34 % menor no grupo das obesas ($p < 0,05$). Os demais exames não tiveram alteração entre os grupos (66).

Li e colaboradores estudaram 95 mulheres, dessas 23 usando ACO combinado, 23 utilizando hormônio combinado injetável sendo que deste grupo 9 usando ACO apenas de progestágeno, 20 usando progestágeno injetável e 20 utilizando SIU-levonorgestrel; foi medido o HAM sérico após 3 e 4 meses do início do tratamento. Não foi percebida alteração dos níveis de HAM antes e depois do uso de nenhum dos métodos contraceptivos nos grupos estudados, considerando-se então que as medidas de HAM se mantêm clinicamente estáveis mesmo em usuárias de contraceptivos, podendo ser muito útil no diagnóstico diferencial de desordens anovulatórias e determinação de menopausa (67).

Bentzen e colaboradores avaliaram o efeito hormonal dos contraceptivos sobre o HAM em 228 usuárias de anticoncepcional comparando com 504 não usuárias. A avaliação era feita entre os dias 2-5 do ciclo menstrual juntamente com US TV. O crescimento de folículos no US TV foi menor nas usuárias de anticoncepcional, assim como os demais parâmetros. Esse estudo concluiu que o HAM não tem a mesma acurácia em prever reserva ovariana em usuárias e não usuárias de ACO (68).

O uso de contracepção hormonal parece produzir uma variabilidade limitada a curto prazo no HAM, mas a influência do uso prolongado de contracepção oral necessita ser considerada nas avaliações clínicas (57).

Su e colaboradores avaliaram a fertilidade de mulheres obesas, com IMC >30 e encontraram uma redução de 77% ($p=0,02$) no HAM entre as mulheres obesas quando comparadas com mulheres com IMC <25; a inibina-B também foi 24% mais baixa em mulheres obesas ($p=0,08$). A pesquisa estudou 36 mulheres saudáveis entre 40 e 52 anos. Os demais parâmetros de medida de folículos antrais e volume ovariano pelo USS TV, FSH e estradiol não foram associadas com IMC. Essa pesquisa sugere que as mulheres obesas em idade reprodutiva tardia apresentem uma queda fisiológica mais acentuada da sua reserva ovariana (69).

Outros estudos indicam associação inversa entre IMC e os níveis de HAM. Assim como o estudo de Steiner citado acima (70), e o estudo transversal de Freeman e colaboradores publicado em 2008 em que analisou 122 mulheres ao longo de 8 anos e percebeu que os níveis de HAM eram 65% mais baixos em mulheres obesas quando comparadas a não obesas (71).

Os níveis de HAM não se alteram ao longo do ciclo, mesmo em idade reprodutiva avançada. Robertson e colaboradores verificaram que os níveis séricos de HAM durante o ciclo menstrual em mulheres em idade reprodutiva média ($n=18$) e tardia ($n=43$), incluindo mulheres em transição menopausal não apresentaram variação nos níveis de HAM intra-ciclo (72).

Overbeek (73) em um estudo longitudinal também avaliou a existência de flutuação do HAM em 44 mulheres com ciclos regulares e percebeu que existe uma leve variação do HAM intra-ciclo em mulheres mais jovens (entre 25 e 37 anos de idade), sem relevância

clínica. Entre as mulheres com mais idade (38-46 anos) não houve alteração significativa do HAM ao longo do ciclo menstrual.

2.3.9 Tratamento da SPM

Devido à etiologia incerta da SPM, o seu tratamento continua sendo sintomático. Contudo grande parte dos estudos para compreensão da etiologia da SPM são também base para o seu tratamento.

Para tratar a SPM, deve-se individualizar a mulher e buscar inicialmente intervenções no estilo de vida. Deve-se orientar a paciente sobre os aspectos da síndrome e a necessidade de apoio de seus familiares no período de maior estresse.

2.3.9.1 Tratamento não farmacológico

2.3.9.1.1 Mudanças no estilo de vida

As orientações de mudança do estilo de vida incluem atividade aeróbica regular, evitar eventos estressantes, ajustes de distúrbios do sono e aumento da ingestão de carboidratos complexos, que aumentam o nível de triptofano, um precursor da serotonina (74).

Em um estudo recente controlado por placebo, El-Lithy e colaboradores perceberam que os exercícios aeróbicos diminuíram a ansiedade, os sintomas de desejo alimentar, a depressão, a dor nas costas e as cólicas menstruais (75). A ioga durante a fase lútea, por sua vez, pode fazer com que as mulheres se sintam confortáveis e mantenham um maior nível de atenção (76).

2.3.9.1.2 Terapia Cognitivo Comportamental

O tratamento com terapia cognitivo comportamental (TCC) pode ser baseado em tópicos como relaxamento, massagem, nutrição, mudanças no estilo de vida, atividade física regular e manejo do estresse. Esse treinamento é principalmente efetivo nos sintomas psicológicos e na melhora da qualidade de vida de pacientes com SPM, mas geralmente não se observa mudança nos sintomas físicos (75,77). Uma metanálise de Busse e colaboradores demonstrou que a TCC poderia reduzir a ansiedade (número necessário para tratar - NNT: 5), a depressão (NNT: 5), as oscilações de humor (NNT: 4) e a interferência dos sintomas nas atividades diárias (NNT: 4). O benefício dessa técnica pode ser mais evidenciado após ao menos 1 mês de tratamento (78). Embora esse tipo de tratamento raramente esteja disponível, é a escolha adequada para as pacientes que sofrem de sintomas de SPM e não toleram terapia medicamentosa (78).

2.3.9.1.3 Suplementação dietética

Cálcio e vitamina D podem influenciar no desenvolvimento da SPM devido à sua relação com o estrógeno endógeno. Em um ensaio clínico controlado por placebo de pequeno impacto pelo tamanho da amostra, Dadkhah, Ebrahimi e Fathizadeh publicaram o resultado de melhora dos sintomas após 2 meses de uso dos fármacos (200mg de vitamina D e 100mg de vitamina E) quando comparado com o placebo (79). Esses achados também já haviam sido sugeridos com o uso da vitamina D e cálcio por Bertone-Johnson e colaboradores e por Khajehei e colaboradores. Essas pesquisas carecem de rigor metodológico, assim como diagnóstico acurado de SPM (80)(81).

O uso de cálcio também já foi comparado ao uso de anticoncepção oral com drospirenona; esse mineral é tão benéfico quanto o uso do tratamento hormonal quando consideramos pacientes com SPM leve. A proporção média de melhora, contudo, é maior

em pacientes em uso de anticoncepção hormonal quando comparamos mulheres com SPM moderada ou severa (82).

Em um estudo randomizado, duplo-cego foi comparado o uso de piridoxina 80 mg e placebo em 160 universitárias com queixas retrospectivas de SPM nos últimos 3 meses, foi verificado que ambos os tratamentos, tanto com a piridoxina quanto com o placebo houve melhora significativa dos sintomas de SPM, sendo que com a piridoxina houve uma leve melhora em comparação ao placebo, porém não significativa (83). Altas doses de piridoxina estão associadas a desordens neurológicas periféricas; contudo doses moderadas são consideradas seguras e podem aliviar os sintomas de SPM com poucos efeitos adversos (74).

2.3.9.1.4 Acupuntura

O mecanismo de ação da acupuntura é baseado nos princípios da medicina tradicional chinesa; é amplamente conhecida pelos seus benefícios analgésicos, porém outras condições clínicas, como depressão, ansiedade e disfunções ginecológicas, também apresentam benefícios com o uso de suas técnicas. Alguns estudos como o de Carvalho e colaboradores (realizado na cidade de Porto Alegre) e de Jam e colaboradores, sugerem que a acupuntura pode ser outra forma de tratamento para pacientes com SPM sendo significativamente mais efetiva na diminuição de sintomas de ansiedade e depressão quando comparada com grupo controle. Na acupuntura, para se estudar o grupo controle, utiliza-se agulhas finas aplicadas em pontos não utilizados na acupuntura (81,84).

Ainda que algumas dessas medidas não farmacológicas tenham baixo nível de evidência relativo ao seu real papel no tratamento da SPM, elas são válidas como orientação global de saúde e devem ser recomendadas às pacientes, principalmente pela baixa taxa de eventos adversos com sua implementação.

2.3.9.2 Tratamento farmacológico:

2.3.9.2.1 Inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS)

Os ISRS (tabela 4) são a primeira linha de tratamento para SPM, principalmente nas pacientes com predominância de sintomas psicológicos e somáticos (85). Muitos estudos têm avaliado a eficácia dos ISRS no manejo da SPM e do TDPM, apresentando taxas de 60 a 90% de melhora, comparadas a 30 a 40% do placebo; os principais sintomas que apresentam melhora são os de irritabilidade (85–89).

Tabela 4. Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e/ou da noradrenalina (ISRSN)

| Medicação | Dose |
|--------------------|--|
| Citalopram | 20-40 mg/dia ou na 2 ^a metade do ciclo |
| Fluoxetina | 20-60 mg/dia ou na 2 ^a metade do ciclo |
| Paroxetina | 20-30 mg/dia ou na 2 ^a metade do ciclo |
| Sertralina | 50-150 mg/dia ou na 2 ^a metade do ciclo |
| Venlafaxina* | 50-200 mg/dia ou na 2 ^a metade do ciclo |
| Efeitos colaterais | Disfunção sexual, náusea e nervosismo |

* Inibidor Seletivo da Recaptção da Serotonina e da Noradrenalina (ISRSN)

No tratamento da depressão essas drogas são utilizadas de forma contínua e passam a apresentar benefícios após algumas semanas de tratamento. Na SPM, todavia, o efeito do uso de IRSS continuamente é tão efetivo quanto o uso intermitente para sintomas como irritabilidade, labilidade emocional e oscilações de humor (14,85,90). O tratamento intermitente, durante a fase lútea, todavia, é menos efetivo quando consideramos sintomas depressivos, tensão, perda de energia e sintomas somáticos (91). Muitas mulheres, contudo,

reportam exacerbação dos sintomas após descontinuação do método. Os efeitos adversos, que podem levar à descontinuação do método, mais comuns são náusea, diminuição da energia, fadiga, diminuição da libido e sudorese (85,90).

Alguns estudos sobre a dose necessária para efeito do ISRS na SPM têm sido realizados e demonstram que a dose benéfica seria semelhante à utilizada na depressão (92). Os benefícios do uso podem ser observados já no primeiro ciclo de uso; se o resultado for insuficiente, a dose deve ser aumentada no próximo ciclo de acordo com a tolerância. Cessação do tratamento abruptamente no final de cada ciclo não aumenta o risco de descontinuação (93).

2.3.9.1.2 Anticoncepção combinada oral

Os anticoncepcionais orais (ACOs) eliminam a ciclicidade ovariana e poderiam ter eficácia terapêutica, principalmente para aquelas mulheres com dismenorreia e mastalgia pré-menstrual (94).

O uso de ACOs tem sido amplamente usado como uma alternativa aos ISRS. Muitos estudos têm demonstrado o benefício do uso de drospirenona associada a etinilestradiol. A drospirenona é um progestágeno derivado da espironolactona com propriedades progestogênicas, mineralocorticoides e antiandrogênicas e sem atividade estrogênica e androgênica. A atividade antimineralocorticoide contrabalançaria o efeito de retenção hídrica dos anticoncepcionais combinados de baixa dose e poderia combater sintomas de edema, ganho de peso e mastalgia associados ao período pré-menstrual. Pacientes em uso de ACO por 21 dias desenvolvem mais sintomas durante os 7 dias subsequentes quando comparadas a pacientes em uso de tratamentos com menos dias inativos (94). Assim, a formulação de 20 µg de etinilestradiol e 3 mg de drospirenona no

regime de 24/4 foi aprovada para tratamento de sintomas emocionais e físicos de TDPM, demonstrando melhora dos sintomas de SPM (95).

Halbreich e colaboradores realizaram um estudo randomizado, duplo cego, envolvendo 386 mulheres com SPM que avaliou o uso de 90 µg de levonogestrel/20µ EE administrada continuamente. Essa medicação aliviou os sintomas físicos e de humor, com uma queda significativa nos escores do DRSP quando comparado com placebo (6). Contudo, uma revisão de estudos adicionais realizada pelos mesmos autores mostrou inconsistência do uso desse fármaco nesse resultado (10); assim, essa evidência ainda deve ser comprovada através de futuros estudos bem conduzidos.

Recente estudo de Yonkers e colaboradores não mostrou melhora dos sintomas físicos e emocionais entre pacientes usuárias e não usuárias de anticoncepção cíclica durante o período mais crítico de sintomas (96).

2.3.9.1.3 Supressão da ovulação

Os análogos de GnRH diminuem a liberação de gonadotrofinas, suprimindo a função ovariana e reduzindo os níveis de estrógeno e progesterona (90,97).

