

**EDILBERTO ALVES PEREIRA DA ROCHA FILHO**



**AÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS ESSENCIAIS  
NA SÍNDROME DE TENSÃO PRÉ-MENSTRUAL  
E AS REPERCUSSÕES SOBRE A PROLACTINA E O COLESTEROL  
TOTAL**

**Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre.**

**Orientador:**

**Prof. Dr. José Carlos de Lima**

RECIFE - JULHO DE 2007

Rocha Filho, Edilberto Alves Pereira da  
Ação dos ácidos graxos poliinsaturados essenciais na  
síndrome de tensão pré-menstual e as repercussões sobre  
a prolactina e o colesterol total / Edilberto Alves Pereira da  
Rocha Filho. – Recife: O Autor, 2007.  
v, 57 folhas : il., fig., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de  
Pernambuco. CCS. Neuropsiquiatria e Ciências do  
Comportamento, 2007.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Tensão pré-menstrual – Ação dos ácidos graxos  
essenciais. 2. Prolactina – Ação dos ácidos graxos  
essenciais. 3. Colesterol total – Ação dos ácidos graxos  
essenciais. I. Título.

618.175

CDU (2.ed.)

UFPE

618.172

CDD (22.ed.)

CCS2007-152

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
Pró-Reitoria para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação  
Centro de Ciências da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria  
e ciências do Comportamento

59ª DEFESA

## RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DO MESTRANDO EDILBERTO ALVES PEREIRA DA ROCHA FILHO

No dia 05 de setembro do ano de 2007, às 9h, no Auditório Térreo do Programa de Pós Graduação do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, os Professores: João Sabino de Lima Pinho Neto (Professor Doutor do Departamento Materno Infantil do CCS/UFPE - Membro Externo), Sálvio Freire (Professor Doutor do Departamento Materno Infantil do CCS/UFPE - Membro Externo) e Marcelo Moraes Valença (Professor Doutor do Departamento de Neuropsiquiatria do CCS/UFPE – Membro Interno), componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram o Mestrando EDILBERTO ALVES PEREIRA DA ROCHA FILHO, sobre a sua Dissertação intitulada **“AÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS POLINSATURADOS ESSENCIAIS NA SÍNDROME DE TENSÃO PRÉ-MENSTRUAL E AS REPERCUSSÕES SOBRE A PROLACTINA E O COLESTEROL TOTAL”**. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta do Mestrando, as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

Prof.<sup>ª</sup> Dr. João Sabino de Lima Pinho Neto

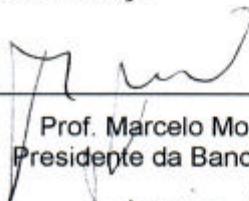
Aprovado

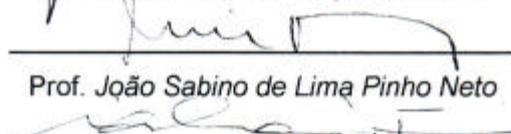
Prof. Dr. Sálvio Freire

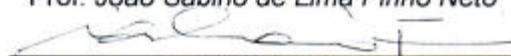
Aprovado

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

Aprovado

  
Prof. Marcelo Moraes Valença  
Presidente da Banca Examinadora

  
Prof. João Sabino de Lima Pinho Neto

  
Prof. Sálvio Freire

## DEDICATÓRIA

À minha esposa e filha, Paula e Camila, pela compreensão e amor incondicionais, apesar dos longos dias e noites distantes;

Aos meus pais, Edilberto e Lígia, cujo fruto do esforço de sempre se empenharem, mesmo com todas as dificuldades, para transmitirem a mensagem da educação para seus filhos acima de tudo, agora colho com orgulho;

Aos meus irmãos, Lianna e Ricardo. Mesmo distantes, tão perto, como sempre estarão;

Aos meus sogros, cunhados, sobrinhas e afilhadas e a toda a minha família que, tenho certeza, sempre me apoiaram e também são responsáveis por mais esse degrau em minha vida acadêmica.

