

# Síndrome da tensão pré-menstrual – o estado atual dos conhecimentos

## *Premenstrual syndrome – The current knowledge state*

César Eduardo Fernandes\*, José Arnaldo de Souza Ferreira\*\*, Lúcia Helena de Azevedo\*\*\*, Eliano Arnaldo José Pellini\*\*\*\*, Sergio Peixoto\*\*\*\*\*

### Resumo

A síndrome da tensão pré-menstrual (STPM) envolve a presença de sintomas físicos e comportamentais na segunda metade do ciclo menstrual, que freqüentemente comprometem a boa qualidade do desempenho profissional e dos relacionamentos pessoais. Acomete aproximadamente 40% das mulheres entre 15 e 45 anos de idade. Desequilíbrio entre estrogênio e progesterona, excesso de prolactina, deficiência de vitaminas B<sub>6</sub> e E, atividade inapropriada de prostaglandina e alterações na ação das endorfinas e serotonina são alguns dos fatores freqüentemente relacionados à sua ocorrência. O diagnóstico baseia-se exclusivamente no quadro clínico e o tratamento envolve a mudança de hábitos comportamentais, como a realização de atividade física regular e a ingestão de uma dieta rica em proteínas e pobre em sal na segunda fase do ciclo e, também, o uso de medicamentos, tais como diuréticos, antidepressivos, progesterona ou fitoterápicos.

### Unitermos

Síndrome da tensão pré-menstrual; tensão pré-menstrual; disforia.

### Abstract

Premenstrual tension syndrome (STPM) involves the presence of physical and mannering symptoms in the second half of the menstrual cycle. Frequently affect professional performance quality and personal relationships. Nearly 40% of women between 15 to 45 years of age are afflicted. The unbalance between estrogen and progesterone, prolactina surplus, B<sub>6</sub> and E vitamins deficiency, unsuitable prostaglandin activity and disturbance in the endorphin and serotonin action are some of the frequently related factors of its event. The diagnosis is

exclusively based on clinical factors. The treatment involves mannering habits change like accomplishment of regular physical activity and ingestion of a protein rich and low salt diet in the second phase of the cycle. At the same time should be used medicines such as diuretics, antidepressants, progesterone or phytoterapics compounds.

### Keywords

Premenstrual syndrome; premenstrual tension; dysphoria.

### Introdução

A síndrome da tensão pré-menstrual (STPM) é definida por um grupo de sintomas, físicos e comportamentais, que ocorrem na segunda metade do ciclo menstrual e que freqüentemente interferem no trabalho e nos relacionamentos pessoais. Esses sintomas periódicos são seguidos por um período totalmente assintomático. A STPM foi primeiramente descrita em 1931 quando se procurou relacionar estes sintomas, que então eram conhecidos como tensão pré-menstrual, com mudanças hormonais do ciclo menstrual<sup>1</sup>. O termo síndrome pré-menstrual foi usado pela primeira vez em 1953<sup>2</sup>. Os sintomas variam de uma mulher para outra, e mais de 150 sintomas já foram ligados a essa disfunção.

### Incidência

Embora vários relatórios apontem que a ocorrência de STPM está entre 5% e 95% das mulheres que menstruam, concorda-se normalmente que por volta de 40% das mulheres são significativamente afetadas em um momento

Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC.

\* Chefe do Setor de Ginecologia Endócrina, Climatério e Planejamento Familiar da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina do ABC. Presidente do Conselho Científico da Sociedade Brasileira de Climatério (SOBRAC).

\*\* Assistente da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina do ABC – Setor de Ginecologia Endócrina, Climatério e Planejamento Familiar. Mestre e Doutor em Ginecologia e Obstetrícia pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

\*\*\* Assistente Doutora da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina do ABC – Setor de Ginecologia Endócrina, Climatério e Planejamento Familiar. Professora Doutora pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

\*\*\*\* Assistente da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina do ABC – Setor de Ginecologia Endócrina, Climatério e Planejamento Familiar. Presidente da Regional do ABC da Sociedade de Obstetrícia e Ginecologia do Estado de São Paulo (SOGESP).

