

Beyond premenstrual syndrome – menstrual cycle and disease exacerbation

Além da Síndrome pré-menstrual: ciclo menstrual e exacerbação da doença

Carolina Veloso¹, Vanessa Vieira², Margarida Figueiredo Dias^{1,2}

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Unidade Local de Saúde de Coimbra

Abstract

Premenstrual Syndrome (PMS) and Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD) are characterized by psychophysical symptoms restricted to the luteal phase, significantly impacting functionality and quality of life. Their etiopathogenesis relies on a neurobiological susceptibility to hormonal fluctuations, where neurosteroids (Allopregnanolone) modulate the dysregulation of serotonergic and GABAergic systems. Diagnosis requires prospective confirmation of symptomatic cyclicality. Therapeutic management is stratified and individualized: first-line treatment includes selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and oral contraceptives; refractory cases require GnRH agonists or surgery. This review systematizes current evidence to optimize the diagnosis and clinical management of these conditions.

Keywords: Premenstrual syndrome; Cyclicity; Luteal Phase; Neurosteroids; SSRIs.

Resumo

A Síndrome Pré-Menstrual (SPM) e a Perturbação Disfórica Pré-Menstrual (PDPM) caracterizam-se por sintomas psicofísicos restritos à fase lútea, com impacto significativo na funcionalidade e qualidade de vida. A etiopatogenia assenta numa suscetibilidade neurobiológica às flutuações hormonais, onde os neuroesteroides (Alopregnanolona) modulam a desregulação dos sistemas serotoninérgico e GABAérgico. O diagnóstico exige confirmação prospetiva da ciclicidade sintomática. A abordagem terapêutica é estratificada e individualizada: a primeira linha inclui inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs) e contraceptivos orais; casos refratários requerem agonistas da GnRH ou cirurgia. Esta revisão sistematiza a evidência atual para otimizar o diagnóstico e a gestão clínica destas condições.

Palavras-chave: Síndrome pré-menstrual; Ciclicidade; Fase Lútea; Neuroesteroides; SSRIs.

INTRODUÇÃO

O ciclo menstrual é um processo fisiológico, regulado pelo eixo hipotálamo-hipófise-ovário, através das oscilações cíclicas de estrogénio e progesterona, e influencia múltiplos sistemas do organismo. A síndrome pré-menstrual (SPM) constitui uma manifesta-

ção clínica deste ciclo, e é caracterizada por um espectro de sintomas físicos, emocionais e comportamentais que ocorrem na fase lútea e resolvem com a menstruação¹⁻³. Afeta cerca de 20 a 30% das mulheres em idade reprodutiva, sendo que aproximadamente 2 a 5% relatam a sua forma mais severa e incapacitante, a Perturbação Disfórica Pré-menstrual (PDPM)².

A fisiopatologia da SPM não é amplamente compreendida e a sua etiologia é complexa. Sabe-se que as hormonas ováricas desempenham um papel crucial,

1. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

2. Unidade Local de Saúde de Coimbra.

mas nenhum mecanismo é capaz de explicar o espectro completo de sintomas psicofísicos³⁻⁵. Várias hipóteses têm surgido na literatura mais atual, desde alterações na modulação da neurotransmissão (serotoninérgica e gabaérgica), a fatores epigenéticos ou mesmo processos de neuroinflamação⁴.

O diagnóstico da SPM é clínico, sendo a ciclicidade lútea o elemento patognomônico. Contudo, tem uma grande variabilidade na sua apresentação, dependentes da suscetibilidade individual e, com sintomas que, na mesma mulher, variam em tipo e intensidade de ciclo para ciclo, dificultando seu diagnóstico^{2,5}. Esta amplitude sintomatológica estende-se desde manifestações mais ligeiras, como distensão abdominal ou sensibilidade mamária, até formas altamente incapacitantes e angustiantes, nomeadamente alguns casos reportados de ideação suicida⁶. A complexidade etiológica, aliada à vasta gama sintomatológica subjetiva contribui para que a SPM e a PDPM permaneçam subdiagnosticadas e mal geridas^{3,5}. As repercussões são visíveis a nível profissional e social, com comprometimento funcional e da qualidade de vida destas mulheres^{7,8}.

Aprofundar a compreensão destes mecanismos é crucial para aprimorar o diagnóstico diferencial, identificar biomarcadores de vulnerabilidade/gravidade, e desenvolver intervenções terapêuticas mais direcionadas e individualizadas. Deste modo, permitimos que esta população seja devidamente identificada e tratada, melhorando a sua saúde física e mental.

A realização deste trabalho tem como objetivo realizar uma revisão científica acerca dos mecanismos subjacentes à exacerbação da PDPM/SPM, bem como as respetivas abordagens de diagnóstico e tratamento.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa e seletiva da literatura nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Embase e Web of Science, com pesquisa efetuada em outubro de 2025. A seleção incidiu sobre publicações entre 2010 e 2025, incluindo também literatura clássica relevante para definição do quadro clínico, nas línguas inglesa e francesa. A estratégia de pesquisa combinou termos MeSH e palavras-chave relacionados com a Síndrome Pré-menstrual e Perturbação Disfó-

ca Pré-Menstrual, focando-se nos domínios da fisiopatologia, impacto na qualidade de vida, tratamento, e ainda nas particularidades clínicas em populações especiais (adolescência e perimenopausa). Foram privilegiadas revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e diretrizes internacionais (como *International Society for Premenstrual Disorders* (ISPMD), *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-5)). De um total de 54 artigos inicialmente selecionados, foram incluídas 32 referências finais após leitura integral e aplicação de critérios de relevância científica.

ENQUADRAMENTO CLÍNICO

Definição e ciclicidade

A síndrome Pré-Menstrual define-se pela presença de sintomas físicos, afetivos, cognitivos e comportamentais durante a fase lútea do ciclo menstrual^{2,9,10}. Os sintomas psicológicos incluem: alterações do humor, ansiedade, irritabilidade, depressão, confusão, isolamento social, baixa autoestima, diminuição da libido, insónia. Já os sintomas físicos incluem: distensão abdominal, sensibilidade mamária, artralgias e mialgias, edema das extremidades, cefaleia, aumento do peso^{1,2,10}. Estes sintomas são restritos à fase lútea do ciclo menstrual (início/agravamento nos 14 dias que antecedem a menstruação – após ovulação), e resolvem na fase folicular (diminuição sintomática progressiva na semana da menstruação, culminando num período de remissão quase completa – antes da ovulação). O seu diagnóstico é clínico, exigindo um registo prospetivo dos sintomas ao longo de 2 ciclos menstruais^{1,2,5}.

A *Sociedade Internacional de Perturbações Pré-menstruais* (ISPMD) e o *Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas* (ACOG), com base nestas características, estabeleceram critérios que permitem a subcategorização da SPM típica em SPM (Quadro I) e PDPM (Quadro II)^{1,5}.

O Desafio diagnóstico

Apesar da sua prevalência e gravidade, a PDPM/SPM permanece subdiagnosticada, devido a uma confluência

QUADRO I. CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL (SPM).

