**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

MARIA CLARA DE MORAIS FALEIROS MARANHO

**Ensaio clínico com fluoxetina em baixa dose para o tratamento da síndrome
pré-menstrual: um estudo piloto**

Ribeirão Preto

2020

MARIA CLARA DE MORAIS FALEIROS MARANHÃO

**Ensaio clínico com fluoxetina em baixa dose para o tratamento da síndrome
pré-menstrual: um estudo piloto**

Versão original

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da Universidade
de São Paulo, para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Pós-Graduação em Medicina
(Neurologia); área de concentração em
Neurociências

Orientadora: Prof. Dr. Cristina Marta Del-Ben

Ribeirão Preto

2020

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Faleiros Maranhão, Maria Clara de Moraes

Ensaio clínico com fluoxetina em baixa dose para o tratamento da síndrome pré-menstrual: um estudo piloto. Ribeirão Preto, 2020.

Número de páginas: 117 p. : il. ; 30cm

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Neurologia), na área de concentração em Neurociências da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Orientadora: Del-Ben, Cristina Marta

1. Síndrome Pré-Menstrual. 2. Fluoxetina. 3. Ensaio Clínico. 4. Inibidores de Captação de Serotonina. 5. Transtorno Disfórico Pré-Menstrual

Folha de aprovação

Maria Clara de Moraes Faleiros Maranhão

Ensaio clínico com fluoxetina em baixa dose para o tratamento da síndrome pré-menstrual:
um estudo piloto

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da Universidade
de São Paulo, para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Pós-Graduação em Medicina
(Neurologia); área de concentração em
Neurociências

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

Dedico este trabalho

À família que me permitiu nascer e crescer em um mundo cheio de proteção e amor: meus pais, Paulo Sérgio e Maria Alice.

À família que me permite renascer todos os dias: Maitê e Daniel.

Parafraseando Carl Sagan: dada a vastidão do espaço e a imensidão do tempo, é uma alegria poder compartilhar um planeta e uma época com vocês.

Obrigada por tanto.

Agradecimento especial

A todas as mulheres que existem e lutam, ciclam e sofrem, enfrentam e renascem, mês a mês; em especial àquelas voluntárias deste estudo que generosamente compartilharam seu tempo, seus sentimentos, suas dores e temores mais íntimos, permitindo que esse trabalho nascesse.

Agradecimentos

À Profa. Cristina Marta Del Ben e ao Dr. Vinícius Guadalini Guapo, pela orientação sempre paciente, pelos ensinamentos e pela companhia.

Ao meu marido, Daniel Maranhão, pelo amor, apoio e ajuda imensuráveis neste projeto e na vida.

Ao Marcos Rezende, pela inestimável ajuda e paciência com a análise dos dados e revisão do texto.

À Dra. Thelma Lovick, pelos ensinamentos, apoio e auxílio na elaboração do projeto, na análise e interpretação dos dados.

À Tatiana Reis Icuma e à Daiane Roza, pelo auxílio nas análises estatísticas.

Ao Prof. Graeff e à Profa. Carolina Sales, pelo auxílio na elaboração do projeto inicial.

Aos meus amigos Diogo Cunha, Natália Mota, Thiago Apolinário e Gabriel Elias, pela amizade, pela presença, pelo apoio e paciência mesmo em meus dias mais difíceis.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro e oportunidade de execução deste projeto.

E a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

Epígrafe

“A verdade pode ser intrigante. Pode dar algum trabalho lidar com ela. Pode ser contraintuitiva. Ela pode contradizer preconceitos profundamente enraizados. Pode não se coadunar com o que queremos desesperadamente que seja verdade. Mas nossas preferências não determinam o que é verdade.”

Carl Sagan

Resumo

FALEIROS MARANHÃO, MCM. **Ensaio clínico com fluoxetina em baixa dose para o tratamento da síndrome pré-menstrual: um estudo piloto.** 2020. 117 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

Introdução: A síndrome pré-menstrual (SPM) acomete parcela significativa de mulheres e caracteriza-se pela ocorrência, nos dias que antecedem a menstruação, de sintomas afetivos e somáticos, sofrimento significativo e prejuízo do funcionamento global. Evidências de estudos em ratas sugerem a implicação da allopregnanolona (ALLO), o principal metabólito ativo da progesterona, na neurobiologia da SPM. **Objetivos:** avaliar se a administração de fluoxetina em dose e tempo insuficientes para ativação do sistema serotoninérgico, mas suficientes para retardar a cinética do metabolismo da progesterona/allopregnanolona no sistema nervoso central seriam capazes de prevenir ou atenuar os sintomas da SPM. Especificamente, pretendeu-se: a) verificar o efeito da fluoxetina, em baixas doses diárias (2 mg, 5mg e 10 mg), comparada com placebo e de uso restrito ao final da fase lútea do ciclo menstrual, na prevenção e/ou atenuação de sintomas de SPM; b) estabelecer a menor dose eficaz de fluoxetina para prevenção/atenuação de sintomas de SPM; c) verificar a ocorrência de efeitos colaterais nas diferentes doses de fluoxetina em comparação com o placebo. **Métodos:** Trata-se de ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. A amostra foi composta por 40 mulheres com idade entre 18 e 40 anos, com diagnóstico de SPM, segundo os critérios diagnósticos do Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia. Foram excluídas mulheres com diagnóstico psiquiátrico ou outra condição médica. A avaliação da gravidade de sintomas na SPM foi realizada por meio da *Daily Record of Severity of Problems, Short Form, 11-items version – DRSP*, traduzida para o português. Participantes preencheram a DRSP diariamente, durante dois ciclos menstruais (ciclo 1 = sem intervenção farmacológica, ciclo 2 = com intervenção farmacológica). No ciclo de intervenção, as voluntárias foram orientadas a tomar as cápsulas durante os sete dias que antecederiam a data provável da menstruação e a interromper esse uso tão logo tivesse início a menstruação. O desfecho primário do estudo foi o escore total da DRSP. Como desfechos secundários, foram considerados: sintomas físicos e

psicológicos (itens 1 a 11 da DRSP), impacto funcional global (itens 12 a 14 da DRSP), irritabilidade (item 4 da DRSP) e sintomas físicos (item 11 da DRSP). **Resultados:** Independente do grupo de tratamento, houve redução significativa de todos os parâmetros no ciclo 2, em comparação com o ciclo 1. Nenhuma das doses de fluoxetina demonstrou superioridade ao placebo nos desfechos primário ou secundários, exceto na irritabilidade (item 4 da DRSP), em que houve redução significativa no grupo de voluntárias que fizeram uso diário de 10 mg de fluoxetina. **Conclusões:** A hipótese inicial de que doses baixas de fluoxetina administradas por poucos dias seriam capazes de retardar a velocidade da queda da ALLO, e consequentemente levar a atenuação de sintomas de SPM não se confirmou, com exceção da irritabilidade, um sintoma cardinal da SPM, que pode envolver processos biológicos distintos. O mecanismo fisiopatológico da SPM é provavelmente complexo, com envolvimento de diversas vias de ação, e mais estudos são necessários, com especial atenção ao efeito placebo na SPM.

Palavras-chave: Síndrome Pré-Menstrual; Fluoxetina; Ensaio Clínico; Inibidores de Captação de Serotonina; Transtorno Disfórico Pré-Menstrual.

Abstract

FALEIROS MARANHÃO, MCM. **Clinical trial with low dose of fluoxetine for the treatment of premenstrual syndrome: a pilot study.** 2020. 117 s. Dissertation (Master's Degree) – Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, 2020.

Introduction: The premenstrual syndrome (PMS) affects a significant number of women, with somatic symptoms, pronounced psychological distress and loss of global function. Evidence from studies in rats suggested association of allopregnanolone (ALLO), the main active metabolite of progesterone, with the neurobiology of PMS. **Objectives:** To evaluate whether the use of fluoxetine, with insufficient dose and duration to activate the serotonergic system, but enough dose to delay the kinetics of the progesterone/ALLO in the central nervous system, would be able to prevent or attenuate the symptoms of PMS. Specifically, we aimed: a) to evaluate the effect of low daily doses of fluoxetine (2 mg, 5mg e 10 mg) with restrict intake at the end of the luteal phase of the menstrual cycle, in comparison with placebo, for the prevention and/or attenuation of symptoms of PMS; b) to establish the lower effective dose of fluoxetine to prevent/attenuate symptoms of PMS; c) to verify the development of collateral effects of different doses of fluoxetine in comparison of placebo. **Methods:** We performed a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. The sample comprised 40 women aged from 18 to 40 years, with diagnosis of PMS according to the diagnostic criteria of the American College of Obstetrics and Gynecology. We excluded women with psychiatric or other medical conditions. The severity of PMS symptoms was assessed by the *Daily Record of Severity of Problems, Short Form, 11-items version – DRSP*, translated to the Brazilian Portuguese. Participants filled the DRSP at a daily routine during two menstrual cycles (cycle 1 = no pharmacological intervention, cycle 2 = pharmacological intervention). Within the intervention cycle, the volunteers were asked to take the capsules during the seven days that preceded the expected date of menstruation, and to interrupt the capsule intake as soon as the period began. The primary study endpoint was the total DRSP score. Secondary endpoints were physical e psychological symptoms (DRSP items, 1 to 11), global function repercussion (DRSP, items 12 to 14), irritability (DRSP, item 4) and physical symptoms (DRSP, item 11). **Results:** For all the intervention groups, we observed a significant reduction of all parameters

at cycle 2, in comparison with cycle 1. None of the fluoxetine doses showed superiority in the primary or secondary endpoints compared to placebo, with exception to irritability (DSRP, item 4), in which we observed significant reduction in the volunteer's group that used 10 mg of fluoxetine daily. **Conclusions:** The initial hypothesis that low doses of fluoxetine administered for a few days would be able to decelerate the sharp fall of ALLO levels, and consequently attenuate the symptoms of PMS, could not be confirmed, with exception to irritability, a cardinal symptom of PMS, that could involve distinct biological processes. The physiopathologic mechanism of PMS is likely complex, with involvement of several action pathways, and further studies are needed, with especial attention to the placebo effect in PMS.

Keywords: Premenstrual Syndrome; Fluoxetine; Clinical Trial; Serotonin Uptake Inhibitors; Premenstrual Dysphoric Disorder.

Lista de Quadros

Quadro 1. Características das síndromes pré-menstruais clássicas. _____	23
--	-----------

Lista de Fluxogramas

Fluxograma 1. Fluxograma desde a triagem até a amostra final dos participantes do estudo.

50

Lista de Ilustrações

- Figura 1.** Média e erro padrão dos escores da DRSP das 40 participantes ao longo do ciclo sem intervenção (ciclo 1)._____ **56**
- Figura 2.** Média e erro padrão dos escores da DRSP no ciclo 2, ao longo dos 14 dias (fase lútea) que precederam a menstruação das 40 participantes._____ **57**
- Figura 3.** Média e erro padrão dos escores da DRSP nos ciclos 1 e 2, ao longo dos 14 dias (fase lútea), e dos últimos cinco dias (fase lútea tardia) que precederam a menstruação das 40 participantes._____ **58**
- Figura 4.** Comparações entre os ciclos 1 e 2, nos diferentes grupos, considerando a média dos escores da DRSP na fase lútea tardia para Escore Global (A), Impacto Funcional (B), sintomas Físicos e Psicológicos (C), Irritabilidade (D) e Sintomas Físicos (E); * $p < 0,001$. **60**

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características clínicas e demográficas das participantes do estudo. _____	55
Tabela 2. Frequência e porcentagem da ocorrência de sintomas indesejáveis, entre os diferentes grupos de tratamento. _____	61

Lista de Abreviaturas e Siglas

HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
FMRP-USP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
USP	Universidade de São Paulo
FAEPA	Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência
f	folha (s)
s	sheet (s)
SPM	síndrome pré-menstrual
ACOG	Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia
ISPM	Sociedade Internacional de Transtornos Pré-Menstruais
TDPM	transtorno disfórico pré-menstrual
APA	Associação Americana de Psiquiatria
TCC	Terapia cognitivo comportamental
IMC	Índice de massa corpórea
ISRS	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina
GABA	Ácido gama-aminobutírico
5 α -DHP	5 α -dihidroprogesterona
5HT	5-hidroxitriptamina
ISPM	Sociedade Internacional de Transtornos Pré-Menstruais
DIU	Dispositivo intrauterino
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
SCID/NP	Structured Clinical Interview for DSM, non-patient edition
DRSP	Daily Record of Severity of Problems, Short Form, 11-items version
DSR	Daily Symptom Record
UKU	Ugvalg for Kliniske Undergelser
DP	desvio padrão

Lista de Símbolos e Unidades

%	porcentagem
<	menor
>	maior

Sumário¹

1	Introdução	20
1.1	Contextualização histórica da Síndrome Pré-Menstrual	20
1.2	Definição	20
1.3	Classificação da Síndrome Pré-Menstrual	21
1.4	Aspectos epidemiológicos	24
1.5	Fisiopatologia	26
1.6	Tratamento	31
1.7	Fluoxetina e SPM	34
1.8	Placebo e SPM	35
2	Justificativa	35
3	Hipóteses	36
4	Objetivos	39
5	Materiais e métodos	41
5.1	Delineamento e contexto do estudo	41
5.2	Aspectos Éticos	41
5.3	Participantes	42
5.4	Procedimentos	45
5.5	Análise Estatística	51
6	Resultados	54

¹ Normas de acordo com as **Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: Parte I (ABNT)**. 3ª edição revisada, ampliada e modificada. São Paulo, 2016. DOI: 10.11606/9788573140606. Disponível em <http://www.livrosabertos.sibi.usp.br/portaldelivrosUSP/catalog/view/111/95/491-1>. Acesso em: 14 de maio de 2020.

6.1	Características sociodemográficas e clínicas	54
6.2	Intensidade da sintomatologia ao longo dos ciclos	55
6.3	Intensidade da sintomatologia na fase lútea tardia	58
6.4	Tolerabilidade das intervenções	61
7	Discussão	63
8	Conclusões	72
	Referências	74
	Apêndices	86
	Anexos	98

Introdução

1 Introdução

1.1 Contextualização histórica da Síndrome Pré-Menstrual

Na história da Medicina, as primeiras alterações de humor relacionadas ao período pré-menstrual foram descritas por Hipócrates no tratado “A doença das virgens” em aproximadamente 400 a.C. (VALADARES et al., 2006). Porém, foi somente no século XX, em 1931, que o neurologista americano Robert Frank usou pela primeira vez o termo “tensão pré-menstrual” para descrever alterações de humor e sofrimento intenso observados em mulheres nos dias que antecediam a menstruação (FRANK, 1931; STOLBERG, 2000). No mesmo ano, a psicanalista Karen Horney publicou artigo sobre mulheres com irritabilidade, ansiedade, sentimento de menos-valia e depressão no período pré-menstrual (HORNEY, 1931; STOLBERG, 2000). Em 1953, a pesquisadora britânica Katharina Dalton introduziu o termo “síndrome pré-menstrual” (SPM) para se referir à sintomatologia afetiva e somática cíclica de ocorrência na fase lútea do ciclo menstrual. O termo “tensão” foi substituído por “síndrome” em decorrência da observação de que outros sintomas de ocorrência no período pré-menstrual eram tão ou mais relevantes que a tensão. Desde então, o termo SPM tem sido o mais utilizado (GREENE; DALTON, 1953; STOLBERG, 2000; YONKERS; SIMONI, 2018).

1.2 Definição

Segundo o Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG), a SPM é caracterizada pela ocorrência de sintomas afetivos e somáticos, resposta anormal ao estresse cotidiano com consequente sofrimento pessoal, prejuízo funcional e piora da qualidade de vida nos dias que antecedem a menstruação (ACOG COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS-GYNECOLOGY, 2000). Durante o período, pode haver piora de sintomas de outras condições médicas, como transtornos de ansiedade ou síndromes dolorosas (ENSOM, 2000; LOVICK, T. A., 2008).

Os sintomas afetivos mais comuns incluem depressão, explosões de raiva, irritabilidade, ansiedade, confusão e isolamento social. Queixas somáticas compreendem mais comumente hipersensibilidade ou dor mamária, edema de extremidades, aumento do volume abdominal e cefaleia (ACOG COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS--GYNECOLOGY, 2000). Entretanto, inúmeros e variados sintomas já foram descritos e relacionados à SPM (O'BRIEN et al., 2011).

Os sintomas são cíclicos e recorrentes. O início dos sintomas é na fase lútea do ciclo pré-menstrual, em média, durante os cinco a sete dias que precedem a menstruação (ACOG COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS--GYNECOLOGY, 2000; ISMAILI et al., 2016). A sintomatologia pode se apresentar de forma mais intensa no dia anterior e no primeiro dia da menstruação (HARTLAGE et al., 2012; YONKERS; SIMONI, 2018) , porém, em algumas mulheres o início dos sintomas pode ser precoce e acontecer no início da fase lútea, cerca de 14 dias antes da menstruação (MEADEN; HARTLAGE; COOK-KARR, 2005; PEARLSTEIN, T. et al., 2005; HARTLAGE et al., 2012). Há melhora ou remissão completa dos sintomas dentro de três a quatro dias após o início do sangramento, e não recorrem até pelo menos o 13º dia do ciclo menstrual (ACOG COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS--GYNECOLOGY, 2000).

1.3 Classificação da Síndrome Pré-Menstrual

Segundo a Sociedade Internacional de Transtornos Pré-Menstruais (ISPMD), os transtornos mentais relacionados ao ciclo menstrual são divididos em (ISMAILI et al., 2016):

- a) Síndromes pré-menstruais clássicas, que compreendem:
 - SPM
 - Transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM)
- b) Síndromes pré-menstruais variantes, que compreendem:
 - SPM em ciclos anovulatórios
 - SPM induzida pelo uso ou retirada de progesterona
 - SPM na ausência de menstruação

- Exacerbação de transtorno mental no período pré-menstrual

Essas condições ocorrem de maneira cíclica, estão relacionadas com o ciclo menstrual e podem cursar com sintomatologia semelhante.

A SPM caracteriza-se pela ocorrência de sintomatologia afetiva e somática na semana que precede a menstruação, e para seu diagnóstico não é necessário um número mínimo de sintomas (ACOG COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS--GYNECOLOGY, 2000).

O TDPM é a forma mais grave da SPM. É menos prevalente e caracterizado por sintomatologia afetiva e somática de maior intensidade e em maior número. Segundo a Associação Americana de Psiquiatria (APA), para o diagnóstico dessa condição, pelo menos cinco sintomas devem estar presentes, sendo pelo menos um deles afetivo, acompanhados de prejuízo funcional global (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). O quadro 1 resume as principais características das duas condições (ACOG COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS--GYNECOLOGY, 2000; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Quadro 1. Características das síndromes pré-menstruais clássicas.

	SPM	TDPM
Prevalência	20 a 80% das mulheres em idade fértil	Três a 8% das mulheres em idade fértil
Crítérios diagnósticos	Pelo menos um sintoma durante a fase lútea	Pelo menos cinco sintomas durante a última semana da fase lútea
	Melhora com início da menstruação	Pelo menos um: humor deprimido, ansiedade, instabilidade afetiva ou irritabilidade
	Não recorrem até 13º dia do ciclo	Presente na maioria dos ciclos
	Pelo menos três ciclos menstruais consecutivos	Melhora com início da menstruação
	Causa prejuízo	Causa prejuízo
Observação	Não há número mínimo de sintomas	Pelo menos cinco sintomas devem estar presentes, sendo pelo menos um afetivo

A SPM induzida pelo uso ou retirada de progesterona exógena é forma variante e caracteriza-se pela ocorrência de sintomas de humor e somáticos com o uso cíclico de progestágenos. Ocorre por exemplo em mulheres que usam contraceptivos orais com pausa entre os ciclos ou naquelas que fazem uso de terapia de reposição hormonal após a menopausa. As mulheres que apresentam essa condição são possivelmente mais sensíveis a progestágenos ou à retirada deles (ISMAILI et al., 2016).

Apesar de classificadas em grupos diferentes, as três condições têm sintomas comuns que parecem responder a abordagens terapêuticas semelhantes (NEVATTE et al., 2013).

A SPM que ocorre em ciclos anovulatórios espontâneos é outra forma variante da SPM e apresenta os mesmos critérios clínicos da SPM, porém ocorre em mulheres com atividade ovariana presente mas com ciclos anovulatórios, como aquelas com ciclos irregulares (ISMAILI et al., 2016).

A SPM de ocorrência na ausência de menstruação pode estar presente em mulheres que têm atividade ovariana presente, mas que cursam com amenorreia em decorrência do uso de

dispositivo intrauterino (DIU) hormonal ou de histerectomia ou ablação endometrial. O quadro clínico é idêntico ao da SPM clássica, mas na ausência de menstruação (ISMAILI et al., 2016).

A exacerbação de condições de base (como diabetes, transtorno depressivo, epilepsia ou migrânea) é também considerada uma forma variante da SPM (ISMAILI et al., 2016), mas suas bases biológicas são provavelmente distintas das formas clássicas da síndrome (YONKERS; SIMONI, 2018).

1.4 Aspectos epidemiológicos

A prevalência da SPM varia muito entre os estudos, de acordo com as características da população estudada e os critérios diagnósticos utilizados (DIREKVAND-MOGHADAM et al., 2014). Estima-se que a condição acometa de 20 a 80% das mulheres em idade fértil (YONKERS; O'BRIEN; ERIKSSON, 2008). As taxas de prevalência variam de 12% em estudo realizado na população da França a 98% em estudo realizado na população do Irã (DIREKVAND-MOGHADAM et al., 2014). A maior parte dos estudos estima que a SPM leve a moderada acometa entre a 20 a 30% das mulheres em idade fértil e a forma mais grave, o TDPM, esteja presente em 3 a 8% delas (YONKERS; O'BRIEN; ERIKSSON, 2008). Especialmente as formas moderadas e graves do transtorno têm impacto importante na funcionalidade da mulher acometida, acarretando significativos prejuízos sociais, econômicos e laborais. A portadora da condição, quando não diagnosticada e tratada adequadamente, tem risco aumentado de suicídio e pode passar tempo substancial de sua vida produtiva em estado de sofrimento físico e psíquico em decorrência dos sintomas (CUNNINGHAM et al., 2009).