Uma metanálise importante de Wyatt e Dimmock, avaliou o uso de agonistas de GnRH e percebeu melhora dos sintomas de SPM, principalmente quando considerados os sintomas físicos. Contudo, o tratamento com GnRH acarreta efeitos adversos desagradáveis por induzir a um estado de menopausa, que é caracterizado por amenorreia, diminuição da massa óssea, sintomas vasomotores e fogachos (14)(15)(98). Os efeitos adversos podem ser reduzidos com o uso de estrógeno ou progestágeno, mas podem desencadear sintomas semelhantes à SPM novamente (95). Dessa forma, não se orienta o uso desses fármacos como escolha para tratamento de pacientes com SPM.

2.3.9.1.4 Benzodiazepínicos

Se a ansiedade e irritabilidade forem os sintomas predominantes na SPM, tratamento com ansiolíticos, como benzodiazepínicos, pode ser apropriado, embora esses fármacos tenham sido menos estudados para o tratamento da SPM. Além disso, seu uso é controverso devido aos efeitos adversos (14).

O uso do alprazolam durante a fase lútea mostrou modesta eficácia em vários estudos, enquanto outros benzodiazepínicos demonstraram serem ineficazes (99). Efeitos adversos sexuais que parecem ser um problema com os antidepressivos, são pouco relatados com esses medicamentos, contudo a sua eficácia é menor do que a dos ISRS (14).

2.3.9.3 Tratamento cirúrgico:

Histerectomia com salpingo-ooforectomia bilateral é uma forma de tratamento permanente para SPM, mas devido às implicações de menopausa precoce e infertilidade, essa opção só deve ser considerada como último recurso (14).

3. MARCO CONCEITUAL

A partir da base teórica percebe-se que ainda se sabe muito pouco a respeito da fisiopatologia da SPM. A SPM é mais pesquisada pela psiquiatria, e carece de investigação em sua fisiopatologia para qualificar o seu tratamento. O organismo feminino funciona ao modelo de uma engrenagem em que diversos hormônios agem e reagem entre si e com vários neurotransmissores, provocando alterações distintas em cada mulher ao longo do ciclo menstrual. O envelhecimento e a redução da fertilidade feminina também causam alterações biológicas distintas em cada mulher. O artigo realizado avaliou a função do hormônio antimülleriano na Síndrome Pré-Menstrual e sua relação com ela. Investigou-se também a piora dos sintomas da SPM após os 35 anos de idade.

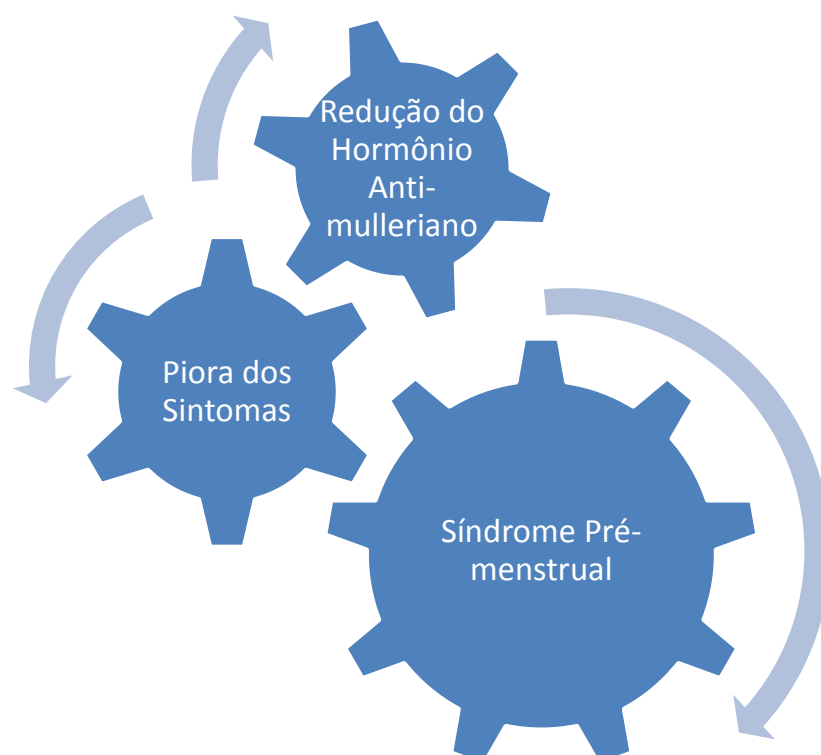


Figura 3. Marco Conceitual

4. JUSTIFICATIVA

Após revisão de literatura, percebe-se que apesar da SPM ser amplamente reconhecida há décadas, ainda se sabe muito pouco sobre a sua causa; além disso, não existe nenhum estudo até o momento correlacionando o HAM com a SPM. Esse hormônio é muito estudado para fins de pesquisa em mulheres para avaliação da reserva ovariana.

A percepção de piora dos sintomas da SPM com o envelhecimento das mulheres ainda são incertas, necessitando comprovação. Existe a possibilidade de que mulheres com sintomas de SPM tenham menores HAM, ou seja, baixa reserva ovariana seja relacionada à SPM.

5. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Correlacionar os níveis de HAM aos sintomas de SPM, quantificados pelo DRSP, considerando os grupos etários analisados (inferiores a 35 anos ou iguais/superiores a 35 anos).

Objetivos secundários:

- Quantificar os níveis séricos de HAM em mulheres com idades inferiores a 35 anos ou iguais/superiores a 35 anos.
- Caracterizar os principais sintomas de mulheres com diagnóstico de SPM, medido pelo DRSP, em uma amostra de conveniência.
- Avaliar a possível piora nos sintomas de SPM, medidos pelo DRSP, considerando as faixas etárias analisadas.
- Correlacionar a influência de fatores sociodemográficos (*e.g.* renda, escolaridade, paridade, uso de anticoncepcional oral) e antropométricos (*e.g.* altura, peso, índice de massa corporal) sobre os níveis séricos de HAM e dos sintomas de SPM, medidos pelo DRSP.

6. REFERÊNCIAS

1. 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 ISPMDD Montreal consensus. *Archives of Women's Mental Health*. 2011. p. 13–21.
2. Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, Kahn LS. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(SUPPL. 3):1–23.
3. American Psychiatric Association. DSM-V. *American Journal of Psychiatry*. 2013. 20., 31-32.,87-88., 100-104.,155-165.,.
4. Hantsoo L, Epperson CN. Premenstrual Dysphoric Disorder: Epidemiology and Treatment. *Current Psychiatry Reports*. 2015.
5. Odber J, Cawood EHH, Bancroft J. Salivary cortisol in women with and without perimenstrual mood changes. *J Psychosom Res*. 1998;45(6):557–68.
6. 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;85(1):19–27.
7. Yonkers KA, O'Brien PMS, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet* [Internet]. 2008;371:1200–10. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T1B-4S6HD9C-15/2/d84c177540aceb6ca693ab4e5eaa48a2>
8. Cheng S-H, Shih C-C, Yang Y-K, Chen K-T, Chang Y-H, Yang Y-C. Factors associated with premenstrual syndrome - a survey of new female university students. *Kaohsiung J Med Sci* [Internet]. 2013;29(2):100–5. Available from:

- <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1607551X12002185>
9. Petta CA, Osis MJD, de Pádua KS, Bahamondes L, Makuch MY. Premenstrual syndrome as reported by Brazilian women. *Int J Gynecol Obstet*. 2010;108(1):40–3.
 10. 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. *Contraception*. 2012. p. 437–45.
 11. Aeli Ryu; Tae-Hee Kim. Premenstrual syndrome: A mini review. *Maturitas*. 2015;1–5.
 12. Yonkers KA, O'Brien PMS, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet*. 2008. p. 1200–10.
 13. Maria Augusta Maturanaa PMS. Subclinical cardiovascular disease in postmenopausal women with low/medium cardiovascular risk by the Framingham risk score. *Maturitas*. 2015;
 14. Nevatte T, O'Brien PMS, B??ckstr??m T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, et al. ISPM D consensus on the management of premenstrual disorders. *Arch Womens Ment Health*. 2013;16(4):279–91.
 15. Endicott J, Nee J, Harrison W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity. *Arch Womens Ment Health* [Internet]. 2006;9(1):41–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172836>
 16. Borenstein JE, Dean BB, Yonkers K a, Endicott J. Using the daily record of severity of problems as a screening instrument for premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol*. 2007;109(5):1068–75.
 17. Steiner M, Streiner DL. Validation of a revised visual analog scale for premenstrual mood symptoms: results from prospective and retrospective trials. *Can J Psychiatry*.

- 2005;50:327–32.
18. Steiner M, Macdougall M, Brown E. The premenstrual symptoms screening tool (PSST) for clinicians. *Arch Womens Ment Health*. 2003;6(3):203–9.
 19. Henz, ALine; Oderich, Carolina Leão; Castro, Juliana; Gallon, Carin; Conzatti, Maiara; Wender MCO. Premenstrual Syndrome Diagnosis: A Comparative Study between Problems Intensity Daily Record of Severity Problems (DRSP) and The Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSST) [Internet]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2016. Available from: <http://hdl.handle.net/10183/139773>
 20. Davis AJ. ACOG Practice Bulletin No. 15: Premenstrual Syndrome. *ACOG Pract Bull*. 2000;(15).
 21. Kumari S, Sachdeva A. Patterns and Predictors of Premenstrual Symptoms among Females Working in a Psychiatry Hospital. *Scientifica (Cairo)* [Internet]. 2016;2016:1–7. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/scientifica/2016/6943852/>
 22. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Group and the PHQPCS. Validation and Utility of a Self-report Version of PRIME-MD. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 1999;282(18):1737–44. Available from: <http://jama.ama-assn.org/content/282/18/1737.abstract>
 23. Fraguas R, Gonsalves Henriques S, De Lucia MS, Iosifescu D V., Schwartz FH, Rossi Menezes P, et al. The detection of depression in medical setting: A study with PRIME-MD. *J Affect Disord*. 2006;91:11–7.
 24. Gollenberg AL, Hediger ML, Mumford SL, Whitcomb BW, Hovey KM, Wactawski-Wende J, et al. Perceived Stress and Severity of Perimenstrual Symptoms: The BioCycle Study. *J Women's Heal* [Internet]. 2010;19(5):959–67. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/jwh.2009.1717>

25. Young EA, Korszun A. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis in mood disorders. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2002. p. 63–78.
26. Schüle C, Nothdurfter C, Rupprecht R. The role of allopregnanolone in depression and anxiety. *Progress in Neurobiology*. 2014. p. 79–87.
27. Bäckström T, Bixo M, Johansson M, Nyberg S, Ossewaarde L, Ragagnin G, et al. Allopregnanolone and mood disorders. *Progress in Neurobiology*. 2014. p. 88–94.
28. Andréen L, Nyberg S, Turkmen S, van Wingen G, Fernández G, Bäckström T. Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators. *Psychoneuroendocrinology*. 2009. p. 1121–32.
29. Apfel SC. Neurotrophic factors in peripheral neuropathies: therapeutic implications. *Brain Pathol*. 1999;9(2):393–413.
30. Oral E, Kirkan TS, Yildirim A, Kotan Z, Cansever Z, Ozcan H, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor differences between the luteal and follicular phases in premenstrual dysphoric disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015;37(3):266–72.
31. Baker LJ, O'Brien PMS. Premenstrual syndrome (PMS): A peri-menopausal perspective. *Maturitas*. 2012. p. 121–5.
32. Hammarbäck S, Damber JE, Bäckström T. Relationship between symptom severity and hormone changes in women with premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68:125–30.
33. Smith MJ, Schmidt PJ, Su TP, Rubinow DR. Gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropin levels in women with premenstrual dysphoria. *Gynecol Endocrinol*. 2004;19:335–43.
34. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Kapoor S. Symptoms in the menopausal transition: hormone and behavioral correlates. *Obstet Gynecol*. 2008;111:127–36.