Critérios de diagnóstico para síndrome pré-menstrual

≥ 1 sintoma afetivo ou somático, durante os 5 dias que precedem a menstruação, em pelo menos dois ciclos menstruais anteriores*

Sintomas Afetivos	Sintomas Somáticos
Surtos de raiva	Distensão abdominal
Ansiedade	Sensibilidade mamária
Confusão	Dor de cabeça
Depressão	Artralgias ou mialgias
Irritabilidade	Edema das extremidades
Isolamento social	Ganho de peso

*Estes sintomas devem aliviar quatro dias após o início da menstruação, sem recorrência até, pelo menos, ao dia 13 do ciclo, e devem estar presentes na ausência de qualquer terapia farmacológica, ingestão de hormonas ou uso de drogas ou álcool. Os sintomas devem ocorrer de forma reprodutível durante dois ciclos de registo prospetivo. A paciente deve apresentar uma disfunção identificável no desempenho social, académico ou profissional – Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG)

Adaptado de American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for Women's Health Care: A Resource Manual*. 4th ed. Washington, DC: ACOG;2014:p.608

de vários fatores. O seu diagnóstico é clínico, tendo como elemento patognomónico a ciclicidade dos sintomas – restrição à fase lútea. No entanto, apresenta uma grande mutabilidade, podendo variar em tipo e em intensidade em cada ciclo, dependendo da sensibilidade individual de cada mulher¹⁻³. Consequentemente, o relato retrospectivo sobre o momento e a gravidade dos sintomas pode ser impreciso e enviesado (por exemplo: quando uma mulher é questionada fora da fase lútea)⁵. A complexidade clínica é agravada pelo desafio do diagnóstico diferencial – distinção entre a PDPM e outras condições psiquiátricas ou médicas primárias, que registam uma exacerbação pré-menstrual (PME), mas que não resolvem totalmente na fase folicular^{1,3,5}. Estes fatores, conjugados com a ausência de um biomarcador laboratorial, dificultam e atrasam o diagnóstico. Por esta razão, é útil o registo prospetivo diário de sintomas em, pelo menos, dois ciclos¹⁻³. O *Daily Record of Severity of Problems* (DRSP) ou o *Pros-*

pective Record of the Impact and Severity of Menstrual Symptoms (PSST) são ferramentas válidas universalmente². A avaliação prospetiva é, portanto, a chave para a discriminação diagnóstica, confirmando a ciclicidade e o limiar de severidade dos sintomas, permitindo a gestão adequada da doença.

O Peso da doença

A PDPM e, em menor grau, a SPM são condições com impacto significativo em todas as esferas da vida da mulher, afetando-a de forma transversal^{7,8}.

Há uma deterioração funcional e socioeconómica, provocada pela sintomatologia severa – nomeadamente a irritabilidade, a labilidade emocional e a dificuldade de concentração – que prejudicam de forma significativa o desempenho laboral e académico, contribuindo para um aumento do absentismo e diminuição da produtividade^{8,11}. Além disso, as flutuações de humor e a irritabilidade são fontes primárias de conflito interpessoal, com repercussões sociais, familiares e profissionais. O sofrimento associado a estes sintomas cíclicos é extremamente angustiante⁸. Nos casos de PDPM, um estudo em contexto profissional mostra que estas mulheres relatam como principais sintomas: dificuldade de concentração, baixa autoestima, paranoia, sensação de fadiga, labilidade emocional, sensibilidade aumentada ao ambiente, interação social difícil – o que, para algumas, se torna demasiado avassalador¹¹. Os sentimentos de culpa, descritos após passagem dos sintomas, levam a que estas mulheres procurem compensar o seu comportamento, trabalhando mais horas, levando trabalho para casa ou realizando tarefas extras¹¹.

Na PDPM, o dado que mais sublinha a gravidade clínica é a associação com a ideação suicida. Estudos recentes, como *Osborn et al.* (2020), demonstram que a sintomatologia disfórica severa e as alterações de humor na fase lútea podem aumentar o risco de pensamentos e comportamentos autodestrutivos^{6,7}. Não é, portanto, apenas uma perturbação ansioso-depressiva cíclica, mas sim uma condição que poderá representar uma emergência psiquiátrica, sublinhando a necessidade de um rastreio cuidadoso. Assim, esta população experiencia uma diminuição severa da sua qualidade de vida e funcionalidade global, em níveis comparáveis aos de doenças crónicas graves^{7,8}.

QUADRO II. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DA PERTURBAÇÃO DISFÓRICA PRÉ-MENSTRUAL (PDPM)**Critérios de diagnóstico de perturbação disfórica pré-menstrual**

- A.** Na maioria dos ciclos menstruais, pelo menos cinco sintomas devem estar presentes: na semana antes do início da menstruação, melhorarem poucos dias após o início da menstruação, e tornam-se mínimos ou ausentes na semana pós-menstruação.
- B.** Um (ou mais) dos seguintes sintomas deve estar presente:
1. Labilidade afetiva acentuada (por exemplo: mudanças de humor, sentir-se repentinamente triste ou a chorar, ou maior sensibilidade à rejeição).
 2. Irritabilidade ou raiva acentuada, ou aumento de conflitos interpessoais.
 3. Humor deprimido acentuado, sentimentos de desesperança ou pensamentos de autodepreciação.
 4. Ansiedade ou tensão acentuadas, e/ou sentimentos de estar “inquieta” ou “no limite”.
- C.** Um (ou mais) dos seguintes sintomas deve estar adicionalmente presente, para perfazer um total de cinco sintomas quando combinados com os sintomas do Critério B acima:
1. Interesse diminuído nas atividades habituais (por exemplo: trabalho, escola, amigos, hobbies).
 2. Dificuldade subjetiva de concentração.
 3. Letargia, fadiga fácil ou falta de energia acentuada.
 4. Mudança acentuada no apetite; excesso de alimentação; ou desejo específico por comida.
 5. Hipersónia ou insónia.
 6. Sensação de estar sobrecarregada ou fora do controlo.
 7. Sintomas físicos como sensibilidade mamária, dor articular ou muscular, sensação de “bloating” ou aumento de peso.
- Nota Adicional:** Os sintomas nos critérios A-C devem ter sido observados na maioria dos ciclos menstruais ocorridos no ano precedente.
- D.** Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou interferência no trabalho, na escola, nas atividades sociais habituais ou nas relações com outras pessoas.
- E.** A perturbação não é meramente uma exacerbação dos sintomas de outro transtorno, como o Transtorno Depressivo Major, Transtorno de Pânico, Transtorno Depressivo Persistente ou um Transtorno de Personalidade.
- F.** O critério A deve ser confirmado por avaliações diárias prospetivas durante pelo menos dois ciclos sintomáticos.
(Nota: O diagnóstico pode ser feito provisoriamente antes desta confirmação.)
- G.** Os sintomas não são atribuíveis aos efeitos fisiológicos de uma substância (por exemplo: uma droga de abuso, medicação, outro tratamento) ou de outra condição médica.

Adaptado de American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed., text rev.)*.

ETIOPATOGENIA E SUSCETIBILIDADE NEUROBIOLOGICA

O carácter cíclico e a ligação às alterações hormonais ováricas é claro (SPM não ocorre antes da menarca, em grávidas, ou na menopausa)^{5,9}. Contudo, a etiopatogenia da SPM não é totalmente compreendida^{9,10}, constituindo uma interação complexa entre uma suscetibilidade genética e a modulação exercida pelas flutuações hormonais, sobre os sistemas de neurotransmissão e de regulação do stress no cérebro⁴.

