

Transtorno disfórico pré-menstrual revisão – conceito, história, epidemiologia e etiologia

Premenstrual dysphoric disorder review – concept, history, epidemiology and etiology

GISLENE C. VALADARES¹
LUCIANA VALADARES FERREIRA²
HUMBERTO CORREA FILHO³
MARCO AURÉLIO ROMANO-SILVA⁴

Resumo

Estudos epidemiológicos demonstram que até 80% das mulheres apresentam sintomas físicos e/ou psíquicos no período pré-menstrual e que cerca de 3% a 11% os apresentam de maneira severa, havendo prejuízos sociais, familiares ou profissionais, o que caracteriza o transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM).

O TDPM apresenta sintomas que aparecem na semana que antecede a menstruação, cessando nos primeiros dias após o início desta.

Diversas teorias têm sido propostas para justificar a sua etiologia. Fatores hormonais, psicológicos e ambientais parecem estar envolvidos; no entanto, ainda não há conclusões precisas que justifiquem essa patologia.

Palavras-chave: Disforia pré-menstrual, etiologia, alterações hormonais, prejuízos sociais.

Abstract

Epidemiologic studies show that till 80% of the women have physical and/or psychiatric symptoms in the premenstrual period, and in about 3% till 11% of them, this disease has serious consequences, causing familiar or professional damages; characterizing the premenstrual dysphoric disorder.

The premenstrual dysphoric symptoms happen in the week before menstruation, stopping in the first days after menstruation beginning.

A lot of theories have been proposed to justify its etiology. Hormonals, psychological and environmental factors seem to be involved, however there are no strict conclusions to justify this pathology

Key-words: Premenstrual disphoric disorder, etiology, hormonals alterations, social damages.

Recebido: 20/03/2006 - Aceito: 27/03/2006

1 Psiquiatra do Serviço de Interconsulta do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM), coordenadora do Programa de Saúde Mental da Mulher HC-UFGM, mestre em farmacologia e bioquímica molecular pela UFGM.

2 Acadêmica de medicina pela Faculdade de Medicina de Catanduva.

3 Doutor, professor adjunto do Departamento de Saúde Mental da Faculdade de Medicina da UFGM.

4 Doutor, professor adjunto do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFGM.

Endereço para correspondência: Gislene C. Valadares. Rua do Ouro, 686 Serra - 30.220-000 Belo Horizonte MG. E-mail: gislenev@terra.com.br

Introdução

Milhões de mulheres em idade reprodutiva apresentam sintomas emocionais, cognitivos e físicos relacionados ao seu ciclo menstrual. Elas demonstram irritabilidade intensa, freqüentemente acompanhada de humor depressivo, assim como inúmeras queixas mentais e somáticas. Tais sintomas, segundo Bathia e Bhatia (2002) e Wikander *et al.* (2002), são recorrentes durante a fase lútea do ciclo menstrual e interferem de maneira significativa no seu funcionamento social, ocupacional e sexual. Essa constelação de sintomas tem recebido denominações como tensão pré-menstrual (TPM), síndrome pré-menstrual (SPM), transtorno disfórico da fase lútea tardia (TDFLT; DSM-III-R) ou transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) (DSM-IV).

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

Depressão e desordens cognitivas são mais comuns em mulheres do que em homens. A compreensão da diferença nas doenças mentais entre gêneros, relativa à apresentação, à idade de início, à epidemiologia, à sintomatologia específica, à evolução, à resposta ao tratamento, assim como ao tipo de mecanismo envolvido (genético, neuroendócrino, psicossocial), evidencia que mulheres têm necessidades diferentes e sofrem de forma diferente, em especial na idade reprodutiva e com problemas relacionados à menstruação.

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

Influências genéticas mediadas fenotipicamente através de neurotransmissores e neurorreceptores pa-

recem ser bastante significativas na etiologia do TDPM (Dickerson *et al.*, 2003).