35. Casson P, Hahn PM, Van Vugt DA, Reid RL. Lasting response to ovariectomy in severe intractable premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:99–105.
36. Yen J-Y, Tu H-P, Chen C-S, Yen C-F, Long C-Y, Ko C-H. The effect of serotonin 1A receptor polymorphism on the cognitive function of premenstrual dysphoric disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2014;264(8):729–39. Available from: <http://10.0.3.239/s00406-013-0466-4%5Cnhttp://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a2h&AN=99369829&site=ehost-live>
37. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. EXECUTIVE SUMMARY of STRAW+10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *Climacteric* [Internet]. 2012;15(2):105–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3580996/>
38. Hale GE, Burger HG. Hormonal changes and biomarkers in late reproductive age, menopausal transition and menopause. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2009. p. 7–23.
39. Chung S-H, Kim T-H, Lee H-H, Lee A, Jeon D-S, Park J, et al. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in perimenopausal women. *J menopausal Med.* 2014;20(2):69–74.
40. Tschudin S, Berteau PC, Zemp E. Prevalence and predictors of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in a population-based sample. *Arch Womens Ment Health.* 2010;13(6):485–94.
41. Col NF, Guthrie JR, Politi M, Dennerstein L. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. *Menopause* [Internet]. 2009;16(3):453–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188852>
42. Gyllstrom ME, Schreiner PJ, Harlow BL. Perimenopause and depression: strength of

- association, causal mechanisms and treatment recommendations. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2007. p. 275–92.
43. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR. Symptoms Associated with Menopausal Transition and Reproductive Hormones in Midlife Women. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;110(2):230–40.
 44. Bromberger JT, Kravitz HM, Chang Y-F, Cyranowski JM, Brown C, Matthews KA. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Psychol Med [Internet]*. 2011;41(9):1879–88. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S003329171100016X
 45. Bleil ME, Adler NE, Pasch L a, Sternfeld B, Gregorich SE, Rosen MP, et al. Depressive symptomatology, psychological stress, and ovarian reserve: a role for psychological factors in ovarian aging? *Menopause [Internet]*. 2012;19:1176–85. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3465629&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 46. Maheshwari A, Fowler P, Bhattacharya S. Assessment of ovarian reserve - Should we perform tests of ovarian reserve routinely? *Hum Reprod*. 2006;21(11):2729–35.
 47. Wallace WH, Kelsey TW. Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal sonography. *Hum Reprod*. 2004;19(7):1612–7.
 48. Hendriks DJ, Kwee J, Mol BWJ, te Velde ER, Broekmans FJM. Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: a comparative meta-analysis of ovarian volume and antral follicle count. *Fertil Steril*. 2007;87(4):764–75.
 49. Rombauts L, Onwude JL, Chew HW, Vollenhoven BJ. The predictive value of antral follicle count remains unchanged across the menstrual cycle. *Fertil Steril*.

- 2011;96(6):1514–8.
50. Haadsma ML, Bukman A, Groen H, Roeloffzen EMA, Groenewoud ER, Heineman MJ, et al. The number of small antral follicles (2-6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve tests in a subfertile population. *Hum Reprod.* 2007;22(7):1925–31.
 51. Lambalk CB, van Disseldorp J, de Koning CH, Broekmans FJ. Testing ovarian reserve to predict age at menopause. *Maturitas.* 2009. p. 280–91.
 52. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB, Schoemaker J. Intercycle variability of ovarian reserve tests: results of a prospective randomized study. *Hum Reprod* [Internet]. 2004;19(3):590–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998957>
 53. Weghofer A, Schnepf S, Barad D, Gleicher N. The impact of luteinizing hormone in assisted reproduction: a review. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2007;19(3):253–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495642>
 54. Coccia ME, Rizzello F. Ovarian reserve. In: *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2008. p. 27–30.
 55. Romao GS, Navarro PA de AS. [Clinical use for anti-mullerian hormone in gynecology]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2013;35(3):136–40.
 56. La Marca A, Stabile G, Carducci Artenisio A, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod.* 2006;21(12):3103–7.
 57. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2014;20(3):370–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24430863>
 58. Jirge P. Ovarian reserve tests. *J Hum Reprod Sci* [Internet]. 2011;4(3):108. Available

- from: <http://www.jhrsonline.org/text.asp?2011/4/3/108/92283>
59. D'Ávila, Angela Marcon; Corleta H von E. Avaliação da Reserva Ovariana em Mulheres com câncer de Mama Submetidas a Quimioterapia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2013.
 60. D'Avila ÂM, Biolchi V, Capp E, Corleta H von E. Age, anti-müllerian hormone, antral follicles count to predict amenorrhea or oligomenorrhea after chemotherapy with cyclophosphamide. *J Ovarian Res* [Internet]. 2015;8(1):82. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4678664&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 61. Visser JA, Schipper I, Laven JSE, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone: an ovarian reserve marker in primary ovarian insufficiency. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012.
 62. Gruijters MJG, Visser JA, Durlinger ALL, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone and its role in ovarian function. In: *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2003. p. 85–90.
 63. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR. Anti-Müllerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1673–80.
 64. Fanchin R, Taieb J, Lozano DHM, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. High reproducibility of serum anti-Müllerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod*. 2005;20(4):923–7.
 65. Gruijters MJG, Visser JA, Durlinger ALL, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone and its role in ovarian function. In: *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2003. p. 85–90.

66. Steiner AZ, Stanczyk FZ, Patel S, Edelman A. Antimüllerian hormone and obesity: insights in oral contraceptive users. *Contraception*. 2010;81:245–8.
67. Li HW, Wong CY, Yeung WS, Ho PC, Ng EH. Serum anti-müllerian hormone level is not altered in women using hormonal contraceptives. *Contraception* [Internet]. 2011;83(6):582–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21570558>
68. Bentzen JG, Forman JL, Pinborg A, Lidegaard O, Larsen EC, Friis-Hansen L, et al. Ovarian reserve parameters: A comparison between users and non-users of hormonal contraception. *Reprod Biomed Online*. 2012;25:612–9.
69. Su HI, Sammel MD, Freeman EW, Lin H, DeBlasis T, Gracia CR. Body size affects measures of ovarian reserve in late reproductive age women. *Menopause* [Internet]. 2008;15(5):857–61. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2821936&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
70. Steiner AZ, Stanczyk FZ, Patel S, Edelman A. Antimüllerian hormone and obesity: insights in oral contraceptive users. *Contraception*. 2010;81(3):245–8.
71. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Lim LCL, Strauss JF. Association of anti-müllerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril*. 2007;87(1):101–6.
72. Robertson DM, Hale GE, Fraser IS, Hughes CL, Burger HG. Changes in serum antimüllerian hormone levels across the ovulatory menstrual cycle in late reproductive age. *Menopause*. 2011;18:521–4.
73. Overbeek A, Broekmans FJ, Hehenkamp WJ, Wijdeveld ME, Van Disseldorp J, Van Dulmen-Den Broeder E, et al. Intra-cycle fluctuations of anti-Müllerian hormone in normal women with a regular cycle: A re-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(6):664–9.

74. Kim ART-H. Premenstrual syndrome: A mini review. *Maturitas*. 2015;
75. El-Lithy A, El-Mazny A, Sabbour A, El-Deeb A. Effect of aerobic exercise on premenstrual symptoms, haematological and hormonal parameters in young women. *J Obstet Gynaecol*. 2014;1–4.
76. Wu W-L, Lin T-Y, Chu I-H, Liang J-M. The acute effects of yoga on cognitive measures for women with premenstrual syndrome. *J Altern Complement Med*. 2015;21(6):364–9.
77. Maddineshat M, Keyvanloo S, Lashkardoost H, Arki M, Tabatabaeichehr M. Effectiveness of group cognitive-behavioral therapy on symptoms of premenstrual syndrome (PMS). *Iran J Psychiatry*. 2016;11(1):30–6.
78. Busse JW, Montori VM, Krasnik C, Patelis-Siotis I, Guyatt GH. Psychological intervention for premenstrual syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychother Psychosom*. 2009;78(1):6–15.
79. Dadkhah H, Ebrahimi E, Fathizadeh N. Evaluating the effects of vitamin D and vitamin E supplement on premenstrual syndrome: A randomized, double-blind, controlled trial. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2016;21(2):159.
80. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Bendich A, Johnson SR, Willett WC, Manson JE. Calcium and Vitamin D Intake and Risk of Incident Premenstrual Syndrome. *Arch Intern Med*. 2005;165(11):1246–52.
81. Khajehei M, Abdali K, Parsanezhad ME, Tabatabaee HR. Effect of treatment with dydrogesterone or calcium plus vitamin D on the severity of premenstrual syndrome. *Int J Gynecol Obstet. International Federation of Gynecology and Obstetrics*; 2009;105(2):158–61.
82. Shehata NAA. Calcium versus oral contraceptive pills containing drospirenone for the treatment of mild to moderate premenstrual syndrome: A double blind randomized

- placebo controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Elsevier Ireland Ltd; 2016;198:100–4.
83. Kashanian M, Mazinani R, Jalalmanesh S. Pyridoxine (vitamin B6) therapy for premenstrual syndrome. *Int J Gynecol Obstet.* 2007;96(1):43–4.
 84. Carvalho F, Weires K, Ebling M, Padilha Rabbo M, Ferrão Arzeno Y, Vercelino R. Effects of acupuncture on the symptoms of anxiety and depression caused by premenstrual dysphoric disorder. *Acupunct Med.* 2013;31(4):358.
 85. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PMS, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6).
 86. F Steiner, Meir, M.D., P H .D., Susanne Teinberg , M.D., Donna S Tewart , M.D., Diana Carter, M.D., Charlene Berger, P H .D., Robert Reid, M.D., Douglas Grover, M.D., AND David Streiner, P H .D. for the C fluoxetine PDCSG. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *N Engl J Med.* 1995;332(23):1529–34.
 87. Yonkers KA, Halbreich U, Freeman E, Brown C, Endicott J, Frank E, et al. Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline treatment: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 1997;278(12):983–8.
 88. Eriksson E, Andersch B, Ho HP, Landen M, Sundblad C. Diagnosis and treatment of premenstrual dysphoria. *J Clin Psychiatry.* 2002;63 Suppl 7:16–23.
 89. Pearlstein T. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual dysphoric disorder. The emerging gold standard? *Drugs.* 2002;62(13):1869–85.
 90. Dimmock PW, Wyatt KM, Jones PW, O'Brien PS. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. *Lancet.* 2000;356(9236):1131–6.
 91. Landén M, Nissbrandt H, Allgulander C, Sörvik K, Ysander C, Eriksson E. Placebo-controlled trial comparing intermittent and continuous paroxetine in premenstrual

- dysphoric disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32:153–61.
92. Eriksson E, Ekman A, Sinclair S, Sorvik K, Ysander C, Mattson U-B, et al. Escitalopram administered in the luteal phase exerts a marked and dose-dependent effect in premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(2):195–202.
93. Yonkers K a., Kornstein SG, Gueorguieva R, Merry B, Van Steenburgh K, Altemus M. Symptom-Onset Dosing of Sertraline for the Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*. 2015;72(10):1037–44.
94. Lopez LM, Kaptein AA, F.M. H. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2(CD006586).
95. 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;106(3):492–501.
96. Yonkers KA, Cameron B, Gueorguieva R, Altemus M, Kornstein SG. The Influence of Cyclic Hormonal Contraception on Expression of Premenstrual Syndrome. *J Women’s Heal* [Internet]. 2016;jwh.2016.5941. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2016.5941>
97. 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;111(6):585–93.
98. Wyatt K, Dimmock P. The effectiveness of GnRHa with and without “add-back”therapy in treating premenstrual syndrome: a meta analysis. ... *J Obstet* 2004;111:585–93.
99. Schmidt PJ, Grover GN, Rubinow DR. Alprazolam in the treatment of premenstrual

- syndrome. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(6):467–73.
100. ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 15: Premenstrual Syndrome. *ACOG Pract Bull*. 2000;(15).

7. ARTIGO CIENTÍFICO

The Premenstrual Syndrome: correlation between ovarian reserve and severity of symptoms.

Carolina Leão Oderich^{1,3}, Maiara Conzatti³, Carin Weirich Gallon^{2,3}, Aline Henz³, Juliana Ritondale Sodré de Castro³, Charles Francisco Ferreira^{2,3}, Maria Celeste Osório Wender^{1,2,3}

¹Post Graduation Program in Medical Sciences (PPGCM). Faculty of Medicine (FAMED). Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre/RS, Brazil.

²Post Graduation Program in Health Sciences: Gynecology and Obstetrics (PPGGO). Faculty of Medicine. Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre/RS, Brazil.

³Research group: Climacteric and Menopause. Faculty of Medicine (FAMED). Hospital de Clínicas de Alegre (HCPA). Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre/RS, Brazil.

Carolina Leão Oderich (MSc., caroderich@gmail.com, UFRGS), Maiara Conzatti (Graduated, maiaraconzatti@gmail.com, UFRGS), Carin Weirich Gallon (MSc., cwgallon@ucs.br, UFRGS), Aline Henz (MSc., line.henz@gmail.com, UFRGS), Juliana Ritondale Sodré de Castro (Undergraduated, castro.juliana84@gmail.com, UFRGS), Charles Francisco Ferreira (PhD., neurocientista@hotmail.com, UFRGS), Maria Celeste Osório Wender (PhD., mwender@hcpa.edu.br, UFRGS)

Conflicts of Interest and Source of Funding: All authors listed above participated in the study to a significant extent. Carolina Leão Oderich, Charles Francisco Ferreira, and Maria Celeste Osório Wender worked on analysis and interpretation of data, critically reviewed and revised the manuscript. Carolina Leão Oderich, Maiara Conzatti, Carin Weirich Gallon, Aline Henz, Juliana Ritondale Sodr  de Castro, and Maria Celeste Osório Wender worked on the conception, design and data collection. All authors read and approved the submitted manuscript. None of the authors has any conflicts of interest related to this study, whether financial or of any other nature. Supported by the National Counsel of Technological and Scientific Development (CNPq, Brazil), the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES, Brazil), the State Funding Agency of Rio Grande do Sul (FAPERGS), and the Research and Events Incentive Funding (FIPE/HCPA, Brazil).