Paradigma da suscetibilidade hormonal

Anteriormente, acreditava-se que a chave da etiopatogenia da SPM recaía no desequilíbrio dos níveis de estrogénio ou progesterona. No entanto, os estudos demonstram, de forma consistente, que mulheres com PDPM/SPM apresentam níveis de hormonas ováricas (estrogénio e progesterona) dentro do intervalo de normalidade durante o ciclo menstrual, indistinguíveis das mulheres assintomáticas^{1,10}. Assim, estabeleceu-se o princípio de que a SPM não é uma perturbação dos valores hormonais quantitativos (excesso ou défice), mas sim uma perturbação de sensibilidade^{4,9}. Ou seja, o núcleo da doença reside numa resposta neurobiológica alterada do sistema nervoso central e dos seus receptores às flutuações hormonais normais. Deste modo, a sintomatologia não é desencadeada por níveis

hormonais estáveis, mas sim pela sua mudança abrupta. O período crítico é o final da fase lútea, coincidindo com a queda drástica dos níveis de progesterona e estrogénio, imediatamente antes do início da menstruação¹². Contudo, ainda é uma questão de debate se a SPM é desencadeada pelo pico de estrogénio pré-ovulatório, pelo aumento de progesterona pós-ovulatório, ou por ambos^{4,12}.

O eixo progesterona-GABA-alopregnanolona

O mecanismo neurobiológico mais associado à suscetibilidade na SPM centra-se no papel da progesterona e dos seus metabolitos no sistema nervoso central. A progesterona atravessa facilmente a barreira hematoencefálica, interagindo com a química do sistema nervoso central (SNC)⁴. A ampla distribuição de recetores de progesterona no circuito límbico-cortical, essencial à regulação do humor e do stress, explica a sensibilidade e a labilidade afetiva observada nestas doentes^{4,12}. Além disso, a progesterona é metabolizada no cérebro em esteroides neuroativos, nomeadamente a alopregnanolona (ALLO). A ALLO é um modulador alostérico positivo dos recetores do ácido gama-aminobutírico (GABA_A). O sistema GABAérgico é o principal sistema neurotransmissor inibitório do cérebro, responsável pela sedação e pela regulação da ansiedade^{1,4}. Na fisiologia normal das mulheres assintomáticas, o aumento dos níveis de ALLO na fase lútea potencia a ação inibitória do GABA no recetor GABA_A, resultando num efeito calmante e ansiolítico. Na SPM/PDPM, o sistema GABAérgico parece apresentar uma resposta alterada ou paradoxal a estas flutuações hormonais^{4,5,12}. Existem duas hipóteses principais:

- **A dessensibilização dos recetores GABA_A:** a exposição crónica a níveis elevados de progesterona/ALLO durante a fase lútea leva a uma dessensibilização do recetor GABA_A, resultando numa menor eficácia da inibição GABAérgica, levando ao surgimento de sintomas como ansiedade, *stress* e irritabilidade^{1,5}.
- **A resposta disfórica ao *Withdrawal*:** a queda abrupta nos níveis de ALLO no final da fase lútea provoca uma perda súbita do suporte inibitório GABAérgico. O SNC pode ficar hiperexcitável ou desregulado, levando à manifestação de sintomas disfóricos (alterações de humor negativas, como por exemplo a depressão)^{5,12}.

Esta compreensão permite o desenvolvimento de antagonistas da alopregnanolona, como a sepranolona, que têm como alvo a anulação desta resposta disfórica ao neuroesteroide, validando o papel central do eixo Progesterona-ALLO-GABA_A na fisiopatologia da PDPM^{4,13}.

Disfunção serotoninérgica

O sistema da serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) é o segundo grande eixo molecular na etiopatogenia da SPM, cuja disfunção está intimamente ligada aos principais sintomas afetivos. As hormonas ováricas são moduladores poderosos da função serotoninérgica, determinando flutuações afetivas ao longo do ciclo menstrual^{9,12}.

- **Efeito da progesterona (fase lútea):** induz um aumento da atividade da monoamina oxidase (MAO), responsável pela degradação da serotonina, resultando numa diminuição da sua disponibilidade nas sinapses. Esta redução funcional está ligada ao humor deprimido, à irritabilidade e à ansiedade, sintomas centrais da fase lútea^{1,4}.
- **Efeito do estrogénio (fase folicular):** é pró-serotoninérgico – aumenta a degradação da MAO ou inibe a sua atividade, aumentando a disponibilidade de serotonina. Além disso, aumenta um precursor da serotonina, o triptofano e aumenta o transporte de 5-HT, bem como a sua estimulação, otimizando a neurotransmissão¹.

Deste modo, o gatilho da fase lútea, ou seja, a queda nos níveis de estrogénio e progesterona, resulta numa perda abrupta deste suporte esteroide à 5-HT⁹. Esta perda de modulação leva a um défice funcional transitório de serotonina (e não estrutural), contribuindo diretamente para os sintomas afetivos centrais da SPM/PDPM, incluindo humor deprimido, labilidade afetiva, ansiedade e irritabilidade^{1,12}.

Fatores genéticos e emergentes

Apesar de as perturbações pré-menstruais serem desencadeadas pelas flutuações hormonais, a diferença na severidade e na sintomatologia (sintomáticas vs. assintomáticas) aponta para uma vulnerabilidade biológica subjacente^{5,12}. Além disso, novas hipóteses etiopatogénicas, como a neuroinflamação e o *stress* oxidativo, representam alvos da investigação atual, ligando a

disfunção hormonal e a genética a uma resposta inflamatória⁴.

Fatores genéticos e epigenéticos

A suscetibilidade à SPM, nomeadamente à sua forma mais severa (PDPM) sugere uma componente hereditária e familiar. Esta componente hereditária é suportada por estudos familiares e pela identificação de variantes genéticas, como polimorfismos no gene do receptor de estrogénio alfa (ESR1), que afetam a resposta celular às hormonas sexuais a regulação dos neurotransmissores¹⁴. O foco da investigação genética atual tem recaído sobre o **complexo epigenético sensível ao estrogénio (ESC/E(Z))**, um regulador epigenético que atua como uma rede de silenciamento genético, sendo o principal efetor da resposta celular às hormonas ováricas^{4,15}. Estudos recentes mostram que há uma expressão genética diferencial deste complexo na PDPM, em comparação com controlos saudáveis^{4,15}. Esta evidência sugere que o problema reside numa expressão genética alterada que resulta numa sensibilidade neurobiológica exacerbada ao ciclo ovulatório. Ou seja, as mulheres com PDPM podem ter uma maquinaria celular que “interpreta” ou responde à presença de estrogénio e progesterona com uma exacerbação sintomática¹⁵.

Fatores emergentes: eixo imuno-inflamatório e neuroinflamação

A inflamação e o *stress* oxidativo surgem como alvos emergentes e representam um potencial elo de ligação entre o *stress* periférico, a disfunção do sistema nervoso central e a sintomatologia da SPM⁴.