Grande número de estudos tem sido dedicado à relação entre neurotransmissores e hormônios gonadais femininos na explicação do aparecimento e do padrão de sintomas da disforia pré-menstrual. A serotonina tem sido o alvo predileto dos estudos em função da semelhança dos sintomas do TDPM com os quadros depressivos. Entretanto, as evidências apontam para mecanismos múltiplos envolvidos nesse transtorno, e diversos sintomas assemelham-se não apenas a quadros depressivos, mas também a quadros compulsivos e mesmo psicóticos. O envolvimento de outros neurotransmissores e seus receptores, como a dopamina, é objeto de pesquisas recentes, visto que sintomas como alterações do humor, déficit de atenção, incoordenação motora, desânimo, descontrole do peso corporal, do tamanho e do número de refeições são mediados pela sinalização dopaminérgica em modelo animal, correspondendo a queixas importantes das mulheres com TDPM (Vallone, 2002).

Conceito

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

Em função do grande número de sintomas atribuídos à SPM (mais de 150 relacionados a vários órgãos e sistemas), não existe um consenso quanto a uma definição mais exata e, sim, a suposição de que ocorram diversos subtipos desse distúrbio, cada um com a sua gravidade e sustentados por um complexo conjunto de fatores biológicos, psicológicos e ambientais. Devido a essa grande diversidade de sintomas, alguns autores referem-se a ela como “síndromes ou alterações pré-menstruais” (Steiner, 1997). Há também quem advogue ser a SPM parte do grupo de transtornos do humor com sintomatologia tipo depressiva leve ou atípica (Cheniaux Jr., 2001). Na realidade, a conceituação da SPM está muito mais sustentada na ciclicidade ou na periodicidade, vinculada temporalmente à menstruação, do que na sintomatologia *per se*.

Os principais sintomas físicos da SPM são dolorimento e tumefação das mamas (mastalgia), cefaléia e alterações do humor, que acometem mais de 75% das mulheres durante três a dez dias anteriores à menstruação, e designa-se como transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) a um transtorno variante da síndrome pré-menstrual, mais severa ou extrema, com a oscilação

do humor apresentada como fator mais perturbador e debilitante no complexo de sintomas descritos.

O TDPM caracteriza-se por:

- 1) recorrência cíclica, durante a fase lútea, de sintomas de humor e comportamentais em primeira instância, e somáticos, sendo depressão, ansiedade, labilidade afetiva, tensão, irritabilidade, ira, distúrbios do sono e do apetite os mais frequentes;
- 2) sintomas severos o suficiente para o comprometimento do funcionamento social, ocupacional e escolar;
- 3) sintomas relacionados diretamente às fases do ciclo menstrual e que podem durar, tipicamente, de cinco a catorze dias. Em geral, pioram com a aproximação da menstruação e usualmente cessam de forma imediata ou logo a seguir (um a dois dias) ao início de fluxo menstrual (Thys-Jacob, 1998; Parry, 1999).

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

O TDPM deve ser diferenciado da SPM, termo primariamente reservado para sintomas físicos moderados anteriormente descritos, acrescidos de leves variações, de humor. Torna-se importante diferenciar o TDPM também da amplificação de sintomas de outras doenças psiquiátricas ou clínicas concorrentes.

Os critérios utilizados para pesquisar a presença do TDPM, segundo o Manual de Diagnóstico e Estatística da Associação Psiquiátrica Americana (1994), são os seguintes:

- A.** Os sintomas devem ocorrer durante a semana anterior à menstruação e remitem poucos dias após o início desta. Cinco dos seguintes sintomas devem estar presentes e pelo menos um deles deve ser o de número 1, 2, 3, ou 4:
1. Humor deprimido, sentimentos de falta de esperança ou pensamentos autodepreciativos.
 2. Ansiedade acentuada, tensão, sentimentos de estar com os “nervos à flor da pele”.
 3. Significativa instabilidade afetiva.
 4. Raiva ou irritabilidade persistente e conflitos interpessoais aumentados.
 5. Interesse diminuído pelas atividades habituais.
 6. Sentimento subjetivo de dificuldade em se concentrar.
 7. Letargia, fadiga fácil ou acentuada falta de energia.
 8. Alteração acentuada do apetite, excessos alimentares ou avidez por determinados alimentos.
 9. Hipersonia ou insônia.
 10. Sentimentos subjetivos de descontrole emocional.
 11. Outros sintomas físicos, como sensibilidade ou inchaço das mamas, dor de cabeça, dor articular ou muscular, sensação de inchaço geral “e ganho de peso”.