Os sintomas somáticos como edema e mastalgia tendem a ser mais prevalentes (YONKERS; O'BRIEN; ERIKSSON, 2008; NEVATTE et al., 2013), enquanto os sintomas afetivos como oscilações de humor, ansiedade e sensibilidade à rejeição são responsáveis por maior prejuízo funcional (YONKERS; O'BRIEN; ERIKSSON, 2008). A presença de pelo menos um sintoma afetivo é necessária para o diagnóstico de TDPM, mas não para o diagnóstico de SPM (ACOG COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS--GYNECOLOGY, 2000; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).. O sintoma afetivo irritabilidade é considerado cardinal dos transtornos pré-menstruais (também chamados por alguns autores de “disforias pré-menstruais”) e analisado separadamente dos

demais em muitos estudos sobre o tema, em decorrência de sua alta prevalência e pelo prejuízo que comumente acarreta (PEARLSTEIN, T. et al., 2005; LOVICK, T., 2013).

São fatores de risco para desenvolvimento da SPM: etnia branca (PILVER et al., 2011), dieta rica em potássio (YONKERS; SIMONI, 2018), índice de massa corporal (IMC) superior a 27.5Kg/m² (MASHO; ADERA; SOUTH-PAUL, 2005; BERTONE-JOHNSON et al., 2010), tabagismo e abuso sexual ocorrido na infância (YONKERS; SIMONI, 2018). São fatores protetores: dieta rica em tiamina, riboflavina, ferro e zinco e prática regular de atividade física (YONKERS; SIMONI, 2018). Parece haver componente genético envolvido, já que a concordância entre gêmeas monozigóticas é superior àquela observada em gêmeas dizigóticas (CONDON, 1993; TRELOAR; HEATH; MARTIN, 2002; YONKERS; SIMONI, 2018).

A comorbidade da SPM e do TDPM com transtornos depressivos e ansiosos é muito comum, com estimativa ao longo da vida de 30 a 70% (PEARLSTEIN, T. B. et al., 1990; FAVA et al., 1992; DE RONCHI et al., 2000; YONKERS; O'BRIEN; ERIKSSON, 2008). O risco de desenvolvimento de transtornos depressivos no período puerperal ou perimenopausal é maior em mulheres com SPM (YONKERS; O'BRIEN; ERIKSSON, 2008). Além disso, estima-se que cerca de 15% das mulheres com TDPM apresentam ideação suicida ou tentativas de suicídio (CUNNINGHAM et al., 2009).

Como a apresentação clínica pode ser variável ou mesmo inespecífica (LOVICK, T. A., 2008), influenciada por fatores externos ambientais e culturais, existe potencial risco da síndrome permanecer sem diagnóstico, reconhecimento ou tratamento. Estima-se que até 90% das mulheres com TDPM não sejam diagnosticadas (CUNNINGHAM et al., 2009). Como consequência, a mulher pode ter prejuízos sociais, laborais e econômicos (LETE et al., 2011; NEVATTE et al., 2013). Uma mulher apresenta em média 400 a 500 ciclos menstruais ao longo do período reprodutivo. Portanto, mulheres com sintomas pré-menstruais podem passar até 3000 dias (ou cerca de 10 anos) de suas vidas em estado de sofrimento físico e/ou psicológico (LUSTYK; GERRISH, 2010). A sintomatologia apresentada sabidamente interfere no desempenho laboral (aumentando as chances de absenteísmo ou produtividade inferior à habitual), bem como nos relacionamentos interpessoais e na qualidade de vida (HYLAN; SUNDELL; JUDGE, 1999).

Embora os estudos acerca dos prejuízos financeiros sejam escassos, foi estimado que, além dos gastos médicos diretos para abordagem dos sintomas da síndrome (US\$500,00 em período de 2 anos), há ainda custos indiretos relacionados à ausência no trabalho e outras

complicações, que podem chegar à estimativa de U\$4333,00 por paciente por ano (BORENSTEIN et al., 2005). Levando-se em consideração esses dados, estima-se que o prejuízo causado pela SPM seja semelhante àquele de outros transtornos psiquiátricos, como o transtorno depressivo persistente (distímia) (CUNNINGHAM et al., 2009).

1.5 Fisiopatologia

Apesar da enorme prevalência populacional e consequências pessoais, sociais e econômicas, a fisiopatologia da SPM não é completamente compreendida. Mecanismos da neurobiologia na SPM e a potencial interação com a regulação endócrina e níveis hormonais ainda estão sendo explorados (YONKERS; O'BRIEN; ERIKSSON, 2008).

Em termos evolutivos, as alterações de humor observadas na fase lútea podem ser remanescentes das flutuações de comportamento observadas em outras espécies e que têm o propósito de promover a atividade reprodutiva, isto é: receptividade sexual aumentada e agressividade reduzida no período pré-ovulatório. Com a ocorrência da ovulação, haveria inversão do comportamento, com intensificação da agressividade e redução da receptividade sexual (YONKERS; O'BRIEN; ERIKSSON, 2008).

Ao longo da história da humanidade, múltiplas gravidezes, períodos diversos de lactação e desnutrição crônica constituíam situações comuns que levavam as mulheres a longos períodos de amenorreia, cenário que foi substancialmente modificado após avanços científicos e a capacidade humana adquirida em controlar a reprodução da espécie (MACDONALD; DOMBROSKI; CASEY, 1991).

As mulheres da atualidade experimentam a ocorrência de flutuações hormonais nos ciclos reprodutivos por tempo muito mais longo que em qualquer outro período da história, o que as torna mais susceptíveis à manifestação dos sintomas (YONKERS; O'BRIEN; ERIKSSON, 2008). A SPM não ocorre antes da menarca, durante a gravidez ou na pós-menopausa (YONKERS; O'BRIEN; ERIKSSON, 2008).

Os estudos indicam não haver excesso ou deficiência hormonal nas mulheres com SPM, e sim alteração na resposta às alterações hormonais da fase lútea (YONKERS; O'BRIEN; ERIKSSON, 2008). Para a ocorrência da síndrome, é necessária a exposição às flutuações hormonais (YONKERS; SIMONI, 2018), porém é necessária a ovulação, e os sintomas podem

ocorrer em ciclos anovulatórios (COFFEE; KUEHL; SULAK, 2008; KADIAN; O'BRIEN, 2012). Além da resposta anormal a flutuações hormonais do ciclo menstrual, o déficit serotoninérgico também tem sido implicado na fisiopatologia da SPM (YONKERS; O'BRIEN; ERIKSSON, 2008).

Atualmente, prevalecem duas hipóteses principais. Na primeira, mulheres com SPM apresentariam maior sensibilidade às alterações hormonais cíclicas, principalmente a dos progestágenos (LOVICK, T. A., 2012). Na segunda, mulheres acometidas apresentariam alterações na neurotransmissão serotoninérgica e do sistema ácido gama-aminobutírico (GABA), isto é, neurotransmissores GABAérgicos (HALBREICH; TWOREK, 1993; SCHMIDT, P. J. et al., 1994; GIRDLER et al., 2001; LOVICK, T. A., 2008; HANTSOO; EPPERSON, 2020). As hipóteses possivelmente são complementares e não excludentes.

1.5.1. Hipótese de maior sensibilidade às alterações hormonais cíclicas e alterações no sistema do ácido gama-aminobutírico (GABA)

Estudos realizados em ratas evidenciaram maior susceptibilidade a fatores ansiogênicos na fase do diestro tardio, que é equivalente à fase lútea em mulheres. Este achado levou os pesquisadores a elegerem o diestro como modelo para estudo em ratas da SPM. Em ratas, o diestro tardio é caracterizado por declínio da secreção de progesterona e concentrações estáveis de estrógenos (SMITH et al., 1998; DEVALL; LIU; LOVICK, 2009), sugerindo que a progesterona seja o hormônio crítico na indução dos sintomas pré-menstruais (BJORN et al., 2003; SEGEHLADH et al., 2009; NEVATTE et al., 2013). No entanto, mulheres na fase lútea apresentam queda rápida também dos níveis de estrógeno, além do declínio dos níveis de progesterona (LOVICK, T. A., 2012).

A hipótese de que a diminuição rápida dos níveis de progesterona poderia ser fator deflagrador dos sintomas associados à SPM encontra respaldo na literatura. A progesterona e seus metabólitos exercem uma variedade de efeitos reguladores no sistema nervoso central, e podem exercer papel protetor com ações tróficas, de ativação de vias de sobrevivência celular, controle de atividade inflamatória, gliose e mielinização (MELCANGI et al., 2014). A progesterona é metabolizada em alopregnanolona (ALLO) pela ação sequencial de duas enzimas redutoras: a 5 α -reductase (5 α -r) tipo I, que transforma a progesterona em 5 α -dihidroxiprogesterona (5 α -DHP) e a 3 α -hidroxisteroide dehidrogenase (3 α -HSD), que

transforma a 5 α -DHP em ALLO e vice-versa (LOVICK, T., 2013; HANTSOO; EPPERSON, 2020).

Estudos sugerem que os efeitos ansiogênicos da SPM estariam associados à diminuição abrupta do metabólito neuroativo da progesterona, a ALLO (SMITH et al., 1998; BITRAN; SMITH, 2005). A ALLO é modulador alostérico positivo dos efeitos do GABA associados aos receptores GABA_A (PAUL; PURDY, 1992). As isoformas do receptor GABA sensíveis a esteroides, em particular aquelas contendo unidades $\alpha 4$ e δ , exibem significativa plasticidade em resposta às alterações dos níveis de ALLO no ambiente extracelular (LOVICK, T. A., 2008).

Estudos animais mostraram que a queda rápida de progesterona foi seguida pela queda dos níveis de ALLO. A seguir, houve alteração da expressão de receptores GABA_A, localizados extrassinápticamente em interneurônios GABAérgicos da substância cinzenta periaquedutal (PAG). Associadamente, foi observada diminuição do tono inibitório na parte dorsal da PAG (região mediadora do comportamento defensivo), levando a aumento da resposta ao estresse e a estímulos dolorosos (LOVICK, T. A., 2006; 2008; HANTSOO; EPPERSON, 2020).

É possível que mulheres que apresentam queda gradual nos níveis de progesterona experimentem poucos ou nenhum sintoma associado à SPM, ao contrário daquelas cujo perfil é de queda abrupta do hormônio (LOVICK, T. A., 2012; LOVICK, T., 2013; MARTINEZ et al., 2016). Ao menos um estudo de nosso grupo apoia esta hipótese. Esse estudo incluiu avaliação da cinética da progesterona salivar no final da fase lútea de 46 mulheres em idade fértil e sem qualquer diagnóstico psiquiátrico. Nele, observou-se que as voluntárias que desenvolveram sintomas pré-menstruais apresentaram queda rápida dos níveis de progesterona salivar nos três dias que precederam a menstruação. Em contraste, as voluntárias assintomáticas apresentaram queda gradual dos níveis de progesterona salivar nos oito dias que precederam o início do sangramento (LOVICK, T. A. et al., 2017).

O perfil de diminuição da progesterona e da ALLO no cérebro durante a fase lútea do ciclo menstrual seria definido pela atividade geneticamente determinada de uma ou mais enzimas envolvidas no metabolismo da progesterona no sistema nervoso central. Isso determinaria também a magnitude da expressão dos receptores GABA_A, envolvidos na responsividade aos estímulos estressantes durante a fase lútea (LOVICK, T. A., 2012; LOVICK, T., 2013; HANTSOO; EPPERSON, 2020).

Um contraponto a essa hipótese é a constatação de que parte das mulheres acometidas pela SPM apresentam sintomas logo após a ovulação, paralelamente ao aumento dos níveis de estrógeno e progesterona, e não somente ao final da fase lútea, quando se observa a queda dos níveis de ALLO (YONKERS; O'BRIEN; ERIKSSON, 2008). Além disso, não foi comprovado que a administração de progesterona atenua sintomas da SPM, mas ao contrário, pode intensificá-los ou desencadeá-los (NEVATTE et al., 2013). Assim, uma hipótese complementar é a de que os sintomas poderiam ser causados também pelo pico pré-ovulatório do estradiol e pelo aumento pós-ovulatório da progesterona, ou ambos (YONKERS; O'BRIEN; ERIKSSON, 2008). As mulheres acometidas, assim, apresentariam responsividade aumentada às flutuações hormonais abruptas, isto é, uma resposta patológica tanto à exposição quanto à retirada da ALLO (YONKERS; SIMONI, 2018).

1.5.2. Hipótese de alterações do sistema serotoninérgico

A serotonina é neurotransmissor implicado na regulação do humor e do comportamento e a relação entre a ação da serotonina e de esteroides sexuais no cérebro tem sido investigada. Os esteroides sexuais cruzam a barreira hematoencefálica com facilidade, e seus receptores estão presentes em abundância em diversas regiões cerebrais reguladoras das emoções e do comportamento, como a amígdala e o hipotálamo (YONKERS et al., 2015).

Roedores expostos à depleção de serotonina apresentam acentuação de comportamentos mediados por esteroides sexuais, isto é: agressividade e atividade sexual. Esses achados sugerem que a serotonina exerce papel modulador atenuante do comportamento mediado pelos hormônios sexuais (HO et al., 2001; SCHNEIDER; POPIK, 2007). Consistente com esse achado está o fato de que a redução da libido constitui um dos efeitos colaterais mais comumente encontrados durante o uso continuado de medicações inibidoras da recaptação de serotonina (HERRAN et al., 1997). Foi também observado em roedores e primatas não humanos que os esteroides sexuais modulam a transmissão serotoninérgica, influenciando o comportamento em decorrência dessa interação (HO et al., 2001). Além disso, alterações na transmissão serotoninérgica, especialmente no transportador de serotonina, já foram reportadas em mulheres com SPM (YONKERS; O'BRIEN; ERIKSSON, 2008; ERIKSSON, 2014; YONKERS; SIMONI, 2018).

Assim, a importância da serotonina na regulação do humor e da agressividade e seu provável papel na modulação do comportamento mediado pelos esteroides sexuais sugere que ela possa estar envolvida na fisiopatologia da SPM (HO et al., 2001; SCHNEIDER; POPIK, 2007). Essa hipótese é reforçada diante da constatação de que medidas que aumentam a serotonina, como o uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) atenuam os sintomas de SPM, enquanto medidas que reduzem os níveis de serotonina têm o efeito inverso (MENKES; COATES; FAWCETT, 1994; YONKERS; O'BRIEN; ERIKSSON, 2008; NEVATTE et al., 2013; YONKERS; SIMONI, 2018).

Um contraponto a essa teoria é a observação de que o uso dos ISRS na SPM tem início rápido de ação, e parecem exercer efeito terapêutico mesmo em doses insuficientes para ativação do sistema serotoninérgico (YONKERS; O'BRIEN; ERIKSSON, 2008). Essa constatação sugere que a ação terapêutica dos ISRS na SPM não poderia ser explicada somente pela sua atuação no sistema serotoninérgico, mas também pela ação dessas drogas em outros sistemas neurotransmissores, como o que envolve a ALLO (LOVICK, T., 2013).

1.5.3. Outras hipóteses

Outras alterações já foram observadas em mulheres com SPM, como alterações no ritmo circadiano e na cronologia da secreção de melatonina, cortisol, TSH e prolactina na ausência de modificações nos níveis absolutos dos hormônios (PARRY et al., 1990; PARRY; NEWTON, 2001; CUNNINGHAM et al., 2009).

Variações no metabolismo do cálcio, com menor responsividade ao metabolismo da vitamina D na fase lútea e diferenças intercelulares dos níveis de magnésio também já foram descritas (THYS-JACOBS; MCMAHON; BILEZIKIAN, 2007).

Estudos utilizando ressonância magnética com espectroscopia de prótons observaram que níveis de glutamato no córtex pré-frontal medial encontram-se reduzidos em todas as mulheres na fase lútea, mas as acometidas pela SPM podem apresentar maior sensibilidade a essa alteração cíclica (BATRA et al., 2008).

Níveis séricos reduzidos de beta endorfinas foram descritos em mulheres com TDPM nas fases lútea e folicular e associados à expressão de sintomas pré-menstruais e sensibilidade aumentada à dor (STRANEVA et al., 2002).

A aldosterona deoxicorticosterona, um metabólito da progesterona e agonista da aldosterona, pode estar implicado na fisiopatologia do edema, referido por diversas mulheres acometidas pela SPM. No entanto, estudos não confirmaram haver de fato retenção de líquido ou aumento das mamas na fase lútea. Assim, os sintomas somáticos observados na síndrome poderiam resultar de tolerância reduzida ao desconforto físico em momentos de disforia (YONKERS; O'BRIEN; ERIKSSON, 2008).

1.6 Tratamento

Muitos tratamentos para SPM já foram avaliados. Atualmente, quatro categorias de tratamento encontram-se disponíveis: estratégias não farmacológicas, uso de psicotrópicos, uso de agonistas ou antagonistas hormonais e uso de vitaminas e fitoterápicos. As modalidades consideradas de maior eficácia e segurança incluem aquelas que modificam a transmissão serotoninérgica ou que suprimem a ovulação: uso de ISRS e uso de contraceptivos orais com intervalo curto ou ausente entre as cartelas (NEVATTE et al., 2013; YONKERS; SIMONI, 2018)

1.6.1. Abordagens não farmacológicas

Prática regular de atividade física, prescrição de dieta rica em carboidratos complexos na fase lútea e terapia cognitivo comportamental (TCC) mostraram-se estratégias não farmacológicas eficazes para o manejo da SPM, especialmente para quadros leves (FREEMAN et al., 2002; YONKERS; O'BRIEN; ERIKSSON, 2008; YONKERS; SIMONI, 2018). A acupuntura também foi avaliada, mas os dados disponíveis são escassos e pouco confiáveis (NEVATTE et al., 2013).

1.6.2. Uso de psicotrópicos

O uso de ISRS é considerado atualmente como tratamento de 1ª linha para SPM (ISMAILI et al., 2016). O início de ação dessas medicações no controle dos sintomas é rápido, e tanto o uso contínuo quanto o uso intermitente (somente na fase lútea) mostraram-se eficazes.

O uso sob demanda, isto é, iniciar o uso da medicação ao surgimento dos sintomas, tem evidência limitada (ISMAILI et al., 2016). Não há consenso com relação à dose a ser utilizada, mas frequentemente se recomenda o uso das mesmas doses utilizadas para o tratamento de quadros depressivos (NEVATTE et al., 2013). A resposta observada com o uso de ISRS parece ser melhor para o controle dos sintomas afetivos embora também possa exercer efeito nos sintomas somáticos, especialmente quando utilizados em doses maiores (NEVATTE et al., 2013).

O mecanismo preciso de ação dos ISRS na terapêutica da SPM não foi completamente elucidado, mas o rápido início de ação dessas medicações sugere que o mecanismo de ação por trás da eficácia observada é diferente daquele observado nos transtornos depressivos (YONKERS et al., 2015; YONKERS; SIMONI, 2018). Uma hipótese é a de que essas medicações ajam no metabolismo da progesterona, atenuando a velocidade de queda dos seus metabólitos no SNC e por este mecanismo minimizam a sintomatologia da SPM (LOVICK, T., 2013).

Outras medicações psicotrópicas como desipramina, bupropiona, maprotilina, buspirona e benzodiazepínicos já foram estudadas, mas todas se mostraram inferiores aos ISRS para o tratamento da SPM (YONKERS; SIMONI, 2018).

1.6.3. Uso de agonistas e antagonistas hormonais

Embora uma linha terapêutica envolva o uso de contraceptivos hormonais, existem evidências de que a SPM possa ocorrer no período de pausa entre ciclos (KADIAN; O'BRIEN, 2012). Atualmente, os únicos contraceptivos com evidência de eficácia para a SPM são aqueles que contêm combinação de 3 miligramas (mg) de drospirinona e 20mg de etinilestradiol, e ainda, utilizados por 24 a 28 dias do ciclo. Tanto a combinação de hormônios quanto o uso contínuo ou com intervalos curtos parecem responsáveis pela eficácia (ISMAILI et al., 2016). Porém, os contraceptivos podem ter efeitos colaterais e naturalmente não podem ser utilizados quando há intenção de gravidez ou na presença de contraindicações. Por exemplo, há mulheres com risco aumentado de eventos tromboembólicos, ou com risco neoplásico que não poderiam utilizar contraceptivos hormonais para a SPM. Consequentemente, os contraceptivos hormonais não podem ser opção terapêutica universal para a SPM (ISMAILI et al., 2016).

O uso de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) usados de modo contínuo suprimem a liberação ovariana de estrógeno e consequentemente a ovulação, levando a melhora da sintomatologia da SPM. No entanto, devido ao alto custo desse tratamento e à ocorrência frequente de efeitos colaterais limitantes e potencialmente graves, essa estratégia é atualmente recomendada somente para quadros refratários (NEVATTE et al., 2013).

1.6.4. Uso de vitaminas e fitoterápicos

O uso de vitamina B6 em doses acima de 100 mg/dia mostrou-se benéfico, porém em estudos com limitações metodológicas. Neuropatia periférica pode acontecer com doses acima de 200 mg/dia. O uso de *Vitex agnus-castus* na dose de 20 a 40 mg/dia também mostrou-se superior ao placebo, mas igualmente com evidências de baixa qualidade (WHELAN; JURGENS; NAYLOR, 2009; RETALLICK-BROWN; BLAMPIED; RUCKLIDGE, 2020). O uso da erva de São João, que parece exercer efeito na síntese de neuromoduladores, apresentou muitos efeitos colaterais na dose de 900 mg/dia e não teve eficácia no controle de sintomas dolorosos. A *Ginkgo biloba*, que exerce efeito antioxidante e anti-inflamatório, mostrou-se benéfica em um ensaio clínico (DANTE; FACCHINETTI, 2011). O uso de cálcio e de óleo de prímula também são estratégias potencialmente eficazes, mas que carecem de evidências científicas mais consistentes até o momento (YONKERS; O'BRIEN; ERIKSSON, 2008; KHAJEHEI et al., 2009; NEVATTE et al., 2013).