## AGRADECIMENTOS

Nesta longa jornada percorrida rumo a um objetivo concreto, tornar-me Mestre, muitos foram os que decisivamente me ajudaram e que, agora, presto os meus agradecimentos:

Ao meu orientador, Dr. José Carlos, de quem muito aprendi e aprendo;

Ao Dr. Marcelo Valença, que com maestria e espírito filosófico foi essencial ao desvendar-me o método científico e a despertar-me para a beleza que há na ciência;

Aos Drs. Sabino Pinho e Sálvio Freire, fontes inesgotáveis de conhecimento e modelos de profissionais a serem seguidos;

À Indústria Farmacêutica Hebron, em especial ao seu diretor, Sr. Avaniel Marinho, pela importante contribuição para a realização do estudo;

Aos que fazem o Mestrado de Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, particularmente a Sra. Solange, exemplo de dedicação e carinho;

A João Paulo e a Carlos Eduardo, pela ajuda essencial na condução do trabalho e na coleta e análise dos dados;

A todos os parentes e amigos que de alguma forma foram decisivos para que eu esteja, agora, vivenciando este momento.

Às pacientes que participaram deste estudo, as quais são o verdadeiro motivo desta obra, meu mais profundo agradecimento.

---

**SUMÁRIO**

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	v
LISTA DE FIGURAS E TABELAS.....	vi
RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	viii
<b>1- INTRODUÇÃO</b>	
1.1- HISTÓRICO.....	1
1.2- CONCEITO DE SÍNDROME DA TENSÃO PRÉ-MENSTRUAL (STPM).....	2
1.3- PREVALÊNCIA DA STPM.....	3
1.4- FISIOPATOGENIA DA STPM .....	4
1.5- CLASSIFICAÇÃO DA STPM.....	7
1.6- DIAGNÓSTICO DA STPM.....	8
1.7- TRATAMENTO DA STPM.....	10
<b>2- OBJETIVO DO ESTUDO</b> .....	12
<b>3- MATERIAL E MÉTODO</b> .....	13
3.1- FÁRMACOS UTILIZADOS E VISITAS AO AMBULATÓRIO.....	14
3.2- RANDOMIZAÇÃO E MASCARAMENTO .....	16
3.3- TRATAMENTOS CONCOMITANTES .....	17
3.4- AVALIAÇÕES DE SEGURANÇA.....	17
3.5- RELATO DOS EVENTOS ADVERSOS .....	18
3.6- TÉRMINO DO ESTUDO PELA PACIENTE .....	18
3.7- MÉTODOS ESTATÍSTICOS .....	18
3.8- ASPECTOS ÉTICOS .....	19
3.9- INFORMAÇÕES SOBRE CUSTOS E PATROCÍNIO DO ESTUDO .....	19
<b>4- RESULTADOS</b> .....	20
4.1- CARACTERIZAÇÃO DAS PACIENTES PESQUISADAS .....	20
4.2- ANÁLISE DOS ÍNDICES DO CALENDÁRIO PRISM.....	21
4.3- ANÁLISE DA PROLACTINA.....	25
4.4- ANÁLISE DO COLESTEROL TOTAL.....	27
4.5- EVENTOS ADVERSOS .....	29
<b>5- DISCUSSÃO</b> .....	30
<b>6- CONCLUSÃO</b> .....	36
<b>7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	37
<b>ANEXOS</b> .....	42

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AGE – Ácidos Graxos Essenciais

COX – Cicloxigenase

DDPM – Distúrbio Disfórico Pré-Menstrual

GABA – Ácido Gama Amino Butírico

GnRH – Hormônio Liberador da Gonadotrofina

MAO - Monoaminoxidases

PRISM - *Prospective Record of the Impact and Severity of Menstrual Symptoms*

STPM – Síndrome de Tensão Pré-Menstrual

5HT – Serotonina

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

PÁGINA

### FIGURAS

Figura 1 - Estrutura Química dos Ácidos Graxos Essenciais .....7

### TABELAS

Tabela 1 – Média e desvio padrão da idade das pacientes, segundo o grupo pesquisado.....20

Tabela 2 – Raça, escolaridade e estado civil dos pacientes, segundo o grupo pesquisado..... 21

Tabela 3 – Média e desvio padrão do tempo de avaliação do índice de PRISM, segundo o período, por grupo ..... 22

Tabela 4 – Média e desvio padrão da diferença absoluta do índice de PRISM, segundo o tempo de avaliação, por grupo ..... 23

Tabela 5 – Média e desvio padrão da diferença (variação) absoluta entre os tempos de avaliação, por período do índice PRISM, segundo o grupo..... 24

Tabela 6 – Média e desvio padrão da diferença percentual entre os tempos de avaliação por período segundo grupo do índice PRISM ..... 25

Tabela 7 – Estatística da prolactina segundo o tempo de avaliação ..... 26

Tabela 8 – Média e desvio padrão da variação absoluta da prolactina, segundo o grupo.....26