- **Inflamação sistémica de baixo grau:** mulheres com SPM evidenciam um estado de inflamação sistémica de baixo grau, particularmente exacerbada na fase lútea. Este estado é sugerido pelo aumento cíclico de marcadores inflamatórios como a Proteína C Reativa (PCR) e citocinas pró-inflamatórias (por exemplo: IL-6 e TNF- α), durante a fase sintomática¹⁶.
- **Stress oxidativo e capacidade antioxidante:** estudos comparativos demonstram que as mulheres com SPM/PDPM podem apresentar níveis reduzidos de antioxidantes no sangue, resultando numa diminuição da capacidade antioxidante total. Simulta-

neamente, verifica-se um aumento do *stress* oxidativo, medido pelo aumento de produtos de degradação como a peroxidação lipídica, que danifica as células¹⁶.

- **Neuroinflamação:** a progesterona e o estrogénio são hormonas com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, pelo que o seu declínio na fase lútea tardia pode levar a um aumento do *stress* oxidativo e à síntese de moléculas pró-inflamatórias, como citocinas e interleucinas. As citocinas pró-inflamatórias podem atravessar a barreira hematoencefálica e afetar diretamente os sistemas GABAérgico e serotoninérgico, contribuindo para a sintomatologia afetiva⁴.

TRATAMENTO BASEADO NA EVIDENCIA

A compreensão da etiopatogenia da síndrome pré-menstrual, focada nos mecanismos de suscetibilidade neurobiológica e disfunção de neurotransmissores, permite um tratamento dirigido e individualizado. O objetivo central é aliviar os sintomas lúteos e restaurar a qualidade de vida, minimizando os efeitos secundários do tratamento¹². Assim, os princípios terapêuticos incluem:

- O tratamento apenas deve ser iniciado **após a confirmação prospetiva da ciclicidade** dos sintomas, distinguindo a PDPM da exacerbação pré-menstrual de outras condições²;
- Deve ser realizada uma **estratificação terapêutica**: iniciar com modificações no estilo de vida (para casos leves) e ponderar a intervenção cirúrgica em última linha^{1,13};
- **Modulação da neurotransmissão:** SSRIs/ Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (SNRIs), o tratamento farmacológico de primeira linha, que atua diretamente na disfunção serotoninérgica²;
- **Supressão da ovulação:** COCs (1.^a linha) ou agonistas de GnRH (casos refratários) são usados para anular as flutuações hormonais ovulatórias que atuam como *trigger* da doença^{12,13}.

A decisão final é dependente da severidade dos sintomas, da preferência da doente, e ainda do seu projeto reprodutivo^{13,15}.

QUADRO III. VANTAGENS E DESVANTAGENS DOS REGIMES DE ADMINISTRAÇÃO SSRIS.

	Descrição	Vantagens	Desvantagens
Tratamento Contínuo	Administração diária ao longo de todo o ciclo menstrual.	– Maior eficácia em casos de comorbilidade com ansiedade ou depressão – Maior comodidade e adesão.	Maior risco de efeitos secundários (por exemplo disfunção sexual, fadiga).
Tratamento Intermitente	Administração na fase lútea: do dia 14 do ciclo até início da menstruação. Administração aquando do início dos sintomas.	– Menor exposição à medicação e menor incidência de efeitos secundários – Melhor relação custo-efetividade.	– Não é adequado se os sintomas se prolongarem na fase folicular – Requer monitorização rigorosa do ciclo.

Tratamento Farmacológico**Antidepressivos: inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRIs) como 1.ª linha**

Os SSRIs são considerados o tratamento *gold standart* e a primeira linha na intervenção da SPM/PDPM. A sua elevada eficácia valida a hipótese etiológica da disfunção serotoninérgica cíclica:¹⁷ aumenta a disponibilidade de serotonina (5-HT) na fenda sináptica, contrariando o défice hormonal transitório que ocorre na fase lútea. Além disso, os SSRIs têm um início de ação rápido, pelo que o benefício clínico é frequentemente observado em apenas dias (diferente do tratamento da perturbação depressiva que pode demorar semanas). Esta evidência sugere que o seu efeito primário no tratamento da SPM é a modulação rápida da sensibilidade neuronal e a estabilização do sistema de neurotransmissão, compensando a desregulação aguda causada pelas flutuações hormonais (e não o efeito antidepressivo crónico, como na perturbação depressiva). Isto permite que sejam administrados em regimes flexíveis^{5,13}:

- **Contínuo:** diariamente ao longo de todo o ciclo menstrual;
- **Intermitente:** apenas durante a fase lútea ou aquando do início dos sintomas.

Apesar de a maioria dos estudos comparativos das duas abordagens terem demonstrado eficácia clínica semelhante¹³, uma revisão sistemática realizada em 2024 sugeriu que o tratamento contínuo poderia ser mais eficaz no alívio sintomático geral¹⁸. Mesmo assim, o tratamento intermitente poderá ser preferível, uma vez que reduz a exposição à medicação e o risco de efeitos

secundários, como a disfunção sexual (Quadro III)^{18,19}.

Os SSRIs mais estudados e eficazes incluem: fluoxetina (10-20 mg/dia), sertralina (50-150 mg/dia), o escitalopram (10-20 mg/dia), paroxetina (12,5-25 mg/dia), sendo todos considerados de primeira linha⁵.

Os Inibidores da Recaptação da Serotonina e Norepinefrina (SNRIs), como a Venlafaxina e a Duloxetine, também demonstraram eficácia no tratamento da SPM/PDMP. Embora a evidência seja mais limitada, são considerados uma opção de segunda linha para doentes com limites na tolerabilidade ou na resposta aos SSRIs^{5,13}.

TERAPIA HORMONAL

Os **contracetivos orais combinados** (COCs), que suprimem a ovulação, são uma estratégia de primeira linha importante em mulheres que procuram alívio sintomático e contraceção. Embora demonstrem efetividade moderada no alívio dos sintomas gerais da SPM, a sua eficácia no alívio dos sintomas afetivos é inconsistente, podendo mesmo ser nula quando comparada com placebo^{2,13}. Aliás, o único COC com ensaios clínicos rigorosos e comprovativos da sua eficácia é: drospirinona (3 mg) + etinilestradiol (20 µg) em regime de 24 dias de toma ativa e 4 dias de placebo (24/4)^{12,13}. Acredita-se que a superioridade desta formulação reside, não só nas propriedades antimineralocorticoides e antiandrogénicas do progestativo drospiridona, como