Corresponding author: Maria Celeste Osório Wender, MD. MSc. PhD. Programa de P s-Gradua o em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetr cia. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rua Ramiro Barcelos 2350 – Largo Eduardo Faraco. Servi o de Ginecologia e Obstetr cia. CEP. 90035-903. Porto Alegre, RS, Brasil. Telephone: +55 (051) 3359-8117, e-mail: mwender@hcpa.edu.br.

Word count –Abstract: 241 words. **Manuscript:** 2465 words.

Figure count: 04 figures. **Table count:** 02 tables. **Reference count:** 28 references.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the pattern of PMS in women aged over 35 years and correlate its symptoms to the reduction of AMH. **Methods:** It was an observational, cross-sectional study with a convenience sample composed of women recruited through local media. The 2-months DRSP questionnaire was used for PMS diagnosis. The participants ($N=101$) were evaluated in their anthropometric (weight, height, body mass index) and social (parity, educational level, use of oral contraception) profiles. After completing the DRSP questionnaire for 2 months, women returned in the pre-menstrual period for serum collection. Among participants using hormonal contraception, a one-month washout period was requested for serum collection and AMH dosage. AMH was analyzed using an ELISA commercial kit, according the manufacturer's instructions. Statistical analysis were carried out in SPSS version 18.0. Significance level adopted for all analyzes was set at 5%. **Results:** The AMH analysis showed a significant reduction after the age of 35 years, and it was not related to PMS symptoms severity. Physical symptoms in luteal stage were greater in women aged over 35 years. Spearman's analysis showed a positive correlation between ≥ 35 years group and a negative correlation between the use of oral contraception with PMS physical symptoms worsening. **Conclusion:** this study showed that there is no worsening of emotional symptoms among women with PMS after 35 years of age, with a greater physical complaint, that needs further investigation. There is no relation between the physical and emotional symptoms with AMH levels in PMS women.

Keywords: Anti-Müllerian Hormone (AMH); Daily Register of Premenstrual Syndrome (DRSP); Ovarian Reserve; Premenstrual Syndrome (PMS).

INTRODUCTION

The Premenstrual Syndrome (PMS) is defined as a recurring pattern of symptoms that occur during the premenstrual phase and decline soon after the start of menses (Nillni, Rohan, & Zvolensky, 2012). PMS is characterized by physical, affective, and behavioral symptoms that significantly impair the daily lives of women, including work and personal activities, during the luteal phase and spontaneously resolve within a few days of the onset menstruation (Ryu & Kim, 2015). It is reported that 50-80% of women experienced at least some symptoms during the premenstrual phase (Bulletins--Gynecology, 2000; Halbreich, Borenstein, Pearlstein, & Kahn, 2003; Kessel, 2000; Nillni et al., 2012; Petta, Osis, de Pádua, Bahamondes, & Makuch, 2010; Rodrigues & de Oliveira, 2006; Wittchen, Becker, Lieb, & Krause, 2002).

Additionally, approximately 30-40% of women report PMS symptoms requiring some type of treatment or better attention (Ryu & Kim, 2015). On the other hand, severe symptoms – including at least one disabling affective symptom – to the extent that they induce marked functional impairment is classified as premenstrual dysphoric disorder (PMDD). It is estimated that PMDD affects between 3-8% of menstruating women (Heinemann, Minh, Filonenko, & Uhl-Hochgräber, 2010).

PMS symptoms can be very similar to other diseases such as depression, anxiety crisis, among others, so an accurate prospective evaluation of the symptoms is required to make the diagnosis. The International Society of Premenstrual Disorders (ISPMD) recommends to PMS diagnostic the validated Daily Record Of Severity of Problems (DRSP), a prospective 2-3 months diary symptoms (Endicott, Nee, & Harrison, 2006; O'Brien et al., 2011). The etiology of premenstrual disorders is not well understood. Exogenous sex steroids in women may elicit both with PMS/PMDD, suggesting that the difference between women symptoms and those without is not due to differences in the ovarian production of sex steroids but to an

enhanced responsiveness to the fluctuations of such hormones in those with symptoms (Nevatte et al., 2013). There is a possibility that PMS may worsen in the period of perimenopause, mainly due to higher hormonal fluctuations (Baker & O'Brien, 2012), although few researches have been conducted to evaluate women with PMS at different ages.

The menopausal transition occurs with the endocrine changes. Studies focused on steroid hormones and gonadotrophins modifications established that follicle-stimulating hormone (FSH) is the first to change even when menstrual cycle is still regular (Lambalk, van Disseldorp, de Koning, & Broekmans, 2009). However, studies have reported on inhibin proteins and anti-Müllerian hormone (AMH) reduction in the number of ovarian follicles, contributing to the endocrine changes caused by the advancement of reproductive age (Hale & Burger, 2009).

Considered together, it is important to assess the exacerbation of PMS in women over 35 years, and correlate the PMS symptoms to the onset of ovarian dysfunction, characterized by the reduction of AMH. We hypothesized that AMH reduction could worsen PMS symptoms, can this be a marker involved in accelerated biological aging.

Materials and methods

Study design and study population

This was an observational, cross-sectional study with a convenience sample composed of women recruited through local media (*e.g.* television, radio, newspaper and social networks) from August 2014 to August 2016. The study was conducted in a school hospital (Clinical Hospital of Porto Alegre – HCPA) located in Porto Alegre city, Southern Brazil. As inclusion criteria, these women were aged 20 to 45 years, with regular menstrual cycles and PMS symptoms (diagnosed by the Daily Register of Premenstrual Syndrome – DRSP)

(Endicott et al., 2006). They were invited to participate in the study, and after signing the consent form were included and interviewed at the HCPA. At this moment, women received instructions about how to fill in daily the DRSP questionnaire during 2 months at home. The sample excluded menopause women (classified by the STRAW criterion) (Harlow et al., 2012), use of any continuous hormonal contraception, use of antidepressants or depression diagnosis (by the PRIME-MD) (Fraguas et al., 2006).

The Ethics and Research Committee of HCPA (number 140320) approved this research and the sample was divided into two groups, according to their ages (<35 years and \geq 35 years). The schematic diagram of sample selection is shown in Figure 1.

Variables

The DRSP questionnaire was applied for PMS and PMDD diagnosis, following the American College of Obstetricians and Gynecologists and the International Society for Premenstrual Disorders (ISPM) (Bulletins--Gynecology, 2000; O'Brien et al., 2011) recommendations of 2-months symptom documentation prospectively, instead of a single cycle. In order to enhance the assessment of the specific criteria for PMS and PMDD, the ratings on the DRSP were daily made by the subjected throughout her menstrual cycle, on item with 6-point severity scales, and a summary scoring system was done according to Endicott *et al.* (2006) (Endicott et al., 2006).

The participants were evaluated in their anthropometric (*e.g.* weight, height, body mass index) and social (*e.g.* parity, educational level, use of contraception) profiles. Social data was collected by a structured questionnaire. Weight (in kilograms) and height (in centimeters) were measured using a gravimetric scale (Filizona®, with maximum capacity of 150 kilograms and accuracy of 100 grams, placed on a flat surface; retractable

anthropometric ruler in anodized aluminum, measuring up to 2 meters with a graduation of 0.5 centimeters). The body mass index (BMI, in kg/m^2) was calculated.

After completing the DRSP questionnaire for 2 months, women returned in the pre-menstrual period for serum collection. Among participants using hormonal contraception, a one-month washout period was requested for serum collection and AMH dosage. Serum samples were centrifuged at 3600rpm for 10 minutes at 4 degrees, and the supernatant was stored in a freezer at -80°C for further analysis. AMH was analyzed using an ELISA commercial kit, according the manufacturer's instructions (AnshLabs, Texas/USA) (Gruson & Homsak, 2015).

Sample size

The sample size calculation was carried out with a minimum correlation of 0.3 between the AMH levels and the severity of PMS, with a 5% alpha and 10% beta error. The final sample was estimated in 103 women (de Vet, Laven, de Jong, Themmen, & Fauser, 2002).

Statistical analysis

Regarding the data processing, the database double entry, and review were performed using the SPSS, version 18.0 [SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.].

Continuous variables were expressed as mean and standard deviation or median and interquartile range, defined by Shapiro-Wilk test. Categorical variables were described by absolute and relative frequencies. Student's *t* test and Mann-Whitney test was applied for comparing means/medians between continuous variables. On the other hand, categorical variables were intragroup compared using the Chi Square test with standardized adjusted residual analysis. Wilcoxon test was applied for comparing pre and post symptoms.

Additionally, Spearman's correlations were carried out among all variables. The significance level adopted for all analyzes was set at 5%.

Results

Of all 432 women enrolled in this study, only 104 completed the DRSP for two cycles and met the eligibility criteria. Three women were excluded because they were diagnosed as PMDD, and the final sample was composed of 101 women (Figure 1).

The sample median age was 34.65 years (percentiles P25–P75: [33.39 – 36.91]). Most of women had postsecondary education level or higher ($n=67$, 66.3%), were nulliparous ($n=58$, 57.4%), classified as normal in BMI ($n=53$, 52.5%) and were not using oral contraception ($n=72$, 71.3%). Serum AMH median was 2.23 ng/mL (percentiles P25–P75: [1.27 – 4.22]).

Additionally, depressive, irritability, fatigue, physical and increased appetite symptoms, in luteal and follicular symptoms, were assessed by the DRSP. According to Endicott *et al.* (2006), a 30% or more difference in luteal and follicular stages symptoms in 2 or more domains can be considered a confirmatory diagnosis for PMS (Endicott *et al.*, 2006). These results are displayed in Table 1.

The AMH analysis showed a significant reduction after the age of 35 years (Mann-Whitney test, $p \leq 0.0001$, Figure 2). Additionally, AMH was not related to follicular or luteal PMS symptoms (Spearman's correlations, $p > 0.05$, Table 2).

When follicular and luteal PMS symptoms were compared between age groups (<35 years and ≥ 35 years), there was no difference among irritability (Figure 3A), fatigue (Figure 3B), increased appetite (Figure 3C), and depressive symptoms (Figure 3D) (Mann-Whitney, $p > 0.05$ for all). On the other hand, physical symptoms in luteal stage were greater in women aged over 35 years (Mann-Whitney, $p = 0.014$, Figure 3E). Spearman's analysis also showed a positive correlation between ≥ 35 years group ($r_s = 0.247$, $p = 0.013$) and a negative

correlation between the use of oral contraception with PMS physical symptoms worsening ($r_s = -0.257$, $p = 0.008$) (Table 2 and Figure 4E). No other PMS symptoms were affected by the use of oral contraception (Figure 4A-D, $p > 0.05$). Finally, Wilcoxon comparisons revealed that luteal and follicular symptoms were different ($p \leq 0.0001$ for all) [data not shown].

Discussion

PMS is characterized by somatic stress and behavioral symptoms that unfold shortly after ovulation, reaching a peak near the time of menstruation and disappearing on average within 4 days after the onset of bleeding. In addition, even though SPM is widely recognized, its real behavior throughout the life of women is not yet known. A worsening of symptoms related to hormonal oscillation of the perimenopause is expected, but data specifically relating this phase of life to PMS are scarce, and the studies that exist lack good methodological and judicious application for the prospective diagnosis and of two months, as is consensus.

Baker and O'Brien reported in 2012 a manuscript dealing with the perimenopause perspectives on PMS, mainly reviewing the possibilities of its onset and/or exacerbation during the use of progesterone replacement (Baker & O'Brien, 2012).

Chung and *cols.* (2014) evaluated the presence of PMS and PMDD in the perimenopause (between 43 and 53 years) in a school hospital. They found a high prevalence of SPM (95%) and PMDD (23%), but the diagnosis was not prospective for 2 months, reducing the reliability of these results. When compared with the prevalence among younger women, there was no difference in this prevalence (Chung et al., 2014).

Our results show that PMS is not intense in its emotional symptoms after 35 years of age. Only the physical symptoms exacerbate in luteal stages of this period, probably due an increase induced by endogenous progesterone stimuli. Bjorn (2002) reported only worsening

of emotional symptoms in women receiving high doses of hormone therapy containing progesterone, without worsening of physical symptoms. However, these women were already in menopause, a criterion for clinical improvement of PMS (Björn et al., 2002). A meta-analysis evaluated the use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and reported an improvement in PMS symptoms, especially when considering its physical symptoms. However, GnRH treatment causes unpleasant adverse effects by inducing menopausal state, which is characterized by amenorrhea, decreased bone mass, vasomotor symptoms and hot flushes (Wyatt, Dimmock, Ismail, Jones, & O'Brien, 2004).