1.6.5. Tratamentos potenciais

O uso da Sepranolona, modulador alostérico negativo dos efeitos do GABA, mostrou-se estratégia promissora em ensaio clínico exploratório controlado por placebo, que observou melhora dos sintomas em voluntárias com TDPM (BIXO et al., 2017).

Atenuação dos sintomas pré-menstruais e aumento da qualidade de vida foram observadas em estudo piloto com o uso de fórmulas micronutrientes de amplo espectro (contendo diversas vitaminas e minerais) (RETALLICK-BROWN; BLAMPIED; RUCKLIDGE, 2020), assim como com o uso de complexo lipogênico de fosfatidilserina e ácido fosfatídico em ensaio controlado por placebo (SCHMIDT, K. et al., 2018).

1.7 Fluoxetina e SPM

Uma das teorias da fisiopatologia da SPM é de que o declínio rápido dos níveis de ALLO no final da fase lútea pode ser deflagrador dos sintomas. Medidas para reduzir a taxa de queda de concentração da ALLO cerebral ao final da fase lútea poderiam supostamente prevenir o desenvolvimento dos sintomas da SPM (LOVICK, T. A., 2012).

Aumento da concentração cerebral de ALLO em roedores foi observado cerca de 15 minutos após a administração de fluoxetina, e o aumento se manteve por algumas horas (LOVICK, T., 2013). A fluoxetina inibe a via de transformação da ALLO em 5α -dihidroprogesterona (5α -DHP) (DEVALL et al., 2015). A dose necessária de fluoxetina para o aumento dos níveis cerebrais de ALLO é supostamente inferior àquela necessária para ativação do sistema serotoninérgico. Esse achado foi observado inicialmente em estudo com roedores machos, que receberam doses diferentes de fluoxetina (10 mg e 20mg/Kg) e tiveram dosados posteriormente os níveis de ALLO e concentração de 5-hidroxitriptamina/serotonina (5HT) cerebrais (SERRA et al., 2001).

Portanto, levantou-se a hipótese de que a elevação rápida da ALLO cerebral poderia ser induzida pela administração aguda de fluoxetina em doses insuficientes para ativar o sistema serotoninérgico (UZUNOVA et al., 1998; LOVICK, T. A., 2012). Dessa forma, a fluoxetina poderia ser usada durante o final da fase lútea com o objetivo de antagonizar a queda rápida da ALLO. De fato, estudos comportamentais em roedores mostraram que a administração de fluoxetina na véspera do diestro inibiu os efeitos ansiogênicos e preveniu a excitabilidade do circuito aversivo da PAG (DEVALL; LIU; LOVICK, 2009; DEVALL et al., 2015).

A dose estimada de fluoxetina suficiente para aumentar a concentração cerebral de ALLO sem ativar o sistema serotoninérgico é de 10 a 50 vezes inferior à dose mínima necessária para tratamento dos transtornos depressivos (MEYER et al., 2004). A dose de fluoxetina que se mostrou superior ao placebo nos ensaios para abordagem de transtornos afetivos é de 20 mg/dia pela via oral, que leva à ocupância de cerca de 80% dos receptores e seria o mínimo necessário para a ativação do sistema serotoninérgico com fins terapêuticos (BEASLEY et al., 2000; MEYER et al., 2004). Com base nos dados expostos, é possível aventar a hipótese de que doses baixas de fluoxetina, como 2 mg por dia, poderia ser alternativa

para a abordagem de SPM, uma vez que essas doses poderiam induzir aumento da concentração de ALLO, sem ativação do sistema serotoninérgico.

1.8 Placebo e SPM

Inúmeras substâncias e estratégias, incluindo mudança de hábitos de vida, psicoterapia, acupuntura, medicações psicotrópicas, hormônios, suplementos alimentares e fitoterápicos, já foram testadas para o tratamento da SPM. Numerosos ensaios clínicos, com diferentes características, níveis de qualidade e confiabilidade foram realizados. Na maior parte deles, um achado que merece destaque é a resposta substancial ao placebo. O efeito placebo na SPM mostrou-se tão relevante que cerca de metade dos ensaios clínicos realizados com ISRS para abordagem da SPM adotaram como estratégia inicial a exclusão de respondedoras ao placebo do ensaio. Essa estratégia envolve a realização de ensaio simples cego com placebo (cegamento somente das voluntárias) por um ciclo menstrual, antes do início do ensaio com ISRS. As voluntárias que tenham apresentado resposta sintomática substancial ao placebo no ensaio simples cego são excluídas do estudo, e a randomização é realizada somente com as remanescentes. Essa prática é comum nos ensaios clínicos com SPM e reflete a relevância do efeito placebo na condição (O'BRIEN et al., 2011; MARJORIBANKS et al., 2013).

2 Justificativa

Tendo-se em vista a alta prevalência e o significativo comprometimento do funcionamento global em decorrência da SPM, há esforços crescentes para o desenvolvimento de consensos para a abordagem terapêutica efetiva da SPM, com estabelecimento do uso de ISRS como uma das estratégias de primeira linha. Porém, ainda não há definições precisas ou definitivas sobre doses a serem utilizadas ou sobre o período de uso dessas medicações (NEVATTE et al., 2013).

Além disso, a maior parte dos ensaios foram realizados em amostras de mulheres com a forma mais grave e menos prevalente da condição, o TDPM (MARJORIBANKS et al., 2013).

Alguns dos tratamentos considerados de primeira linha, como os contraceptivos orais, têm evidência limitada e não são aplicáveis para parte significativa das acometidas em decorrência dos efeitos colaterais e complicações potenciais (NEVATTE et al., 2013).

Há, portanto, a necessidade de ensaios que abordem voluntárias com SPM, de maneira a estabelecer as vantagens e riscos de se tratar mulheres com sintomatologia mais leve e consequente proposição de estratégias que tragam alívio a sintomas que afetam um número muito grande de pessoas. Além do evidente benefício clínico, essa abordagem pode ainda auxiliar na elucidação de questões sobre a fisiopatologia dos transtornos relacionados ao ciclo menstrual que permanecem sem resposta (NEVATTE et al., 2013).

O presente estudo foi idealizado como uma prova de conceito sobre o uso da fluoxetina como estratégia de atenuação da queda de ALLO no SNC, com finalidade terapêutica para a SPM e ainda como estudo exploratório, com intuito de definir a dose mínima de fluoxetina a ser testada num ensaio clínico futuro com tamanho de amostra adequado para a definição de condutas clínicas.

A administração de doses baixas de fluoxetina em mulheres com SPM, sintomáticas no final da fase lútea, pode constituir tratamento de baixo custo, inovador, seguro e efetivo para a SPM. Caso se mostre eficaz, a fluoxetina em dose baixa poderia prevenir o desenvolvimento da SPM sem exercer ação antidepressiva e com menor incidência de efeitos colaterais devido à não ativação do sistema serotoninérgico (LOVICK, T., 2013).

Com base nas evidências disponíveis até o momento, inferimos que a dose ideal de fluoxetina para abordagem da SPM e que levaria aos aumentos de concentração de ALLO sem ativação do sistema serotoninérgico seria de 2 mg aproximadamente, administrados pela via oral. No presente estudo, três doses de fluoxetina foram testadas: 2 mg, 5 mg e 10 mg.

3 Hipóteses

Nossa hipótese é de que o uso de fluoxetina, em dose e por tempo insuficientes para ativação do sistema serotoninérgico mas suficientes para retardar a cinética do metabolismo da progesterona e consequente redução da velocidade da queda do seu principal metabólito, a ALLO, provocará atenuação ou prevenção do desenvolvimento da SPM em comparação com

mulheres que utilizarem placebo. Sobre as doses da fluoxetina, nossa hipótese é de que o efeito esperado ocorra a partir da dose diária de 2 mg.

Objetivos

4 Objetivos

O presente estudo teve como objetivo geral verificar o efeito da fluoxetina administrada em doses baixas por período limitado de tempo durante a fase lútea do ciclo menstrual, em comparação com placebo, em voluntárias com SPM.

Especificamente, os objetivos do estudo foram:

- 1) verificar o efeito da fluoxetina, em baixas doses e de uso restrito ao final da fase lútea do ciclo menstrual, na prevenção e/ou atenuação de sintomas somáticos e afetivos da SPM, assim como na melhora da funcionalidade.
- 2) estabelecer a menor dose diária de fluoxetina em que o efeito sobre sintomas da SPM pode ser alcançado, entre as doses previamente estabelecidas de 2 mg, 5 mg e 10 mg ao dia, comparadas à administração de placebo.
- 3) verificar se houve diferença na ocorrência e/ou intensidade de efeitos colaterais nas diferentes doses de fluoxetina em comparação com o placebo.

Materiais e métodos

5 Materiais e métodos

5.1 Delineamento e contexto do estudo

Trata-se de ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, do tipo prova de conceito. O desenho do estudo teve base nas recomendações propostas pela Sociedade Internacional de Transtornos Pré-Menstruais (ISPMD) (O'BRIEN et al., 2011). A ISPMD é um grupo internacional e multidisciplinar que atua desde 2008, composta por *experts* em definições, critérios diagnósticos e tratamento da SPM.

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) e contou com apoio financeiro da Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência (FAEPA) do HCFMRP-USP (processo número 413/2016). Está registrado na plataforma de Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (www.ensaiosclinicos.gov.br) com o código RBR-6PMZ49 e título “Ensaio clínico com fluoxetina em pacientes com síndrome pré-menstrual”.

5.2 Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pela Comissão de Normas Éticas Regulamentares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (parecer número 2.017.341) (Anexo A).

A participação no estudo foi absolutamente voluntária. No momento do convite, foi esclarecido que, caso não houvesse interesse em participar, essa decisão não traria prejuízo à voluntária. Em qualquer momento no transcorrer da pesquisa, a voluntária tinha liberdade de retirar seu consentimento e deixar de participar do estudo.

O termo de consentimento informado (Apêndice A) foi lido para todas as voluntárias. Nele foram fornecidas as informações sobre os objetivos, justificativas, duração, procedimentos, riscos e benefícios do estudo a que foram convidadas a participar. Somente foram incluídas no estudo as voluntárias que assinaram o termo de consentimento.

A todas as voluntárias foi garantido o direito de receber informações e esclarecimentos acerca de qualquer questão ou dúvida que surgisse no transcorrer da pesquisa, ainda que isso pudesse influenciar sua vontade de permanecer no estudo. Foi garantida ainda a confidencialidade dos dados pessoais da voluntária e de todas as informações por ela fornecidas ao longo do estudo.

A medicação (fluoxetina) que foi utilizada em 75% das voluntárias incluídas no estudo é uma medicação psiquiátrica amplamente utilizada na prática clínica, e já apresenta contraindicações e efeitos colaterais bem estabelecidos. Voluntárias que apresentaram contraindicações ao uso desta medicação não foram incluídas no estudo. A dosagem da medicação utilizada neste ensaio clínico foi cerca de duas a 10 vezes inferior à dosagem habitualmente utilizada para tratamento de transtornos psiquiátricos, o que diminuiu ainda mais os riscos à saúde em decorrência da participação no estudo. Portanto, o risco de participação no presente estudo foi mínimo. O presente estudo não envolveu a revisão de prontuário das voluntárias.

5.3 Participantes

5.3.1. Critérios de inclusão

Foram incluídas mulheres entre 18 e 40 anos que apresentavam ciclos menstruais regulares, definidos como ciclos com duração mínima de 24 e máxima de 38 dias, espontâneos ou não (ACOG COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS--GYNECOLOGY, 2000) e com história de sintomatologia compatível com a SPM de acordo com os critérios diagnósticos do ACOG (ACOG COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS--GYNECOLOGY, 2000). Foram incluídas voluntárias com as formas clássicas da SPM ou SPM induzida pelo uso ou retirada de progesterona exógena.

A voluntária deveria apresentar pelo menos um sintoma da esfera emocional (afetivo). Este cuidado foi tomado para evitar que pacientes apenas com sintomas físicos fossem tratadas no ensaio clínico, já que a hipótese a priori é de que a fluoxetina possa promover melhora, principalmente, dos sintomas emocionais.

Por fim, era necessário, também, haver disponibilidade para receber contatos telefônicos ou através de redes sociais (WhatsApp) e capacidade para consentir a participação no estudo.

5.3.2. Critérios de exclusão

Foram excluídas do estudo mulheres que estivessem em uso de contraceptivo oral de forma ininterrupta ou com intervalo entre as cartelas inferior a sete dias; em uso de contraceptivo injetável mensal ou trimestral, contraceptivo do tipo implante e DIU (dispositivo intrauterino) hormonal; fazendo uso diário de benzodiazepínicos ou drogas que pudessem interferir significativamente com o metabolismo esteroideal ou com o metabolismo da fluoxetina.

Também foram excluídas mulheres com transtornos psiquiátricos e outras condições médicas que pudessem interferir na avaliação da sintomatologia da SPM, ou que apresentassem contraindicação ao uso da fluoxetina, quais fossem: episódio depressivo maior atual, transtorno de ansiedade generalizada atual, transtorno afetivo bipolar, esquizofrenia e outros transtornos psicóticos, transtorno obsessivo compulsivo atual, transtorno de estresse pós-traumático ou reação aguda ao estresse atuais, transtorno atual do uso de substâncias psicoativas (exceto uso de tabaco), deficiência intelectual moderada ou grave, enxaqueca (exceto a de ocorrência exclusiva no período pré-menstrual), epilepsia, gravidez ou suspeita, lactação atual ou qualquer outra condição médica que pudesse ameaçar a segurança da voluntária durante a participação no estudo.

5.3.3. Avaliação diagnóstica

Para a exclusão de qualquer diagnóstico psiquiátrico foi aplicada a Entrevista Clínica Estruturada para o Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV edição (DSM-IV), versão Não Paciente (do inglês *Structured Clinical Interview for DSM, non-patient edition*; SCID/NP) (FIRST et al., 1997), traduzida e adaptada para o português (DEL-BEN et al., 2001). A aplicação da SCID foi realizada pela pesquisadora responsável, que é também médica psiquiatra com 7 anos de experiência clínica.

5.3.4 Instrumentos de avaliação

5.3.4.1 Questionário de triagem

Um questionário específico para o estudo foi elaborado pelos pesquisadores responsáveis, contendo perguntas objetivas acerca da presença de sintomas que pudessem caracterizar a ocorrência da SPM. Além dos critérios propostos pela ACOG, o questionário contém perguntas referentes aos demais critérios de inclusão e exclusão no estudo, como ocorrência prévia de efeitos colaterais com o uso de fluoxetina, uso atual de contraceptivos orais de modo contínuo, duração média dos ciclos menstruais, dentre outros (Apêndice B).

5.3.4.2 Avaliação da gravidade dos sintomas

A avaliação da gravidade dos sintomas na SPM foi realizada por meio da aplicação do Registro Diário de Gravidade dos Sintomas, forma resumida, versão com 11 itens (*Daily Record of Severity of Problems, Short Form, 11-items version – DRSP, Short form*), traduzida para o português (RAMOS; HARA; ROCHA, 2009). A DRSP (Anexo B) é considerada o instrumento ideal dentre os disponíveis para avaliação da gravidade dos sintomas observados na SPM (O'BRIEN et al., 2011). Contém um total de 11 itens relativos a sintomas afetivos e somáticos (itens 1 a 11) e três itens relativos a prejuízos nas esferas social e laboral (itens 12 a 14), que medem o impacto dos sintomas no funcionamento cotidiano da mulher. A intensidade dos sintomas recebe uma pontuação mínima de um (sem importância) e máxima de seis (extremamente grave). Os dias de sangramento vaginal devem ser registrados na escala, o que permite relacionar a ocorrência e intensidade de sintomas afetivos e somáticos com o período do ciclo menstrual. A DRSP foi considerada um instrumento com elevadas confiabilidade e validade para avaliação de sintomas pré-menstruais (ENDICOTT; NEE; HARRISON, 2006) e a versão em português apresentou bons índices psicométricos (LOVICK, T. A. et al., 2017). Outras escalas utilizadas para diagnóstico e mensuração da gravidade da SPM, como a *Daily Symptom Record* (DSR), assemelham-se à DRSP e também são divididas em itens que avaliam sintomas de humor, físicos ou prejuízo funcional que podem estar presentes no transtorno. Muitos estudos que adotam o escore DRSP ou escalas semelhantes como desfecho principal

analisam também diferenças de pontuação entre itens ou grupo de itens que avaliam sintomas psicológicos, sintomas físicos e prejuízo funcional (COHEN et al., 2002; MARJORIBANKS et al., 2013).

5.3.4.3 Avaliação dos efeitos colaterais

A Escala de efeitos colaterais (*Ugvalg for Kliniske Undergelser*, UKU) (LINGJAERDE et al., 1987) (Anexo C) é a principal escala para avaliação de efeitos colaterais de medicações psicotrópicas em ensaios clínicos. O objetivo de sua aplicação nesse estudo foi, além da identificação precoce de efeitos colaterais, descrever sua ocorrência e comparar a frequência destes eventos entre pacientes que utilizaram fluoxetina e placebo. Sua aplicação permite a avaliação de quatro grupos de efeitos colaterais: psíquicos, neurológicos, autonômicos e outros. Cada item recebe uma pontuação que varia de zero (ausente) a três (grave) e uma avaliação do prejuízo causado pelo efeito colateral, também de zero (sem prejuízo) a três (prejuízo marcante).

5.4 Procedimentos

5.4.1 Divulgação do estudo e captação de participantes

O recrutamento de voluntárias para participação no estudo foi realizado através de ampla divulgação do projeto por meio de anúncios nas redes sociais (Facebook, WhatsApp e Instagram) e da distribuição de cartazes e folhetos informativos (Apêndice C) nos Núcleos de Saúde da Família do município de Ribeirão Preto, bem como nos ambulatórios do HCFMRP-USP.

Para divulgação do estudo na rede social Facebook, foi realizado contato com a equipe de imprensa da Universidade de São Paulo (USP) – Campus de Ribeirão Preto, que se encarregou da postagem do anúncio. A divulgação via WhatsApp e Instagram foi promovida pela pesquisadora responsável pelo projeto através da criação, respectivamente, de um contato telefônico e uma conta específicos para a condução do projeto.

O período de recrutamento ocorreu em dois momentos distintos: entre janeiro e abril de 2017, e entre agosto e dezembro do mesmo ano. A coleta de dados foi concluída em 13 de abril de 2018.

5.4.2 Coleta de dados

Todas as avaliações foram feitas pela pesquisadora responsável. A avaliadora foi a mesma para todas as voluntárias e em todas as avaliações.

O tempo de participação de cada voluntária no estudo durou aproximadamente três meses, período em que foram realizadas três ou quatro avaliações, descritas a seguir.

5.4.3 Avaliações de triagem para inclusão no estudo

O agendamento da avaliação de triagem ocorreu após a candidata entrar em contato com a pesquisadora responsável e manifestar interesse em participar. O contato com a pesquisadora era estabelecido pessoalmente, através do e-mail ou do telefone celular disponibilizados nos anúncios de divulgação do estudo.

A primeira avaliação incluiu a triagem, caracterizada pela confirmação da presença de critérios diagnósticos retrospectivos para SPM e análise dos critérios de inclusão para o estudo. A triagem das participantes teve duração aproximada de 20 minutos.

Após a certificação da presença dos critérios de inclusão e ausência dos critérios de exclusão, era proposto à voluntária a participação no estudo. Nos casos em que o convite foi aceito, o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A) foi lido e assinado, em duas vias, pela participante e pela pesquisadora responsável. Uma cópia do termo de consentimento foi fornecida à voluntária.

A segunda avaliação incluiu a realização da SCID/NP para exclusão da ocorrência de transtornos psiquiátricos atuais que impossibilitassem a participação da voluntária no estudo. Frequentemente, as duas primeiras avaliações necessárias para inclusão da voluntária no estudo foram realizadas no mesmo dia.

5.4.4 Avaliação por um ciclo menstrual sem intervenção (ciclo 1)

Após a confirmação dos critérios de inclusão e exclusão de diagnóstico psiquiátrico ou outras condições que não preenchessem os critérios do estudo, as participantes receberam cópia da escala DRSP para preenchimento diário, durante um ciclo menstrual completo (ciclo 1). Assim, todas as voluntárias foram avaliadas sem qualquer intervenção durante um ciclo menstrual. O objetivo desta etapa foi corroborar o diagnóstico retrospectivo e confirmar a ocorrência de sintomas clinicamente significativos e comparáveis entre os grupos do estudo para posterior randomização e intervenção farmacológica.

5.4.5 Randomização e intervenção farmacológica

Os procedimentos de randomização e preparo das cápsulas foram feitos por profissional da área de saúde (farmacêutica) não envolvido nas demais etapas da pesquisa. Nem experimentadora, nem voluntária tiveram qualquer informação a respeito do conteúdo da cápsula que estava sendo ministrada. As cápsulas de fluoxetina e de placebo foram manipuladas pela profissional farmacêutica na Farmácia de manipulação “Galileus Comercial Farmacêutica LTDA”, localizada em Ribeirão Preto – São Paulo. O sal (princípio ativo – fluoxetina) utilizado proveio de comprimidos de 20 mg de cloridrato de fluoxetina (Prozac® 20 mg, Eli Lilly do Brasil LTDA, São Paulo-SP, Brasil). As cápsulas de placebo foram compostas por: 97.5% de celulose microcristalina, 1% de dióxido de silício coloidal, 1% de estearato de magnésio e 0.5% de lauril sulfato de sódio. Todas as cápsulas de intervenção eram visualmente iguais.