\*\*\*\*\* Professor Titular da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC. Professor Associado Livre-Docente de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

ou outro de suas vidas. Diversos sintomas ocorrem em apenas 2% ou 3% das mulheres com idades entre 15 e 45 anos.

## Etiologia

Quando se tentou descrever a síndrome pela primeira vez, atribuiu-se ao excesso de estrogênio ou a um resultado de desequilíbrio/incompatibilidade entre estrogênio e progesterona os fenômenos subjacentes. Outros, ao longo do tempo, apresentaram teorias em que relacionavam a disfunção a uma alergia ao hormônio endógeno, à hipoglicemia, à deficiência de vitamina B<sub>6</sub>, ao excesso de prolactina, à retenção de fluidos, à atividade inapropriada das prostaglandinas, a elevados níveis de monoamina-oxidase, à disfunção endorfinica e a diversos outros distúrbios psicológicos. Em 1981, o assunto foi revisado e concluiu-se que STPM era uma disfunção multifatorial psicoendócrina<sup>3</sup>.

Estudos recentes mostram que alterações no mecanismo do neurônio serotoninérgico no sistema nervoso talvez tenham um grande envolvimento. As evidências são indiretas, mas incluem bem-sucedidos exames clínicos com substâncias inibidoras seletivas da recaptação da serotonina (SSRIs) selecionados e outros agentes neurotrópicos, com a finalidade de atingir o mecanismo de ativação da serotonina entre os neurônios do SNC<sup>4</sup>.

A ovulação e, conseqüentemente, a produção de progesterona foram consideradas importantes na síndrome, mas estudos relacionados aos níveis de progesterona na circulação e a seriedade dos sintomas não foram proveitosos. Na realidade, alguns mostraram um nível de progesterona aumentado na circulação de pacientes com STPM, enquanto outros mostravam decréscimo ou nenhuma alteração. Ainda que o alívio dos sintomas tenha surtido efeito em vários estudos usando agonistas do GnRH para bloquear a ovulação completamente, nenhum alívio foi encontrado no estudo que bloqueou receptores de progesterona com o antagonista de progesterona, o RU 486<sup>5</sup>.

Recentemente, demonstrou-se que níveis de  $\beta$ -endorfina na fase pré-ovulatória foram menores em pacientes com STPM do que em controles, principalmente no período pós-ovulatório (entre o dia 0 e o dia 4)<sup>6</sup>.

Da mesma forma, foi demonstrado que pacientes com STPM tratadas com 200 mg de danazol ao dia, durante três meses, apresentaram um alívio dos sintomas. De outra parte, quadros graves de STPM melhoraram através da histerectomia total abdominal e da ooforectomia bilateral, mesmo com a reposição hormonal subsequente com o uso de estrogênios. Mas algumas mulheres na terapia cíclica pós-menopausa com estrogênio e progesterona continuaram se queixando dos sintomas da STPM<sup>7</sup>.

Diversos estudos se preocuparam com o excesso de prolactina em pacientes queixosas de mastalgia, mas nenhuma descoberta positiva foi encontrada. Embora alguns dos sintomas pareçam estar relacionados à atividade prostaglandínica pela melhora que apresentam

com o tratamento com drogas antiinflamatórias não-esteróides, uma comprovação efetiva, igualmente, não foi encontrada.

## Quadro clínico

Em uma revisão de O'Brien, um grande número de sintomas psicológicos e somáticos comuns foi enumerado. Eles estão catalogados no quadro 1. Em geral, sintomas somáticos dizem respeito à retenção hídrica, sensibilidade mamária e dores satélites, tais como dores de cabeça e dor pélvica. Sintomas psicológicos variaram de irritabilidade e tensão a ansiedade, agressividade e depressão<sup>8</sup>.

### Quadro 1

#### Sintomas da síndrome pré-menstrual

##### Sintomas somáticos

- Edema
- Ganho de peso
- Mastalgia
- Ondas de calor
- Cefaléia
- Dor pélvica
- Mudança nos hábitos intestinais

##### Sintomas psicológicos

- Irritabilidade
- Agressividade
- Ansiedade
- Depressão
- Letargia
- Insônia
- Mudança de apetite
- Choro
- Alteração de libido
- Perda de concentração
- Pobre coordenação, acidentes

Modificado de O'Brien<sup>8</sup>.