Our study excluded depressed patients and was very judicious in the diagnosis of PMS. Only women with PMS confirmed by DRSP composed the sample. The DRSP requires daily annotation for two consecutive months, justifying so many losses through this research (160 lost contact or did not complete the DRSP) – participants complained about the long time needed to fill this questionnaire. This is one of the main problems of completing these diaries, the time to fill them. An epidemiological study showed that 30% of the women refused to participate in the mentioned study because they did not wish to fill in the diaries (Bentz, Steiner, & Meinschmidt, 2012).

Anti-Müllerian hormone (AMH) measurements have been used for the most varied clinical applications, due to their ability to reflect the number of ovarian antral and preantral follicles (Dewailly et al., 2014). AMH has been indicated to predict the ovarian response in the super stimulation of the *in vitro* fertilization, as well as to predict the proximity of the menopause, also being indicative of iatrogenic ovarian damage. Physiologically, recent studies confirm that AMH is a follicle-growth-limiting trigger, and subsequently produces estradiol by selecting small primordial follicles (Dewailly et al., 2014). There are no studies in the medical literature associating AMH in women with PMS diagnosis. In our study, AMH presented a natural decrease compatible with the age of the participants, according to the

literature (Freeman, Sammel, Lin, & Gracia, 2012), and did not correlate specifically with any PMS symptoms (emotional or physical impairment) in the group of women diagnosed with PMS.

In order to perform the AMH dosage, women were asked to perform a 1-month washout of contraceptive use. The effects of oral contraception use on AMH are still uncertain (Bentzen et al., 2012; Li, Wong, Yeung, Ho, & Ng, 2011). In this sense, the oral contraception use did not affect the PMS diagnosis, according to the new criteria established by the PMD Variant ISPM (PMS caused by non-ovulatory ovarian activity) (O'Brien et al., 2011). However, our study showed that women who were using oral contraception displayed fewer physical complaints. This evaluation is in line with the recent Yonkers and *cols.* study, which showed a slight improvement in physical and emotional symptoms in oral contraception users, but when it was adjusted for the most premenstrual period, there was no difference between users and non-users of oral contraception (Yonkers, Cameron, Gueorguieva, Altemus, & Kornstein, 2017).

STRENGTHS AND LIMITATIONS

Although this study demonstrated that there is no worsening of emotional symptoms among women diagnosed with PMS after 35 years of age, but a greater physical complaint among this population, certain limitations should be considered when evaluating these results. First, it is believed that some findings failed to reach statistical significance because the sample size was relative small for some comparisons (type II error). Additionally, the possibility exist that one or more significant findings may reflect type I error. Second, the current sample is rather homogeneous. Future research should also examine these variables and associated factors in samples that are more heterogeneous in terms of their sociodemographic characteristics. Third, the present study reported a cross-sectional

analysis and investigation of longer or more repetitions of these measurements are needed. Additionally, it is important to note that our study is limited by the oversampling of PMS women, without control comparisons. More comparative studies are required to elucidate the possible mechanisms by which these variables influence PMS symptoms, especially during perimenopause period. Besides all these limitations, this research offered minimal risks to the participants, as well as to the researchers, by employing techniques and methods of data collection in which no intentional intervention or modification was made in the physiological, psychological and social variables of the subjects. In addition, data collection was performed through common procedures in physical examinations routine, such as weight and length measurements. With this research, it was possible to improve the knowledge about the influence of AMH and PMS symptoms.

CONCLUSIONS

In conclusion, this study showed that there is no worsening of emotional symptoms among women with PMS after 35 years of age, with a greater physical complaint, that needs further investigation. There is no relation between the physical and emotional symptoms with AMH levels in PMS women.

FUNDING AND ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by grants from the National Counsel of Technological and Scientific Development (CNPq, Brazil), the National Coordination for Improvement of Higher Education Personnel (CAPES, Brazil) and Research and Events Incentive Funding (FIPE/HCPA, Brazil).

The authors also thank all the researchers from the Climacteric and Menopause Research Group. Additionally, we would like to express our deepest gratitude to the participants for their time and patience throughout this study.

CONFLICT OF INTEREST

All authors listed above participated in the study to a significant extent. Carolina Leão Oderich, Charles Francisco Ferreira, and Maria Celeste Osório Wender worked on analysis and interpretation of data, besides manuscript draft. Carolina Leão Oderich, Maiara Conzatti, Carin Weirich Gallon, Aline Henz, Juliana Ritondale Sodré de Castro, and Maria Celeste Osório Wender worked on the conception, design and data collection. All authors read and approved the submitted manuscript. None of the authors has any conflicts of interest related to this study, whether financial or of any other nature. Supported by the National Counsel of Technological and Scientific Development (CNPq, Brazil), the National Coordination for Improvement of Higher Education Personnel (CAPES, Brazil) and Research and Events Incentive Funding (FIPE/HCPA, Brazil).

References

- Baker, L. J., & O'Brien, P. M. (2012). Premenstrual syndrome (PMS): a peri-menopausal perspective. *Maturitas*, 72(2), 121-125. doi:10.1016/j.maturitas.2012.03.007
- Bentz, D., Steiner, M., & Meinlschmidt, G. (2012). [SIPS--screening instrument for premenstrual symptoms. The German version of Premenstrual Symptoms Screening Tool to assess clinically relevant disturbances]. *Nervenarzt*, 83(1), 33-39. doi:10.1007/s00115-010-3210-6
- Bentzen, J. G., Forman, J. L., Pinborg, A., Lidegaard, Ø., Larsen, E. C., Friis-Hansen, L., . . . Nyboe Andersen, A. (2012). Ovarian reserve parameters: a comparison between

- users and non-users of hormonal contraception. *Reprod Biomed Online*, 25(6), 612-619. doi:10.1016/j.rbmo.2012.09.001
- Björn, I., Bixo, M., Nöjd, K. S., Collberg, P., Nyberg, S., Sundström-Poromaa, I., & Bäckström, T. (2002). The impact of different doses of medroxyprogesterone acetate on mood symptoms in sequential hormonal therapy. *Gynecol Endocrinol*, 16(1), 1-8.
- Bulletins--Gynecology, A. C. o. P. (2000). ACOG Practice Bulletin: No 15: Premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol*, 95(4), suppl 1-9.
- Chung, S. H., Kim, T. H., Lee, H. H., Lee, A., Jeon, D. S., Park, J., & Kim, Y. (2014). Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in perimenopausal women. *J Menopausal Med*, 20(2), 69-74. doi:10.6118/jmm.2014.20.2.69
- de Vet, A., Laven, J. S., de Jong, F. H., Themmen, A. P., & Fauser, B. C. (2002). Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril*, 77(2), 357-362.
- Dewailly, D., Andersen, C. Y., Balen, A., Broekmans, F., Dilaver, N., Fanchin, R., . . . Anderson, R. A. (2014). The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*, 20(3), 370-385. doi:10.1093/humupd/dmt062
- Endicott, J., Nee, J., & Harrison, W. (2006). Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity. *Arch Womens Ment Health*, 9(1), 41-49. doi:10.1007/s00737-005-0103-y
- Fraguas, R., Henriques, S. G., Gonsalves Henriques, S., De Lucia, M. S., Iosifescu, D. V., Schwartz, F. H., . . . Arruda Martins, M. (2006). The detection of depression in medical setting: a study with PRIME-MD. *J Affect Disord*, 91(1), 11-17. doi:10.1016/j.jad.2005.12.003

- Freeman, E. W., Sammel, M. D., Lin, H., & Gracia, C. R. (2012). Anti-mullerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age women. *J Clin Endocrinol Metab*, *97*(5), 1673-1680. doi:10.1210/jc.2011-3032
- Gruson, D., & Homsak, E. (2015). Measurement of anti-Mullerian hormone: performances of a new ultrasensitive immunoassay. *Clin Biochem*, *48*(6), 453-455. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.12.023
- Halbreich, U., Borenstein, J., Pearlstein, T., & Kahn, L. S. (2003). The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology*, *28 Suppl 3*, 1-23.
- Hale, G. E., & Burger, H. G. (2009). Hormonal changes and biomarkers in late reproductive age, menopausal transition and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, *23*(1), 7-23. doi:10.1016/j.bpobgyn.2008.10.001
- Harlow, S. D., Gass, M., Hall, J. E., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R. W., . . . Group, S. C. (2012). Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*, *97*(4), 1159-1168. doi:10.1210/jc.2011-3362
- Heinemann, L. A., Minh, T. D., Filonenko, A., & Uhl-Hochgräber, K. (2010). Explorative evaluation of the impact of severe premenstrual disorders on work absenteeism and productivity. *Womens Health Issues*, *20*(1), 58-65. doi:10.1016/j.whi.2009.09.005
- Kessel, B. (2000). Premenstrual syndrome. Advances in diagnosis and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am*, *27*(3), 625-639.
- Lambalk, C. B., van Disseldorp, J., de Koning, C. H., & Broekmans, F. J. (2009). Testing ovarian reserve to predict age at menopause. *Maturitas*, *63*(4), 280-291. doi:10.1016/j.maturitas.2009.06.007

- Li, H. W., Wong, C. Y., Yeung, W. S., Ho, P. C., & Ng, E. H. (2011). Serum anti-mullerian hormone level is not altered in women using hormonal contraceptives. *Contraception*, 83(6), 582-585. doi:10.1016/j.contraception.2010.09.007
- Nevatte, T., O'Brien, P. M., Backstrom, T., Brown, C., Dennerstein, L., Endicott, J., . . . Yonkers, K. (2013). ISPMD consensus on the management of premenstrual disorders. *Arch Womens Ment Health*, 16(4), 279-291. doi:10.1007/s00737-013-0346-y
- Nilni, Y. I., Rohan, K. J., & Zvolensky, M. J. (2012). The role of menstrual cycle phase and anxiety sensitivity in catastrophic misinterpretation of physical symptoms during a CO(2) challenge. *Arch Womens Ment Health*, 15(6), 413-422. doi:10.1007/s00737-012-0302-2
- O'Brien, P. M., Bäckström, T., Brown, C., Dennerstein, L., Endicott, J., Epperson, C. N., . . . Yonkers, K. (2011). Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMD Montreal consensus. *Arch Womens Ment Health*, 14(1), 13-21. doi:10.1007/s00737-010-0201-3
- Petta, C. A., Osis, M. J., de Pádua, K. S., Bahamondes, L., & Makuch, M. Y. (2010). Premenstrual syndrome as reported by Brazilian women. *Int J Gynaecol Obstet*, 108(1), 40-43. doi:10.1016/j.ijgo.2009.07.041
- Rodrigues, I. C., & de Oliveira, E. (2006). Prevalence and sociability of women with premenstrual syndrome. *Arq. ciênc. saúde*, 13(3), 146-152.
- Ryu, A., & Kim, T. H. (2015). Premenstrual syndrome: A mini review. *Maturitas*, 82(4), 436-440. doi:10.1016/j.maturitas.2015.08.010
- Wittchen, H.-U., Becker, E., Lieb, R., & Krause, P. (2002). Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med*, 32(1), 119-132.

Wyatt, K. M., Dimmock, P. W., Ismail, K. M., Jones, P. W., & O'Brien, P. M. (2004). The effectiveness of GnRHa with and without 'add-back' therapy in treating premenstrual syndrome: a meta analysis. *BJOG*, *111*(6), 585-593. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00135.x

Yonkers, K. A., Cameron, B., Gueorguieva, R., Altemus, M., & Kornstein, S. G. (2017). The Influence of Cyclic Hormonal Contraception on Expression of Premenstrual Syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*, *26*(4), 321-328. doi:10.1089/jwh.2016.5941

TABLES

Table 1. Sample characterization (N=101). Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

| Variables | |
|---|--------------------|
| Age median (in years) – median[P25-P75] | 34.65[33.39–36.91] |
| Educational level – <i>n(n%)</i> | |
| Above or until secondary school or equivalent | 34(33.7) |
| Postsecondary education or higher | 67(66.3) |
| BMI classification – <i>n(n%)</i> | |
| Normal | 53(52.5) |
| Overweight | 35(34.7) |
| Obese | 13(12.9) |
| Parity – <i>n(n%)</i> | |
| 0 | 58(57.4) |
| ≥1 | 43(42.6) |
| Oral contraception use – <i>n(n%)</i> | |
| Yes | 29(28.7) |
| No | 72(71.3) |
| Serum AMH – median[P25-P75] | 2.23[1.07–4.22] |
| Depressive symptoms – median[P25-P75] | |
| Luteal | 78.3[72.06–84.70] |
| Follicular | 56.77[52.43–61.12] |
| Irritability – median[P25-P75] | |
| Luteal | 39.10[35.92–42.30] |
| Follicular | 23.29[21.21–25.36] |
| Fatigue – median[P25-P75] | |
| Luteal | 19.86[17.75–21.97] |
| Follicular | 13.58[12.39–14.78] |
| Physical symptoms – median[P25-P75] | |
| Luteal | 52.72[48.35–57.10] |
| Follicular | 28.34[26.27–30.40] |
| Increased appetite – median[P25-P75] | |
| Luteal | 27.35[24.82–29.87] |
| Follicular | 14.68[13.36–16.01] |

Legend: *n*: absolute frequency. *n%*: relative frequency. P25-75: 25th–75th Percentiles. BMI: Body Mass Index. AMH: Anti-Müllerian Hormone.