- B.** Os sintomas devem interferir ou trazer prejuízo no trabalho, na escola, nas atividades cotidianas ou nos relacionamentos.
- C.** Os sintomas não devem ser apenas exacerbação de outras doenças.
- D.** Os critérios A, B, e C devem ser confirmados por anotações prospectivas em diário durante pelo menos dois ciclos consecutivos. (American Psychiatric Association, 1995).

A utilização dos critérios do DSM-IV, em associação ao preenchimento de diários prospectivos por pelo menos dois ciclos menstruais consecutivos, é atualmente reconhecido como o modo prático de confirmação diagnóstica (American Psychiatric Association, 1987; Freeman *et al.*, 2000).

O diagnóstico diferencial do TDPM baseia-se na exclusão de doenças clínicas ou psiquiátricas com as quais possa ser confundido. O pilar dessa diferença é a presença de um período assintomático de duração relativa entre os dias 2 e 14 do ciclo menstrual (Figura 1). Na lista de outras desordens, os diagnósticos psiquiátricos são os mais comuns, especialmente, a depressão e a ansiedade. Três síndromes de causas pouco conhecidas têm sintomas similares, mas não restritos à fase lútea: edema cíclico, síndrome da fadiga crônica e fibromialgia.

Finalmente, desordens clínicas gerais que podem apresentar padrão de agravamento na fase lútea incluem: cefaléia migratória, epilepsia, síndrome do colo irritável e hipotireoidismo, que também necessitam ser descartadas. Doenças sem padrão na fase lútea, como anemia, endometriose, doença fibrocística da mama e lúpus eritematoso sistêmico, devem ser lembradas na avaliação e no raciocínio diagnósticos (Tabela 1).

TPM	TDPM
<ul style="list-style-type: none"> • Prevalência: 75% a 80% • Grande número de sintomas • Diversos subtipos • Diagnóstico por ginecologista 	<ul style="list-style-type: none"> • Prevalência: 3% a 8% • Sintomas de humor são os mais prevalentes e mais correlacionados com déficits no funcionamento social, profissional, familiar • Sintomas de ansiedade, irritabilidade e labilidade do humor • Diagnóstico por psiquiatra

Figura 1. Diferenças entre TPM e TDPM. Notar as diferenças na prevalência, no número e nos tipos de sintomas, além do profissional médico que geralmente faz o diagnóstico, distinguindo TPM de TDPM. A prevalência menor e com predomínio de sintomas do humor caracteriza o TDPM.

Tabela 1. Avaliação do transtorno disfórico pré-menstrual. Mostra os pilares de avaliação para o diagnóstico e a base de planejamento do tratamento do TDPM, especificando as avaliações psiquiátrica, clínica e laboratorial, a história familiar e de uso de medicamentos, bem como os hábitos nutricionais das pacientes.

Tipo de avaliação	Componentes
Psiquiátrica	História dos sintomas, duração, curso, fatores precipitantes e de risco, tratamentos prévios. História psiquiátrica progressiva, especialmente de desordens do humor. História de abuso de álcool ou substâncias.
Clínica	História clínica, doenças endócrinas e ginecológicas (tireóide, endometriose, doença fibrocística da mama) e outras com padrão pré-menstrual.
Laboratorial	Avaliação hematológica e bioquímica, incluindo glicemia, cálcio, magnésio, testes de função tireoidiana etc.
História familiar	História de sintomas pré-menstruais, estratégias de tratamento; e resultados em mulheres da família. História psiquiátrica familiar.
Uso de medicamentos	Avaliação de medicamentos que possam produzir efeitos adversos psiquiátricos (anti-hipertensivos, antiulcerosos, corticóides, analgésicos, sedativos, broncodilatadores, descongestionantes, vasodilatadores, antialérgicos etc.).
Avaliação nutricional	Avaliar o uso de cafeína, sal, álcool; excluir deficiências nutricionais (vitaminas B ₆ , cálcio, magnésio, triptofano etc.).