A randomização utilizada para a designação do grupo de estudo, foi do tipo sorteio simples, com atribuição aleatória a cada uma das voluntárias de um número de um a 123 (os números não eram sequenciais). Esse número foi registrado em uma etiqueta e colado no frasco contendo o conjunto individual de cápsulas utilizadas no ensaio clínico. Posteriormente, foi realizado um sorteio com alocação das voluntárias em um dos quatro grupos de intervenção (placebo, 2 mg, 5 mg ou 10 mg). O grupo ao qual pertencia cada número foi registrado em folha de papel, que foi inserida em envelope de cor parda, de modo a não permitir a visualização do conteúdo em seu interior. O envelope foi selado e entregue à pesquisadora responsável na ocasião do encerramento da coleta de dados.

5.4.6 Avaliação por um ciclo menstrual com intervenção (ciclo 2)

Após o preenchimento diário da DRSP por um ciclo menstrual sem intervenção (ciclo 1), as voluntárias foram reavaliadas e orientadas quanto aos procedimentos para o próximo ciclo com intervenção farmacológica.

As participantes receberam o frasco contendo as cápsulas de intervenção a serem tomadas durante o ciclo menstrual (ciclo 2). As voluntárias foram orientadas, pela pesquisadora responsável, a iniciar a tomada das cápsulas durante os sete dias que antecederiam a data provável da menstruação e a interromper esse uso tão logo tivesse início a menstruação. A data provável da próxima menstruação foi calculada a partir do relato da voluntária, considerando a duração média dos ciclos anteriores e a duração do ciclo documentado durante a avaliação diagnóstica prospectiva.

Caso o sangramento ocorresse antes da data inicialmente prevista, o uso da cápsula devia ser imediatamente descontinuado, e caso o sangramento não ocorresse na data prevista, o uso da cápsula devia ser estendido para até no máximo 14 dias. Caso a menstruação não ocorresse após 14 dias do início da intervenção farmacológica, eram recomendados a descontinuação do uso das cápsulas e o contato com a pesquisadora responsável pelo estudo.

As voluntárias receberam nova cópia da DRSP em branco, com a orientação de preenchimento diário, durante todo o ciclo menstrual (ciclo 2), nos mesmos moldes realizados durante o ciclo menstrual sem intervenção (ciclo 1).

5.4.7 – Avaliação de ocorrência de efeitos colaterais

Imediatamente após o término do ensaio clínico, as voluntárias foram reavaliadas para coleta da DRSP preenchida e aplicação da escala UKU de efeitos colaterais.

5.4.8 Garantia de adesão ao protocolo de tratamento

Com o objetivo de se manter a adesão, as participantes foram contatadas via rede social (WhatsApp), um dia antes das consultas. No período entre as avaliações presenciais, um contato telefônico também foi realizado pela pesquisadora principal com o objetivo de checagem de adesão, de modo que cada voluntária, durante o tempo de intervenção, não passasse período superior a 15 dias sem manter contato com a pesquisadora.

Às voluntárias foi também fornecido o contato telefônico ou de e-mail da pesquisadora responsável. Elas foram orientadas a estabelecer comunicação caso tivessem alguma dúvida com relação ao ensaio.

A checagem de adesão ao estudo foi realizada através de contato telefônico 15 dias após a entrega das cápsulas e, também, no retorno presencial após a intervenção, quando a voluntária foi solicitada a levar o recipiente contendo as cápsulas não utilizadas para contagem, e o formulário DRSP preenchido do ciclo 2.

5.4.9. Fluxograma de composição da amostra

Cinquenta e oito voluntárias iniciaram o processo de triagem. Seis foram excluídas por não atenderem aos critérios iniciais para participação no estudo (uso de antidepressivos ou benzodiazepínicos, 4; uso de método anticoncepcional hormonal, 2). Cinquenta e duas voluntárias passaram pela avaliação inicial e deram início ao preenchimento da DRSP durante o primeiro ciclo menstrual. Dessas, 12 foram excluídas do estudo antes da randomização, sendo: oito por perda de contato com a avaliadora, uma por desenvolver um transtorno depressivo maior no período, uma por apresentar problemas no preenchimento da escala e duas por desistência de participação no estudo por motivos pessoais (Fluxograma 1). A amostra final foi composta por 40 participantes.

Fluxograma 1. Fluxograma desde a triagem até a amostra final dos participantes do estudo.

5.5 Análise Estatística

Os dados foram analisados utilizando o software *Statistical Package for the Social Sciences* (IBM SPSS Statistics for Windows, versão 20.0, IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). As variáveis demográficas e clínicas foram analisadas por meio de ANOVA de uma via (variáveis contínuas) ou do teste do qui-quadrado (variáveis categóricas).

O desfecho primário do estudo foi o escore total da DRSP. Como desfechos secundários, foram considerados: a ocorrência de sintomas físicos e psicológicos (itens um a 11 da DRSP), o impacto funcional global (itens 12 a 14 da DRSP), irritabilidade (item quatro da DRSP) e sintomas físicos (item 11 da DRSP).

Inicialmente, a evolução ao longo do tempo do escore total diário da DRSP das 40 voluntárias, durante a fase lútea, correspondente aos 14 dias que precederam a menstruação, e durante a fase lútea tardia, correspondente aos cinco dias que precederam a menstruação, foram analisados por meio de ANOVA de medidas repetidas, considerando os fatores tempo (14 ou cinco dias) e ciclo menstrual (ciclo sem intervenção e ciclo com intervenção), independentemente do grupo de tratamento. Para ambos os ciclos menstruais e independentemente do grupo de tratamento, também foi calculado o aumento percentual ocorrido nos escores médios da DRSP entre os dias -14(Inicial) e -1(Final), e entre os dias -5(Inicial) e -1(Final), pela fórmula $[(\text{Final} - \text{Inicial})/\text{Inicial}] * 100$.

O dia -14 foi escolhido por se tratar do dia que marca o início da fase lútea, ou seja, período em que ocorrem os sintomas pré-menstruais. Por sua vez, os cinco últimos dias de cada ciclo foram escolhidos para análise dos resultados da intervenção, pois a menor média de uso de comprimidos, entre os grupos de intervenção, foi de 5,4 dias.

Para a verificação dos efeitos de tratamento, foi considerada a média de cada voluntária durante a fase lútea tardia (cinco dias precedentes à menstruação) relativa ao desfecho primário (escore total da DRSP) e desfechos secundários (ocorrência de sintomas físicos e psicológicos, impacto funcional global, irritabilidade e sintomas físicos). Os dados foram analisados por meio de Análise de Variância Multivariada (MANOVA), sendo considerados os fatores ciclo (ciclo 1 e ciclo 2) e grupos de tratamento (placebo, fluoxetina 2 mg, fluoxetina 5 mg e fluoxetina 10 mg).

Os graus de liberdade dos fatores repetidos foram corrigidos usando o Épsilon Huynh-Feldt. Comparações *post hoc* foram realizadas por ANOVA de uma via, seguidas pelo teste de Bonferroni. A normalidade da amostra foi analisada pelo teste de Shapiro-Wilk.

Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

6 Resultados

6.1 Características sociodemográficas e clínicas

A Tabela 1 mostra as características das participantes distribuídas nos quatro grupos de tratamento. Nenhuma diferença entre os grupos experimentais foi encontrada com relação ao estado civil ($X^2 = 0,800$; $p = 0,849$), anos de estudo ($X^2 = 5,069$; $p = 0,535$), uso de anticoncepcional ($X^2 = 1,081$; $p = 0,782$), idade [$F(3; 36) = 1,692$; $p = 0,186$], total de dias menstruada [$F(3; 36) = 1,313$; $p = 0,285$], dias de duração do ciclo [$F(3; 36) = 0,095$; $p = 0,962$] e intensidade da sintomatologia na fase lútea antes da intervenção [$F(3; 36) = 1,873$; $p = 0,152$]. Houve tendência à diferença entre os grupos quanto aos dias de tratamento [$F(3; 36) = 2,871$; $p = 0,050$], com as voluntárias em uso de 5 mg de fluoxetina, tendo usado a medicação por tempo menor que as demais participantes.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas das participantes do estudo.

	Placebo (n =10)	Fluoxetina 2 mg (n =10)	Fluoxetina 5 mg (n =10)	Fluoxetina 10 mg (n=10)	P
Características demográficas					
Idade: média (DP)	28,2 (4,8)	27,2 (7,2)	30,7 (6,4)	32,8 (5,8)	0,186
Estado civil: solteiro (%)	60,0	50,0	50,0	40,0	0,849
Anos de estudo: >12 anos (%)	90,0	80,0	70,0	70,0	0,535
Características clínicas					
Menstruação, dias: média (DP)	5,5 (1,6)	5,5 (1,7)	4,2 (1,9)	5,2 (1,5)	0,285
Uso de anticoncepcional (%)	10,0	10,0	0,0	10,0	0,782
Ciclo 1 (sem intervenção)					
Duração do ciclo, dias: média (DP)	28,6 (2,7)	28,9 (1,6)	28,4 (1,8)	28,5 (2,5)	0,962
Intensidade da sintomatologia antes da intervenção (escore médio da DRSP na fase lútea)	32,3	31,9	31,8	41,7	0,152
Ciclo 2 (com intervenção)					
Tempo de tratamento, dias: média (DP)	7,5 (2,7)	8,8 (3,2)	5,4 (1,9)	7,4 (2,4)	0,050

DP = Desvio Padrão

6.2 Intensidade da sintomatologia ao longo dos ciclos

6.2.1 Intensidade da sintomatologia antes da intervenção (ciclo 1)

A Figura 1 mostra a evolução dos escores totais médios da DRSP das 40 participantes, ao longo do ciclo sem intervenção (ciclo 1). Foi observado aumento significativo ao longo da fase lútea, isto é, nos últimos 14 dias antes da menstruação [fator tempo $F(5,22; 203,66) = 20,491$; $p < 0,001$], quando houve incremento de 76,7% no escore médio da DRSP entre o início (dia -14: média = 26,2; DP = 11,6) e o final (dia -1: média: 46,3; DP = 19,4) da fase lútea.

Além disso, durante a fase lútea tardia (últimos cinco dias que precederam a menstruação) ao longo do ciclo 1, também houve aumento significativo dos escores totais médios da DRSP [fator tempo $F(2,91; 113,67) = 10,337$; $p < 0,001$], quando houve incremento de 29,3% no escore médio da DRSP entre o início (dia -5: média 35,8; DP = 15,6) e o final (dia -1: média: 46,3; DP=19,3) da fase lútea tardia.

Figura 1. Média e erro padrão dos escores da DRSP das 40 participantes ao longo do ciclo sem intervenção (ciclo 1).

6.2.2 Intensidade da sintomatologia durante a intervenção (ciclo 2)

A Figura 2 mostra a evolução dos escores totais médios da DRSP das 40 participantes, na fase lútea do ciclo de intervenção (ciclo 2), quando ocorreu aumento significativo nas médias dos escores da DRSP [fator fase $F(4,26; 153,63) = 5,262$; $p < 0,001$]; sendo que houve incremento de 42,1% no escore médio da DRSP entre o início (dia -14: média =22,8; DP= 11,6) e o final (dia -1: média: 32,4; DP = 15,2) da fase lútea. Todavia, não houve aumento significativo durante a fase lútea tardia, período em que as intervenções farmacológicas foram

aplicadas [fator fase $F(2,03; 79,49) = 0,220$; $p = 0,807$], variação de -2,1% no escore médio da DRSP entre o início (dia -5: média =33,1; DP= 14,5) e o final (dia -1: média: 32,4; DP = 15,2).

Figura 2. Média e erro padrão dos escores da DRSP no ciclo 2, ao longo dos 14 dias (fase lútea) que precederam a menstruação das 40 participantes.

A Figura 3 expressa graficamente a comparação nas mudanças do escore DRSP durante a fase lútea e a fase lútea tardia, entre os ciclos sem intervenção (ciclo 1) e o ciclo de intervenção (ciclo 2). Durante a fase lútea do ciclo 1 houve incremento 31,1% maior na sintomatologia da SPM em relação ao mesmo período no ciclo 2. Especificamente, a análise da fase lútea tardia nos últimos cinco dias dos ciclos mostrou que houve diferença significativa entre os ciclos [interação fase x ciclos $F(2,43; 94,87) = 6,157$; $p = 0,002$], onde o escore médio do ciclo 1 (média=42,08; DP=14,83) foi maior que do ciclo 2 (32,22; DP=12,54).

Figura 3. Média e erro padrão dos escores da DRSP nos ciclos 1 e 2, ao longo dos 14 dias (fase lútea), e dos últimos cinco dias (fase lútea tardia) que precederam a menstruação das 40 participantes.

6.3 Intensidade da sintomatologia na fase lútea tardia

6.3.1 Sintomatologia global da SPM (Escore total da DRSP)

A análise global dos escores médios da DRSP, na fase lútea tardia, confirmou a redução de sintomas no ciclo 2, em comparação com o ciclo 1 [fator ciclo $F(1,36) = 26,86$, $p < 0,001$], mas sem diferenças significativas entre os grupos de tratamento [fator grupo $F(3,0; 36,0) = 0,124$; $p = 0,800$; interação ciclos x tratamento $F(3,0; 36,0) = 2,314$; $p = 0,092$] (Figura 4A).

6.3.2 Sintomas físicos e psicológicos da SPM (itens 1 a 11 da DRSP)

Houve redução estatisticamente significativa dos escores médios dos sintomas físicos e psicológicos (somatória dos itens 1 a 11 da DRSP), na fase lútea tardia, do ciclo 2, em comparação com o ciclo 1 [fator ciclo $F(1,36) = 24,84$, $p < 0,001$], mas também não foi observada diferença com significância estatística, entre os grupos de tratamento [fator grupo $F(3,0; 36,0) = 0,18$; $p = 0,906$; interação ciclos x tratamento $F(3,0; 36,0) = 2,351$; $p = 0,089$] (Figura 4B).

6.3.3 Impacto funcional da SPM (itens 12 a 14 da DRSP)

Durante a fase lútea tardia do ciclo 2, houve redução no impacto funcional, medido pelo escore médio da somatória dos itens 12 a 14 da DRSP, em relação ao ciclo 1 [fator ciclo $F(1,36) = 22,25$, $p < 0,001$], independentemente do grupo de tratamento [fator grupo $F(3,0; 36,0) = 1,013$; $p = 0,328$; interação ciclos x tratamento $F(3,0; 36,0) = 1,513$; $p = 0,228$] (Figura 4C).

6.3.4 Irritabilidade (item 4 da DRSP)

Houve redução estatisticamente significativa do escore médio da irritabilidade, sintoma cardinal da SPM (item 4 da DRSP), na fase lútea tardia do ciclo 2, em comparação com o ciclo 1 [fator ciclo $F(1,36) = 13,395$, $p = 0,001$], mas com diferenças significativas entre os grupos de tratamento [interação ciclos x tratamento $F(3,0; 36,0) = 3,483$; $p = 0,026$]. Este efeito foi significativo apenas para o grupo 10 mg de fluoxetina ($p < 0,001$), no qual as participantes apresentaram melhora nos sintomas de irritabilidade no ciclo com tratamento (ciclo 2) (média = 4,2; DP = 1,4) comparado ao ciclo sem tratamento (ciclo 1) (média = 2,3; DP = 1,1). Estes dados estão ilustrados na Figura 4D.

6.3.5 Sintomas físicos da SPM (item 11 da DRSP)

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os ciclos quanto à ocorrência de sintomas físicos, dado pelo item 11 da DRSP, [fator ciclo $F(1,36) = 3,802$, p

=0,059], nem efeitos de tratamento [fator grupo F (3,0; 36,0) = 0,032; $p = 0,992$, interação ciclos x tratamento F (3,0; 36,0) = 1,327; $p = 0,281$] (Figura 4E).

Figura 4. Comparações entre os ciclos 1 e 2, nos diferentes grupos, considerando a média dos escores da DRSP na fase lútea tardia para Escore Global (A), Impacto Funcional (B), sintomas Físicos e Psicológicos (C), Irritabilidade (D) e Sintomas Físicos (E); * $p < 0,001$.

6.4 Tolerabilidade das intervenções

Nenhuma voluntária interrompeu o uso das cápsulas em decorrência do surgimento de efeitos colaterais. Vinte e nove das 40 voluntárias (72.5%) não referiram qualquer tipo de efeito colateral. Entre as 11 voluntárias que relataram efeitos colaterais, 10 descreveram sintomas de leve intensidade e uma voluntária descreveu sintoma de intensidade acentuada. A voluntária que desenvolveu sintoma acentuado era do grupo placebo. Uma voluntária do grupo 10 mg referiu a ocorrência de mais de um efeito colateral, e 10 voluntárias referiram a ocorrência de somente um efeito colateral ao longo do período de intervenção. Os efeitos colaterais descritos no período de intervenção foram: cefaleia, aumento da duração do sono, diminuição da duração do sono, sonolência/sedação e náusea. A avaliação do impacto do sintoma na execução das atividades cotidianas foi classificada como ausente por 10 das 11 voluntárias que referiram a ocorrência de efeitos colaterais, e uma delas classificou o impacto como leve (Tabela 2).

Tabela 2. Frequência e porcentagem da ocorrência de sintomas indesejáveis, entre os diferentes grupos de tratamento.

	Placebo (n =10)	Fluoxetina 2 mg (n =10)	Fluoxetina 5 mg (n =10)	Fluoxetina 10 mg (n =10)	Total
Cefaleia: n (%)	2 (20,0)	1 (10,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	6 (15)
Aumento da duração do sono: n (%)	1 (10,0)	0 (0)	0 (0)	1 (10,0)	2 (5)
Diminuição da duração do sono: n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (10,0)	0 (0)	1 (2,5)
Sonolência e sedação: n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (20,0)	2 (5)
Náusea: n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10,0)	1 (2,5)
Ocorrência de efeitos colaterais: n (%)	3 (30,0)	1 (10,0)	3 (30,0)	5 (50,0)*	12 (27,5)

*Uma voluntária apresentou mais de um efeito colateral

Discussão

7 Discussão

Conduzimos um ensaio-clínico com o intuito de testar a hipótese de que a medicação fluoxetina em baixas doses e administrada durante a fase lútea tardia traria benefícios na diminuição da sintomatologia de SPM quando comparada ao placebo. Nenhuma das doses de fluoxetina testadas demonstraram superioridade ao placebo no desfecho primário, a saber, redução da sintomatologia global de SPM, avaliada por meio do escore total da DRSP durante a fase lútea tardia do ciclo menstrual. Não encontramos, também, benefícios significativos frente ao placebo de qualquer dose da fluoxetina em desfechos secundários como sintomas específicos de SPM (escore médio da somatória dos itens 1 a 11 da DRSP), impacto funcional da SPM (escore médio da somatória dos itens 12 a 14 da DRSP) e sintomas físicos da SPM (item 11 da DRSP). O principal achado do presente estudo foi observado com relação às queixas de irritabilidade. A análise desse desfecho secundário, avaliado com base no item 4 da DRSP, apontou para redução significativa, frente ao placebo e doses mais baixas de fluoxetina, com o uso de 10 mg de fluoxetina.

Sintomatologia global de SPM

No presente estudo, observamos redução significativa do escore médio total da DRSP no ciclo 2 (com intervenção farmacológica) em relação ao ciclo 1 (ciclo livre de intervenção) em todos os grupos de tratamento, não tendo, portanto, nenhuma das doses de fluoxetina conseguido demonstrar superioridade ao placebo no desfecho principal. Embora estudos prévios também não tenham observado diferenças significativas (YONKERS et al., 2015), o resultado observado em nosso estudo difere do encontrado em ensaios que testaram o uso de baixas doses de ISRS, que evidenciaram superioridade, em relação ao placebo, de fluoxetina 10 mg/dia (COHEN et al., 2002), paroxetina 12,5 mg/dia (COHEN et al., 2004; STEINER et al., 2005a) e de sertralina em dose de 25 mg/dia em regime de uso sob demanda (KORNSTEIN et al., 2006).

Importante salientar que, as doses caracterizadas como “baixas” utilizadas em estudos prévios (COHEN et al., 2002; COHEN et al., 2004; STEINER et al., 2005b; KORNSTEIN et al., 2006; STEINER et al., 2008; MARJORIBANKS et al., 2013) eram iguais ou superiores à maior dose utilizada no presente estudo. Não temos conhecimento de estudos que tenham

analisado doses tão baixas quanto 2 mg e 5 mg de fluoxetina para o tratamento da SPM. Portanto, uma possível explicação para o nosso achado negativo no desfecho primário seria que somente a intervenção no metabolismo da ALLO, tornando a queda desse metabólito mais lenta, não seria suficiente para atenuação de todos os sintomas pré-menstruais. Há evidências de que a via de ação dos ISRS na abordagem da SPM é distinta daquela observada no tratamento dos transtornos de humor (RUBINOW; SCHMIDT, 1995; SCHMIDT, P. J. et al., 1998; YONKERS; SIMONI, 2018), porém, uma hipótese corrente é de que a ativação serotoninérgica promovida por essas drogas possa ser um dos fatores contribuintes para a ação terapêutica (MENKES; COATES; FAWCETT, 1994; ERIKSSON et al., 2002).

As duas teorias, assim, podem não ser excludentes, mas complementares: a ação no metabolismo da ALLO poderia explicar a rápida melhora observada no tratamento da SPM com a introdução de ISRS, mas a ativação serotoninérgica constituiria parte complementar e essencial para que o efeito terapêutico possa ser observado. Nesse sentido, um estudo demonstrou que somente doses superiores a 20mg de fluoxetina, que levam à ocupância de aproximadamente 80% dos receptores, seriam eficazes para o tratamento dos transtornos depressivos. Segundo esse estudo, a dose de 10 mg de fluoxetina leva à ocupância de pouco mais de 70% dos receptores, enquanto as doses de 5 mg e 2 mg têm um nível de ocupância de cerca de 60% e 45%, respectivamente (MEYER et al., 2004). Portanto, com o uso de fluoxetina nas doses de 10 mg, 5 mg e 2 mg, essa ativação pode não ter acontecido, e uma melhora superior ao placebo não foi observada na maioria dos sintomas avaliados, a despeito da provável intervenção no metabolismo da ALLO.