Tabela 9 – Média e desvio padrão da variação relativa percentual da prolactina, segundo o grupo..... 27

Tabela 10 – Estatística do colesterol total segundo o tempo de avaliação..... 28

Tabela 11 – Média e desvio padrão da variação absoluta do colesterol total, segundo o grupo ..... 28

Tabela 12 – Média e desvio padrão da variação relativa percentual do colesterol total, segundo o grupo ..... 29

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A deficiência de ácidos graxos essenciais (AGE) tem sido relacionada como um fator contributivo para a síndrome de tensão pré-menstrual (STPM) por determinar menor concentração sérica de prostaglandina E1 (PGE1). Vários estudos demonstram uma menor concentração intracelular de AGE e de PGE1 em mulheres com STPM. Assim, alguns pesquisadores sugerem que a administração de ácidos graxos essenciais pode determinar melhora sintomática na STPM. **OBJETIVO:** Comparar a efetividade dos ácidos graxos essenciais no tratamento da síndrome de tensão pré-menstrual, comparando-o com placebo, e verificar se há diferenças na melhora dos sintomas quando é administrado o dobro da dose convencional. Observar se o uso da medicação determina alterações séricas nos níveis de prolactina e colesterol total. **MÉTODO:** Após dois meses de observação, mulheres com ciclo menstrual regular (de 25-35 dias) que possuíam STPM (diagnosticada pelo *Prospective Record of the Impact and Severity of Menstrual Symptoms calendar* – calendário PRISM) [n = 45] foram randomizadas e submetidas a seis meses de tratamento controlado com placebo em estudo duplo-cego, com um ou dois gramas de ácidos graxos essenciais. Amostras sanguíneas foram colhidas antes do tratamento e com 3 e 6 meses de uso do fármaco. **RESULTADOS:** Ao serem avaliados os dados de pontuação proveniente do calendário PRISM, os grupos tratados com ácidos graxos essenciais melhoraram significativamente quando comparados com o grupo placebo, em todos os momentos de análise. Após 03 meses, os escores foram significativamente menores que os do grupo placebo. Com seis meses, estes dados foram ainda mais significativos. O grupo que usou dois gramas de medicação obteve melhora clínica mais rápida que o grupo com um grama, porém eles não foram significativamente diferentes quando os dados com seis meses de medicação foram comparados. Uma gradual e significativa melhora no grupo placebo foi observada ao longo dos seis meses de tratamento. Esta, no entanto, foi bem menos significativa do que a observada nos grupos nos quais foram administradas medicações. Não foram observadas diferenças significativas nos níveis séricos de prolactina e colesterol total no decorrer do estudo. Os ácidos graxos essenciais foram bem tolerados, sem importantes eventos adversos relatados no decorrer do tratamento. **CONCLUSÃO:** Concluiu-se que os ácidos graxos essenciais são efetivos na redução dos sintomas da síndrome de tensão pré-menstrual e que, nas doses administradas, não houve alterações significativas nas concentrações séricas da prolactina e do colesterol total.

**PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome Pré-Menstrual, Ácidos Graxos Essenciais, Prolactina, Colesterol Total.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Essential fatty acids (EFA) deficiency has been implicated as a possible contributing factor to the premenstrual syndrome (PMS) when determining lower seric concentration of Prostaglandin E1 (PGE1). Several studies have reported a lower intracellular EFA and PGE1 concentration in women with PMS. Thus, it has been suggested that EFA's supplementation may improve symptoms in women with PMS. **OBJECTIVE:** To compare the essential fatty acids effectiveness in the treatment of the premenstrual tension syndrome and to verify if it has difference in the symptoms when the double of the dose is used. It was observed if such medication determines alterations in the serics levels of prolactin and total cholesterol. **METHOD:** After a 2-month observational period, women with a regular menstrual cycle (from 25-35 days) who were affected by PMS (determined by the *Prospective Record of the Impact and Severity of Menstrual Symptoms –PRISM-* calendar) [n = 45] were randomly assigned to six cycles of double-blind, placebo-controlled treatment with 01 gram or 02 grams of essential fatty acids. Sanguineous samples had been harvested before and after 3 and 6 months of treatment. **RESULTS:** Both essential fatty acids groups significantly improved when compared with placebo group as assessed by total premenstrual *PRISM* scores after 06 months of treatment. After 3 months, the mean total PMS score (primary endpoint), as assessed by the investigator using *PRISM* calendar, it was significantly lower than before the therapy and significantly lower than the placebo group. After six months, these data was still more significant. The two grams EFA's group had gotten clinical reply faster than one gram's group; however it did not have difference when the data with six months of the administration were compared. Gradual and significant placebo group improvement was observed, however this was well less significant of what the observed ones in the two other groups. Didn't have significant difference in the prolactin and total cholesterol serics levels` in elapsing of the study. The Essential fatty acids was well tolerated, without important treatment-related adverse event reported. **CONCLUSIONS:** We concluded that essential fatty acids treatment was effective in reducing premenstrual symptoms in women with PMS and, in the used doses, they had not determined alterations in the prolactin and total cholesterol serics levels.