Em um estudo com 60 mulheres com idades entre 18 e 45 anos que eram inscritas no programa de STPM da Universidade da Pensilvânia, descobriu-se que quatro itens da história, considerados como relevantes, eram encontrados em 34% das alterações sintomáticas, usando análise regressiva. Estes eram: mães das pacientes com STPM, sedentarismo (falta de atividades físicas regulares), idade jovem e maior número de filhos. Estas relações sugeriram que a família e o estresse eram fatores que tinham um importante papel na síndrome<sup>9</sup>.

Depressão é uma queixa comum na população geral e também em pessoas que sofrem de STPM durante a fase lútea. Mortola, por exemplo, mostrou que 16 pacientes com STPM haviam mostrado piora no estado de humor durante a fase lútea, concluindo que as pacientes com STPM têm mais episódios de depressão durante a fase

luteal em comparação a pacientes-controle que sofrem de depressão endógena<sup>10</sup>.

Além disso, demonstrou-se que pacientes com STPM não têm déficit no processo cognitivo e na *performance*. Igualmente não perdem suas habilidades em se concentrar e manter atenção e motivação ativas<sup>11</sup>.

### Abordagem diagnóstica

Em virtude de a etiologia da STPM ainda não ser conhecida, aguarda-se por métodos diagnósticos com maior precisão. Os sintomas relatados pelas pacientes podem permitir que um médico construa um tratamento específico para cada caso. É importante que se tenha uma compreensão clara dos sintomas dessas pacientes antes de iniciar qualquer terapia. Após exame completo e uma detalhada pesquisa no seu histórico, deve-se procurar eliminar quaisquer outras causas que possam influenciar a sintomatologia. A seguir, recomenda-se que a paciente mantenha um diário de seus sintomas durante dois ciclos menstruais. Mesmo que a paciente e o médico estejam preocupados com a segunda metade do ciclo, a paciente deve ser encorajada a manter anotações de todos os sintomas que não estejam ligados ao ciclo menstrual. Um número de folhetos de preenchimentos para checagem dos sintomas existe para uso clínico, mas é melhor que a paciente escreva seus sintomas de acordo com seu modo de ver, sentir e observar, em vez de preencher folhetos de resposta-padrão. No final dos dois ciclos os sintomas referidos no diário devem ser revistos e discutidos cuidadosamente, dando-se ênfase principalmente aos sintomas que estão causando maior desconforto.

É importante diferenciar STPM de outras doenças com sintomas similares. Pacientes com disfunções psicológicas, como diferentes tipos de depressão, ansiedade e psicoses, podem apresentar crenças de que eles apresentam STPM. Um fator diferencial é que pacientes que sofrem de STPM têm desconfortos com os sintomas somente na fase lútea.

Em um estudo recente, foram analisadas cuidadosamente 100 mulheres ao mesmo tempo, com probabilidade de serem portadoras da STPM. Por meio da avaliação de questionários, descobriu-se que 37 mulheres eram portadoras da STPM, enquanto 24 tinham aumento dos sintomas no período pré-menstrual, ou seja, outras doenças com exacerbação durante a fase lútea. Treze pacientes apresentavam disfunção psiquiátrica. Apenas 44% das mulheres que haviam recebido previamente o diagnóstico de STPM realmente eram portadoras da síndrome<sup>12</sup>.

Testes em laboratórios não são disponíveis para se fazer o diagnóstico da STPM. Embora existam relatos de que várias pacientes com STPM têm hipotireoidismo, um estudo recente demonstrou que não havia doença de tireóide significativa em 44 pacientes cuidadosamente estudadas, comparadas a 15 controles normais<sup>13</sup>.

O diagnóstico da STPM é, portanto, feito por um diário de sintomas e por eliminação de outras possíveis causas identificáveis responsáveis pelo quadro clínico relatado.