Adaptado de Burt VK et al. *Premenstrual dysphoric disorder in Women's Mental Health*. Washington DC: American Psychiatric Press, 1997.

Histórico

Apesar do questionamento sobre ser a SPM resultante da vida moderna cada vez mais estressante para as mulheres, Semonides (2600 a.C.), em seu *Essay on Women*, e Hipócrates (600 a.C.), no tratado *A doença das virgens*, já descreviam as alterações de comportamento, as idéias de morte, as alucinações e os delírios resultantes da retenção do fluxo menstrual, também relatados por Platão, Aristóteles e Plínio. A descrição de doenças e transtornos que incidem no período menstrual foram também encontradas nos papiros de Ebers e Kahun (2000 a.C.). Trotula de Salerno (século XI) e Von Feuchtersleben (século XIX) igualmente descreveram o sofrimento das mulheres jovens no período que antecede a chegada da menstruação (Mato, 2002).

Donoso e Marinovic (2000) citam algumas referências relacionadas à menstruação e à psicopatologia, evidenciando sintomas como obsessão, estados confusionais, ninfomania, depressão etc. entre 1759 e 1840. Os autores acrescentam uma das primeiras descrições da SPM, datada de 1842, como caso de “insanidade” pré-menstrual (grifo do autor). Segundo os mesmos cientistas, pesquisadores franceses, a partir desta data, começaram a descrever o período menstrual como um intervalo de tempo em que ocorria clara alteração de tipo afetivo (depressão e mania), assim como a existência de relação dessas alterações com a ocorrência da psicose puerperal.

Em 1837, Pritchard, citado por Donoso e Marinovic (2000), descreveu um quadro caracterizado por mau

humor, propensão a brigas e melancolia no período pré-menstrual. Também autores alemães estudaram o tema, e, em 1902, o texto *Psychosis Menstrualis*, de Krafft-Ebing, classifica os casos segundo a sua associação temporal com o ciclo menstrual. Posteriormente, em 1914, Jolly, também citado por esses autores, realiza uma extensa revisão de casos e propõe uma classificação segundo a etapa do ciclo de vida da mulher em que aparece o transtorno. Grupos britânicos, em especial o da Universidade de Birmingham, Grã-Bretanha (principalmente o grupo do professor Ian Brockington), de japoneses e de escandinavos também investigam o tema, propondo critérios diagnósticos atualmente reconhecidos e uma classificação da apresentação das doenças relacionadas ao ciclo reprodutivo feminino (Donoso e Marinovic, 2000).

Atribui-se, entretanto, a Robert T. Frank, em 1931, a primeira descrição científica da tensão pré-menstrual relacionada a acúmulo de hormônios sexuais no organismo. Frank classificou a TPM em três grupos diferentes de acordo com o tipo de sintomas:

- Sintomas leves (fadiga) no período pré-menstrual;
- Doenças sistêmicas que variavam conforme o ciclo menstrual (asma e epilepsia);
- Minoria com tensão pré-menstrual (TPM) e sintomas emocionais graves (suicídio, “tensão nervosa”), com alívio à chegada da menstruação.

Nesta classificação, ele refere-se a um grupo de mulheres que se queixam de uma tensão indescritível dez a sete dias antes da menstruação, cujos sintomas po-

dem persistir até a chegada do fluxo menstrual. Segundo Frank (1931), as pacientes ressentem-se em função de fadiga e irritabilidade, como se não coubessem em si, e apresentam desejo de aliviar a sua tensão por meio de ações consideradas tolas ou doentias. O sofrimento pessoal dessas mulheres é intenso, sendo manifestado em atitudes imprudentes, afoitas e, muitas vezes, repreensíveis. A consciência dessas alterações não se restringe à mulher, mas ao seu marido e familiares, que as consideram inabordáveis em suas atitudes e reações. Elas obtêm alívio completo das suas queixas físicas e mentais logo após a descida do fluxo.