**KEYWORDS:** Premenstrual Syndrome, Essential Fatty Acids, Prolactin , Total Cholesterol.

## 1- INTRODUÇÃO

### 1.1- HISTÓRICO

Sintomas que surgem na fase pré-menstrual são referidos há 2000 a.C. em papiros de Ebers e Kahun (Pettracco, 1994).

No entanto, para uma melhor compreensão da evolução do pensamento científico, deve-se levar em consideração a própria ampliação da expectativa de vida das mulheres. Na época dos Césares, na Roma antiga, a expectativa de vida feminina girava em torno dos 25 anos. Portanto, sem os conhecimentos da fisiologia reprodutiva e sem os métodos contraceptivos disponíveis na atualidade, as mulheres daquela época apenas eventualmente experimentavam o fenômeno da menstruação, uma vez que ao atingirem a puberdade já engravidavam, durante o aleitamento engravidavam novamente e morriam muito cedo. É por isso que ao se observar a descrição deste fenômeno por parte de estudiosos que viveram naquela época, percebe-se descrições como a de Plínio (em 23 d.C.) quando afirmava: “Em contato com a mulher menstruada, o vinho torna-se azedo, a colheita estéril, as sementes secam, as folhas caem das árvores, o gume do aço e o brilho do marfim cegam, as abelhas abandonam a colméia, o bronze e o ferro oxidam, o odor atrai os cães hidrófobos e infectam as mordidas com veneno letal, os grãos caem das espigas e as plantas e os animais têm aversão a uma mulher menstruada como a um ladrão”. Muitos preconceitos persistem até os dias atuais e a menstruação continua envolta em um grande número de simbolismos (Speroff & Fritz, 2005).

Hipócrates foi quem primeiro relatou a agitação e a cefaléia pré-menstrual. Porém, a síndrome só saiu do empirismo na primeira metade do século XX, mais precisamente em 1931, ao ser descrita concomitantemente, e separadamente, por Frank e Horney, já sendo aventadas as possíveis bases fisiopatológicas, bem como algumas modalidades de tratamento (Osofsky, 1990). Inclusive, foi Frank, em 1931, quem cunhou a expressão “Tensão Pré-Menstrual” (TPM) para designar um conjunto de sinais e sintomas que surgiam no período pré-menstrual.

Na década de 50, a pesquisadora inglesa Katrina Dalton fez uma reanálise das causas de TPM descritas até então e as relacionou com a diminuição dos níveis de progesterona no último quarto do ciclo menstrual. Esse fato científico influenciou os clínicos e pesquisadores da época que, em sua grande maioria, e por um período de 30 anos, indicavam apenas a reposição desse hormônio como forma de tratamento da TPM. Greene e Dalton em 1953 ampliaram essa definição e a TPM passou a ser reconhecida como “Síndrome”, uma vez que passaram a reconhecer em sua fisiopatologia causas multifatoriais e uma vasta quantidade de sinais e sintomas (Greene & Dalton, 1953).

## 1.2- CONCEITO DE SÍNDROME DE TENSÃO PRÉ-MENSTRUAL

Existem muitas controvérsias com relação à síndrome de tensão pré-menstrual (STPM), o que propicia a utilização de diferentes conceitos e classificações, descrições de prevalência e fisiopatogenia diversas, além do emprego de vários critérios para diagnóstico e tratamento.

Entende-se por Síndrome de Tensão Pré-menstrual (STPM) o conjunto de manifestações somáticas, afetivas, psíquicas e comportamentais que ocorrem, com muita frequência, sempre no período que antecede o fluxo menstrual (fase pós-ovulatória do ciclo menstrual) (Lurie & Borenstein, 1990). De um modo geral, iniciam-se entre dez e doze dias antes do mês-truo, desaparecendo, de forma abrupta, com o início do mesmo. Após período de remissão, invariavelmente os sintomas ressurgem de forma cíclica e recorrente e, por vezes, incapacitante (Devane, 1991).