## Orientação terapêutica

### Dieta e exercícios

Embora muitas mulheres sofram com a sintomatologia relacionada à síndrome pré-menstrual, apenas 2% a 3% são gravemente afetadas. Desse modo, a seleção dos medicamentos e de outros regimes deveria ser alinhada às necessidades sintomáticas da paciente. Em 1953, Morton *et al.* observaram que os testes de tolerância de glicose eram ocasionalmente achatados previamente à menstruação e voltavam ao normal a seguir. Algumas pacientes demonstravam muitas vezes querer açúcar e reclamavam de dores de cabeça. No entanto, foram tratadas 249 voluntárias na prisão do Estado de Nova York com dieta forte em proteína, placebo e outras medicações, incluindo diuréticos, cafeína, complexo de vitamina B ou outras combinações disso. Com este estudo foi demonstrado que 15% das tratadas com placebo mostravam melhora nos sintomas, 39% tratadas com placebo e com dieta rica em proteína referiram aproveitamento eficaz, 61% das pacientes que usaram medicamentos relataram melhoras e 79% das tratadas com medicamentos e dieta baseada em proteínas mostraram melhora. O resultado mais eficaz se fez observar nos sintomas relacionados ao nervosismo e disfunções emocionais. Deficiência de vitamina B<sub>6</sub> nas pacientes com STPM tem sido considerada, uma vez que esta vitamina é uma coenzima na biossíntese da dopamina e serotonina e a possibilidade de esse agente estar envolvido na etiologia da STPM existe<sup>14</sup>. Em 1973, relatou-se em ensaio clínico duplo-cego que a terapia com a vitamina B<sub>6</sub> estava associada à melhora da depressão em mulheres tomando contraceptivos. Acreditava-se que contraceptivos orais causavam um metabolismo do triptofano anormal e que a vitamina B<sub>6</sub>, de certa forma, revertia este quadro<sup>15</sup>. Em outro relato, mostrou-se que a vitamina B<sub>6</sub> administrada em doses diárias de 200 a 800 mg preveniam alguns sintomas da STPM, significativamente melhor com placebo. Foi teorizado que as deficiências de vitamina B<sub>6</sub> e magnésio poderiam ser responsáveis por estresse e desequilíbrio hormonal. Também se notou que a administração da vitamina B<sub>6</sub> aumentava o nível sérico de progesterona no período médio-luteal, com influência sobre os níveis de serotonina<sup>16,17</sup>.

A paciente deve ser encorajada a fazer exercícios pelo menos três ou quatro vezes por semana, principalmente na fase lútea. Praticamente não existe contraposição a esta orientação que genericamente se dá às portadoras da STPM.

### Diuréticos

Pode-se optar por adicionar um diurético ao regime terapêutico, caso a paciente reclame de edema durante a fase lútea do ciclo. Um diurético que não expolie potássio pode ser selecionado. Quando uma prescrição para diurético é utilizada, a escolha tem recaído sobre a espiro-

nolactona, uma vez que este antagonista da aldosterona se associa menos com edema que os diuréticos tiazídicos. Podem ser administrados por curto período, em doses baixas (25 a 50 mg ao dia) durante a fase lútea, especialmente em mulheres que relatam edemas ou retenção de líquidos que sejam incontroláveis por medidas dietéticas. O tratamento dos sintomas pré-menstruais tem sido avaliado em estudos controlados de espironolactona (100 mg/dia)<sup>18,19</sup>. Esses estudos notaram uma redução no volume abdominal, uma relatada diminuição de ganho de peso e um relato de melhora de humor.

A preferência pela espironolactona está em sintonia com o aumento da aldosterona que se observa durante o período menstrual. Esse aumento de aldosterona é uma resposta do efeito antialdosterona da progesterona. Embora muitas pacientes escrevam em seus relatórios sensação de retenção de fluidos durante a fase lútea, isto tem sido difícil de se comprovar.

## Progesterona

Embora o uso de progesterona natural tenha sido historicamente defendido, o fato de seus receptores responderem a quaisquer agentes progestacionais implica que qualquer progestagênico possa ser eficaz. No entanto, em todos os estudos duplos-cegos realizados até hoje, a progesterona não se mostrou efetiva<sup>20</sup>.

## Medicações fitoterápicas

Algumas mulheres relataram alívio dos sintomas pré-menstruais com ervas, mas poucos estudos científicos comprovam seus efeitos: *black cohosh* (dores articulares, cefaléias, depressão), gengibre (náusea), folha raspada de framboesa (cólicas), casco de árvore de uva (ansiedade, insônia e variações de humor) ou óleo de primula (cólicas, mastalgia).