Table 2. Correlation among variables and PMS symptoms in luteal and follicular stages.

| Variables | Use of oral contraceptive | | Age | | BMI | | Parity | | AMH | |
|-----------------------------------|------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------|----------|--------|----------|
| | r | <i>P</i> | r | <i>P</i> | r | <i>P</i> | r | <i>p</i> | r | <i>p</i> |
| Luteal Depressive symptoms | -0.040 | 0.685 | 0.094 | 0.352 | 0.319 | 0.001 | 0.074 | 0.463 | -0.114 | 0.256 |
| Follicular Depressive symptoms | -0.042 | 0.670 | -0.007 | 0.946 | 0.102 | 0.311 | 0.002 | 0.981 | -0.002 | 0.983 |
| Luteal Irritability | 0.056 | 0.571 | -0.042 | 0.677 | 0.262 | 0.008 | 0.047 | 0.640 | 0.024 | 0.813 |
| Follicular Irritability | 0.039 | 0.698 | -0.036 | 0.720 | 0.190 | 0.057 | 0.034 | 0.736 | -0.018 | 0.856 |
| Luteal Fatigue | -0.081 | 0.413 | 0.148 | 0.140 | 0.316 | 0.001 | 0.152 | 0.130 | -0.057 | 0.572 |
| Follicular Fatigue | -0.20 | 0.838 | 0.059 | 0.558 | 0.089 | 0.374 | 0.086 | 0.391 | 0.000 | 0.999 |
| Luteal Physical symptoms | -0.257 | 0.008 | 0.247 | 0.013 | 0.290 | 0.003 | 0.156 | 0.120 | -0.122 | 0.224 |
| Follicular Physical symptoms | -0.51 | 0.609 | 0.188 | 0.060 | 0.141 | 0.159 | 0.053 | 0.596 | -0.179 | 0.073 |
| Luteal Increased appetite | 0.023 | 0.871 | 0.021 | 0.831 | 0.342 | 0.000 | -0.105 | 0.297 | 0.022 | 0.829 |
| Follicular Increased appetite | 0.068 | 0.496 | 0.012 | 0.908 | 0.237 | 0.017 | -0.031 | 0.761 | -0.069 | 0.495 |

Legend: BMI:Body Mass Index. AMH: Anti-Müllerian Hormone.r:Spearman's correlation. *p*:statistical significance.

FIGURE LEGEND

Figure 1. Flow chart selection of women

Figure 2. Serum Anti-Müllerian Hormone (ng/mL) comparisons between age groups. Legend. [P25-75]: Percentiles 25th–75th.

Figure 3. Luteal symptoms comparisons between age groups. **A.** Luteal irritability symptoms. **B.** Luteal fatigue symptoms. **C.** Luteal increased appetite symptoms. **D.** Luteal depressive symptoms. **E.** Luteal physical symptoms. Only luteal physical symptoms were greater in women aged ≥ 35 years, when compared to those aged < 35 years. Legend. [P25-75]: Percentiles 25th–75th.

Figure 4. Oral contraception use and luteal physical symptoms **A.** Luteal irritability symptoms. **B.** Luteal fatigue symptoms. **C.** Luteal increased appetite symptoms. **D.** Luteal depressive symptoms. **E.** Luteal physical symptoms. Only luteal physical symptoms were greater in women that did not use oral contraception, when compared to those who did. Legend. [P25-75]: Percentiles 25th–75th.

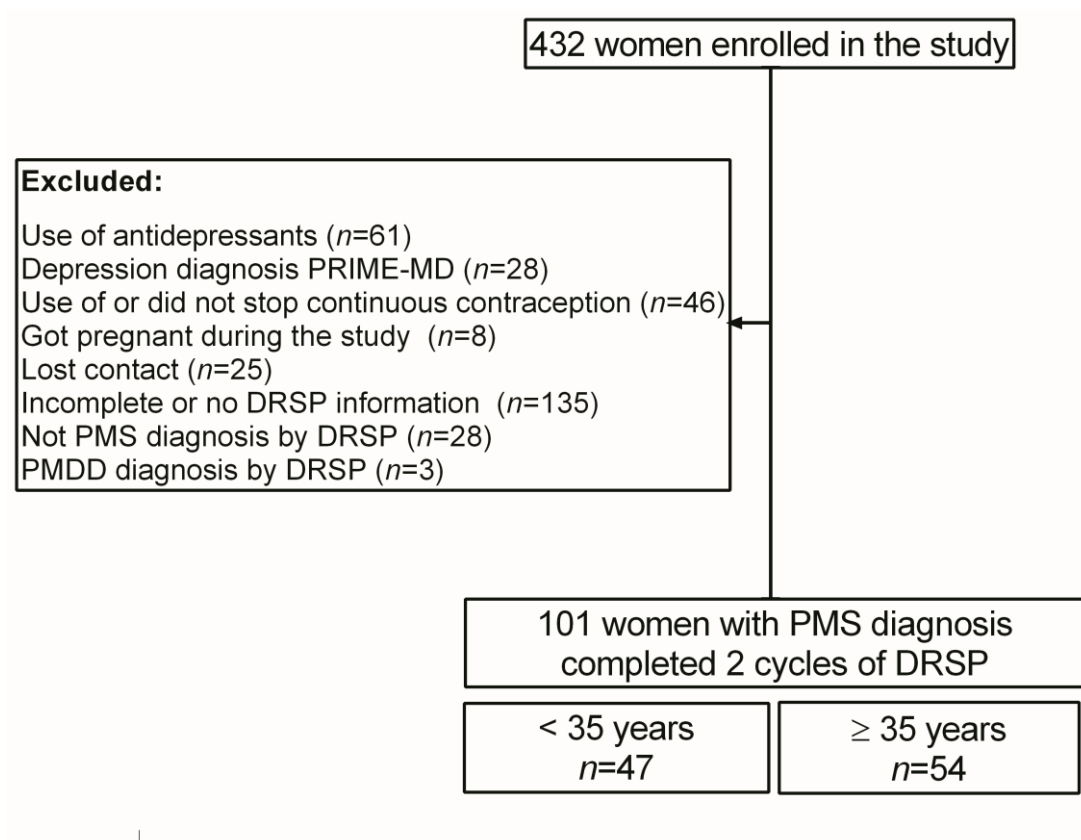


Figure 1. Flow chart selection of women.

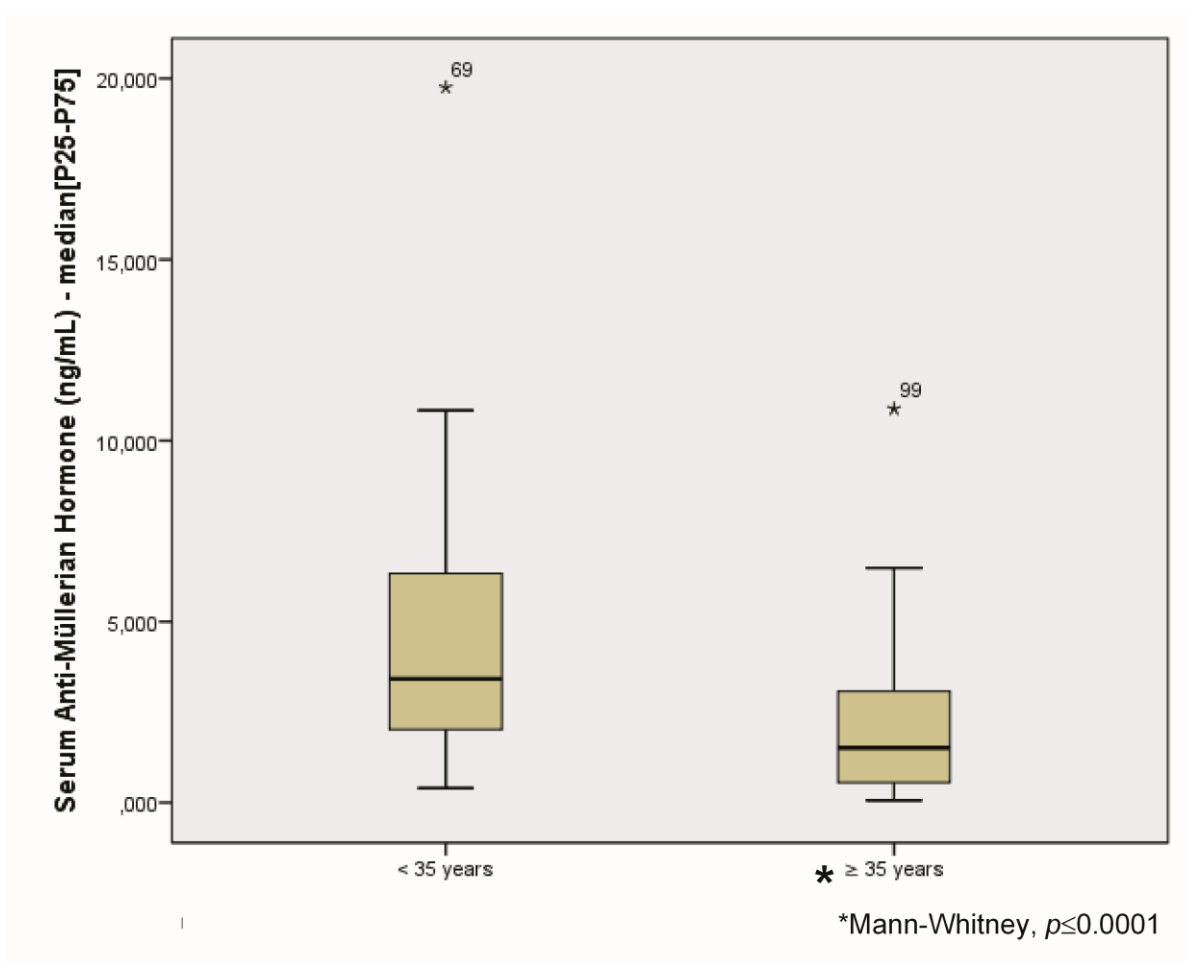


Figure 2. Serum Anti-Müllerian Hormone (ng/mL) comparisons between age groups. Legend. [P25-75]: Percentiles 25th-75th.

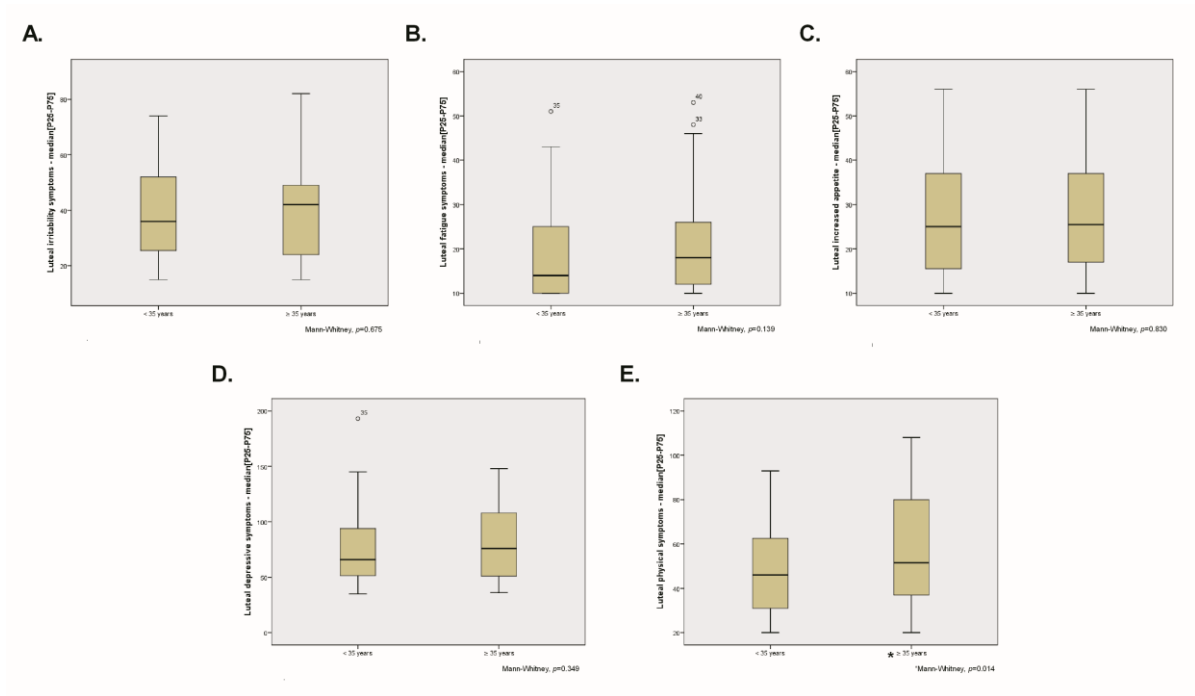


Figure 3. Luteal symptoms comparisons between age groups. **A.** Luteal irritability symptoms. **B.** Luteal fatigue symptoms. **C.** Luteal increased appetite symptoms. **D.** Luteal depressive symptoms. **E.** Luteal physical symptoms. Only luteal physical symptoms were greater in women aged ≥ 35 years, when compared to those aged < 35 years. Legend. [P25-75]: Percentiles 25th-75th.