Outra possível explicação para os nossos resultados divergentes é o fato de que a resposta superior dos ISRS em comparação ao placebo encontrada nos estudos prévios pode ter acontecido em decorrência da maior gravidade sintomática constatada nas voluntárias que os compõem. A maior parte dos ensaios clínicos que demonstraram eficácia dos ISRS nos transtornos menstruais foi realizada em amostras de participantes com a forma mais grave da síndrome, o TDPM (MARJORIBANKS et al., 2013). Assim, mulheres com formas mais graves da SPM podem apresentar maior resposta sintomática e maior tolerância à ocorrência de efeitos colaterais quando comparadas àquelas com formas mais brandas do transtorno (FREEMAN; RICKELS, 1999; KORNSTEIN et al., 2006).

Outras discrepâncias metodológicas com relação a outros estudos que podem explicar a divergência de resultados incluem a exclusão de placebo respondedoras da amostra (COHEN

et al., 2002), uso de escala distinta da DRSP (COHEN et al., 2004; KORNSTEIN et al., 2006), diferenças nos esquemas posológicos (COHEN et al., 2004) ou inclusão somente de voluntárias com histórico de resposta ao uso de antidepressivos para SPM (KORNSTEIN et al., 2006).

Sintomas específicos e impacto funcional da SPM

A comparação dos sintomas específicos (escore médio dos 11 primeiros itens) e do impacto funcional (escore médio dos itens 12 a 14) foram semelhantes àquela observada na comparação do escore médio geral. Todos os grupos apresentaram redução dos escores médios no ciclo 2 em relação ao ciclo 1, mas não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento. Esse achado é congruente com o disponível na literatura, no sentido de que ensaios que demonstram redução significativa do escore médio geral encontram resultados semelhantes quando analisam os escores de sintomas gerais e de prejuízo funcional (COHEN et al., 2002; COHEN et al., 2004; STEINER et al., 2005a; KORNSTEIN et al., 2006).

Sintomas físicos da SPM

Diferentemente dos demais desfechos analisados, não foram observadas diferenças entre os ciclos 1 e 2 quanto à ocorrência de sintomas físicos. Uma revisão sobre o uso de ISRS na SPM sugeriu que o uso contínuo de ISRS pode ser superior ao uso intermitente para o controle de sintomas físicos da SPM, mas há a recomendação de estudos adicionais (MARJORIBANKS et al., 2013). Estudo que comparou o uso de 25 mg de sertralina com 50mg de sertralina e placebo evidenciou redução significativa do escore de desconforto físico somente no grupo 25 mg de sertralina utilizada continuamente ou sob demanda e não com o uso intermitente (KORNSTEIN et al., 2006). Ensaio clínico que comparou o uso contínuo de 12,5 mg de paroxetina com 25 mg e placebo evidenciou queda significativa dos escores de desconforto físico no grupo 25 mg (COHEN et al., 2004). O presente estudo não comparou uso contínuo ou intermitente, e considerou somente o uso na fase lútea tardia, o que não evidenciou melhora. Assim, é possível que a fisiopatologia desse sintoma esteja relacionada à função serotoninérgica e que seja necessária a modulação prolongada do sistema serotoninérgico para obtenção de melhora.

Irritabilidade

O resultado sobre o desfecho secundário irritabilidade, avaliado com base no item 4 da DRSP, e que apontou para redução significativa com o uso de 10 mg de fluoxetina, assemelha-se ao de alguns estudos prévios (COHEN et al., 2002; COHEN et al., 2004; STEINER et al., 2005b; KORNSTEIN et al., 2006; STEINER et al., 2008). Em ensaio clínico que comparou o uso, durante a fase lútea, de 10 mg de fluoxetina com 20mg de fluoxetina e placebo, foi observada melhora significativa nos escores de irritabilidade nos grupos 10 mg e 20mg quando comparado ao ciclo sem intervenção e ao grupo placebo, sem diferenças entre as doses de fluoxetina (COHEN et al., 2002). Na mesma direção, o uso contínuo de 12,5 mg e de 25 mg de paroxetina evidenciou queda significativa dos escores de irritabilidade (COHEN et al., 2004) e nos escores de humor (não especificamente irritabilidade) (STEINER et al., 2005a) em comparação ao placebo, novamente, sem diferenças significativas entre as doses. No entanto, o uso intermitente de 10 mg de paroxetina não foi superior ao placebo na redução da irritabilidade, o que foi observado com o uso intermitente de 20mg de paroxetina (STEINER et al., 2008). Por outro lado, há evidência de que doses mais baixas de sertralina (25 mg por dia) durante toda a fase lútea levaria a redução significativa de alterações no humor, o que não foi observado com doses maiores (50 mg por dia), e nem no grupo que utilizou 25 mg de sertralina sob demanda, isto é, que iniciou uso de sertralina somente no dia do surgimento dos sintomas pré-menstruais, e não durante toda a fase lútea (KORNSTEIN et al., 2006).

Tolerabilidade das intervenções

A ocorrência de efeitos colaterais foi reportada por 27.5% das voluntárias. Quando presentes, tiveram em sua maioria gravidade leve e nenhuma voluntária abandonou o estudo em decorrência de efeitos colaterais. O efeito colateral mais comumente observado foi cefaleia. O grupo que recebeu fluoxetina na dose de 10 mg/dia foi o que apresentou maior número (quatro) de voluntárias com efeitos colaterais, seguido pelos grupos placebo, fluoxetina 5 mg/dia (ambos três) e fluotetina 2 mg/dia (uma). Uma revisão sobre o uso de ISRS na SPM demonstrou que a ocorrência de efeitos colaterais durante o tratamento é comum, ocorrendo em pelo menos 14% das voluntárias, e é dose-dependente. Os efeitos adversos mais comumente relatados na revisão da literatura foram náusea e astenia (MARJORIBANKS et al., 2013).

Assim, quanto à ocorrência de efeitos colaterais nos diferentes grupos, observou-se que, em concordância com a literatura, a ocorrência de efeitos colaterais foi um fenômeno comum. A diferença entre as porcentagens encontradas no presente estudo e na literatura (27.5% versus

14%) ocorreu provavelmente em decorrência da nossa diminuta amostra. A intensidade dos efeitos colaterais foi em sua maioria leve, de modo que não houve desistências em decorrência dos mesmos. O mesmo fenômeno foi descrito em estudos prévios, vários ensaios clínicos demonstraram que os ISRS são medicações bem toleradas (COHEN et al., 2002; MARJORIBANKS et al., 2013). O grupo de participantes medicadas com fluoxetina 10 mg/dia foi o que apresentou a maior taxa de ocorrência de efeitos colaterais, achado também esperado, já que a literatura demonstra que os efeitos colaterais são dose-dependentes (MARJORIBANKS et al., 2013). Estes resultados apoiam nossa hipótese de que, caso confirmados benefícios terapêuticos de baixas doses de fluoxetina, a estratégia seria benéfica por permitir o tratamento com baixo risco de efeitos colaterais. No entanto, o grupo placebo apresentou taxa de ocorrência de efeitos colaterais igual à do grupo que recebeu fluoxetina 5 mg/dia, e essa taxa foi 3 vezes maior que o grupo 2 mg. O pequeno tamanho amostral do estudo pode ter contribuído para esse achado, mas merece destaque o fato de que, neste estudo, o efeito colateral mais encontrado foi a cefaleia, que aconteceu em 2 das 3 voluntárias com efeitos colaterais dos grupos placebo e 5 mg. A cefaleia pode ser tanto um efeito colateral do uso de ISRS quanto um sintoma da SPM (O'BRIEN et al., 2011). Já foi demonstrado que a cefaleia constitui sintoma frequente em participantes com o SPM (STEINER et al., 2001). Dessa forma, a cefaleia que foi descrita como efeito colateral neste estudo, pode ter sido simplesmente manifestação do transtorno que estava sendo analisado. Da mesma forma, piora da irritabilidade pode ocorrer como efeito colateral do uso dos ISRS (SINCLAIR et al., 2009), mas pode não ter sido computado como efeito colateral por ser sintoma frequentemente encontrado no período pré-menstrual.

Efeito placebo

A significativa melhora do grupo placebo, comparável à observada nos demais grupos de tratamento na maior parte dos desfechos analisados, foi um achado relevante deste ensaio. Porém, essa resposta do presente estudo não constitui achado inédito, ao contrário. Esse dado, embora nunca celebrado e raramente discutido de forma direta, é frequentemente encontrado na literatura (PIERCY et al., 1996; FREEMAN; RICKELS, 1999; KHAN et al., 2004; MARJORIBANKS et al., 2013; FREY NASCIMENTO et al., 2020). A resposta ao placebo na SPM mostra-se tão relevante que é prática corrente a exclusão de voluntárias placebo respondedoras das amostras dos ensaios clínicos (O'BRIEN et al., 2011; MARJORIBANKS et

al., 2013). Essa estratégia envolve a realização de ensaio simples cego por um ciclo menstrual utilizando somente placebo - nessa etapa, em geral há cegamento somente das voluntárias. Após essa intervenção, as voluntárias com SPM que tenham apresentado resposta significativa ao placebo são excluídas e não iniciam a próxima etapa do estudo, que inclui duplo cegamento, randomização e intervenção com ISRS placebo controlada. Uma revisão de 2013 sobre o tema demonstrou que 14 dos 31 ensaios incluídos haviam adotado essa estratégia, e de maneira preocupante, parte deles não havia inserido essa informação na metodologia do artigo publicado (MARJORIBANKS et al., 2013).

Além disso, em boa parte dos ensaios clínicos publicados, tanto nos ensaios que excluíram placebo respondedoras quanto nos demais, mesmo quando se constata a superioridade dos ISRS, a resposta encontrada no grupo placebo costuma ser substancial (FREEMAN; RICKELS, 1999; KORNSTEIN et al., 2006). Esse achado é ainda mais evidente nos trabalhos que, como o presente estudo, incluem em suas amostras voluntárias com formas menos graves da SPM (KORNSTEIN et al., 2006). É comportamento comumente observado no meio científico a valorização exclusiva de resultados positivos, de modo que a publicação de resultados negativos seja bem menos frequente, possivelmente pelo desinteresse e desvalorização da comunidade científica e de órgãos de fomento à pesquisa em relação a tais achados. Uma revisão do uso de ISRS em SPM menciona ensaio anteriormente realizado com escitalopram na SPM e que não foi publicado. Esse ensaio não encontrou diferença entre o grupo placebo e o grupo que utilizou escitalopram em 2 doses diferentes (MARJORIBANKS et al., 2013). Assim, é possível que outros estudos não publicados tenham demonstrado efeito placebo equivalente àquele observado com o uso dos ISRS. Felizmente, essa distorção na valorização dos resultados encontrados tem sido revista, e a publicação de resultados negativos tem sido estimulada e crescido lentamente (MLINARIC; HORVAT; SUPAK SMOLCIC, 2017).

A resposta ao placebo de quadros mais brandos de transtornos psiquiátricos não é fenômeno exclusivo da SPM. O mesmo já foi observado em numerosos estudos que demonstraram que em quadros depressivos leves a resposta ao placebo é equivalente àquela observada com a introdução de antidepressivos (PIERCY et al., 1996; KHAN et al., 2004). Fenômeno semelhante pode ter ocorrido no presente estudo.

Limitações e forças do estudo

O estudo apresenta diversas limitações que devem ser destacadas. A primeira delas é o tamanho amostral. Por se tratar de um estudo piloto, optou-se por amostra reduzida, com total de 40 voluntárias, sendo 10 em cada grupo, fato que limita sobremaneira a interpretação dos resultados encontrados. Trata-se também de uma amostra de conveniência, na sua maior parte composta por voluntárias oriundas do meio universitário, com perfil educacional distinto da população geral. Outra limitação foi a escolha do método de avaliação diagnóstica. A recomendação vigente é de que a confirmação diagnóstica da SPM deva ser realizada de forma prospectiva por pelo menos 2 ciclos menstruais através do preenchimento de escalas diagnósticas. Essa recomendação ocorre porque estudos já demonstraram que até 50% dos diagnósticos retrospectivos de SPM não se confirmam na avaliação diagnóstica prospectiva (O'BRIEN et al., 2011). Também se recomenda a realização de pelo menos 2 ciclos de intervenção, em decorrência do caráter flutuante do transtorno, cuja sintomatologia pode estar ausente em alguns ciclos. Outro ponto é que a checagem da adesão das voluntárias ao tratamento foi realizada somente através da contagem de cápsulas, e não por métodos mais confiáveis como a mensuração sérica da droga. Tal limitação dificilmente poderia ter sido contornada, como utilizamos doses muito inferiores às habitualmente utilizadas de fluoxetina, não se saberia quais valores séricos adotar como referência para aferir adesão. Também não houve comparação no presente estudo com doses de fluoxetina (20mg ou mais) habitualmente utilizadas para abordagem de SPM, e nem comparação do uso no final da fase lútea com o uso contínuo ou intermitente. Por fim, diversos estudos demonstraram que no primeiro dia da menstruação ainda se observam muitos sintomas da SPM que podem melhorar com a intervenção medicamentosa (YONKERS; SIMONI, 2018). Não incluímos tal dia em nossas análises, porque as voluntárias foram orientadas a interromper o preenchimento da escala tão logo comesçassem a menstruar. Essa limitação pode ser adequadamente corrigida em estudos futuros.

Por outro lado, o estudo aqui apresentado também possui algumas qualidades. Trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo cego realizado em amostra sem restrições quanto a gravidade dos sintomas de SPM, que não excluiu placebo respondedoras, não incluiu somente voluntárias com resposta prévia a antidepressivos e que avaliou o uso na fase lútea tardia de doses de fluoxetina muito inferiores às habitualmente recomendadas, com o explícito intuito de não despertar a ativação do sistema serotoninérgico. O fato de toda a coleta de dados e avaliação

das voluntárias ter sido realizada por avaliadora única constitui outra força desse estudo. Além disso, a adesão completa de todas as voluntárias permitiu ausência de perda de seguimento.

O presente estudo constituiu, assim, uma prova de conceito, que visou o teste de hipóteses que pudessem contribuir para maior compreensão do mecanismo e fisiopatogenia da SPM, bem como a exploração do potencial terapêutico de doses baixas de fluoxetina no tratamento do transtorno.

Conclusões

8 Conclusões

O uso diário, na fase lútea tardia, de baixas doses de fluoxetina (2 mg, 5 mg e 10 mg), teoricamente sem ação serotoninérgica, foi seguro e relacionado à baixa ocorrência de efeitos colaterais. No entanto, nenhuma das doses de fluoxetina foi superior ao placebo para a atenuação de sintomas gerais, sintomas afetivos, sintomas físicos, ou impacto no funcionamento global da SPM. Por outro lado, a dose diária de 10 mg de fluoxetina foi eficaz para o controle da irritabilidade, possivelmente por esse sintoma apresentar fisiopatologia distinta dos demais. Futuros estudos que pretendam utilizar baixas doses de fluoxetina deveriam considerar 10 mg como a menor dose a ser testada.

Um achado relevante desse estudo é o efeito placebo na SPM, comparável à fluoxetina na maioria das doses utilizadas e parâmetros analisados, o que deve ser considerado em estudos futuros.

A nossa hipótese inicial de que doses baixas de fluoxetina administradas por poucos dias seriam capazes de retardar a cinética do metabolismo da progesterona, reduzir a velocidade da queda do seu principal metabólito, a ALLO, e consequentemente levar à atenuação de sintomas de SPM não se confirmou, com exceção da irritabilidade, um sintoma cardinal da SPM, que pode envolver processos biológicos distintos. O mecanismo fisiopatológico da SPM é provavelmente complexo, com envolvimento de diversas vias de ação, e mais estudos são necessários para elucidação do tema. Amostras maiores, com maior potencial para generalizações e que permitam comparações dos resultados em participantes com diferentes níveis de gravidade de SPM seriam bem-vindos.

Referências

Referências²

ACOG COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS--GYNECOLOGY. ACOG Practice Bulletin: No 15: Premenstrual syndrome. **Obstet Gynecol**, v. 95, n. 4, p. suppl 1-9, 2000.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5**. Washington DC: American Psychiatric Association, 2013. 947 p.

BATRA, N. A.; SERES-MAILO, J.; HANSTOCK, C.; SERES, P.; KHUDABUX, J.; BELLAVANCE, F.; BAKER, G.; ALLEN, P.; TIBBO, P.; HUI, E.; LE MELLEDO, J. M. Proton magnetic resonance spectroscopy measurement of brain glutamate levels in premenstrual dysphoric disorder. **Biol Psychiatry**, v. 63, n. 12, p. 1178-1184, 2008.

BEASLEY, C. M., JR.; NILSSON, M. E.; KOKE, S. C.; GONZALES, J. S. Efficacy, adverse events, and treatment discontinuations in fluoxetine clinical studies of major depression: a meta-analysis of the 20-mg/day dose. **J Clin Psychiatry**, v. 61, n. 10, p. 722-728, 2000.

BERTONE-JOHNSON, E. R.; HANKINSON, S. E.; WILLETT, W. C.; JOHNSON, S. R.; MANSON, J. E. Adiposity and the development of premenstrual syndrome. **J Womens Health (Larchmt)**, v. 19, n. 11, p. 1955-1962, 2010.

BITRAN, D.; SMITH, S. S. Termination of pseudopregnancy in the rat produces an anxiogenic-like response that is associated with an increase in benzodiazepine receptor binding density and a decrease in GABA-stimulated chloride influx in the hippocampus. **Brain Res Bull**, v. 64, n. 6, p. 511-518, 2005.

BIXO, M.; EKBERG, K.; POROMAA, I. S.; HIRSCHBERG, A. L.; JONASSON, A. F.; ANDREEN, L.; TIMBY, E.; WULFF, M.; EHRENBORG, A.; BACKSTROM, T. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with the GABAA receptor modulating steroid antagonist Sepranolone (UC1010)-A randomized controlled trial. **Psychoneuroendocrinology**, v. 80, n., p. 46-55, 2017.

BJORN, I.; SUNDSTROM-POROMAA, I.; BIXO, M.; NYBERG, S.; BACKSTROM, G.; BACKSTROM, T. Increase of estrogen dose deteriorates mood during progestin phase in sequential hormonal therapy. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 88, n. 5, p. 2026-2030, 2003.

² Normas de acordo com as **Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: Parte I (ABNT)**. 3ª edição revisada, ampliada e modificada. São Paulo, 2016. DOI: 10.11606/9788573140606. Disponível em <http://www.livrosabertos.sibi.usp.br/portaldelivrosUSP/catalog/view/111/95/491-1>. Acesso em: 14 de maio de 2020.

BORENSTEIN, J.; CHIOU, C. F.; DEAN, B.; WONG, J.; WADE, S. Estimating direct and indirect costs of premenstrual syndrome. **J Occup Environ Med**, v. 47, n. 1, p. 26-33, 2005.

COFFEE, A. L.; KUEHL, T. J.; SULAK, P. J. Comparison of scales for evaluating premenstrual symptoms in women using oral contraceptives. **Pharmacotherapy**, v. 28, n. 5, p. 576-583, 2008.

COHEN, L. S.; MINER, C.; BROWN, E. W.; FREEMAN, E.; HALBREICH, U.; SUNDELL, K.; MCCRAY, S. Premenstrual daily fluoxetine for premenstrual dysphoric disorder: a placebo-controlled, clinical trial using computerized diaries. **Obstet Gynecol**, v. 100, n. 3, p. 435-444, 2002.

COHEN, L. S.; SOARES, C. N.; YONKERS, K. A.; BELLEW, K. M.; BRIDGES, I. M.; STEINER, M. Paroxetine controlled release for premenstrual dysphoric disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. **Psychosom Med**, v. 66, n. 5, p. 707-713, 2004.

CONDON, J. T. The premenstrual syndrome: a twin study. **Br J Psychiatry**, v. 162, n., p. 481-486, 1993.

CUNNINGHAM, J.; YONKERS, K. A.; O'BRIEN, S.; ERIKSSON, E. Update on research and treatment of premenstrual dysphoric disorder. **Harv Rev Psychiatry**, v. 17, n. 2, p. 120-137, 2009.

DANTE, G.; FACCHINETTI, F. Herbal treatments for alleviating premenstrual symptoms: a systematic review. **J Psychosom Obstet Gynaecol**, v. 32, n. 1, p. 42-51, 2011.

DE RONCHI, D.; MURO, A.; MARZIANI, A.; RUCCI, P. Personality disorders and depressive symptoms in late luteal phase dysphoric disorder. **Psychother Psychosom**, v. 69, n. 1, p. 27-34, 2000.

DEL-BEN, C. M.; VILELA, J. A. A.; CRIPPA, J. A. D. S.; HALLAK, J. E. C.; LABATE, C. M.; ZUARDI, A. W. Confiabilidade da "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – Versão Clínica" traduzida para o português. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 23, n. 3, p. 156-159, 2001.

DEVALL, A. J.; LIU, Z. W.; LOVICK, T. A. Hyperalgesia in the setting of anxiety: sex differences and effects of the oestrous cycle in Wistar rats. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 4, p. 587-596, 2009.

DEVALL, A. J.; SANTOS, J. M.; FRY, J. P.; HONOUR, J. W.; BRANDAO, M. L.; LOVICK, T. A. Elevation of brain allopregnanolone rather than 5-HT release by short term, low dose fluoxetine treatment prevents the estrous cycle-linked increase in stress sensitivity in female rats. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 25, n. 1, p. 113-123, 2015.

DIREKVAND-MOGHADAM, A.; SAYEHMIRI, K.; DELPISHEH, A.; KAIKHAVANDI, S. Epidemiology of Premenstrual Syndrome (PMS)-A Systematic Review and Meta-Analysis Study. **J Clin Diagn Res**, v. 8, n. 2, p. 106-109, 2014.