Dalton e Green, na década de 1950, revisaram a nomenclatura da TPM e consideraram tal termo insuficiente, sendo a tensão apenas um dentre os sintomas apresentados nesse transtorno, propondo a adoção do termo “síndrome pré-menstrual”. Também padecendo de sintomas pré-menstruais, Dalton relacionou a SPM principalmente à diminuição de progesterona durante a última quarta parte do ciclo menstrual (Green e Dalton, 1953).

A partir do reconhecimento da SPM como doença, surgiu uma série de questões éticas e legais relacionadas à responsabilidade penal e à discriminação das mulheres portadoras desse sofrimento. A SPM foi utilizada como atenuante para crimes violentos e acidentes, esteve envolvida em 50% das admissões de mulheres em urgências psiquiátricas e 70% das hospitalizações de mulheres deprimidas. Por outro lado, apesar do reconhecimento da SPM como doença, esta continua vista socialmente como motivo de chiste e depreciação feminina, com muitas das mulheres portadoras de sintomas severos queixando-se, com frustração e mágoa, da falta de sensibilidade dos profissionais de saúde em avaliar a doença, bem como da falta de opções terapêuticas (Thys-Jacob, 1998; Parry, 1999).

Para a psiquiatria, a doença é considerada recente. Em 1983, o Instituto Nacional de Saúde Mental Americano (NIMH) promoveu um *workshop* em que se aprovou consensualmente sobre a necessidade de se documentar em diário 30% ou mais de mudança na severidade dos sintomas, comparando-se as fases folicular e lútea do ciclo menstrual, bem como a necessidade de se observar uma fase livre de sintomas em meados da fase folicular para diferenciar as síndromes pré-menstruais da exacerbação de outras condições também crônicas.

A entidade clínica síndrome de tensão pré-menstrual surgiu na 9ª Classificação Internacional de Doenças (CID-9), restrita ao capítulo destinado às doenças ginecológicas, e, em 1986, em um rascunho da CID-10, aparece codificada em F53, incluída no capítulo XIV de doenças do sistema geniturinário como “N94.3 Síndrome Pré-Menstrual”.

Em 1987, definiram-se características operacionais com propósitos de diagnóstico e pesquisa para o que denominaram transtorno disfórico da fase lútea tardia (TDFLT) na edição revisada do III Manual de Diagnósti-

co e Estatística (DSM-III-R), no qual a entidade aparece incluída em “categorias propostas necessitando estudos adicionais”, devido à grande polêmica entre grupos feministas que se embatiam, considerando, de um lado, o avanço via reconhecimento de sofrimentos gêneros específicos e, por outra parte, o receio da classificação desse transtorno como doença servir para a discriminação feminina na sociedade, no trabalho e até nos seguros de saúde (American Psychiatric Association, 1987).

Em 1994, houve revisão e nova denominação pela Associação Psiquiátrica Americana, acrescida de critérios diagnósticos operacionais para o transtorno, que passou a ser nomeado transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), considerado o padrão-ouro para pesquisa e adotado pelo Food and Drug Administration Neuropharmacology Advisory Committee para regular as pesquisas e os tratamentos propostos (Apolinário, 2003; Endcott, 2000). O TDPM foi mantido em apêndice pela pressão dos mesmos grupos políticos e aparece citado entre os “transtornos depressivos não especificados em outra parte” do capítulo de transtornos do humor, sendo os critérios diagnósticos apresentados no apêndice do DSM-IV.