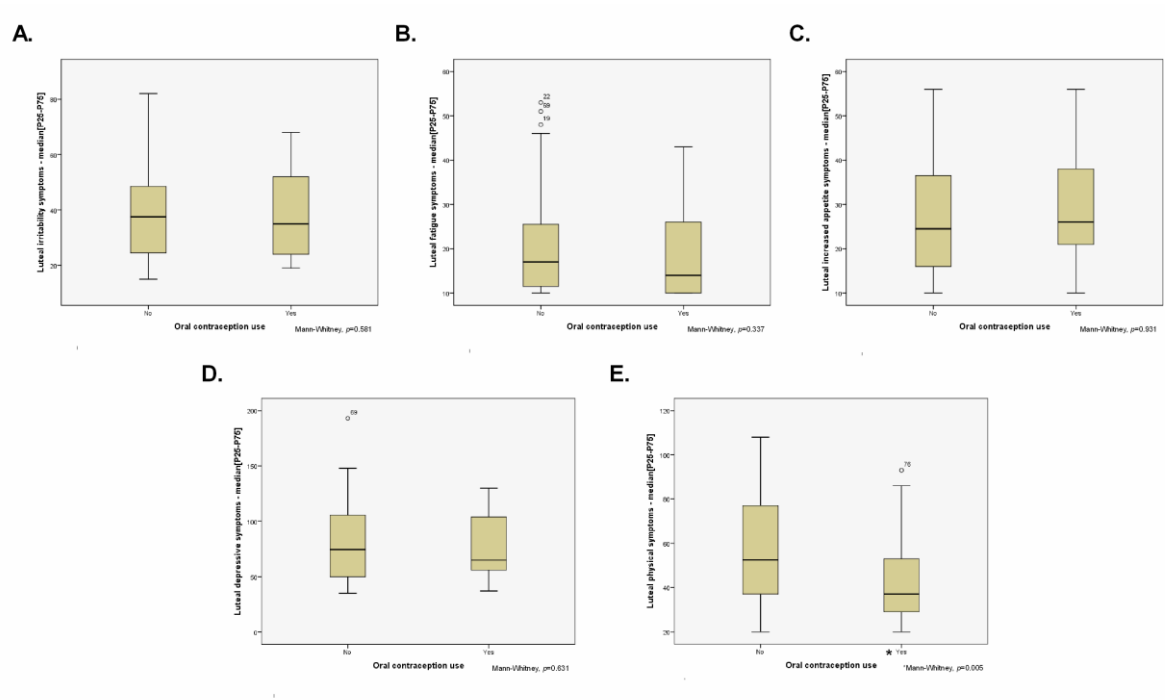


Figure 4. Oral contraception use and luteal physical symptoms **A.**Luteal irritability symptoms. **B.** Luteal fatigue symptoms. **C.** Luteal increased appetite symptoms. **D.** Luteal depressive symptoms. **E.** Luteal physical symptoms. Only luteal physical symptoms were greater in women that did not use oral contraception, when compared to those who did. Legend. [P25-75]: Percentiles 25th–75th.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados apresentados nessa tese permitem a ampliação do conhecimento científico sobre a SPM:

- O HAM não se altera em grupo de pacientes com SPM, corroborando a hipótese de que os hormônios sexuais periféricos não interferem nos sintomas.
- O período da pré-menopausa e da perimenopausa têm significativo aumento de fatores estressores emocionais e físicos, contudo essa pesquisa mostrou que em pacientes com SPM os sintomas emocionais não pioram acima dos 35 anos de idade, apenas os sintomas físicos.
- A presente tese foi realizada seguindo as orientações internacionais de preenchimento diário de questionário sobre os sintomas de SPM, o DRSP, ao longo de dois meses, podendo dessa forma caracterizar os principais sintomas das mulheres com SPM e quantificá-los. Possibilitou também a avaliação dos sintomas nas diferentes faixas etárias.
- Essa tese possibilitou avaliar uma melhora de sintomas físicos estatisticamente significativa entre as usuárias de anticoncepcional oral, assim como avaliar a influência do IMC nos sintomas emocionais nas pacientes com SPM.
- Também corroborou os dados científicos que apresentam uma diminuição importante do HAM após os 35 anos. O HAM ainda é pouco estudado em avaliações de sintomas emocionais, como depressão entre outros, e não havia até o presente momento a sua correlação com a SPM. Nosso estudo mostrou que os valores de HAM não diferem conforme a intensidade de sintomas da SPM.

9. PERSPECTIVAS

A Síndrome Pré-menstrual não tem definida sua etiologia. Com o desconhecimento do seu fator gerador, o seu tratamento torna-se empírico e voltado principalmente para tratamentos com medicações moduladoras de humor e anticoncepção.

Muito ainda do conhecimento que temos sobre a SPM é baseado em artigos com diagnóstico realizado com métodos retrospectivos e sem validação científica.

Há a perspectiva de realização de pesquisas bem conduzidas, com diagnóstico correto - pelo DRSP - e com grupo controle de mulheres sem SPM, testando outros marcadores e gene de polimorfismo, assim como avaliando a real participação do sangramento menstrual na gênese da SPM.

10. ANEXOS

Anexo 1 - REGISTRO DIÁRIO DA INTENSIDADE DOS PROBLEMAS (DRSP)

REGISTRO DIÁRIO DA INTENSIDADE DOS PROBLEMAS

Nome: _____ Início: ____/____/____ Término: ____/____/____

EXPLICAÇÃO DAS OPÇÕES DE RESPOSTA

1. Nenhuma – você não tem esse problema.
2. Mínima – é apenas levemente aparente para você, os outros é provavelmente nem perceberiam isso.
3. Leve – com certeza aparente para você e/ou para quem a conhece bem.
4. Média – é evidentemente aparente para você e/ou para quem a conhece bem, e isto é um pouco desagradável.
5. Forte – muito aparente para você e/ou para quem a conhece bem, e isto é desagradável.
6. Extrema – é tão forte que não somente é aparente para você, mas até mesmo quem não a conhece bem pode perceber, e isto é muito desagradável.

OBSERVAÇÃO – os últimos três itens, no fim do diário, sobre como os sintomas citados na lista afetam diversos aspectos da vida de uma pessoa, devem ser respondidos da seguinte maneira → avalie a diminuição da capacidade de fazer certas coisas assim como o esforço feito.

Por exemplo: você ainda foi capaz de fazer tarefas domésticas mas precisou fazer mais esforço, ou você esteve cansada, ou você levou mais tempo do que de costume, ou você esteve esquecida, etc. Tente levar isso em conta na sua avaliação.

Avalie a intensidade de cada um dos problemas que você teve, indicados na lista abaixo. Faça a sua avaliação todas as noites. **Anote o número que corresponde a intensidade conforme indicado!**

1 – NENHUMA, 2 – MÍNIMA, 3 – LEVE, 4 – MÉDIA, 5 – FORTE, 6 – EXTREMA

| DATA (DIA) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Dia da semana (S,T,Q,Q,S,S,D) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Anote S se você teve uma pequena perda de sangue e M se você menstrou</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1a. Me senti deprimida, triste, "para baixo" ou "de baixo astral" | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1b. Me senti arrasada | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1c. Me senti culpada | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2. Me senti ansiosa, tensa, nervosa ou no limite | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3a. Tive mudanças de humor (ex: de repente me senti triste ou com vontade de chorar) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3b. Estive mais sensível à rejeição os meus sentimentos foram facilmente feridos. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4a. Senti raiva, me irritei com facilidade | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4b. Tive conflitos ou problemas com as pessoas | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5. Tive menos interesse nas atividades do dia-a-dia (ex: trabalho, estudos, amigos, lazer) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6. Tive dificuldade para me concentrar | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7. Me senti mole, cansada ou sem disposição | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8a. Meu apetite aumentou ou comi de mais | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8b. Tive desejo de comer determinadas comidas | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9a. Dormi mais, tirei sonecas, tive dificuldade para acordar quando queria | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9b. Tive dificuldade para pegar no sono ou para continuar dormindo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10a. Me senti sobrecarregada ou como se não fosse dar conta | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10b. Perdi o controle | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11a. Fiquei com os seios doloridos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11b. Meus seios aumentaram, me senti "inchada", ou engordei | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11c. Tive dor de cabeça | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11d. Tive dor nas "juntas" ou nos músculos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| No trabalho, nos estudos, em casa ou no dia-a-dia, pelo menos um dos problemas mencionados acima causou uma redução da produtividade ou ineficiência. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pelo menos uma dos problemas mencionados acima interferiu em meu lazer ou em minhas atividades sociais (ex: evitei ou fiz menos). | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pelo menos um dos problemas mencionados acima interferiu no meu relacionamento com as outras pessoas. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

© Desenvolvido por Jean Endicott, Ph.D. e Wilma Harrison, M.D. da Columbia University.

Baseado em critérios sugeridos pelo grupo de trabalho DSM IV.

Anexo 2 - INSTRUMENTO DE RASTREAMENTO DE SINTOMAS PRÉ-MENSTRUAIS (PSST)

Você tem alguns ou qualquer dos seguintes sintomas pré-menstruais começando antes do seu período menstrual e parando poucos dias após a menstruação começar? (Por favor marque com um “X” no local apropriado a sua resposta)

| Sintoma | Nada | Leve | Moderado | Severo |
|--|-------------|-------------|-----------------|---------------|
| 1.Raiva/Irritabilidade | | | | |
| 2.Ansiedade/ Tensão | | | | |
| 3.Chorosa/mais sensível a rejeição | | | | |
| 4. Humor depressivo/sem esperança | | | | |
| 5.Falta de interesse em atividades no trabalho | | | | |
| 6.falta de interesse em atividades no trabalho | | | | |
| 7.falta de interesse em atividades sociais | | | | |
| 8.dificuldade de concentração | | | | |
| 9. fadiga/falta de energia | | | | |
| 10.comendo demais/desejo de comer | | | | |
| 11. insônia | | | | |
| 12.hipersônia(dormir demais) | | | | |
| 13.sentindo-se sob pressão ou fora de controle | | | | |
| 14.sintomas físicos:seiossensíveis,dores de cabeça, dores musculares ou nas articulações, inchada, ganho de peso | | | | |

Seus sintomas listados acima interferem com:

| | Nada | Leve | Moderado | Severo |
|--|-------------|-------------|-----------------|---------------|
| A.Sua eficiência e produtividade no trabalho | | | | |
| B.Seus relacionamentos com colegas no | | | | |

| | | | | |
|-----------------------------------|--|--|--|--|
| trabalho | | | | |
| C.Seus relacionamentos familiares | | | | |
| D.Suas atividades e vida social | | | | |
| E.Suas responsabilidades em casa | | | | |

Contagem

Os seguintes critérios devem estar presentes para o diagnóstico de PMDD

- 1) Pelo menos um de #1,#2,#3,#4 é severo
- 2) Além disto pelo menos quatro de #1-#14 são moderados e severos
- 3) Pelo menos um de A,B,C,D,E é severo

Os seguintes critérios devem estar presentes para o diagnóstico de moderado a severo SPM

- 1) Pelo menos um de #1,#2,#3,#4 é moderado a severo
- 2) Além disto pelo menos quatro de #1-#14 são moderados e severos
- 3) Pelo menos um de A,B,C,D,E é moderado a severo

©McMaster University 2003

Anexo 3 - PRIME-MD

ANEXO 2

Atualizado para o DSM-IV

Nome: _____ Idade: _____

pSexo: Masculino Feminino

Data: _____

INSTRUÇÕES: Este questionário ajudará na compreensão dos problemas que você pode ter. Pode ser necessário perguntar-lhe mais sobre alguns desses itens. Por favor esteja certo de assinalar um quadradinho para todos os itens.