ENDICOTT, J.; NEE, J.; HARRISON, W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity. **Arch Womens Ment Health**, v. 9, n. 1, p. 41-49, 2006.

ENSOM, M. H. Gender-based differences and menstrual cycle-related changes in specific diseases: implications for pharmacotherapy. **Pharmacotherapy**, v. 20, n. 5, p. 523-539, 2000.

ERIKSSON, E.; ANDERSCH, B.; HO, H. P.; LANDEN, M.; SUNDBLAD, C. Diagnosis and treatment of premenstrual dysphoria. **J Clin Psychiatry**, v. 63 Suppl 7, n., p. 16-23, 2002.

ERIKSSON, E. SSRIs probably counteract premenstrual syndrome by inhibiting the serotonin transporter. **J Psychopharmacol**, v. 28, n. 2, p. 173-174, 2014.

FAVA, M.; PEDRAZZI, F.; GUARALDI, G. P.; ROMANO, G.; GENAZZANI, A. R.; FACCHINETTI, F. Comorbid anxiety and depression among patients with late luteal phase dysphoric disorder. **Journal of Anxiety Disorders**, v. 6, n. 4, p. 325-335, 1992.

FIRST, M.; SPITZER, R.; GIBBON, M.; WILLIAMS, J. **Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders - clinical version (SCID)**. Washington (DC): American Psychiatric Press, 1997. 84 p.

FRANK, R. T. The hormonal causes of premenstrual tension. **Archives of Neurology & Psychiatry**, v. 26, n. 5, p. 1053-1057, 1931.

FREEMAN, E. W.; RICKELS, K. Characteristics of placebo responses in medical treatment of premenstrual syndrome. **Am J Psychiatry**, v. 156, n. 9, p. 1403-1408, 1999.

FREEMAN, E. W.; STOUT, A. L.; ENDICOTT, J.; SPIERS, P. Treatment of premenstrual syndrome with a carbohydrate-rich beverage. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 77, n. 3, p. 253-254, 2002.

FREY NASCIMENTO, A.; GAAB, J.; KIRSCH, I.; KOSSOWSKY, J.; MEYER, A.; LOCHER, C. Open-label placebo treatment of women with premenstrual syndrome: study protocol of a randomised controlled trial. **BMJ Open**, v. 10, n. 2, p. e032868, 2020.

GIRDLER, S. S.; STRANEVA, P. A.; LIGHT, K. C.; PEDERSEN, C. A.; MORROW, A. L. Allopregnanolone levels and reactivity to mental stress in premenstrual dysphoric disorder. **Biol Psychiatry**, v. 49, n. 9, p. 788-797, 2001.

GREENE, R.; DALTON, K. The premenstrual syndrome. **Br Med J**, v. 1, n. 4818, p. 1007-1014, 1953.

HALBREICH, U.; TWOREK, H. Altered serotonergic activity in women with dysphoric premenstrual syndromes. **Int J Psychiatry Med**, v. 23, n. 1, p. 1-27, 1993.

HANTSOO, L.; EPPERSON, C. N. Allopregnanolone in premenstrual dysphoric disorder (PMDD): Evidence for dysregulated sensitivity to GABA-A receptor modulating neuroactive steroids across the menstrual cycle. **Neurobiol Stress**, v. 12, n., p. 100213, 2020.

HARTLAGE, S. A.; FREELS, S.; GOTMAN, N.; YONKERS, K. Criteria for premenstrual dysphoric disorder: secondary analyses of relevant data sets. **Arch Gen Psychiatry**, v. 69, n. 3, p. 300-305, 2012.

HERRAN, A.; PALACIOS-ARAUS, L.; VAZQUEZ-BARQUERO, J. L.; DIEZ-MANRIQUE, J. F. Sexual dysfunction associated with serotonin specific reuptake inhibitors. **J Clin Psychopharmacol**, v. 17, n. 1, p. 67-68, 1997.

HO, H. P.; OLSSON, M.; WESTBERG, L.; MELKE, J.; ERIKSSON, E. The serotonin reuptake inhibitor fluoxetine reduces sex steroid-related aggression in female rats: an animal model of premenstrual irritability? **Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 5, p. 502-510, 2001.

HORNEY, K. Die prämenstruellen Verstimmungen. **Zeitschrift für psychoanalytische Pädagogik**, v. 5/6, n., p. 161-167, 1931.

HYLAN, T. R.; SUNDELL, K.; JUDGE, R. The impact of premenstrual symptomatology on functioning and treatment-seeking behavior: experience from the United States, United Kingdom, and France. **J Womens Health Gend Based Med**, v. 8, n. 8, p. 1043-1052, 1999.

ISMAILI, E.; WALSH, S.; O'BRIEN, P. M. S.; BACKSTROM, T.; BROWN, C.; DENNERSTEIN, L.; ERIKSSON, E.; FREEMAN, E. W.; ISMAIL, K. M. K.; PANAY, N.;

PEARLSTEIN, T.; RAPKIN, A.; STEINER, M.; STUDD, J.; SUNDSTROM-PAROMMA, I.; ENDICOTT, J.; EPPERSON, C. N.; HALBREICH, U.; REID, R.; RUBINOW, D.; SCHMIDT, P.; YONKERS, K.; CONSENSUS GROUP OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR PREMENSTRUAL DISORDERS. Fourth consensus of the International Society for Premenstrual Disorders (ISPMD): auditable standards for diagnosis and management of premenstrual disorder. **Arch Womens Ment Health**, v. 19, n. 6, p. 953-958, 2016.

KADIAN, S.; O'BRIEN, S. Classification of premenstrual disorders as proposed by the International Society for Premenstrual Disorders. **Menopause Int**, v. 18, n. 2, p. 43-47, 2012.

KHAJEHEI, M.; ABDALI, K.; PARSANEZHAD, M. E.; TABATABAEE, H. R. Effect of treatment with dydrogesterone or calcium plus vitamin D on the severity of premenstrual syndrome. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 105, n. 2, p. 158-161, 2009.

KHAN, A.; KOLTS, R. L.; THASE, M. E.; KRISHNAN, K. R.; BROWN, W. Research design features and patient characteristics associated with the outcome of antidepressant clinical trials. **Am J Psychiatry**, v. 161, n. 11, p. 2045-2049, 2004.

KORNSTEIN, S. G.; PEARLSTEIN, T. B.; FAYYAD, R.; FARFEL, G. M.; GILLESPIE, J. A. Low-dose sertraline in the treatment of moderate-to-severe premenstrual syndrome: efficacy of 3 dosing strategies. **J Clin Psychiatry**, v. 67, n. 10, p. 1624-1632, 2006.

LETE, I.; DUENAS, J. L.; SERRANO, I.; DOVAL, J. L.; MARTINEZ-SALMEAN, J.; COLL, C.; PEREZ-CAMPOS, E.; ARBAT, A. Attitudes of Spanish women toward premenstrual symptoms, premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: results of a nationwide survey. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 159, n. 1, p. 115-118, 2011.

LINGJAERDE, O.; AHLFORS, U. G.; BECH, P.; DENCKER, S. J.; ELGEN, K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. **Acta Psychiatr Scand Suppl**, v. 334, n., p. 1-100, 1987.

LOVICK, T. SSRIs and the female brain--potential for utilizing steroid-stimulating properties to treat menstrual cycle-linked dysphorias. **J Psychopharmacol**, v. 27, n. 12, p. 1180-1185, 2013.

LOVICK, T. A. Plasticity of GABAA receptor subunit expression during the oestrous cycle of the rat: implications for premenstrual syndrome in women. **Exp Physiol**, v. 91, n. 4, p. 655-660, 2006.

LOVICK, T. A. GABA in the female brain -- oestrous cycle-related changes in GABAergic function in the periaqueductal grey matter. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 90, n. 1, p. 43-50, 2008.

LOVICK, T. A. Estrous cycle and stress: influence of progesterone on the female brain. **Braz J Med Biol Res**, v. 45, n. 4, p. 314-320, 2012.

LOVICK, T. A.; GUAPO, V. G.; ANSELMO-FRANCI, J. A.; LOUREIRO, C. M.; FALEIROS, M. C. M.; DEL BEN, C. M.; BRANDAO, M. L. A specific profile of luteal phase progesterone is associated with the development of premenstrual symptoms. **Psychoneuroendocrinology**, v. 75, n., p. 83-90, 2017.

LUSTYK, M. K. B.; GERRISH, W. G. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder: Issues of Quality of Life, Stress and Exercise. In: Preedy, V. R. e Watson, R. R. (Ed.). **Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures**. New York: Springer 2010, p. 1951-1975.

MACDONALD, P. C.; DOMBROSKI, R. A.; CASEY, M. L. Recurrent secretion of progesterone in large amounts: an endocrine/metabolic disorder unique to young women? **Endocr Rev**, v. 12, n. 4, p. 372-401, 1991.

MARJORIBANKS, J.; BROWN, J.; O'BRIEN, P. M.; WYATT, K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. **Cochrane Database Syst Rev**, v., n. 6, p. CD001396, 2013.

MARTINEZ, P. E.; RUBINOW, D. R.; NIEMAN, L. K.; KOZIOL, D. E.; MORROW, A. L.; SCHILLER, C. E.; CINTRON, D.; THOMPSON, K. D.; KHINE, K. K.; SCHMIDT, P. J. 5alpha-Reductase Inhibition Prevents the Luteal Phase Increase in Plasma Allopregnanolone Levels and Mitigates Symptoms in Women with Premenstrual Dysphoric Disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 41, n. 4, p. 1093-1102, 2016.

MASHO, S. W.; ADERA, T.; SOUTH-PAUL, J. Obesity as a risk factor for premenstrual syndrome. **J Psychosom Obstet Gynaecol**, v. 26, n. 1, p. 33-39, 2005.

MEADEN, P. M.; HARTLAGE, S. A.; COOK-KARR, J. Timing and severity of symptoms associated with the menstrual cycle in a community-based sample in the Midwestern United States. **Psychiatry Res**, v. 134, n. 1, p. 27-36, 2005.

MELCANGI, R. C.; GIATTI, S.; CALABRESE, D.; PESARESI, M.; CERMENATI, G.; MITRO, N.; VIVIANI, B.; GARCIA-SEGURA, L. M.; CARUSO, D. Levels and actions of

progesterone and its metabolites in the nervous system during physiological and pathological conditions. **Prog Neurobiol**, v. 113, n., p. 56-69, 2014.

MENKES, D. B.; COATES, D. C.; FAWCETT, J. P. Acute tryptophan depletion aggravates premenstrual syndrome. **J Affect Disord**, v. 32, n. 1, p. 37-44, 1994.

MEYER, J. H.; WILSON, A. A.; SAGRATI, S.; HUSSEY, D.; CARELLA, A.; POTTER, W. Z.; GINOVART, N.; SPENCER, E. P.; CHEOK, A.; HOULE, S. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [¹¹C]DASB positron emission tomography study. **Am J Psychiatry**, v. 161, n. 5, p. 826-835, 2004.

MLINARIC, A.; HORVAT, M.; SUPAK SMOLCIC, V. Dealing with the positive publication bias: Why you should really publish your negative results. **Biochem Med (Zagreb)**, v. 27, n. 3, p. 030201, 2017.

NEVATTE, T.; O'BRIEN, P. M.; BACKSTROM, T.; BROWN, C.; DENNERSTEIN, L.; ENDICOTT, J.; EPPERSON, C. N.; ERIKSSON, E.; FREEMAN, E. W.; HALBREICH, U.; ISMAIL, K.; PANAY, N.; PEARLSTEIN, T.; RAPKIN, A.; REID, R.; RUBINOW, D.; SCHMIDT, P.; STEINER, M.; STUDD, J.; SUNDSTROM-POROMAA, I.; YONKERS, K.; CONSENSUS GROUP OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR PREMENSTRUAL, D. ISPMD consensus on the management of premenstrual disorders. **Arch Womens Ment Health**, v. 16, n. 4, p. 279-291, 2013.

O'BRIEN, P. M.; BACKSTROM, T.; BROWN, C.; DENNERSTEIN, L.; ENDICOTT, J.; EPPERSON, C. N.; ERIKSSON, E.; FREEMAN, E.; HALBREICH, U.; ISMAIL, K. M.; PANAY, N.; PEARLSTEIN, T.; RAPKIN, A.; REID, R.; SCHMIDT, P.; STEINER, M.; STUDD, J.; YONKERS, K. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMD Montreal consensus. **Arch Womens Ment Health**, v. 14, n. 1, p. 13-21, 2011.

PARRY, B. L.; BERGA, S. L.; KRIPKE, D. F.; KLAUBER, M. R.; LAUGHLIN, G. A.; YEN, S. S.; GILLIN, J. C. Altered waveform of plasma nocturnal melatonin secretion in premenstrual depression. **Arch Gen Psychiatry**, v. 47, n. 12, p. 1139-1146, 1990.

PARRY, B. L.; NEWTON, R. P. Chronobiological basis of female-specific mood disorders. **Neuropsychopharmacology**, v. 25, n. 5 Suppl, p. S102-108, 2001.

PAUL, S. M.; PURDY, R. H. Neuroactive steroids. **FASEB J**, v. 6, n. 6, p. 2311-2322, 1992.

- PEARLSTEIN, T.; YONKERS, K. A.; FAYYAD, R.; GILLESPIE, J. A. Pretreatment pattern of symptom expression in premenstrual dysphoric disorder. **J Affect Disord**, v. 85, n. 3, p. 275-282, 2005.
- PEARLSTEIN, T. B.; FRANK, E.; RIVERA-TOVAR, A.; THOFT, J. S.; JACOBS, E.; MIECZKOWSKI, T. A. Prevalence of axis I and axis II disorders in women with late luteal phase dysphoric disorder. **J Affect Disord**, v. 20, n. 2, p. 129-134, 1990.
- PIERCY, M. A.; SRAMEK, J. J.; KURTZ, N. M.; CUTLER, N. R. Placebo response in anxiety disorders. **Ann Pharmacother**, v. 30, n. 9, p. 1013-1019, 1996.
- PILVER, C. E.; KASL, S.; DESAI, R.; LEVY, B. R. Health advantage for black women: patterns in pre-menstrual dysphoric disorder. **Psychol Med**, v. 41, n. 8, p. 1741-1750, 2011.
- RAMOS, M. G.; HARA, C.; ROCHA, F. L. Duloxetine treatment for women with premenstrual dysphoric disorder: a single-blind trial. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 12, n. 8, p. 1081-1088, 2009.
- RETALLICK-BROWN, H.; BLAMPIED, N.; RUCKLIDGE, J. J. A Pilot Randomized Treatment-Controlled Trial Comparing Vitamin B6 with Broad-Spectrum Micronutrients for Premenstrual Syndrome. **J Altern Complement Med**, v. 26, n. 2, p. 88-97, 2020.
- RUBINOW, D. R.; SCHMIDT, P. J. The neuroendocrinology of menstrual cycle mood disorders. **Ann N Y Acad Sci**, v. 771, n., p. 648-659, 1995.
- SCHMIDT, K.; WEBER, N.; STEINER, M.; MEYER, N.; DUBBERKE, A.; RUTENBERG, D.; HELLHAMMER, J. A lecithin phosphatidylserine and phosphatidic acid complex (PAS) reduces symptoms of the premenstrual syndrome (PMS): Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. **Clin Nutr ESPEN**, v. 24, n., p. 22-30, 2018.
- SCHMIDT, P. J.; PURDY, R. H.; MOORE, P. H., JR.; PAUL, S. M.; RUBINOW, D. R. Circulating levels of anxiolytic steroids in the luteal phase in women with premenstrual syndrome and in control subjects. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 79, n. 5, p. 1256-1260, 1994.
- SCHMIDT, P. J.; NIEMAN, L. K.; DANACEAU, M. A.; ADAMS, L. F.; RUBINOW, D. R. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. **N Engl J Med**, v. 338, n. 4, p. 209-216, 1998.

SCHNEIDER, T.; POPIK, P. Attenuation of estrous cycle-dependent marble burying in female rats by acute treatment with progesterone and antidepressants. **Psychoneuroendocrinology**, v. 32, n. 6, p. 651-659, 2007.

SEGEHLADH, B.; BORGSTROM, A.; NYBERG, S.; BIXO, M.; SUNDSTROM-POROMAA, I. Evaluation of different add-back estradiol and progesterone treatments to gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in patients with premenstrual dysphoric disorder. **Am J Obstet Gynecol**, v. 201, n. 2, p. 139 e131-138, 2009.

SERRA, M.; PISU, M. G.; MUGGIRONI, M.; PARODO, V.; PAPI, G.; SARI, R.; DAZZI, L.; SPIGA, F.; PURDY, R. H.; BIGGIO, G. Opposite effects of short- versus long-term administration of fluoxetine on the concentrations of neuroactive steroids in rat plasma and brain. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 158, n. 1, p. 48-54, 2001.

SINCLAIR, L. I.; CHRISTMAS, D. M.; HOOD, S. D.; POTOKAR, J. P.; ROBERTSON, A.; ISAAC, A.; SRIVASTAVA, S.; NUTT, D. J.; DAVIES, S. J. Antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome: systematic review. **Br J Psychiatry**, v. 194, n. 6, p. 483-490, 2009.

SMITH, S. S.; GONG, Q. H.; LI, X.; MORAN, M. H.; BITRAN, D.; FRYE, C. A.; HSU, F. C. Withdrawal from 3alpha-OH-5alpha-pregnan-20-One using a pseudopregnancy model alters the kinetics of hippocampal GABAA-gated current and increases the GABAA receptor alpha4 subunit in association with increased anxiety. **J Neurosci**, v. 18, n. 14, p. 5275-5284, 1998.

STEINER, M.; ROMANO, S. J.; BABCOCK, S.; DILLON, J.; SHULER, C.; BERGER, C.; CARTER, D.; REID, R.; STEWART, D.; STEINBERG, S.; JUDGE, R. The efficacy of fluoxetine in improving physical symptoms associated with premenstrual dysphoric disorder. **BJOG**, v. 108, n. 5, p. 462-468, 2001.

STEINER, M.; HIRSCHBERG, A. L.; BERGERON, R.; HOLLAND, F.; GEE, M. D.; VAN ERP, E. Luteal phase dosing with paroxetine controlled release (CR) in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. **Am J Obstet Gynecol**, v. 193, n. 2, p. 352-360, 2005a.

STEINER, M.; MACDOUGALL, M.; BERGER, C.; CARTER, D.; REID, R.; STEINBERG, S.; STEWART, D. Assessment of sexual drive and desire in women with premenstrual dysphoric disorder who have been treated with fluoxetine. **Int J Psychiatry Clin Pract**, v. 9, n. 2, p. 120-123, 2005b.

STEINER, M.; RAVINDRAN, A. V.; LEMELLEDO, J. M.; CARTER, D.; HUANG, J. O.; ANONYCHUK, A. M.; SIMPSON, S. D. Luteal phase administration of paroxetine for the

treatment of premenstrual dysphoric disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Canadian women. **J Clin Psychiatry**, v. 69, n. 6, p. 991-998, 2008.

STOLBERG, M. The monthly malady: a history of premenstrual suffering. **Med Hist**, v. 44, n. 3, p. 301-322, 2000.

STRANEVA, P. A.; MAIXNER, W.; LIGHT, K. C.; PEDERSEN, C. A.; COSTELLO, N. L.; GIRDLER, S. S. Menstrual cycle, beta-endorphins, and pain sensitivity in premenstrual dysphoric disorder. **Health Psychol**, v. 21, n. 4, p. 358-367, 2002.

THYS-JACOBS, S.; MCMAHON, D.; BILEZIKIAN, J. P. Cyclical changes in calcium metabolism across the menstrual cycle in women with premenstrual dysphoric disorder. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 92, n. 8, p. 2952-2959, 2007.

TRELOAR, S. A.; HEATH, A. C.; MARTIN, N. G. Genetic and environmental influences on premenstrual symptoms in an Australian twin sample. **Psychol Med**, v. 32, n. 1, p. 25-38, 2002.

UZUNOVA, V.; SHELINE, Y.; DAVIS, J. M.; RASMUSSEN, A.; UZUNOV, D. P.; COSTA, E.; GUIDOTTI, A. Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 95, n. 6, p. 3239-3244, 1998.

VALADARES, G. C.; FERREIRA, L. V.; FILHO, H. C.; ROMANO-SILVA, M. A. Transtorno disfórico pré-menstrual revisão – conceito, história, epidemiologia e etiologia. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 33, n. 3, p. 117-123, 2006.

WHELAN, A. M.; JURGENS, T. M.; NAYLOR, H. Herbs, vitamins and minerals in the treatment of premenstrual syndrome: a systematic review. **Can J Clin Pharmacol**, v. 16, n. 3, p. e407-429, 2009.

YONKERS, K. A.; O'BRIEN, P. M.; ERIKSSON, E. Premenstrual syndrome. **Lancet**, v. 371, n. 9619, p. 1200-1210, 2008.

YONKERS, K. A.; KORNSTEIN, S. G.; GUEORGUEVA, 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**, v. 72, n. 10, p. 1037-1044, 2015.

YONKERS, K. A.; SIMONI, M. K. Premenstrual disorders. **Am J Obstet Gynecol**, v. 218, n. 1, p. 68-74, 2018.

Apêndices

Apêndices

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido

APÊNDICE B – Questionário – Triagem para Síndrome Pré-Menstrual

APÊNDICE C – Comunicado de recrutamento para a pesquisa.

APÊNDICE D – Aspectos éticos.