O óleo das sementes de primula (OSP) da noite, que possui uma concentração alta de ácido  $\gamma$ -linolênico, tem sido proposto com esta indicação. Porém, um exame randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de OSP em 27 mulheres com síndrome pré-menstrual e 22 controles assintomáticos não sustentaram a eficácia na redução dos sintomas da STPM. O efeito do óleo de primula da noite (12 cápsulas contendo 4,32 g de ácido linolênico e 0,54 g de ácido  $\gamma$ -linolênico, diariamente) não mostrou benefício sobre o placebo<sup>21,22</sup>.

Similarmente, alguns usuários e consumidores de medicamentos alternativos acreditam que a vitamina E possa balancear com adequação os níveis hormonais e com este racional tem se proposto o seu emprego no tratamento da uma variedade de situações, incluindo a síndrome pré-menstrual. Não há evidência razoável que apóie essa afirmação. Um estudo randomizado, controlado por placebo e duplo-cego, comparou *d*- $\alpha$ -tocopherol (400 IU) por três ciclos em 46 mulheres (41 completaram) em vários sintomas pré-menstruais. Embora um resultado favorável tenha sido sugerido, nenhuma diferença significativa foi vista entre os grupos<sup>23</sup>.

Ressalta-se, no entanto, que a Food and Drug Administration (FDA) não regula as medicações fitoterápicas. Isto significa que sua segurança e efetividade não foram comprovadas, não se tendo garantias de sua eficácia ou que não estão contaminadas com substâncias potencialmente nocivas.

## Psicoterapia

Estudos dos anos de 1950 mostram que 50% das pacientes melhoraram somente com psicoterapia. Todavia, essa resposta é similar às terapias com placebo. Certamente se as pacientes têm um evidente problema psiquiátrico – detectado em seu histórico –, a psicoterapia pode ser sugerida.

## Medicamentos psicoterápicos

Embora o uso contínuo de medicamentos psicoterápicos, tais como tricíclicos e lítio, não tenha dado bons resultados no alívio dos sintomas de STPM, foi observado em um estudo duplo-cego cruzado e controlado por placebo com 19 pacientes sofrendo de STPM que o uso do alprazolam alivia significativamente alguns dos sintomas da tensão pré-menstrual, a exemplo das variações de humor, irritabilidade, ansiedade, depressão, fadiga, esquecimento, choros, desejos por doces, inchaços do abdômen, cólicas e dores de cabeça, em comparação ao placebo<sup>24</sup>.

Outras drogas ansiolíticas parecem ter mérito no controle dos sintomas de STPM. Estudos mostram que os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (SSRIs) são efetivos para o tratamento da síndrome pré-menstrual e da disforia pré-menstrual.

Entre os SSRIs, a sertralina e a fluoxetina têm se mostrado eficaz com esta indicação<sup>25</sup>. A sertralina e a fluoxetina têm sido utilizadas em terapêutica contínua e em regimes do dia 20 ao dia 28 do ciclo menstrual, parecendo em ambos os regimes ter a mesma eficácia.

A sertralina, por seu turno, é um inibidor potente e específico da recaptção da serotonina (5-HT) neuronal *in vitro* que resulta na potencialização dos efeitos da 5-HT em animais. Ela possui um efeito muito fraco sobre a recaptção neuronal da dopamina e norepinefrina. Em um estudo comparativo, aleatorizado e controlado por placebo, empregando escalas de avaliação da qualidade de vida, e de relato diário de sintomas, a sertralina se mostrou significativamente superior à desipramina (outro antidepressivo da classe dos tricíclicos) e ao placebo na melhora de pacientes portadoras de síndrome pré-menstrual grave. Os resultados foram também favoráveis à sertralina, mesmo no estrato de pacientes com depressão<sup>25</sup>.

Gostaríamos por fim de considerar que a STPM deve estar, por definição, associada com sintomas que interferem com a qualidade de vida da mulher. Dessa forma um princípio que aqui deve ser considerado em sua máxima dimensão é o de que a decisão para o tratamento deve se basear, entre outras variáveis, fundamentalmente, no desejo da paciente com vista à melhora dos sintomas.