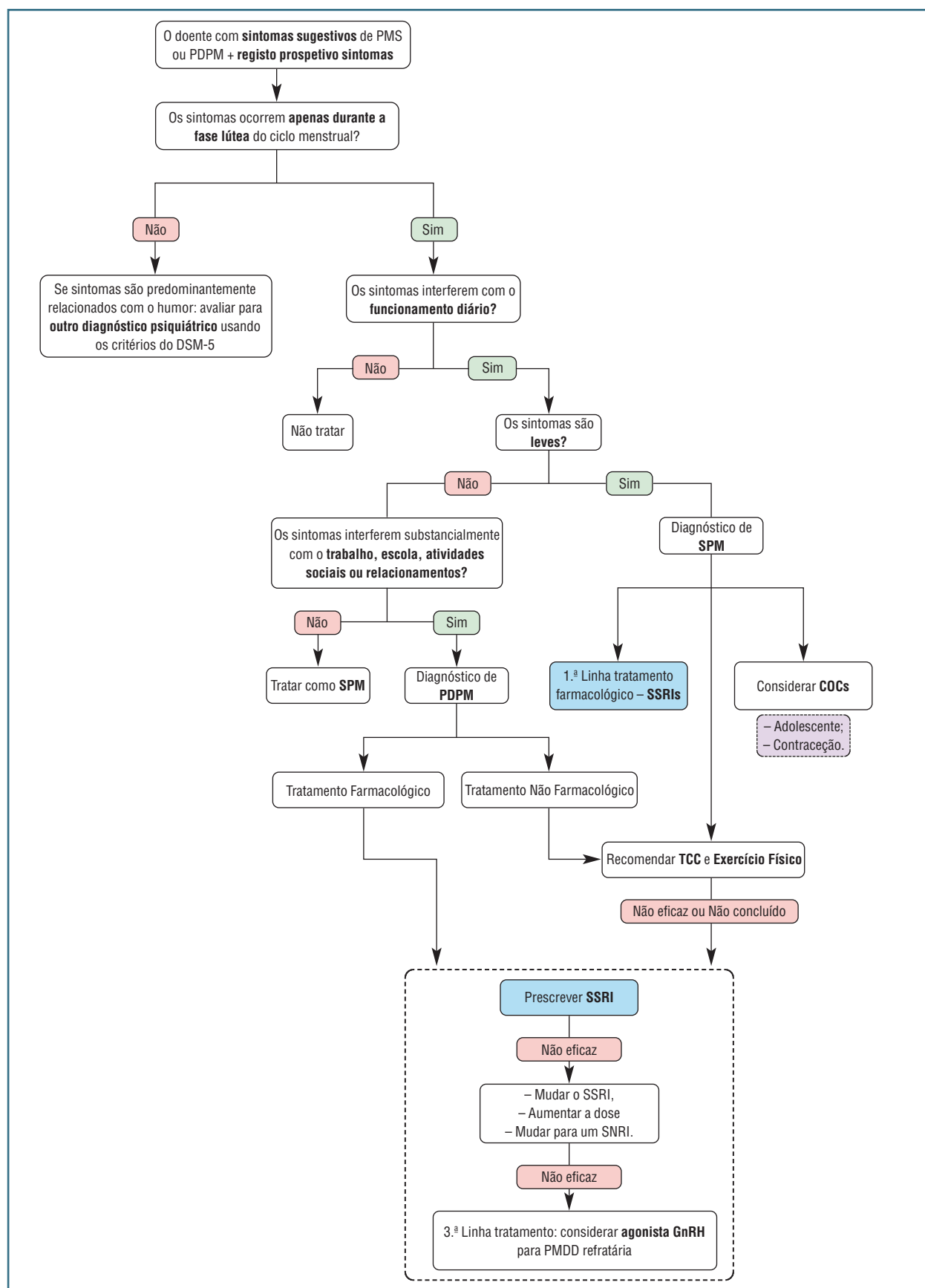


FIGURA 1. Fluxograma de abordagem da SPM (no ficheiro “FIGURA”).

Adaptado de Biggs et al. 2025.²

também no esquema de toma. Ou seja, o esquema padrão de 21 dias de toma ativa, seguido de 7 dias de pausa (21/7) é insuficiente, porque esta queda hormonal mais prolongada mimetiza a queda hormonal fisiológica do ciclo⁵. Por esta razão, o encurtamento do intervalo sem hormonas (de 7 para 4 dias) e o aumento dos dias de toma ativa (de 21 para 24) visa minimizar a duração da abstinência hormonal e manter níveis hormonais mais estáveis^{5,13}. No que diz respeito a outras formulações de COCs, regimes contínuos com levonorgestrel (LNG) e etinilestradiol (20 µg) mostraram-se inicialmente promissores, mas estudos subseqüentes revelaram resultados menos consistentes e inconclusivos no alívio sintomático^{12,13}.

Tratamento sintomático dirigido às queixas

O tratamento sintomático é utilizado para aliviar queixas físicas/psicológicas isoladas e específicas que podem persistir, mesmo com a terapia de primeira linha. Podem também ser opção terapêutica para gestão de sintomatologia em casos de SPM ligeira, que não justificam outra intervenção (casos em que apenas um sintoma é angustiante, pelo que o seu alívio é suficiente). Estas intervenções são, geralmente, administradas apenas na fase lútea^{5,9,20}.

Sintomas físicos e edema

- **Espironolactona:** É um diurético antagonista do receptor da aldosterona com atividade antimineralocorticóide. Demonstrou eficácia no tratamento de sintomas físicos como a sensibilidade mamária, a distensão abdominal e o edema/retenção hídrica e, ainda, de forma secundária, dos sintomas de humor. A dosagem estudada é a de 100 mg diários, administrada do dia 12 do ciclo menstrual até ao início da menstruação (fase lútea)⁵.
- **AINEs** (Anti-inflamatórios não esteroides): são úteis na gestão da dismenorreia e de outros sintomas sistémicos associados à menstruação^{5,20}.

Sintomas psicológicos e ansiedade

- **Alprazolam:** é uma benzodiazepina que pode ser usada para aliviar a ansiedade pré-menstrual severa, mas deve ser limitado ao tratamento adjuvante em casos refratários, devido ao potencial de dependência. Quando ponderada, é sob um regime de trata-

mento intermitente, limitada aos dias pré-menstruais mais sintomáticos^{5,13}.

- **Buspirona** (7,5 mg, 2 id): demonstra benefícios no alívio da ansiedade pré-menstrual, com menor risco de abuso ou dependência, em comparação com as benzodiazepinas⁵.

Gestão da enxaqueca menstrual

Embora não seja considerada um critério diagnóstico primário para a SPM/PDPM, pode ser incapacitante para algumas mulheres, sendo também despoletada pelo *trigger* da flutuação hormonal⁵. O tratamento pode incluir:

- **Naproxeno** (AINEs): 500 mg 2 id, 7 dias antes da menstruação e até ao final da mesma⁵;
- **Sumatriptano** (agonistas de recetores de serotonina (5-HT)): 25 mg 3 id, 5 dias antes da menstruação⁵.

Abordagem não farmacológica

As abordagens não farmacológicas desempenham um papel crucial, quer como tratamento de primeira linha para sintomas leves (ou doentes com limitações patológicas), quer como terapêuticas adjuvantes para casos moderados a graves, melhorando a qualidade de vida e a capacidade funcional. A terapêutica cognitivo-comportamental (TCC) é a modalidade psicoterapêutica com a evidência mais robusta, sendo considerada uma das principais abordagens^{2,13}. No entanto, outras terapias complementares como o exercício físico, fitoterapia ou acupuntura mostram potencial, mas ainda com uma evidência um pouco limitada⁵.