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido

p. 1/5

Termo de consentimento livre e esclarecido

NOME DA PESQUISA: ENSAIO CLÍNICO COM FLUOXETINA EM PACIENTES COM SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL

PESQUISADORA RESPONSÁVEL: Maria Clara de Moraes Faleiros
CREMESP: 131.111

1. Informações Gerais à Voluntária

Você passou por uma avaliação inicial e nela pudemos observar que você apresenta as características necessárias para a participação da pesquisa sobre um novo tratamento para a síndrome pré-menstrual. Assim, gostaríamos de convidá-la para participar como voluntária desse projeto. Caso você não se interesse em participar, não haverá nenhum prejuízo para você. Para que você entenda melhor como será realizado esse estudo e como será a sua participação nele caso aceite participar, leia as informações abaixo atentamente.

2. Justificativa e Objetivo da Pesquisa

A Síndrome Pré-Menstrual é um transtorno que atinge milhões de mulheres no mundo inteiro, causando sofrimento e prejuízo. Mesmo sendo tão comum, a maior parte das mulheres que sofrem dessa condição permanecem sem tratamento, já que não há tratamento padrão para esse transtorno.

Nesse estudo, pretendemos testar uma medicação (fluoxetina) que pode servir como tratamento para essa condição tão comum. Essa medicação já se mostrou útil para alívio dos sintomas da Síndrome Pré-Menstrual em animais. Pretendemos avaliar se o mesmo benefício ocorrerá em mulheres adultas.

p. 2/5

3. Os procedimentos que serão utilizados e seu propósito

Esse estudo terá uma duração aproximada de 2 meses, e a sua participação nele será dividida em 2 etapas.

A primeira etapa terá duração de 1 mês, que será quando poderemos saber qual a intensidade dos sintomas de síndrome pré-menstrual você apresenta. Você passará por uma consulta com um profissional médico no início de cada mês. Na primeira consulta, você responderá a algumas perguntas que nos permitirão saber se você tem sintomas no período antes da menstruação e se há algo que impede sua participação no estudo, como riscos elevados à sua saúde. Nessa mesma consulta, você receberá um diário de sintomas que deverá ser preenchido todos os dias até o seu próximo retorno. É através desse diário que poderemos avaliar a gravidade da Síndrome Pré-Menstrual. Após essa avaliação, você será convidada a passar para a próxima etapa do estudo. Antes da segunda etapa do estudo, realizaremos um sorteio para saber de qual grupo você participará. Nesse estudo, distribuiremos igualmente as voluntárias – por sorteio – em 4 grupos. Cada um dos grupos receberá um tipo de intervenção: um deles receberá uma dose mais baixa de fluoxetina (2 mg), o outro receberá uma dose intermediária (5 mg) e o terceiro receberá uma dose mais alta (10 mg). O quarto grupo receberá comprimidos de placebo, que é uma substância sem propriedades farmacológicas, ou seja, sem as características de medicação. O resultado do sorteio será secreto para você e também para o avaliador, ou seja: nenhum dos dois saberá a qual grupo você pertence. Todos os comprimidos administrados a cada grupo serão iguais na aparência.

A segunda etapa terá duração de 1 mês. Você passará por uma consulta por mês, quando receberá os diários de sintomas a serem preenchidos diariamente, a medicação a ser utilizada e poderá esclarecer suas dúvidas com relação à pesquisa. Nessa etapa, você deverá ingerir uma cápsula da medicação fornecida nos 7 dias que antecedem a data provável da menstruação (que será calculada juntamente com o pesquisador, que escreverá essa data a cada ciclo para você). Caso o cálculo da data provável da menstruação se mostre incorreta e você não menstrue na data prevista, você deverá continuar a tomar os comprimidos até o início da menstruação. Caso a menstruação não ocorra após 14 dias da data provável calculada, você deverá interromper o uso dos comprimidos e entrar em contato com o pesquisador. Antes do retorno médico, você receberá um telefonema de um membro de nossa

equipe de pesquisa. Ele lhe perguntará sobre eventuais intercorrências ou dúvidas que tenham surgido nesse período, e poderá auxiliá-la caso algo tenha ocorrido. Um dia antes da consulta, um membro da nossa equipe entrará em contato com você para lhe lembrar do seu retorno.

Assim, ao longo de todo o estudo, teremos uma média de 3 encontros – cerca de 1 por mês – e uma média de 2 telefonemas, cerca de 2 por mês.

Não solicitaremos exames de sangue de rotina. Eles serão realizados somente se houver alguma indicação médica, e caso isso aconteça, o motivo lhe será explicado.

4. Os desconfortos e riscos esperados.

Nesse estudo, iremos utilizar uma medicação chamada fluoxetina, na dose de 2 mg a 10 mg pela via oral durante cerca de 7 dias do ciclo menstrual. Esse remédio já é utilizado em doses maiores (20 a 80mg por dia) para tratamento de diversas doenças psiquiátricas, como depressão e ansiedade. Portanto, já é uma medicação bastante conhecida, e a maior parte dos seus efeitos colaterais e contraindicações estão bem estabelecidos.

Assim, caso você apresente alguma contra-indicação ao uso da fluoxetina, sua participação no estudo não será permitida.

Os efeitos colaterais mais comuns dessa medicação não são graves, e muitos deles podem melhorar com o tempo. Os mais comuns são: dor de cabeça, náuseas, insônia, redução do apetite, ansiedade, diarreia, irritabilidade, sonolência, tremores e fraqueza. Caso você apresente algum efeito colateral grave ou incapacitante, a pesquisadora responsável deverá ser comunicada imediatamente através do telefone celular 16-992361099, a medicação deverá ser suspensa e uma avaliação médica será providenciada. Em caso de ocorrência de efeitos colaterais leves a moderados, uma avaliação médica será providenciada, e os riscos e benefícios da continuidade do uso da medicação e participação no estudo deverão ser ponderados, e medidas para melhora ou tratamento dos efeitos colaterais referidos deverão ser estudadas.

A voluntária receberá também em um período do estudo uma cápsula de placebo para ser ingerida nos 7 dias que antecedem a data provável da menstruação. O uso do placebo não traz riscos relevantes à saúde.

A fluoxetina é considerada uma medicação segura mesmo em altas doses, e o uso do placebo também não acarreta riscos relevantes para a saúde. Sendo assim, consideramos que os riscos de participação nesse estudo são mínimos.

5. Os benefícios que se pode obter.

Este estudo poderá contribuir para a melhora parcial ou completa dos sintomas que ocorrem no período pré-menstrual, diminuindo o sofrimento e o prejuízo das mulheres acometidas pelo transtorno. Além disso, caso o tratamento se mostre efetivo, essas informações permitirão o aprofundamento do conhecimento a respeito da neurobiologia da síndrome pré-menstrual.

6. Considerações Finais

Caso o tratamento proposto não leve a nenhuma melhora dos seus sintomas e você e/ou o pesquisador após avaliação clínica considerem que uma outra forma de tratamento deva ser indicada, você será encaminhada para um serviço que ofereça esse tratamento. Atualmente, o tratamento alternativo para a síndrome pré-menstrual é a prescrição de anticoncepcionais e/ou de medicações sintomáticas (por exemplo: analgésico para a dor, dentre outros). Caso você tenha alguma dúvida quanto às questões éticas deste estudo, você pode a qualquer momento entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. O telefone para esse contato é o que se segue: 16-36022228.

Eu _____, R.G. _____, abaixo assinado, tendo recebido as informações acima, e ciente dos meus direitos abaixo relacionados, concordo em participar.

A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e de outras situações relacionadas com a pesquisa e o tratamento a que serei submetido.

A liberdade de retirar o meu consentimento e deixar de participar do estudo, a qualquer momento, sem que isso traga prejuízo à continuidade do meu tratamento.

A segurança de que não serei identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada a minha privacidade.

O compromisso de que me será prestada informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade de continuar dele participando.

O compromisso de que serei devidamente acompanhado e assistido durante todo o período de minha participação no projeto, bem como de que será garantida a continuidade do meu tratamento, após a conclusão dos trabalhos de pesquisa.

Declaro, ainda, que concordo inteiramente com as condições que me foram apresentadas e que, livremente, manifesto a minha vontade em participar do referido projeto.

Ribeirão Preto, ____ de _____ de _____

ASSINATURA DO PARTICIPANTE NO ESTUDO

Ribeirão Preto, ____ de _____ de _____

ASSINATURA DA PESQUISADORA RESPONSÁVEL

Maria Clara de Moraes Faleiros CREMESP: 131.111

APÊNDICE B – Questionário – Triagem para Síndrome Pré-Menstrual

p. 1/2

Questionário – Triagem para Síndrome Pré-Menstrual

1. Qual a sua idade? _____ (excluir pacientes com menos de 18 ou mais de 40 anos)
2. Quantos dias dura um ciclo menstrual seu? _____ (excluir pacientes com ciclos de duração inferior a 24 ou superior a 38 dias)
3. Você está grávida? (S) (N) (excluir pacientes que estejam grávidas)
4. Você está amamentando atualmente? (S) (N) (excluir pacientes que estejam amamentando)
5. Você usa algum método para não engravidar? Qual?

(excluir pacientes que estejam usando anticoncepcional injetável mensal ou trimestral, anticoncepcional do tipo implante, anticoncepcional oral de forma contínua ou com intervalo inferior a 7 dias entre as cartelas)

6. Você já usou fluoxetina em algum momento da sua vida? (S) (N)
7. Se você respondeu sim à pergunta anterior: você teve algum problema decorrente do uso da fluoxetina? Qual?

(excluir pacientes que tenham apresentado problemas sérios decorrentes do uso da fluoxetina, como virada maníaca, reações anafiláticas, efeitos colaterais intensos e incapacitantes)

8. Você usa alguma medicação? Qual?

(excluir pacientes que usem antidepressivos, anticonvulsivantes ou benzodiazepínicos)

9. Marque os sintomas que você apresenta durante os 5 dias antes da menstruação:

- tristeza ()
- explosões de raiva ()
- irritabilidade ()
- ansiedade ()
- confusão ()
- isolamento social ()
- hipersensibilidade ou dor nas mamas ()
- inchaço das pernas e/ou mãos ()
- aumento da barriga ()
- dor de cabeça ()

(pelo menos UM dos sintomas grifados deve estar presente)

10. O(s) sintoma(s) apresentado(s) melhora(m) parcial ou completamente em até 4 dias após o início da menstruação. (S) (N)
11. O(s) sintoma(s) apresentado(s) não voltam a acontecer até pelo menos 2 semanas após o início da menstruação. (S) (N)
12. O(s) sintoma(s) apresentado(s) trazem sofrimento e prejuízo nos relacionamentos e/ou no trabalho. (S) (N)

PERGUNTA/RESPOSTA	SIM	NÃO	OBSERVAÇÃO
Você está grávida ou amamentando?			
Você usa algum método para não engravidar?			
Você está usando ou já usou fluoxetina?			
Você teve algum problema decorrente do uso da fluoxetina?			
Você está usando alguma medicação atualmente?			

Você se sente triste, irritada ou ansiosa durante os 5 dias antes da menstruação?			
Você tem explosões de raiva ou momentos de confusão durante os 5 dias antes da menstruação?			
Você fica afastada das pessoas durante os 5 dias antes da menstruação?			
Você sente as suas mamas dolorosas ou mais sensíveis durante os 5 dias antes da menstruação?			
Você sente a barriga, as pernas ou os braços inchados durante os 5 dias antes da menstruação?			
Você sente dor de cabeça durante os 5 dias antes da menstruação?			
Os sintomas que você apontou acima melhoram com o início da menstruação?			
Os sintomas que você apontou acima te fazem sofrer ou te trazem problemas nos relacionamentos ou no trabalho?			

APÊNDICE C – Comunicado de recrutamento para a pesquisa.

p. 1/1

MULHERES COM “TPM”
(Tensão Pré-Menstrual)

Estamos realizando uma pesquisa em mulheres com 18 a 40 anos para avaliar um novo tratamento para a TPM – Tensão Pré-Menstrual.

Caso haja interesse em participar, entre em contato através do email ou telefone abaixo:

e-mail: projetoTPM2016@gmail.com
telefone e whatsapp: 16-992361099 ou 16-982257792

APÊNDICE D – Aspectos éticos

p. 1/2

Aspectos Éticos

O presente projeto foi submetido à avaliação da Comissão de Normas Éticas Regulamentares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e aprovado (ANEXO A).

A participação no estudo foi absolutamente voluntária. No momento do convite, foi esclarecido que, caso não houvesse interesse em participar, essa decisão não traria nenhum prejuízo à voluntária. Em qualquer momento no transcorrer da pesquisa, a voluntária tinha liberdade de retirar seu consentimento e deixar de participar do estudo.

O termo de consentimento informado (APÊNDICE A) foi lido para todas as voluntárias. Nele foram fornecidas as informações sobre os objetivos, justificativas, duração, procedimentos, riscos e benefícios do estudo a que estão foram convidadas a participar. Somente foram incluídas no estudo as voluntárias que assinaram o termo de consentimento.

A todas as voluntárias foi garantido o direito de receber informações e esclarecimentos acerca de qualquer questão ou dúvida que surgisse no transcorrer da pesquisa, ainda que isso pudesse influenciar sua vontade de permanecer no estudo. Foi garantida ainda a confidencialidade dos dados pessoais da voluntária e de todas as informações por ela fornecidas ao longo do estudo.

A medicação (fluoxetina) que foi utilizada em 50% das voluntárias a serem incluídas no estudo é uma medicação psiquiátrica amplamente utilizada na prática clínica, e já apresenta contraindicações e efeitos colaterais bem estabelecidos. Voluntárias que apresentaram contraindicações ao uso desta medicação foram excluídas do estudo. A dosagem da medicação utilizada neste ensaio clínico foi cerca de 2 a 10 vezes inferior à dosagem habitualmente utilizada para tratamento de transtornos psiquiátricos, o que

p. 2/2

diminuiu ainda mais os riscos de participação no estudo. Portanto, o risco de participação no presente estudo foi mínimo. O presente estudo não envolveu a revisão de prontuário das voluntárias.

Anexos

Anexos

ANEXO A – Ofício de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo

ANEXO B – Escala Daily Record of Severity of Problems, Short Form, 11-items version (DRSP) de registro diário de gravidade dos sintomas

ANEXO C - Escala Ugvalg for Kliniske Undergelser (UKU) de efeitos colaterais

ANEXO A - Ofício de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Uma abordagem translacional dos determinantes neurobiológicos da síndrome pré-menstrual

Ensaio clínico com fluoxetina em pacientes com síndrome pré-menstrual

Pesquisador: MARIA CLARA DE MORAIS FALEIROS

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 50357015.9.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.017.341

Apresentação do Projeto:

Trata-se de Emenda ao projeto de pesquisa solicitando alterações no projeto conforme carta datada de 03/04/2017.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo do presente estudo é avaliar se ações que retardem a cinética do metabolismo da progesterona/alopregnanolona no sistema nervoso central são capazes de prevenir ou atenuar os sintomas da SPM.

Especificamente, pretendemos:

- verificar o efeito de um inibidor seletivo da recaptação de serotonina, a fluoxetina, na prevenção e/ou atenuação de sintomas somáticos e afetivos de síndrome pré-menstrual
- estabelecer a menor dose diária de fluoxetina em que o efeito sobre sintomas de síndrome pré-menstrual pode ser alcançado. Para tanto, será realizado um ensaio clínico controlado por placebo com administração de fluoxetina nas doses de 2, 5 e 10 miligramas ao dia.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.017.341

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não modificado com a emenda.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Modificações e justificativas:

Alteração 1: ampliação do número de voluntárias por grupo.

Justificativa: aumento do poder estatístico do estudo.

Alteração 2: redução da duração do período de avaliação diagnóstica e de duração do ensaio clínico.

Justificativa: como se trata de um estudo piloto cujo objetivo principal é determinar a menor dose de fluoxetina capaz de atenuar os sintomas da síndrome pré-menstrual, consideramos que tal análise já será possível com avaliação diagnóstica e ensaio de menor duração, o que também torna maior a chance de adesão das voluntárias ao estudo.

Alteração 3: orçamento.

Justificativa: em virtude das alterações na metodologia, novos cálculos tiveram que ser realizados e o custo tornou-se menor.

Alteração 4: análise estatística.

Justificativa: em decorrência da alteração da metodologia.

Alteração 5: cronograma.

Justificativa: em decorrência do atraso na obtenção de verba e da entrada do pesquisador na pós-graduação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram encaminhados ao CEP na forma de novos documentos.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O CEP analisou e aprovou a EMENDA bem como o projeto de pesquisa Versão 4 – Modificada em 06/03/2017, Orçamento e Cronograma Versão Modificada em 06/03/2017 e Termo de

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.017.341

Consentimento Livre e Esclarecido Versão 4 – Modificada em 13/03/2017. O CEP tomou ciência do relatório parcial da pesquisa datado de 30/01/2017.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_859408 E1.pdf	03/04/2017 13:01:03		Aceito
Outros	EMENDAS2017.docx	03/04/2017 13:00:30	MARIA CLARA DE MORAIS FALEIROS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO2017.docx	22/03/2017 17:04:25	MARIA CLARA DE MORAIS FALEIROS	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMAJANEIRO2017.docx	22/03/2017 17:04:07	MARIA CLARA DE MORAIS FALEIROS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCJANEIRO2017.docx	13/03/2017 14:48:12	MARIA CLARA DE MORAIS FALEIROS	Aceito
Outros	RELATORIOPARCIAL2017.docx	30/01/2017 17:32:45	MARIA CLARA DE MORAIS FALEIROS	Aceito
Orçamento	ORCAMENTOJANEIRO2017.docx	30/01/2017 17:18:12	MARIA CLARA DE MORAIS FALEIROS	Aceito
Outros	CARTAAOCEP.docx	30/11/2015 09:30:37	MARIA CLARA DE MORAIS FALEIROS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOCOMPLETOFINALCORRIGIDO.docx	30/11/2015 09:29:35	MARIA CLARA DE MORAIS FALEIROS	Aceito
Outros	TEXTODERECRUTAMENTO.docx	30/11/2015 09:27:34	MARIA CLARA DE MORAIS FALEIROS	Aceito
Outros	CARTAZPROJETO.docx	30/11/2015 09:27:11	MARIA CLARA DE MORAIS FALEIROS	Aceito
Outros	CSE.pdf	30/11/2015 09:22:55	MARIA CLARA DE MORAIS FALEIROS	Aceito
Orçamento	MC.pdf	08/09/2015 10:08:23	MARIA CLARA DE MORAIS FALEIROS	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	06/09/2015 16:19:22	MARIA CLARA DE MORAIS FALEIROS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.017.341

Não

RIBEIRAO PRETO, 17 de Abril de 2017

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

ANEXO B – Escala Daily Record of Severity of Problems, Short Form, 11-items version (DRSP)
de registro diário de gravidade dos sintomas.

p. 1/2

REGISTRO DIÁRIO DE GRAVIDADE DOS SINTOMAS (DRSP)

Forma de Preenchimento: A cada noite, anote a intensidade com que você experienciou cada um dos problemas listados abaixo. Faça um X no número conforme a gravidade: 1- sem importância, 2- mínimo, 3-leve, 4-moderado, 5-grave, 6-extremo

		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	31
Comece o registro no dia correto do calendário																																
Dia da semana (Domingo = 'D'; Segunda = '2', Terça = '3')																																
Anote 'C' nos dias em que notar a presença de corrimento																																
Anote 'M' nos dias em que estiver menstruada																																
1. Sentiu-se deprimida, triste, 'para baixo', sem esperança, inútil ou culpada	6																															
	5																															
	4																															
	3																															
	2																															
	1																															
2. Sente-se ansiosa, tensa, 'ligada' ou inquieta	6																															
	5																															
	4																															
	3																															
	2																															
	1																															
3. Teve variações do humor (ex: sentiu-se subitamente triste ou chorosa) ou estava mais sensível à rejeição ou com sentimentos facilmente feridos	6																															
	5																															
	4																															
	3																															
	2																															
	1																															
4. Sentiu-se nervosa ou irritada	6																															
	5																															
	4																															
	3																															
	2																															
	1																															
5. Teve menos interesse nas atividades habituais (casa, trabalho/ escola, amigos, lazer)	6																															
	5																															
	4																															
	3																															
	2																															
	1																															

p. 2/2

[illegible]

ANEXO C – Escala Ugvalg for Kliniske Undergelser (UKU) de efeitos colaterais**Escala UKU de Efeitos Colaterais (Lingjaerde *et al.*, 1987)*****1. Efeitos Colaterais Psíquicos******1.1 Dificuldade de Concentração***

Dificuldade na capacidade para se concentrar, para assimilar idéias ou para manter atenção.

0 Dificuldade de concentração ausente ou duvidosa.

1 O paciente tem maior dificuldade em assimilar idéias, mas não há prejuízo na vida diária.

2 As dificuldades são suficientemente acentuadas para atrapalhar na vida diária.

3 As dificuldades para concentração são óbvias durante a entrevista.

1.2. Astenia/Lassidão/Aumento do Cansaço

A experiência do paciente de cansaço e falta de persistência. A avaliação é baseada no relato do paciente.

0 Cansaço ausente ou duvidoso.

1 O paciente se cansa mais facilmente que o normal, no entanto não precisa descansar por mais tempo que o habitual durante o dia.

2 Precisa descansar agora e durante o dia devido ao cansaço.

3 Precisa descansar a maior parte do dia devido ao cansaço.

1.3. Sonolência/Sedação

Capacidade diminuída de permanecer acordado durante o dia. Deve ser baseada em sinais clínicos durante a entrevista.

0 Sonolência ausente ou duvidosa.

1 Levemente sonolento, notado pela expressão facial.

2 Marcadamente sonolento. Boceja e tende a cair no sono quando há uma pausa na conversação.

3 Dificuldade em acordar o paciente e em mantê-lo acordado.

1.4. Dificuldades de Memória

Prejuízo de memória. A avaliação deve ser independente de qualquer dificuldade de concentração.

0 Alteração de memória ausente ou duvidosa.

1 Sensação subjetiva de redução leve da memória comparando com sua condição habitual, mas não interfere em seu funcionamento.