Apesar de aderirem aos métodos americanos de diagnóstico, diversos estudiosos têm criticado a arbitrariedade em quantificar em cinco ou mais sintomas cardinais o diagnóstico e advogam que a ocorrência de um ou mais sintomas principais, como irritabilidade e/ou humor depressivo, possa ser suficiente, desde que haja confirmação prospectiva por diários durante dois meses consecutivos e observação de prejuízo significativo na área social, profissional ou relacional. Essa variante não-ortodoxa do TDPM foi nomeada como disforia pré-menstrual (DPM) e já é utilizada em publicações e teses na Europa e no Canadá.

Epidemiologia

A SPM pode ser observada em diversas culturas, variando apenas a frequência de determinados sintomas. Um total de 75% a 95% de mulheres em idade reprodutiva com o ciclo menstrual regular apresentam algum tipo de sintoma pré-menstrual de intensidade leve, sem necessidade de intervenção médica ou psiquiátrica. Segundo Bernstein (1993), sua prevalência é estimada entre 10% e 20% a partir de estudos populacionais feitos entre mulheres de 18 a 45 anos de idade que procuram algum tipo de tratamento para seus sintomas. Já em Chenieux Jr. *et al.* (1994), Dickerson *et al.* (2003) e Endcott (2000) aproximadamente 3% a 11% de mulheres relatam que seus sintomas são graves a ponto de provocarem prejuízo importante ou mesmo incapacidade em suas atividades cotidianas.

O TDPM tem sido descrito desde a menarca até a menopausa. Muitas mulheres relatam aumento da severidade e da duração dos sintomas com a proximidade da menopausa (Halbreich *et al.*, 2003). O início dos sinto-

mas está descrito na metade da segunda década de vida, sendo que a demanda por tratamento geralmente ocorre na metade dos 30 anos. O impacto causado pelo TDPM talvez explique o apogeu de sintomas nessa faixa etária, visto que uma mulher que inicia com sintomas aos 26 anos de idade, vai sofrer mais de 200 ciclos sintomáticos, ou seja, de 1.400 a 2.800 dias com prejuízo funcional e relacional (Steiner, 1997). O estresse crônico progressivo ao longo da vida reprodutiva vai sendo acumulado a cada ciclo sintomático, com tais mulheres apresentando de 7 a 14 dias sintomáticos/mês, o equivalente a 1.680 dias sintomáticos/década (Halbreich, 2003).

É importante relatar que as mulheres com TDPM se referem a um comprometimento na fase lútea semelhante ao observado em portadoras de episódio depressivo maior no que se refere a atividades familiares, sociais e ocupacionais (Apolinário, 2003). Mais de 300 sintomas pré-menstruais foram relatados pelas pacientes com SPM, sendo os mais estudados: irritabilidade, tensão, depressão, inchaço, mastalgia e dores de cabeça.

Observa-se uma considerável diversidade de resultados nas pesquisas epidemiológicas relativas à prevalência da SPM, apontando para o questionamento de diversos pesquisadores de uma subavaliação de uma grande proporção de mulheres sintomáticas na população geral apresentando estresse, prejuízo e impacto em suas vidas – semelhante a outras doenças psiquiátricas –, necessitando, portanto de diagnóstico e tratamento adequados. É relatado ainda que 12,6% de mulheres preenchem totalmente os critérios para TDPM por um ciclo menstrual e no seguinte têm menos sintomas; porém, os que permanecem apresentam grande severidade (Chawla *et al.*, 2002). Wittchen *et al.* (2002) encontraram também alta prevalência (35,3%) de mulheres com quatro ou mais sintomas, que se aproximam, mas não alcançam, os quesitos do DSM-IV de cinco ou mais sintomas cardinais. Eles encontraram prevalência de 18,6% de subdiagnosticadas, que, apesar de não se enquadrarem nos critérios americanos, apresentaram risco bastante elevado para tentativas de suicídio (Chau e Chang, 1998, 1999; Cleckner-Smith *et al.*, 1998; Freeman *et al.*, 1996; Rivera-Tovar e Frank, 1990; Shye e Jaffe, 1991; Wittchen *et al.*, 2002).