Terapia Cognitivo-comportamental (TCC)

A TCC e as terapias baseadas na atenção plena (*Mindfulness*) são consideradas abordagens psicoterapêuticas eficazes para a gestão da SPM e da PDPM, melhorando, principalmente, os sintomas afetivos. A TCC tem como alvos psicoterapêuticos as crenças disfuncionais e a reatividade cognitiva negativa dos sintomas pré-menstruais, permitindo uma melhor gestão da labilidade emocional e da impulsividade^{13,17}. Assim, o valor da TCC reside em 3 pontos fundamentais: a construção de estratégias de gestão (estratégias de *coping* ativas e funcionais)^{5,17}, que levam a uma redução do impacto funcional (resultados positivos na diminuição da disfuncionalidade, humor depressivo, ansiedade e

irritabilidade, bem como na intensidade global dos sintomas^{2,17}, tendo demonstrado uma eficácia a longo prazo. Embora os SSRIs possam induzir um alívio mais rápido, estudos comparativos mostram que a TCC e a fluoxetina têm eficácia semelhante em seis meses². Um número significativo de doentes que seguiu com a TCC, manteve a melhoria até um ano após a interrupção farmacológica, em comparação com aquelas tratadas com fluoxetina¹⁷. Estes dados sugerem que a TCC é superior na prevenção de recidivas e na adaptação a longo prazo.

Exercício físico e Terapias complementares

As intervenções complementares e alternativas, embora promissoras, apresentam investigações limitadas, com ensaios clínicos de baixa qualidade e heterogeneidade metodológica¹³.

- **Exercício físico:** o exercício regular é considerado benéfico para a população em geral, podendo ter particular interesse na SPM, já que existe evidência científica que sugere o seu potencial na redução de sintomas físicos e psicológicos destas mulheres^{7,21}.
- **Fitoterapia (*Vitex agnus castus*):** este extrato é a fitoterapia mais estudada, tendo demonstrado alguma eficácia para a SPM. Algumas meta-análises sugerem que pode ser tão eficaz quanto os SSRIs ou os COCs (contendo drospirenona), e superior ao placebo. Embora com baixa evidência, pode ser uma opção para mulheres que pretendem evitar a terapêutica farmacológica^{2,13}.
- Outras substâncias como o **Cálcio** e a **Vitamina B6** também demonstraram algum benefício, sendo a vitamina B6 (em doses até 100 mg/dia) incluída até em algumas diretrizes^{12,22}.
- **Hidratos de Carbono complexos:** A modificação da dieta, com o consumo de hidratos de carbono na fase lútea, pode melhorar o humor e os sintomas de apetite, por aumentar os níveis de triptofano, um precursor serotonina^{5,12}.

Tratamento de casos refratários

Para as doentes com SPM que não respondem à terapêutica de primeira linha (SSRIs e COCs), pode ser considerada a supressão ovárica¹³. O objetivo é induzir um estado de “menopausa médica”, eliminando o *trigger* hormonal cíclico que desregula o sistema nervoso central^{1,5}.

Agonistas da GnRH (gonadotropin-releasing hormone): Leuprolide

Os agonistas da GnRH atuam suprimindo a libertação de gonadotrofinas pela hipófise, o que, por sua vez, resulta numa supressão da função ovárica, simulando a menopausa.¹ A maioria dos estudos têm incidido sobre o **Leuprolide acetato**. O Leuprolide ao ligar-se ao receptor GnRH induz, após uma estimulação inicial transitória (*flare-up* hormonal), a dessensibilização e *down-regulation* dos recetores hipofisários. Este mecanismo inibe a secreção de gonadotrofinas (LH e FSH) e suprime a ovulação, resultando num estado de hipogonadismo estável que anula a flutuação hormonal cíclica desencadeante da sintomatologia. Este estado de hipogonadismo estável, permite anular a flutuação hormonal (estabilidade hormonal), aliviando os sintomas da SPM. Deste modo, é administrado como uma injeção intramuscular mensal (3,75 mg), permitindo uma estimulação contínua das células da hipófise^{5,23}. Contudo, o hipogonadismo crónico provoca um estado hipoprogénico, levando a sintomas menopáusicos e aumentando o risco para desenvolver condições médicas, como a osteoporose ou doenças cardiovasculares. Por esta razão, os agonistas de GnRH são quase sempre prescritos em **associação com terapia de add-back hormonal**, repondo os níveis de estrogénio e progesterona de forma contínua^{23,24}. Esta adição hormonal provoca, durante o primeiro mês, um ressurgimento temporário dos sintomas de SPM (os sintomas remitem após cerca de 1 mês de níveis hormonais altos, mas estáveis)²³. Embora sejam necessários ensaios clínicos adicionais para avaliar a segurança a longo prazo desta combinação (GnRH+ *add-back*) nos sistemas ósseo, cardíaco e cerebral, os dados existentes de estudos sobre a menopausa precoce e cirúrgica, sugerem a segurança da sua utilização prolongada, desde que acompanhada por um rastreio cuidadoso e monitorização de fatores de risco individuais^{15,23}.

Pode-se ainda considerar o uso de **Antagonistas da GnRH** cuja finalidade clínica é semelhante à dos agonistas, mas o mecanismo é distinto – atuam por bloqueio direto e imediato dos recetores GnRH na hipófise. A principal vantagem clínica desta abordagem é a ausência do *flare-up* hormonal inicial (pico de secreção de gonadotrofinas e hormonas ováricas) que ocorre nos primeiros dias de tratamento com o Leuprolide,

evitando uma potencial exacerbação sintomática. No entanto, a evidência é escassa, não havendo estudos claros e suficientes que permitam um uso seguro^{23,24}.

Tratamento Cirúrgico: Ooforectomia Bilateral com/sem Histerectomia

A cirurgia representa a última linha de tratamento e é reservada apenas para casos de PDPM refratários, graves e incapacitantes, nos quais falharam todas as outras opções farmacológicas e psicoterapêuticas^{13,25}. É importante também ter em conta o projeto reprodutivo da mulher, sendo considerado em doentes cujo este se encontra finalizado⁵. O procedimento padrão é **ooforectomia bilateral** com ou sem histerectomia, permitindo remover cirurgicamente a fonte da produção hormonal cíclica e eliminando o *trigger* etiológico da doença. Como a ooforectomia bilateral induz uma menopausa cirúrgica, a doente necessitará de Terapia hormonal de substituição (THS) contínua e fundamentalmente não cíclica, de forma a não mimetizar o ciclo natural (se histerectomia apenas é necessário administrar estrogénio)^{23,25}.

O Futuro Terapêutico

Com a elucidação crescente da fisiopatologia da SPM/PDPM, o desenvolvimento de novos fármacos tem sido dirigido para os mecanismos moleculares^{4,13}. O foco reside na modulação do eixo Progesterona-Alopregnanolona-GABA_A e na supressão seletiva das flutuações hormonais.^{26,27}

Antagonistas da Alopregnanolona (ALLO)

- **Sepranolona** (injeção subcutânea a cada 48h): atua como um antagonista dos efeitos da Alopregnanolona no recetor GABA_A, bloqueando a resposta paradoxal e disfórica observada na SPM^{4,13}. Um estudo realizado por Bixo *M et. al* (2017), de fase II²⁶, demonstrou resultados promissores na redução dos sintomas de humor e do comprometimento funcional. Contudo, não mostrou melhoria significativa dos sintomas físicos²⁶. O fármaco é bem tolerado e continua a ser um alvo promissor que valida a teoria fisiopatológica da disfunção GABAérgica, no entanto, são necessários estudos adicionais para comprovar eficácia clínica robusta²⁸.
- **Inibidores da 5 α -redutase (Dutasteride)**: blo-

queiam a enzima que converte a progesterona em alopregnanolona. Ao prevenir o pico de ALLO na fase lútea, demonstrou mitigar sintomas da SPM, corroborando o papel do metabolito na exacerbação sintomática²⁷.