| No último mês você tem se incomodado muito com: | | Durante o mês passado... |
|---|--|--|
| Sim Não | Sim Não | Sim Não |
| 1. Dor de estômago <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 12. Constipação, <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> intestino solto ou diarreia | 21. Você teve uma crise de <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ansiedade (subtamente sentiu medo ou pânico) |
| 2. Dor nas costas, lombar <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 13. Náusea, gases <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ou indigestão | 22. Você pensou que deveria <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> diminuir o quanto você bebe de álcool |
| 3. Dor nos braços, <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> pernas, ou juntas (joelhos, quadris, etc.) | 14. Sentir-se cansado (a) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ou com pouca energia | 23. Alguém se queixou de <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> você beber |
| 4. Dores ou problemas <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> menstruais | 15. Problemas com o sono <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____ | 24. Você sentiu culpado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ou aborrecido por causa da bebida |
| 5. Dor ou problemas <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> durante as relações sexuais | 16. Sua alimentação <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> estar fora de controle _____ | 25. Houve algum dia em <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> que você bebeu 5 ou mais doses de cerveja, vinho ou destilados |
| 6. Dores de cabeça <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | | |
| 7. Dor no peito spell dim <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | | |

| | | |
|---|---|---|
| <p>8. Tonturas, vertigens <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>9. Desmaios <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>10. Sentir seu coração <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> acelerado, com palpitação</p> <p>11. Falta de ar <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> | <p>17. Pouco interesse ou <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> prazer para fazer as coisas</p> <p>18. Sentir-se "para baixo", <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> deprimido(a) ou sem esperanças</p> <hr/> <p>19. Nervosismo, sentir-se <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ansioso ou inquieto</p> <p>20. Preocupar-se com <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> muitas coisas diferentes</p> | <p>_____</p> <p>Globalmente você diria que sua saúde é:</p> <p>Excelente <input type="checkbox"/></p> <p>Muito boa <input type="checkbox"/></p> <p>Boa <input type="checkbox"/></p> <p>Razoável <input type="checkbox"/></p> <p>Ruim <input type="checkbox"/></p> |
|---|---|---|

ANEXO 3

GUIA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

Atualizado para o DSM-IV

Instruções

- 1. Instruções a você são impressas em azul e/ou em quadros sombreados de azul. Questões ou colocações a serem feitas ao paciente são impressas em preto.**
- 2. Dentro de cada módulo, proceda seqüencialmente de questão a questão a menos que a instrução seja ir para uma outra questão ou sair do módulo. Lembre-se: sempre vá para a questão seguinte a menos que a instrução seja ir para outro lugar.**
- 3. Diagnósticos estão em quadros com fundo vermelho.**
- 4. Saída significa sair do módulo em que você está. Siga então para o próximo módulo a ser avaliado ou para a Folha de Resumos na última página.**

Nome do Paciente: _____ RG HC: _____

Introdução ao Paciente

Deixe-me ver suas respostas ao questionário (QP). Eu farei algumas perguntas para que você me ajude a compreender alguns dos sintomas que você assinalou. Eu farei algumas anotações ao longo de nossa entrevista.

INICIANDO OS MÓDULOS DO GUIA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA (GAC)

Inicie os módulos na ordem em que eles aparecem no GAC (primeiro Humor, segundo Ansiedade e Somatoforme por último)

Escolha os módulos a iniciar baseando-se nas respostas do paciente ao QP como segue:

| | | |
|--|--------|-----|
| 4. Ter pouco interesse ou prazer em fazer as coisas? | Sim | Não |
| 5. Sentir-se “para baixo”, deprimido ou sem esperanças? | Sim | Não |
| 6. Sentir-se mal em relação a você mesmo -- ou que você é um fracasso ou ter estado ou deixado sua família “para baixo”? | Sim | Não |
| 7. Ter dificuldade em se concentrar em coisas, como ler um jornal ou assistir televisão? | Sim | Não |
| 8. Estar mais nervoso ou inquieto do que você era movimentando-se além do usual? Se não: E o oposto - movimentar-se ou falar tão lentamente que outras pessoas pudessem notar? Considere Sim se a resposta for afirmativa à uma das questões ou se durante a entrevista foi observado retardo ou agitação psicomotora. | Sim | Não |
| 9. Nas últimas 2 semanas, você ter pensado que seria melhor morrer ou se ferir de alguma maneira? Se Sim: Fale-me à respeito. | Sim | Não |
| 10. Existem 5 ou mais respostas Sim de #1 a #9 (um dos quais para #4 ou #5)? | Sim--- | Não |

Distúrbio
Depressivo
Maior
vá para #12

REMISSÃO PARCIAL DE DEPRESSÃO MAIOR

11. Já houve uma época em que você era ou muito mais “para baixo” ou deprimido (a), ou ainda tinha menos interesse ou

Remissão
Parcial de
transtorno
depressivos
maior

| | | | | |
|---|-------------------------|----------------------------|-------------------------------------|---|
| Pelo menos três de #1 a #15 Somatoforme | #16 Alimentar | #17 ou #18 Humor | #19, #20 ou #21 Ansiedade | Pelo menos um de #22 a #25 Álcool |
|---|-------------------------|----------------------------|-------------------------------------|---|

Algum módulo não assinalado no questionário do paciente poderá ser iniciado se você tiver outras razões para suspeitar de um diagnóstico naquele módulo.

PRIME-MD foi desenvolvido por Robert L. Spitzer, MD, Janet B. W. Williams, DSW, Kurt Kroenke, MD, Mark Linzer, MD, Frank Verloin de Gruy III, MD, Steven R. Hahn, MD e David Brody, MD e subscrito por um fundo educacional irrestrito da Pfizer Inc.

Biomatrix Research Department, New York State Psychiatric Institute,

722 West 168th Street, Unit 74, New York, NY 10032 (Drs Spitzer e Williams).

Tradução para o Português: Dr. Renério Fráguas Jr; Dr. Sérgio G. Henriques Jr

Projeto Depressões Secundárias - Interconsultas - Instituto de Psiquiatria do

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Rua Ovídeo Pires de Campos S/N CEP 0540301

MÓDULO DE HUMOR

| | | |
|---|-----|-----|
| Depressão Maior | | |
| Nas últimas 2 semanas, você teve algum dos seguintes problemas <u>quase todos os dias</u>? | | |
| 1. Ter dificuldade para começar a dormir ou continuar dormindo, ou dormido demais? | Sim | Não |
| 2. Sentir-se cansado ou com pouca energia? | Sim | Não |
| 3. Ter pouco apetite ou comer demais? | Sim | Não |

| | | |
|---|--------|-------|
| prazer em fazer as coisas? | | |
| Se Sim: Naquela época, você teve muitos dos problemas que eu acabei de lhe perguntar, como dificuldade para adormecer, para se concentrar, sentindo-se cansado, com pouco apetite, pouco interesse pelas coisas? | Sim-- | Não |
| Considere Sim apenas se, no passado, paciente provavelmente tivesse 5 dos sintomas #1 a #9 e reconhece na atualidade algum humor depressivo, pouco interesse ou pouco prazer. | | |
| DISTIMIA | | |
| 12. Durante os dois últimos anos, você sentir-se "para baixo" ou deprimido, ou teve pouco interesse ou prazer para fazer as coisas? | Sim | Não-- |
| Considere Sim apenas se também for Sim para: Foi assim mais da metade dos dias os últimos 2 anos? | | |
| 13. Nos últimos 2 anos, isso tem frequentemente dificultado você a fazer o seu trabalho, cuidar das coisas em casa ou conviver com outras pessoas? | Sim-- | Não |
| DEPRESSÃO MENOR | | |
| 14. Foi diagnosticado Depressão Maior (incluindo remissão parcial) em #10 ou #11? | Sim-- | Não |
| 15. As respostas foram Sim em 2 ou mais questões de #1 a #9 (uma das quais foi #4 ou #5)? | Sim-- | Não-- |
| BIPOLAR | | |
| 16. Alguma vez um médico lhe disse que você era maníaco-depressivo, um transtorno do humor bipolar, ou lhe prescreveu Lítio? | Sim--- | Não |

Anexo 4- STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

| | Item No | Recommendation |
|------------------------------|--------------------|---|
| Title and abstract | 1 | (a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract Reported on page: 67 |
| | | (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found Reported on page: 68 |
| Introduction | | |
| Background/rationale | 2 | Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported Reported on page:69 |
| Objectives | 3 | State specific objectives, including any prespecified hypotheses Reported on page:70 |
| Methods | | |
| Study design | 4 | Present key elements of study design early in the paper Reported on page:70 |
| Setting | 5 | Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection Reported on page:70 |
| Participants | 6 | (a) <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants Reported on page:70-71 |
| Variables | 7 | Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable Reported on page:71 |
| Data sources/ measurement | 8* | For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group Reported on page: 71 |
| Bias | 9 | Describe any efforts to address potential sources of bias Reported on page:71 |
| Study size | 10 | Explain how the study size was arrived at Reported on page:72 |
| Quantitative variables | 11 | Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why Reported on page: NA |

| | | |
|---------------------|----|---|
| Statistical methods | 12 | (a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding Reported on page:72 |
| | | (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions Reported on page:72 |
| | | (c) Explain how missing data were addressed: Reported on page:NA |
| | | (d) <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy Reported on page:NA |
| | | (e) Describe any sensitivity analyses Reported on page:NA |

Continued on next page

| Results | | |
|-------------------|-----|---|
| Participants | 13* | (a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed Reported on page:73 |
| | | (b) Give reasons for non-participation at each stage Reported on page:73 |
| | | (c) Consider use of a flow diagram Reported on page: 86 |
| Descriptive data | 14* | (a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders Reported on page:83 |
| | | (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest Reported on page:86 |
| Outcome data | 15* | <i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time |
| | | <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure |
| | | <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures Reported on page: 73 |
| | | (a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included Reported on page: 84 |
| Main results | 16 | (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized Reported on page:74 |
| | | (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period Reported on page: NA |
| | | Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses Reported on page :77 e 89 |
| Discussion | | |
| Key results | 18 | Summarise key results with reference to study objectives Reported on page:74 |
| Limitations | 19 | Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias Reported on page: 74 |
| Interpretation | 20 | Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence Reported on page:76 |
| Generalisability | 21 | Discuss the generalisability (external validity) of the study results Reported on page:74-76 |

Other information

Funding 22 Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based **Reported on page:77**

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

11. APENDICES

Apêndice 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidada a participar de pesquisa *Síndrome Pré-Menstrual: relação entre função ovariana e intensidade dos sintomas*

Justificativa e Objetivos do Estudo

A Síndrome Pré-menstrual, também conhecida como TPM, é um distúrbio crônico que ocorre na fase final do ciclo menstrual e desaparece logo após o início da menstruação e se caracteriza por uma combinação de sintomas físicos, psicológicos e comportamentais que interferem de forma negativa nas relações interpessoais da mulher. Quando os sintomas são leves a moderados tendem a iniciar poucos dias antes do fluxo e apresentam menor interferência na vida cotidiana. Porém, quando os sintomas são intensos, costumam ocorrer com frequência a partir da ovulação, durando mais ou menos 14 dias.

Como sabemos muito pouco sobre as causas da TPM, estamos investigando se o hormônio antimülleriano, que também avalia a infertilidade feminina, está relacionado com sintomas pré-menstruais mais intensos.

Procedimentos do Estudo

Nessa pesquisa inicialmente você responderá um questionário de Síndrome Pré-menstrual, após lhe será solicitado que se dirija ao laboratório para coleta de amostra de sangue. Você não precisa estar em jejum.

Benefícios, riscos e/ou desconfortos associados a participação no estudo

Esta pesquisa não lhe trará benefícios diretos, contudo contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado e os resultados poderão auxiliar a realização de estudos futuros.

Nessa pesquisa existe o risco associado a punção para coleta de amostra de sangue, podendo ocorrer ansiedade pelo procedimento, dor e desconforto local, hematoma (mancha amarronzada) local e existe um risco muito baixo de infecção no local da punção.

Voluntariedade

Sua participação nesse estudo é totalmente voluntária, e a não participação ou desistência após ingressar no estudo não implicará em nenhum tipo de prejuízo para o participante.

Ressarcimento

Não está prevista nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo e o participante não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Confidencialidade

Os pesquisadores se comprometem em manter a confidencialidade dos dados de identificação pessoal dos participantes e os resultados serão divulgados de maneira agrupada, sem a identificação dos indivíduos que participam do estudo.

Esclarecimentos e Contatos

Todas as suas dúvidas poderão ser esclarecidas antes e durante o curso da pesquisa, através do contato com o pesquisador responsável Dra Maria Celeste Osório Wender (Professora associada da UFRGS), fone 051.33598000 (departamento de Ginecologia) ou com a Dra Carolina Leão Oderich (doutoranda da UFRGS).

Para esclarecimentos de dúvidas poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa através do telefone 33597640, das 8h às 17h, de segunda a sexta-feira.

Esse documento foi elaborado em duas vias, uma para ser entregue ao participante e outra para ser mantida pelos pesquisadores.

Assinaturas

Nome _____ do
participante _____ Assinatura _____

Nome _____ do _____ Pesquisador
_____ Assinatura _____

Local e data: _____

Apendice 2 - FICHA CLÍNICA**Nome:** _____**Idade:** _____**Raça:** _____ **Peso:** _____ **Altura:** _____**IMC=** _____**Uso de hormônio (pílula/outros):** _____**Paridade (filhos):** _____