Dezenas de sintomas da STPM já foram listados. Entre os sintomas psíquicos ou emocionais, citam-se: labilidade afetiva, irritabilidade, ansiedade, depressão, insônia, sonolência, enxaqueca, alteração do apetite, disfunção sexual e até idéias suicidas. Dentre os sintomas físicos, pode-se citar: aumento de peso, edema nas mamas e membros, dores osteomusculares. Podem ocorrer também piora de sintomas físicos pré-existentes, como enxaqueca crônica, pruridos e reações alérgicas. Outros sintomas incluem diarreia e piora da constipação. É importante ressaltar que não há necessidade da existência

de todos os sintomas, podendo haver apenas sintomas físicos ou psíquicos (Lima e cols, 2003).

A STPM faz parte de um amplo espectro de manifestações relacionadas ao período pré-menstrual e ao menstrual. Num extremo, encontram-se as pacientes que apresentam o que se denomina de molime pré-menstrual, ou seja, apresentam alguns sinais e sintomas clínicos, tais como mastalgia, dores em membros inferiores etc., mas sem que estes sintomas acarretem sofrimento psíquico às mesmas. No outro extremo, encontram-se as pacientes portadoras de Distúrbio Disfórico Pré-Menstrual (DDPM). Segundo a *American Psychiatric Association*, esta é a atual definição para as formas mais severas de STPM, inclusive necessitando de intervenção psiquiátrica, em virtude da gravidade do quadro clínico que, não raras vezes se faz acompanhar de depressão profunda, tentativas de suicídio e/ou homicídio.

Para o diagnóstico do DDPM é necessário uma documentação prospectiva do conjunto de sintomas e a demonstração de que estes determinam incapacidade funcional significativo (Bruce, 2001). Este distúrbio está listado no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, em sua quarta edição (DSM-IV) (APA, 1994). Na versão anterior do referido manual (DSM-III-R), tal entidade aparecia como Distúrbio Disfórico da Fase Lútea Tardia.

Entre um extremo e o outro, encontra-se as diversas formas de apresentação da STPM que pode se manifestar de forma mais branda ou mais severa. Inclusive com variações quanto ao grau de severidade ao longo de todo o ciclo reprodutivo feminino (Halbe, 1994).

A instituição que abriga o Código Internacional das Doenças (CID), monitorada anualmente pela Organização Mundial da Saúde (OMS), só notificou a STPM como doença em 1992. O CID, em sua décima revisão (CID10), de janeiro de 1993, codifica a STPM como N94.3.

### 1.3- PREVALÊNCIA DA STPM

A prevalência da Síndrome de Tensão Pré-menstrual é elevada. Alterações físicas ou emocionais podem ocorrer em até 80% das mulheres em idade reprodutiva (*Committee on Gynecologic Practice*, 1995). Estima-se que cerca de 80 a 95% das mulheres com ciclo menstrual bifásico possuem ao

menos um dos sintomas da STPM na fase pré-menstrual e destas, cerca de 35% possuem sintomas capazes de alterar o seu cotidiano. De modo geral, apenas 3 a 15% das pacientes com STPM apresentam sintomas intensos (Osofsky, 1990), que podem ser caracterizados como Distúrbio Disfórico Pré-menstrual.

O impacto negativo dos sintomas sobre as atividades cotidianas e sobre a qualidade de vida é bastante significativo (Kuan, 2002) e os custos econômicos devido, principalmente à diminuição da produtividade, idem (Chawla e cols., 2002; Dean & Borenstein, 2004). A “instabilidade” resultante dos ciclos reprodutivos tem sido usada, inclusive, como justificativa para negar à mulher acesso igualitária à educação e à profissão (Chisler e cols, 2002).