Moduladores seletivos dos recetores

- **Acetato de Ulipristal (UPA)**: é um modulador seletivo do recetor da progesterona (SPRM). O seu mecanismo de ação pode ser mediado pela indução de anovulação (ao inibir ou atrasar a rutura folicular – corpo lúteo não produz progesterona – eliminação do *trigger* hormonal) e pela sua ação direta nos recetores da progesterona. Um ensaio clínico realizado por Comasco *et al.* (2021) revelou que o UPA (5 mg diário) melhora os sintomas emocionais e comportamentais da PDPM²⁹. Contudo, a aplicabilidade clínica destes resultados está fortemente comprometida por motivos de segurança. O uso de acetato de ulipristal (5 mg), previamente bem estabelecido para o tratamento de miomas uterinos, foi associado a casos de lesão hepática grave, incluindo insuficiência hepática aguda com necessidade de transplante ou morte. Consequentemente, entidades reguladoras emitiram restrições severas à sua utilização, tendo o fármaco sido suspenso em vários países. Assim, apesar do potencial fisiopatológico válido, o UPA não constitui atualmente uma opção terapêutica segura³⁰.
- **Outros Moduladores GABA_A**: o sucesso do ALLO (Brexanolone) no tratamento da depressão pós-parto, uma condição que partilha vulnerabilidade com a PDPM, estimulou o desenvolvimento de novos moduladores GABA_A (Zuranolona e Ganaxolona) como potenciais alvos futuros^{4,15}.

POPULAÇÕES ESPECIAIS E OS DESAFIOS CLÍNICOS

A PDPM e a SPM podem manifestar-se em qualquer período reprodutivo da mulher, mas a sua apresentação e gestão terapêutica requerem considerações distintas nas extremidades do eixo reprodutivo: a **Adolescência** (início dos ciclos)²⁰ e a **Perimenopausa** (período de transição para a menopausa)^{15,31,32}.

Adolescência

Apresentação clínica e diagnóstico

O diagnóstico na adolescência é um desafio, devido à grande variabilidade dos ciclos menstruais normais e à sobreposição dos sintomas com as mudanças de humor típicas da puberdade e outras comorbidades psiquiátricas. Para o rastreio inicial e avaliação da gravidade nesta população, pode ser utilizada a ferramenta *Premenstrual Symptoms Screening Tool* adaptada a adolescentes (PSST-A)⁹. No entanto, para o diagnóstico definitivo é sempre indispensável o registo prospetivo de sintomas (recurso ao DRSP) ao longo de pelo menos dois ciclos²⁰.

Abordagem Terapêutica

A abordagem terapêutica inicial é, geralmente, mais conservadora²⁰.

- **Primeira Linha:** abordagens não farmacológicas (TCC, exercício e suplementos nutricionais).
- **Segunda Linha:** os COCs (no esquema de 24/4 com drospirenona) são o tratamento farmacológico de primeira linha, não só pela necessidade de contraceção em muitas adolescentes, como também pela estabilização das flutuações hormonais cíclicas.²⁰
- **Terceira Linha:** os SSRIs são prescritos apenas quando o COC falha e, após uma avaliação psiquiátrica completa, com monitorização apertada dos efeitos secundários²⁰.

Perimenopausa

Apresentação clínica e diagnóstico

Durante a perimenopausa, a SPM pode agravar significativamente, ou surgir pela primeira vez, devido às flutuações hormonais erráticas que precedem a menopausa³². Este período reprodutivo é caracterizado por ciclos menstruais irregulares, com grandes variações na duração da fase folicular, nos níveis de estrogénio e progesterona, intensificando a sensibilidade ao ambiente hormonal¹⁵. O diagnóstico é complexo, uma vez que, há uma sobreposição dos sintomas característicos da SPM e os sintomas vasomotores e psicológicos da perimenopausa (afrontamentos, insónias, sensibilidade mamária)^{31,32}.

Abordagem Terapêutica

O objetivo principal do tratamento na perimenopausa é a estabilização destas flutuações hormonais:

- Os SSRIs permanecem como primeira linha para tratar os sintomas afetivos^{13,15}.
- Para a eliminação da flutuação hormonal podemos considerar a THS contínua ou COCs em regime contínuo ou no esquema 24/4¹⁵.
- Os agonistas GnRH (com *add-back*) podem ser ponderados como última linha terapêutica, ou como teste de diagnóstico para confirmar a etiologia cíclica dos sintomas, nesta fase do eixo reprodutivo^{12,23}.

CONCLUSÃO

A Síndrome Pré-Menstrual (SPM) e a Perturbação Disfórica Pré-Menstrual (PDPM) representam manifestações significativas do ciclo menstrual, com impacto profundo na qualidade de vida e na funcionalidade das mulheres em idade reprodutiva. O diagnóstico é clínico e exige um registo prospetivo de sintomas (DRSP) ao longo de, pelo menos, dois ciclos, confirmando a ciclicidade lútea sintomatológica – o elemento patognomónico indispensável para diferenciar a SPM de outras condições médicas e/ou psiquiátricas. A morbilidade da SPM manifesta-se num comprometimento funcional significativo, notório na deterioração das relações interpessoais, redução da produtividade profissional/académica, dificuldade na concentração, e, nos casos mais graves, o risco de suicídio.

A fisiopatologia está relativamente bem estabelecida. A doença é explicada por uma resposta idiossincrática às flutuações hormonais normais, mediada pela disfunção serotoninérgica e pela modulação disfórica e paradoxal do eixo GABA-Alopregnanolona, desencadeando a sintomatologia física e afetiva. Outras teorias emergentes sugerem que a inflamação sistémica e o stress oxidativo também podem contribuir para a sintomatologia. Embora exijam maior validação, representam um caminho promissor para novas formas de gestão da doença, nomeadamente, através de intervenções suplementares e nutricionais.

A gestão terapêutica da SPM/PDPM é estratificada e relativamente eficaz. Os SSRIs são a primeira linha no tratamento farmacológico, seguindo-se os contraceptivos orais combinados (COCs) – drospirenona no esquema 24/4 – considerados, principalmente, em mulheres com necessidade de contraceção. A Terapia

Cognitivo-Comportamental afirma-se como um adjuvante com eficácia a longo prazo. Para os casos refratários, surge a supressão ovárica, com os agonistas GnRH ou a cirurgia. O futuro terapêutico reside em compostos dirigidos ao mecanismo fisiopatológico, como a Sepranolona.