Etiologia

Muitas teorias têm sido propostas, porém, sem conclusão definitiva, para que um único fator explique a rica sintomatologia e patofisiologia do TDPM.

Assim como em outros transtornos do humor femininos, o papel dos hormônios sexuais tem importância central; entretanto, os estudos não confirmaram nenhuma correlação entre TDPM e excesso de estrogênio, déficit de progesterona, abstinência de estrogênio ou mudanças nas taxas de estrogênio/progesterona. Estudos de tratamento sugerem que progesterona e

progéstágenos podem, na verdade, mais agravar do que melhorar os sintomas (Steiner, 1997).

O consenso atual sugere que a função ovariana normal – e não algum desequilíbrio hormonal – seja o desencadeador dos eventos bioquímicos relacionados ao TDPM no sistema nervoso central e em outros tecidos, encorajando investigações a respeito da neuromodulação central pelos hormônios gonadais sobre os neurotransmissores e os sistemas circadianos que influenciam o humor, o comportamento e a cognição. A interação entre esses sistemas é multifatorial e complexa, sendo improvável que um fator etiológico simples e único explique os sintomas do TDPM. A ligação entre as funções dos hormônios ovarianos e os neurotransmissores aponta para o que parece ser uma cadeia de eventos que pode ser afetada pela alteração ou manipulação de vários *links*, tanto em nível central quanto periférico.

Estudos prévios mostram níveis séricos de andrógenos elevados em mulheres com irritabilidade e disforia pré-menstrual, estando o *turn over* de serotonina central associado a impulsividade e concentrações elevadas de testosterona em agressores do sexo masculino (Frackiewicz e Shiovitz, 2001).

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

Diversas evidências apontam a serotonina como um importante fator na etiopatogênese do TDPM. Estudos têm demonstrado baixa significativa de serotonina total, em comparação com controles nos últimos dez dias do ciclo e a exacerbação de sintomas quando ocorre depleção de triptofano (Young *et al.*, 1998). Captação alterada de serotonina plaquetária e diminuição no número de sítios de ligação de imipramina em plaquetas de mulheres com alterações pré-menstruais severas desde o início da fase lútea, bem como alterações em vários testes de estímulos têm sido descritas.

Também a elevação da temperatura corporal durante o ciclo menstrual, o adiantamento de fase no sistema de produção de melatonina e a anormalidades no sistema norepinefrinérgico são relatados na literatura, mas, em geral, as mulheres com TDPM não manifestam alterações consistentes de disfunção no eixo hipotálamo-pituitário-adrenal nem na tireóide (Praschak-Rieder *et al.*, 2001). Pouco se sabe sobre a influência de outros neurotransmissores – como a dopamina – na origem dos sintomas pré-menstruais, um desafio aos pesquisadores.

Causas ambientais podem também estar relacionadas à TPM. Entre elas, ressalta-se o papel da dieta. Alguns alimentos parecem ter importante implicação no desenvolvimento dos sintomas, como chocolate, cafeína, sucos de frutas e álcool. As deficiências de vitamina B₆ e de magnésio são consideradas. Porém, até o momento,

o papel desses nutrientes na causa ou no tratamento não foi confirmado (Halbreich, 2003). Os fatores sociais parecem exercer influência maior no agravamento de sintomas, não havendo estudos consistentes correlacionando-os etiologicamente ao TDPM.