#### 1.4- FISIOPATOGENIA DA STPM

Numerosas hipóteses já foram propostas, mas a fisiopatogenia responsável pela STPM permanece, em parte, obscura. A diversidade de fatores etiológicos propostos e a falta de fundamento lógico científico na maioria das instâncias criaram muita insegurança em pacientes e médicos. Alguns fatores aventados incluem:

- Influência dos estrogênios;
- Influência da progesterona sobre neurotransmissores, como serotonina, opióides, catecolaminas e GABA (Mortola, 1990);
- Diminuição relativa do cortisol, disfunção supra-renal e anormalidade de hormônios reguladores de água e de sal no organismo;
- Deficiência dos efeitos moduladores das gonadotrofinas e efeitos diretos sobre tecidos outros, diferentes de seus tecidos-alvos;
- Deficiência de vitamina B<sub>6</sub>;
- Excesso de Prolactina ou aumento da sensibilidade aos seus efeitos (Horrobin, 1983);
- Resistência à insulina (Valdes e cols, 1991);
- Hipersensibilidade a hormônios endógenos;
- Diminuição fisiológica ao longo do ciclo menstrual de peptídeos opióides endógenos (Steiner, 1992; Seifer & Collins, 1990);

- Disfunção do padrão circadiano da secreção de melatonina;
- Alterações intracitoplasmáticas de eletrólitos (cálcio, zinco, cobre e sódio);
- Influências psicossomáticas .
- Deficiência de Prostaglandina E<sub>1</sub> (Horrobin, 1983);

TOTH observou melhora dos sintomas da STPM com o uso da doxiciclina e, inclusive, chegou a postular uma hipótese infecciosa subclínica (ovariana ou endometrial) para justificar certos casos de STPM (Toth e cols, 1988).

O rápido avanço no conhecimento em neuroendocrinologia do ciclo menstrual humano requer uma re-interpretação de dados prévios para facilitar novas tentativas de elucidação desta complexa síndrome. Pela impossibilidade de realização de experiências definitivas em humanos, todas as especulações, que esteróides ovarianos induzem mudanças físicas e comportamentais em indivíduos susceptíveis, ultimamente são defendidas por analogias feitas com dados animais e por informação indireta obtida por investigação clínica.

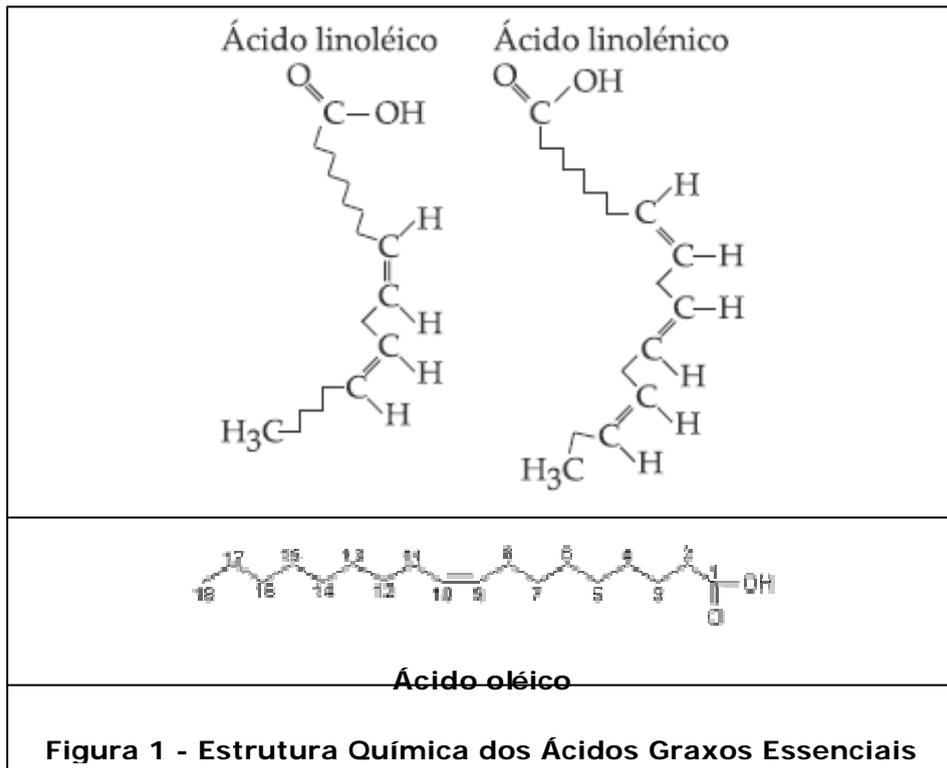
Em um contexto fisiológico, mudanças cíclicas em muitos tecidos-alvo, em sincronia com o fluxo e o refluxo dos esteróides ovarianos, ocorrem na maioria das mulheres que ovulam. Em vítimas da STPM, essas mudanças fisiológicas podem ser exageradas, talvez por fatores endógenos indefinidos ou por influências ambientais. De qualquer modo, as manifestações clínicas da síndrome estão provavelmente ligadas à sensibilidade da célula-alvo aos esteróides ovarianos. A marcante atenuação, tanto dos sintomas físicos como comportamentais, após a ooforectomia clínica pelo uso agonista-GnRH valida esta hipótese (Muse e cols, 1984).