O reconhecimento de populações que se encontram nos extremos do eixo reprodutivo – a adolescência e a perimenopausa – é fundamental para uma gestão personalizada. A manifestação clínica da SPM coincide com alterações que estão normalmente associadas a estas fases de vida, requerendo destreza no seu diagnóstico diferencial e um cuidado adicional na sua abordagem. A adolescência exige monitorização no uso SSRIs, preferindo-se os COCs para a estabilização hormonal, enquanto a perimenopausa exige a estabilização das flutuações hormonais erráticas que exacerbam o quadro.

A SPM é, assim, uma área em evolução, exigindo a combinação de um diagnóstico rigoroso com terapias baseadas na evidência, caminhando, para o desenvolvimento de tratamentos dirigidos ao mecanismo da doença e à individualidade de cada mulher. Apesar dos avanços recentes, a disparidade entre a prevalência da SPM e o seu subdiagnóstico sublinha a urgência para a sua consciencialização. A correta categorização destas mulheres é uma necessidade, não só clínica, mas também social, permitindo a implementação de adaptações individualizadas no seu quotidiano. A sinalização e o diagnóstico correto são, portanto, a chave para otimizar a gestão da doença, cessar o ciclo de culpa e, fundamentalmente, assegurar a recuperação integral da qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Walsh S, Ismaili E, Naheed B, O'Brien S. Diagnosis, pathophysiology and management of premenstrual syndrome. *Obstet Gynaecol*. 2015;17(2):99-104.
- Biggs WS, Romeu JM, Gaudard T. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician*. 2025;111(4):345-50.
- Cary E, Simpson P. Premenstrual disorders and PMDD – a review. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2024;38:101850.
- Tiranini L, Nappi RE. Recent advances in understanding/management of premenstrual dysphoric disorder/premenstrual syndrome. *Fac Rev*. 2022;11:11.
- Reid RL, Soares CN. Premenstrual Dysphoric Disorder: Con-temporary Diagnosis and Management. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(2):215-23.
- Osborn E, Brooks J, O'Brien PMS, Wittkowski A. Suicidality in women with Premenstrual Dysphoric Disorder: a systematic literature review. *Arch Womens Ment Health*. 2020;23:765-77.
- Liguori F, Saraiello E, Calella P. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder's Impact on Quality of Life, and the Role of Physical Activity. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(2):373.
- Rapkin AJ, Winer SA. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: Quality of life and burden of illness. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2009; 9(2):157-70.
- Takeda T. Premenstrual disorders: Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *J Obstet Gynaecol Res*. 2023; 49(2):510-8.
- Zehravi M, Maqbool M, Ara I. Unfolding the mystery of premenstrual syndrome (PMS): An overview. *Int J Adolesc Med Health*. 2023;35(1):9-13.
- Hardy C, Hardie J. Exploring premenstrual dysphoric disorder (PMDD) in the work context: a qualitative study. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2017;38(4):292-300.
- Yonkers KA, Simoni MK. Premenstrual disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1):68-74.
- Carlini SV, Di Scalea TL, McNally ST, Lester J, Deligiannidis KM. Management of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Scoping Review. *Int J Womens Health*. 2022;14:1783-801.
- Huo L, Straub RE, Roca C, Schmidt PJ, Shi K, Vakkalanka R, et al. Risk for Premenstrual Dysphoric Disorder Is Associated with Genetic Variation in ESR1, the Estrogen Receptor Alpha Gene. *Biol Psychiatry*. 2007;62(8):925-33.
- Mu E, Chiu L, Kulkarni J. Using estrogen and progesterone to treat premenstrual dysphoric disorder, postnatal depression and menopausal depression. *Front Pharmacol*. 2025;16.
- Granda D, Szmidi MK, Kaluza J. Is Premenstrual Syndrome Associated with Inflammation, Oxidative Stress and Antioxidant Status? A Systematic Review of Case-Control and Cross-Sectional Studies. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(4):604.
- Marais-Thomas H, Chapelle F, de Vaux-Boitout V, Bouvet C. [Premenstrual dysphoric disorder (PMDD): Drug and psychotherapeutic management, a literature review]. *Encephale*. 2024;50(2):211-32.
- Jespersen C, Lauritsen MP, Frokjaer VG, Schroll JB. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024.
- Reilly TJ, Wallman P, Clark I, Knox CL, Craig MC, Taylor D. Intermittent selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndromes: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *J Psychopharmacol*. 2023;37(3):261-7.
- Itriyeva K. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2022;52(5):101187.
- Pearce E, Jolly K, Jones LL, Matthewman G, Zanganeh M, Da-

ley A. Exercise for premenstrual syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJGP Open*. 2020; 4(3).

22. Siminiuc R, urcanu D. Impact of nutritional diet therapy on premenstrual syndrome. *Front Nutr*. 2023;10:1106883.

23. Wagner-Schuman M, Kania A, Barone JC, Ross JM, Mulvihill A, Eisenlohr-Moul TA. What's Stopping Us? Using GnRH Analogs With Stable Hormone Addback in Treatment-Resistant Premenstrual Dysphoric Disorder: Practical Guidelines and Risk-Benefit Analysis for Long-term Therapy. *J Clin Psychiatry*. 2023;84(4):249.

24. Naheed B, Kuiper JH, O'Mahony F, O'Brien PMS. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogues for premenstrual syndrome (PMS). *Cochrane Database Syst Rev*. 2025.

25. Reid RL. When should surgical treatment be considered for premenstrual dysphoric disorder? *Menopause Int*. 2012;18(2): 77-81.

26. Bixo M, Ekberg K, Poromaa IS, Hirschberg AL, Jonasson AF, Andréen L, et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with the GABAA receptor modulating steroid antagonist Sepranolone (UC1010) – A randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;80:46-55.

27. Martinez PE, Rubinow DR, Nieman LK, Koziol DE, Morrow AL, Schiller CE, et al. 5 α -Reductase Inhibition Prevents the Luteal Phase Increase in Plasma Allopregnanolone Levels and Mitigates Symptoms in Women with Premenstrual Dysphoric Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(4):1093-102.

28. Bäckström T, Ekberg K, Hirschberg AL, Bixo M, Epperson CN, Briggs P, et al. A randomized, double-blind study on efficacy and safety of sepranolone in premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;133:105426.

29. Comasco E, Kallner HK, Bixo M, Hirschberg AL, Nyback S, De Grauw H, et al. Ulipristal acetate for treatment of premenstrual dysphoric disorder: A proof-of-concept randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2021;178(3):256-65.

30. Infarmed. Anexo I: Lista de medicamentos autorizados a nível nacional [Internet]. Lisboa; 2021 [citado 19 Dez 2025]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/4343124

31. Tuygar-Okutucu F, Cimilli-Senocak G, Ceyhun HA, Ozcan H. Association of menopausal symptoms and menopausal quality of life with premenstrual syndrome. *Malawi Med J*. 2023;35(2): 95-100.

32. Chung SH, Kim TH, Lee HH, Lee A, Jeon DS, Park J, et al. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder in Perimenopausal Women. *J Menopausal Med*. 2014;20(2):69-74.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

CV: Literature review, draft of the manuscript. VV, MFD: Critical review of the manuscript.

CONFLITOS DE INTERESSE

Sem conflitos de interesse.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Carolina Veloso

E-mail: carolinaveloso030601@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-9890-502X>

RECEBIDO EM: 31/12/2025

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 11/06/2026