## Referências bibliográficas

1. Frank RT. The hormonal causes of premenstrual tension. *Arch Neurol Psychol* 1931;126:1052.
2. Dalton K. The premenstrual syndrome and progesterone therapy. London: William Heinemann Medical Books: 1973.
3. Reid RL, Yen SSC. Premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:85.
4. Steege JR, Stout AL, Knight DL, Nemeroff CB. Reduced platelet tritium-labeled imipramine binding sites in women with premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:168.
5. Chan AF, Mortola JF, Wood SH, Yen SSC. Persistence of premenstrual syndrome during low-dose administration of the progesterone antagonist RU 486. *Obstet Gynecol* 1994;84:1001.
6. Chuong CJ, Hsi BP, Gibbons WE. Periovulatory b-endorphin levels in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1994;83:755.
7. Halbreich U, Rojansky N, Palter S. Elimination of ovulation and menstrual cyclicity (with danazol) improves dysphoric premenstrual syndromes. *Fertil Steril* 1991;56:1066.
8. O'Brien PM. The premenstrual syndrome: a review of the present status of therapy. *Drugs* 1982;24:140.
9. Freeman EW, Sondheimer SJ, Rickels K. Effects of medical history factors on symptoms severity in women meeting criteria for premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1988;72:236.
10. Mortola JF, Girton L, Fischer U. Successful treatment of severe premenstrual syndrome by combined use of gonadotropin-releasing hormone agonist and estrogen/progestin. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;71:252A.
11. Rapkin AJ, Chang LI, Reading AE. Mood and cognitive style in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1989;74:644.
12. Plouffe L JR, Stewart K, Craft KS. Diagnostic and treatment results from a southeastern academic center-based premenstrual syndrome clinic: the first year. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:295.
13. Nikolai TF, Mulligan GM, Gribble RK. Thyroid function and treatment in premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1108.
14. Morton JH, Additon H, Addison RG. A clinical study of premenstrual tension. *Am J Obstet Gynecol* 1953;65:1182.
15. Adams PW, Rose DP, Folkard J. Effect of pyridoxine hydrochloride (vitamin B6) upon depression associated with oral contraception. *Lancet* 1973;1:897.
16. Abraham GE, Hargrove JT. Effect of vitamin B<sub>6</sub> on premenstrual symptomatology in women with premenstrual tension syndrome: a double blind crossover study. *Infertility* 1980;3:155.
17. Doll H, Brown S, Thurston A, Vessey M. Pyridoxine (vitamin B<sub>6</sub>) and the premenstrual syndrome: a randomized crossover trial. *J R Coll Gen Pract* 1989;39:364.
18. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Premenstrual syndrome. In: ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists: 2000, cap 15:p. 1-8.
19. Brown CS, Freeman EW, Ling FW. An update on the treatment of premenstrual syndrome. *Am J Man Care* 1998;4:115-24.
20. Watson NR, Studd JWW, Savvas M. Treatment of severe premenstrual syndrome with oestradiol patches and cyclical oral norethisterone. *Lancet* 1989;2:730.
21. Collins A, Cerin A, Coleman G, Landgren B-M. Essential fatty acids in the treatment of premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1993;81:93-8.
22. Budeiri D, LI Wan PO A, Dornan JC. Is evening primrose oil of value in the treatment of premenstrual syndrome? *Controlled Clin Trials* 1996;17:60-8.
23. London RS, Murphy L, Kitlowski KE, Reynolds MA. Efficacy of alpha-tocopherol in the treatment of the premenstrual syndrome. *J Reprod Med* 1987;32:400-4.
24. Smith S. Treatment for the physical symptoms of premenstrual syndrome. In: Smith S, Schiff I, editors. *Modern management of premenstrual syndrome*. New York, NY: Norton & Co: 1993, p. 112-9.
25. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M. Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(10):932-9.

### Endereço para correspondência

Serviço de Ginecologia Endócrina, Climatério e Planejamento Familiar da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC  
Av. Príncipe de Gales, 821  
Santo André, SP – CEP 09060-650  
Tel.: (11) 4339-4466  
E-mail: clincef@uol.com.br