Referências bibliográficas

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*. Washington DC: American Psychiatric Association Press, 1987.
- APOLINÁRIO, J.C. - *Transtorno Disfórico Pré-Menstrual*. São Paulo: Segmento, 2003, p. 39.
- BHATIA, S.C.; BHATIA, S. - Diagnosis and treatment of premenstrual dysphoric disorder. *American Family Physician* 66 (7): 1239-1248, 2002.
- CHAU, J.P.; CHANG, A.M. - Relationship between premenstrual tension syndrome and anxiety in Chinese adolescents. *Journal of Adolescent Health* 22: 247-249, 1998.
- CHAU, J.P., CHANG, A.M. - Effects of an educational program on adolescents with premenstrual syndrome. *Health Education Research* 14: 817-830, 1999.
- CHAWLA, A. *et al.* - Premenstrual dysphoric disorder: is there an economic burden of illness? *Medical Care* 40: 1101-1112, 2002.
- CHENIAUX JR., E. - *Síndrome Pré-Menstrual*. Rio de Janeiro: Eduerj, 2001, p. 148.
- DICKERSON, L.M.; MAZYCK, P.J.; HUNTER, M.H. - Premenstrual syndrome. *American Family Physician* 15: 1743-1752, 2003.
- DONOSO, E.C.; MARINOVIC, E.J. - *Psicopatología de la Mujer*. Santiago do Chile, 2000, p. 208.
- ENDICOTT, J. - History, evolution and diagnosis of premenstrual dysphoric disorder. *Journal Clin Psychiatry* 61 (suppl. 12), 2000.
- FRACKIEWCZ, E.J.; SHIOVITZ, T.M. - Evaluation and management of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *J Am Pharm Assoc* 41 (3): 437-447, 2001.
- FRANK, T.T. - The hormonal causes of premenstrual tension. *Arch Neurol Psychiat* 26: 53, 1931.
- FREEMAN, E.W.; DERUBEIS, R.J.; RICKERLS, K. - Reliability and validity of daily diary for premenstrual syndrome. *Psychiatric Research* 65: 97-106, 1996.
- GREENE, R.; DALTON K. - The premenstrual syndrome. *Br Méd J* 1007-1014, 1953.
- HALBREICH, U. *et al.* - The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology* 28: 1-23, 2003.
- KI PARK, S. *et al.* - Par-4 links dopamine signaling and depression. *Cell* 122, 275-287, 2005.
- VAN KAMPEN, J.M.; ROBERTSON, H.A. - A possible role for dopamine D3 receptor stimulation in the induction of neurogenesis in the adult rat substantia nigra. *Neuroscience* 136(2): 381-386, 2005.
- MATO, A.M.L. - *Psiconeuroimunoendocrinología: Aspectos Epistemológicos, Clínicos e Terapêuticos*. Buenos Aires, 2002, p. 478.
- PARRY, B.L. - 45 years old woman with premenstrual dysphoric disorder. *JAMA* 281: 368-373, 1999.
- PIRES, M.N.; CALIL, H.M. - Clinical utility of premenstrual assessment form as an instrument to the diagnosis of premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatric Research* 94: 211-219, 2000.
- PRASCHAK-RIEDER M. *et al.* - Role of family history and 5-HTTLPR polymorphism in female seasonal affective disorder patients with and without premenstrual dysphoric disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 2001.
- RIVERA-TOVAR, A.D.; FRANK, E. - Late luteal phase dysphoric disorder in young women. *Am J Psychiatry* 147: 1634-1636, 1990.
- SHYE, D.; JAFFE, B. - Prevalence and correlates of perimenstrual symptoms: a study of Israeli teenage girls. *Journal of Adolescent Health* 12: 217-224, 1991.
- Steiner, M. - Premenstrual syndromes. *Annual Review of Medicine* 48: 447-455, 1997.
- THYS-JACOB, S. *et al.* - Premenstrual Syndrome Study Group: calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 179 (2): 444-452, 1998.
- VALLONE, D. *et al.* - Activity, non-selective attention and emotionality in dopamine D2/D3 receptor knock-out mice. *Behav Brain Res* 130 (1-2): 141-148, 2002.
- WIKANDER, I. *et al.* - Citalopram in premenstrual dysphoria: is intermittent treatment during luteal phases more effective than continuous medication throughout the menstrual cycle. *Journal of Clinic Psychopharmacology* 18 (5): 390-398, 2002.
- WITTCHEN, H.U. *et al.* - Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychological Medicine* 32: 119-132, 2002.
- YONG, H. *et al.* - Treatment of premenstrual dysphoric disorder with sertralina during the luteal phase, a randomized double blind, placebo controlled, crossover trial. *J Clin Psychiatry*, 1998.