2 Falhas de memória que prejudicam o paciente ou sinais leves que são observados durante a entrevista.

3 O paciente mostra claros sinais de falta de memória durante a entrevista.

1.5. Depressão

Inclui expressões verbais e não verbais de tristeza, depressão, melancolia, desesperança, desamparo e até impulsos suicidas.

0 Humor neutro ou com elação.

1 O humor do paciente está um pouco mais triste e deprimido que o habitual, mas o paciente ainda acha que vale a pena viver.

2 O humor do paciente está claramente deprimido, incluindo expressões não verbais de desesperança e/ou desejo de morrer, mas não tem planos para cometer suicídio.

3 As expressões verbais e não verbais de desamparo e tristeza do paciente são grandes e/ou pode-se considerar altamente provável que ele planeje cometer suicídio.

1.6. Tensão/Inquietação

Incapacidade de relaxar e inquietação nervosa. Este item deve ser baseado na experiência do paciente e deve ser diferenciado de acatisia. (Item 2.6)

0 Tensão/ inquietação ausente ou duvidosa.

1 O paciente relata que está ligeiramente tenso ou inquieto, no entanto não atrapalha seu funcionamento.

2 Tensão ou inquietação considerável, mas não é intensa ou constante o suficiente para atrapalhar a vida diária do paciente.

3 O paciente sente tensão ou inquietação intensa o suficiente para atrapalhar sua vida diária.

1.7. Aumento da Duração do Sono

Deve ser baseado na média de sono das três últimas noites e comparado com o sono habitual antes da doença.

0 Aumento da duração do sono ausente ou duvidoso

1 Dorme, no máximo, duas horas a mais que o habitual.

2 Dorme de duas a três horas a mais que o habitual.

3 Dorme mais de três horas além do habitual.

1.8. Diminuição da Duração do Sono

Deve ser baseada na média de sono das três últimas noites e comparada com sono habitual antes da doença

0 Diminuição de sono ausente ou duvidosa.

1 Dorme, no máximo, duas horas menos que o habitual.

2 Dorme de duas a três horas menos que o habitual.

3 Dorme mais de três horas que o habitual.

1.9. Atividade Onírica

Deve ser avaliada independentemente do conteúdo dos sonhos e baseada na média das três últimas noites e comparada com o padrão habitual de sonhos.

- 0 Alteração nos sonhos ausente ou duvidosa.
- 1 Aumento discreto de sonhos, sem perturbar o sono.
- 2 Aumento de sonhos mais acentuado.
- 3 Aumento de sonhos muito acentuado.

1.10. Indiferença Emocional

Diminuição da empatia do paciente, levando à apatia.

- 0 Indiferença emocional ausente ou duvidosa.
- 1 Diminuição discreta da empatia do paciente.
- 2 Indiferença emocional óbvia.
- 3 Indiferença emocional acentuada de tal maneira que o paciente se comporta de modo apático em relação ao ambiente.

2. Efeitos Colaterais Neurológicos

2.1. Distonia

Formas agudas de distonia que se manifestam como contrações tônicas localizadas em um ou vários grupos musculares, principalmente na boca, na língua e/ou no pescoço. A avaliação deve ser baseada nos últimos três dias.

- 0 Distonia ausente ou duvidosa.
- 1 Espasmos leves e curtos na musculatura mandibular ou no pescoço.
- 2 Contrações mais acentuadas, de duração mais longa ou localização mais ampla.
- 3 Contrações importantes como crise oculógira ou opistótono.

2.2. Rigidez

Aumento do tônus muscular de maneira uniforme e generalizada. Observada como resistência passiva a movimentação dos membros. Os músculos em torno do joelho e cotovelo têm importância especial.

- 0 Rigidez ausente ou duvidosa.
- 1 Rigidez suave no pescoço, ombro e nas extremidades. Observando devido à resistência passiva a movimentação do cotovelo.
- 2 Rigidez média, observada devido à resistência passiva a movimentação do cotovelo.
- 3 Rigidez muito importante.

2.3. Hipocinesia/ Acinesia

Movimentos lentificados (bradicinesia), diminuição da expressão facial, diminuição do balanço dos braços, diminuição dos passos, podendo levar à parada de movimentação (acinesia).

0 Hipocinesia ausente ou duvidosa.

1 Movimentação ligeiramente reduzida, por exemplo, diminuição do balanço dos braços quando caminha ou diminuição da expressão facial.

2 Redução da mobilidade mais clara, como por exemplo caminhar lentamente.

3 Redução da mobilidade muito importante, incluindo acinesia. Por exemplo, facies parkinsoniana ou passos muito pequenos

2.4. Hipercinesia

Movimentos involuntários afetando, mais freqüentemente, a região oro-facial sob a forma de síndrome buco-língua-mastigatória. Mas, também são vistos em extremidades, principalmente nos dedos e, mais raramente na musculatura do corpo ou respiratória. Estão incluídas discinesias tardia e inicial.

0 Hipercinesia ausente ou duvidosa.

1 Hipercinesia discreta, apenas intermitente.

2 Hipercinesia moderada, durante a maior parte do tempo.

3 Hipercinesia grave, durante a maior parte do tempo, como por exemplo protusão do língua, abertura da boca, hipercinesia facial com ou sem movimentação de extremidades.

2.5. Tremor

Esse item inclui todo tipo de tremor.

0 Tremor ausente ou duvidoso.

1 Tremor leve que não prejudica o paciente.

2 Tremor claro, que prejudica o paciente, com amplitude menor que 3 cm.

3 Tremor claro, com amplitude maior que 3 cm e que não pode ser controlado pelo paciente.

2.6. Acatisia

Sensação subjetiva e sinais objetivos de inquietação muscular, principalmente em extremidades inferiores, o que torna difícil para o paciente ficar sentado. A avaliação é baseada nos sinais clínicos observados durante a entrevista e no relato do paciente.

0 Acatisia ausente ou duvidosa.

1 Acatisia leve, o paciente permanece quieto sem esforço.

2 Acatisia moderada, o paciente pode permanecer sentado com algum esforço.

3 Quando o paciente levanta seu pé várias vezes durante a entrevista por causa da acatisia.

2.7. Convulsões Epilépticas

Apenas crises tônico-clônicas generalizadas devem ser registradas.

- 0 Sem convulsões nos últimos seis meses.
- 1 Uma convulsão nos últimos seis meses.
- 2 Duas ou três convulsões nos últimos seis meses.
- 3 Mais de três convulsões nos últimos seis meses.

2.8. Parestesias

Sensações na pele de queimação, formigamento ou outras sensações desagradáveis.

- 0 Parestesia ausente ou duvidosa.
- 1 Parestesias leves que raramente incomodam o paciente.
- 2 Parestesias moderadas que incomodam claramente o paciente.
- 3 Parestesias graves que incomodam muito o paciente.

3. Efeitos Colaterais Autonômicos

3.1. Alteração da Acomodação Visual

Dificuldade em enxergar claro e preciso a distâncias próximas (com ou sem óculos), enquanto enxerga claramente a longas distâncias. Se o paciente usa lente bifocal, deve ser avaliado com o uso da lente para longe.

- 0 Sem dificuldade para ler um texto de jornal.
- 1 Consegue ler um texto de jornal, mas se cansa logo e afasta o papel para longe.
- 2 Não consegue ler um texto de jornal, mas ainda consegue ler letras maiores.
- 3 Consegue ler letras maiores, como uma manchete somente com ajuda de uma lente.

3.2. Aumento da Salivação

Salivação aumentada sem estímulo.

- 0 Aumento de salivação ausente ou duvidoso.
- 1 Salivação aumentada, mas sem incômodo.
- 2 Salivação aumentada que perturba, havendo necessidade de cuspir ou engolir saliva, sem perda involuntária de saliva pela boca.
- 3 Perda de saliva involuntária pela boca freqüente, talvez com alterações da fala.

3.3. Diminuição da Salivação/Sensação de Boca Seca

Secura da boca devido à diminuição de salivação. Pode resultar em aumento do consumo de água, mas deve ser diferenciado de sede.

- 0 Secura da boca ausente ou duvidosa.
- 1 Secura da boca leve que não perturba o paciente.

- 2 Secura da boca de leve a moderada que não perturba o paciente.
- 3 Secura da boca tão importante que atrapalha a vida diária do paciente.

3.4. Náuseas/Vômitos

Este item deve basear-se nos três últimos dias.

- 0 Náusea ausente ou duvidosa.
- 1 Náusea leve.
- 2 Náusea importante, sem vômitos.
- 3 Náusea com vômitos.

3.5. Diarréia

Aumento da frequência e/ou diminuição da consistência das fezes.

- 0 Diarréia ausente ou duvidosa.
- 1 Claramente presente, mas não perturba o trabalho e outras atividades.
- 2 Diarréia que incomoda, com necessidade de evacuações numerosas e inconvenientes.
- 3 Necessidade importante e imperativa que ameaça ou provoca incontinência, resultando em interrupção do trabalho ou outras atividades.

3.6. Constipação

Diminuição da frequência de evacuações ou aumento de consistência das fezes.

- 0 Constipação ausente ou duvidoso.
- 1 Constipação leve, mas suportável.
- 2 Constipação importante que incomoda o paciente.
- 3 Constipação muito acentuada.

3.7. Distúrbios da Micção

Sensação de dificuldade em iniciar e resistência à micção. deve basear-se nos últimos 3 meses.

- 0 Distúrbio da micção ausente ou duvidosa.
- 1 Claramente presente, mas suportável.
- 2 Jato fraco, com aumento considerável do tempo de micção, sensação de esvaziamento incompleto da bexiga.
- 3 Retenção de urina com volume residual grande e/ou atual retenção aguda ou ameaça dela..

3.8. Poliúria/Polidipsia

Aumento da produção de urina resultando em aumento da frequência de micção e em eliminação de quantidade abundante de urina em cada micção. Presença de aumento de consumo de líquido.

0 Ausente ou duvidosa.

1 Claramente presente, sem incômodo. Noctúria de no máximo 1 vez por noite.

2 Incômodo moderado, sede freqüente. Noctúria de 2 a 3 vezes por noite ou micção mais freqüente que 1 vez a cada 2 horas.

3 Incômodo importante devido à sede freqüente. Noctúria de pelo menos 4 vezes por noite ou micção uma vez por hora.

3.9. Tontura Ortostática

Sensação de fraqueza, visão escurecida, zumbido nos ouvidos, aumento da tendência para desmaiar quando muda da posição supina ou deitada para posição em pé.

0 Ausente ou duvidosa.

1 Claramente presente, mas não requer medidas especiais.

2 Incômoda, mas pode ser neutralizada com mudança lenta da posição supina ou sentado para posição em pé.

3 Ameaça de desmaio ou episódios de desmaio apesar de mudança de decúbito com cuidados. Tendência a permanecer com tontura enquanto permanecer de pé.

3.10. Palpitações/Taquicardia

Palpitação, sensação de batimentos cardíacos rápidos, fortes e/ou irregulares.

0 Ausente ou duvidosa.

1 Claramente presente, sem incomodar, crises curtas, ocasionais ou constantes.

2 Incômodo frequente ou palpitação freqüente que perturba o paciente ou atrapalha o sono, mas sem sintomas concomitantes.

3 Suspeita de taquicardia real devido à presença de sensação de fraqueza, necessidade de deitar, dispnéia, tendência para desmaiar e dor precordial.

3.11 Aumento da Tendência para Suar

Localizada em todo corpo, não apenas nas palmas ou sola dos pés.

0 Ausente ou duvidoso.

1 Claramente presente, mas leve. Por exemplo uma sudorese intensa após esforço considerável.

2 Incômodo importante, necessidade de troca freqüente de roupas, sudorese profusa após atividade moderada como, por exemplo, subir em escadas.

3 Sudorese profusa após atividade leve ou em repouso, o paciente está constantemente úmido, precisa trocar de roupa várias vezes durante o dia e a noite.

4. Outros Efeitos Colaterais

4.1. Eritema

O tipo de eritema é classificado em: a) morbiliforme, b) petequial, c) urticariforme, d) psoriático, e) não classificado.

0 Ausente ou duvidoso.

1 Localizado em menos de 5% da superfície cutânea.

2 Disseminado, mas ocupa menos de um terço da superfície cutânea.

3 Universal, isto é, ocupa mais de um terço da superfície cutânea.

4.2. Prurido

0 Ausente ou duvidoso.

1 Prurido leve.

2 Prurido acentuado, com marcas de arranhões, que incomoda o paciente.

3 Prurido grave que incomoda muito o paciente. Lesões cutâneas devido ao prurido.

4.3. Fotossensibilidade

Aumento da sensibilidade ao sol.

0 Ausente ou duvidoso .

1 Leve, mas sem incômodo.

2 Mais acentuada, com incômodo.

3 Tão acentuada que a suspensão da droga é necessária.

4.4. Aumento de Pigmentação

Aumento de pigmentação cutânea, geralmente localizada em regiões da pele que ficaram expostas ao sol.

0 Aumento de pigmentação nula ou duvidosa.

1 Aumento de pigmentação leve.

2 Pigmentação acentuada, generalizada ou localizada que preocupa o paciente mas, não é notada por outras pessoas.

3 Pigmentação tão acentuada que pode ser facilmente observada por outros.

4.5. Ganho De Peso

A avaliação deve ser baseada no último mês.

0 Ganho de peso nulo ou duvidoso.

1 Ganho de 1 a 2 kg.

2 Ganho de 3 a 4 kg.

3 Ganho de mais de 4 kg.

4.6. Perda de Peso

A avaliação deve ser baseada no último mês.

0 Perda de peso nula ou duvidosas

1 Perda de 1 a 2 kg.

2 Perda de 3 a 4 kg.

3 Perda de mais de 4 kg.

4.7. Menorragia

Hipermenorréia, polimenorréia ou metrorragia nos últimos 3 meses.

0 Aumento na frequência ou na intensidade do fluxo menstrual ausente ou duvidoso.

1 Hipermenorréia, isto é, o fluxo menstrual está mais intenso que o habitual, os intervalos são normais.

2 Polimenorréia, isto é, o fluxo menstrual ocorre mais frequentemente e é mais intenso.

3 Metrorragia, isto é, intervalos e intensidade são irregulares. A perda de sangue é mais freqüente e mais intensa que o padrão habitual.

4.8. Amenorréia

Hipomenorréia, oligomenorréia ou amenorréia nos últimos 3 meses.

0 Redução na frequência ou intensidade do fluxo menstrual ausente ou duvidosa.

1 Hipomenorréia, isto é, fluxo menstrual menos intenso que o habitual, mas com intervalos normais.

2 Oligimenorréia, isto é, intervalos mais prolongados que o habitual, intensidade pode ser menor que o habitual.

3 Amenorréia, isto é, menstruação ausente por mais de 3 meses.

4.9. Galactorréia

Secreção de leite aumentada fora dos períodos de amamentação.

0 Sem galactorréia.

1 Galactorréia presente, mas em grau leve.

2 Galactorréia presente, em grau moderado, sentida como incômodo.

3 Galactorréia acentuada que incomoda muito.

4.10. Ginecomastia

Desenvolvimento excessivo de glândulas mamárias masculinas.

0 Sem ginecomastia.

1 Ginecomastia presente em grau leve se comparada ao estado habitual.

2 Ginecomastia claramente presente que incomoda somente quando o paciente está sem roupa.

3 Ginecomastia presente em grau grave que afeta a aparência do paciente, mesmo quando vestido.

4.11. Aumento do Desejo Sexual

Aumento do desejo para atividade sexual.

0 Ausente ou duvidoso.

1 Aumento leve que é sentido como natural pela parceira.

2 Aumento claro que provoca comentários e conversa com a parceira.

3 Aumento do desejo sexual tão grande que perturba o relacionamento com a parceira.

4.12. Diminuição do Desejo Sexual

Redução do desejo para atividade sexual.

0 Ausente ou duvidoso

1 O desejo para a atividade sexual está ligeiramente diminuído mas sem incomodar o paciente.

2 Há uma redução clara no desejo do paciente por atividades sexuais de maneira que isto se torna um problema para o paciente.

3 Desejo e interesse diminuíram tanto que relações sexuais ocorrem raramente ou inexistem .

4.13. Disfunção Erétil

Dificuldade. em atingir ou manter uma ereção.

0 Ausente ou duvidosa.

1 Diminuição leve da capacidade para atingir ou manter uma ereção.

2 Alteração significativa na capacidade do paciente para manter uma ereção.

3 O paciente raramente ou nunca consegue manter uma ereção.

4.14. Disfunção Ejaculatória

Disfunção na capacidade do paciente em controlar a ejaculação.

0 Ausente ou duvidosa.

1 É mais difícil que o habitual,mas, não perturba o paciente.

2 Há uma alteração significativa na capacidade para controlar a ejaculação de tal maneira que isso se torna um problema para o paciente.

3 A capacidade para controlar a ejaculação está tão alterada que isto se tornou um problema importante nas relações sexuais dessa maneira influencia sua experiência do orgasmo.

4.15. Disfunção orgástica

Dificuldade em obter e experienciar um orgasmo satisfatório.

0 Ausente ou duvidosa.

1 Obter um orgasmo é mais difícil que o habitual e/ ou há pequena alteração na experiência do orgasmo.

2 O paciente relata alteração clara na capacidade para obter um orgasmo e/ou na experiência

do orgasmo. Essa alteração atinge um grau que incomoda o paciente.

3 Quando o paciente raramente ou nunca obtém um orgasmo e/ou a experiência do orgasmo está marcadamente reduzida.

4.16. Secura Vaginal

Sensação de secura na vagina com estimulação sexual.

0 Ausente ou duvidosa.

1 Secura vaginal leve com estimulação sexual.

2 Secura vaginal moderada com estimulação sexual.

3 Secura vaginal grave que torna o coito difícil ou torna necessário o uso de lubrificantes.

4.17. Cefaléia

A cefaléia é classificada em a) cefaléia tipo tensão, b) enxaqueca, c) outras formas de cefaléia.

0 Ausente ou duvidosa.

1 Cefaléia leve.

2 Cefaléia moderada com incômodo, mas que não interfere na vida diária do paciente.

3 Cefaléia acentuada que interfere na vida diária do paciente.

4.18. Dependência Física

Aparecimento de sintomas vegetativos e/ou somáticos após a descontinuação da droga em questão, baseado nos 3 últimos meses. Pode ser avaliado somente quando se tentou interromper o uso da droga.

0 Nada sugere dependência física.

1 Após a interrupção há sintomas vegetativos leves como taquicardia e sudorese.

2 Após a interrupção há sintomas vegetativos moderados a graves, ansiedade e inquietação.

3 Após a interrupção, há sintomas vegetativos graves, ansiedade, inquietação e/ou convulsões.

4.19. Dependência Psíquica

Dependência psíquica é definida como um forte desejo de continuar usando a droga devido aos seus efeitos psíquicos (ou pelos efeitos que pensa que tem), quando estes efeitos são vistos pelo médico como indesejáveis ou desnecessários. A avaliação deve ser baseada nos 3 últimos meses.

0 Ausente ou duvidosa.

1 Dependência psíquica leve mas não séria.

2 Dependência psíquica clara mas sem complicações médicas ou sociais.

3 Dependência psíquica acentuada, com desejo compulsório de continuar usando a droga a qualquer custo. O uso da droga deve ter provocado complicações médicas ou sociais.

Efeitos Colaterais	Sintomas	Não Aval.						Relação Causal		
		9	0	1	2	3	imp	pos	prb	
1.1	Dificuldade de concentração									
1.2	Astenia/lassidão/cansaço									
1.3	Sonolência/sedação									
1.4	Dificuldade de memória									
1.5	Depressão									
1.6	Tensão/inquietação									
1.7	Aumento da duração do sono									
1.8	Diminuição da duração do sono									
1.9	Aumento da atividade onírica									
1.10	Indiferença emocional									
2.1	Distonia									
2.2	Rigidez									
2.3	Hipocinesia/ acinesia									
2.4	Hipercinesia									
2.5	Tremor									
2.6	Acatisia									
2.7	Convulsões epilépticas									
2.8	Parestesias									
3.1	Alteração da acomodação visual									
3.2	Aumento da salivação									
3.3	Diminuição da salivação									
3.4	Náuseas/ vômitos									
3.5	Diarréia									
3.6	Constipação									
3.7	Distúrbios da micção									
3.8	Poliúria/ polidipsia									
3.9	Tontura ortostática									
3.10	Palpitações/ taquicardia									
3.11	Aumento da tendência para suar									
4.1	Eritema									
4.1.a	Eritema morbiliforme									
4.1.b	Eritema petequial									
4.1.c	Eritema urticariforme									
4.1.d	Eritema psoriático									
4.1.e	Eritema não classificado									
4.2	Prurido									
4.3	Fotossensibilidade									
4.4	Aumento de pigmentação									
4.5	Ganho de peso									
4.6	Perda de peso									
4.7	Menorragia									
4.8	Amenorréia									
4.9	Galactorréia									
4.10	Ginecomastia									
4.11	Aumento da desejo sexual									
4.12	Diminuição da desejo sexual									
4.13	Disfunção erétil									
4.14	Disfunção ejaculatória									
4.15	Disfunção orgástica									
4.16	Secura vaginal									
4.17	Cefaléia									
4.17.a	Tipo tensão									
4.17.b	Enxaqueca									
4.17.c	Outras formas									
4.18	Dependência física									
4.19	Dependência psíquica									

Avaliação global da interferência dos efeitos colaterais nas atividades diárias do paciente

	Avaliado pelo	
	Paciente	Médico
0 Sem efeitos colaterais		
1 Efeitos colaterais leves que não interferem na atividade do paciente		
2 Efeitos colaterais que interferem moderadamente na atividade do paciente		
3 Efeitos colaterais que interferem marcadamente na atividade do paciente		

Consequência

0 Nenhuma ação

1 Avaliação mais freqüente do paciente, mas sem redução de dose, e/ou tratamento medicamentoso ocasional do efeito colateral

2 Redução da dose e/ou tratamento medicamentoso contínuo dos efeitos colaterais

3 Descontinuação do fármaco ou mudança para outro fármaco