Sabe-se que os ácidos graxos poliinsaturados possuem ação moduladora sobre as estruturas das membranas celulares, participando diretamente da formação da prostaglandinas e atuando na regulação da síntese e transporte do colesterol e no controle da permeabilidade das membranas celulares. Ácidos graxos essenciais e seus derivados possuem várias ações biológicas que podem ter relevante participação em diversos processos fisiológicos e patológicos. Assim, em muitas doenças, como a obesidade, diabetes, hipertensão, aterosclerose, o metabolismo dos ácidos graxos encontra-se alterado (Das, 2006).

Por sua vez, as prostaglandinas são mediadores bioquímicos potentes que estão implicadas na regulação do sistema nervoso central, balanço hidroeletrólítico, função gastrointestinal e contratilidade uterina (Moncada & Vane, 1979; Vane, 1982). Os principais sintomas da STPM – mudanças mentais, cefaléia, sintomas mamários, distensão e dor abdominal, edema e ganho de peso – podem resultar de distúrbios de algumas funções orgânicas reguladas pelas prostaglandinas e acredita-se que determinadas alterações em seu metabolismo possam estar relacionadas com a fisiopatologia da STPM (Reid & Yen, 1981; Horrobin, 1983). Alguns aspectos consubstanciam esta hipótese, tais como: a estreita relação entre STPM e dismenorréia (Ylikorkala & Dawood, 1978) e o fato da histerectomia poder aliviar a STPM (Bäckström e cols, 1981), uma vez que o útero é uma importante fonte de prostaglandinas (Moncada & Vane, 1979; Vane, 1982). Adicionalmente, as alterações na biossíntese das prostaglandinas podem determinar uma resposta excessiva dos tecidos aos efeitos da prolactina e dos hormônios da fase lútea (Brush e cols, 1984), os quais são mais freqüentemente relacionados com a etiologia da STPM. Muitos dos sintomas da STPM são semelhantes àqueles produzidos após a injeção de prolactina. É possível que as mulheres que apresentam a STPM sejam anormalmente sensíveis à quantidade normal de prolactina (Horrobin, 1983) e que isto seja um fato relacionado à baixa concentração de PGE1.

Três ácidos gordurosos poliinsaturados, contendo vinte átomos de carbono, são os principais metabólitos iniciais da biossíntese das prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanas, leucotrienos e lipoxinas: o ácido Dihomogamalinolênico, o ácido araquidônico e o ácido 5,8,11,14,17 eicosapentênico. Os Ácidos Graxos Poliinsaturados que pertencem à classe ômega-6, derivados do ácido linoléico, um ácido graxo essencial, dão origem às prostaglandinas dos tipos 1 e 2, enquanto que as do tipo 3 são originados dos ácidos graxos poliinsaturados da classe ômega-3 (Rodrigues, 1992).

Os Ácidos Oléico, Linoléico, Linolênico e Gama-linolênico, ácidos graxos poliinsaturados, não são produzidos no organismo e só estão disponíveis através da dieta, onde estão presentes em pequena quantidade, como em óleos de peixes de água salgada (salmão, truta e bacalhau, por exemplo) e em certos vegetais, como os óleos de Canola, Girassol e Soja.



No organismo, estes ácidos sofrerão ação da enzima Delta-6-Desaturase, levando à formação do Ácido Dihomogamalinolênico que, sob a ação da enzima Cicloxigenase 1 (COX-1) levará, em última análise, à formação das Prostaglandinas da série 1, particularmente à PGE1.

Para a sua ação, a enzima Delta-6-Desaturase requer a presença de Zinco, Magnésio e Insulina e sofre inibição de gorduras insaturadas, óleo vegetal, álcool e catecolaminas. Por sua vez, a formação dos Ácidos Gama-linoléico e Dihomogamalinoléico requerem, como co-fatores, a piridoxina. Já a COX-1 requer a presença de niacina, vitamina C e zinco.

### 1.5 – CLASSIFICAÇÃO DA STPM

A STPM apresenta várias classificações. A mais frequentemente utilizada é a mesma definida por Abraham e Hargrove, em 1983, que dividiram a síndrome em quatro grupos, de acordo com os sintomas predominantes (Lurie & Borenstein, 1990).

STPM-A é o tipo mais comum, na qual predomina a ansiedade acompanhada de irritabilidade, tensão nervosa e alteração do comportamento em relação à família e ao grupo social. Neste tipo, há predomínio da ação dos estrogênios em relação à progesterona; este desequilíbrio determina uma diminuição da atividade das monoaminoxidases (MAO), principalmente MAO-A, que atuam no catabolismo da noradrenalina, adrenalina, serotonina e dopamina, resultando num excesso relativo desses neurotransmissores;

STPM-H onde há um predomínio das alterações hídricas com uma acentuada retenção, determinando o aparecimento de sintomas congestivos como edema, mastalgia e ganho de peso. Isto porque, a nível metabólico, ocorre aumento da insulina, serotonina, angiotensina e aldosterona.

STPM-C cujo sintoma principal é a cefaléia que se acompanha pelo aumento de apetite e avidez por alimentos doces, fadiga, palpitação, sudorese fria de extremidades, tremores e sensação de desmaios. Metabolicamente, ocorre aumento da resposta insulínica à glicose e deficiência de prostaglandina E1 (PGE1).

STPM-D que tem como característica predominante a depressão que se acompanha de insônia, confusão mental, com tendência ao suicídio. Esta última seria o tipo menos comum e, nestes casos, deve-se proceder ao diagnóstico diferencial com a depressão maior. Metabolicamente, existe uma grande sensibilidade destas pacientes às elevações dos níveis de dopamina.

## 1.6- DIAGNÓSTICO DA STPM

O diagnóstico da STPM somente poderá ser feito na presença de ciclos menstruais espontâneos. Nenhum sintoma ou qualquer alteração das dosagens hormonais ou bioquímicas, até o momento, são patognômicos. No entanto, os sintomas da STPM podem ser divididos em somáticos e afetivos. Dentre os sintomas somáticos destacamos a mastodínia, a distensão abdominal, a cefaléia e o edema das extremidades e, dentre os afetivos, a depressão, a ansiedade, a irritabilidade, a confusão mental, o isolamento social e a fadiga. Não havendo um marcador biológico, os critérios diagnósticos geralmente adotados na prática clínica são os descritos por MORTOLA (Mortola e cols. 1990) da Universidade da Califórnia, que são:

- Presença de um dos sintomas somáticos e afetivos (ANEXO F), durante os cinco dias que antecedem a menstruação, em cada um dos três ciclos menstruais prévios;

- Alívio dos sintomas acima relacionados dentro de quatro dias após o início das menstruações, sem recidiva até o 12<sup>o</sup> dia do ciclo;

- Presença dos sintomas na ausência de qualquer terapêutica farmacológica, especialmente ingestão de hormônios, drogas e álcool;

- Ocorrência reproduzível dos sintomas durante dois ciclos de observação prospectiva;

- Disfunção identificável da performance social ou econômica por parte da paciente.

No entanto, os critérios utilizados para o diagnóstico são variáveis. A *American Psychiatric Association* reconhece que os sintomas não são uma exacerbação de distúrbio psiquiátrico, requerendo para o diagnóstico um mínimo de cinco dos sintomas habituais e, pelo menos, um destes citados a seguir: labilidade afetiva, irritabilidade persistente, importante ansiedade e humor depressivo.

Muitos grupos de estudo adotaram, em relação aos distúrbios referentes à menstruação, alguns critérios diagnósticos comuns:

- Os sintomas devem ser cíclicos e recorrentes, com um período livre correspondente, pelo menos, à fase folicular e com exacerbação na ovulação, na fase lútea e nos primeiros dias da menstruação;

- As flutuações dos sintomas devem ser confirmadas prospectivamente, pelo menos em dois ciclos, utilizando questionários convalidados;

- Presença de distúrbio mental maior ou de distúrbio físico significativo, cujos sintomas se exacerbam no período perimenstrual, não devem ser incluídos nos distúrbios relacionados à menstruação. No entanto, este último critério é controverso, principalmente com referência às ligações entre distúrbios relacionados à menstruação e distúrbios psíquicos (Facchinetti e cols., 1992).

Os análogos de GnRH têm sido preconizados como teste para diagnóstico diferencial entre pacientes com STPM genuína daquelas com distúrbios afetivos agravados pela STPM (Mortola, 1993).

Os métodos diagnósticos mais utilizados em ensaios clínicos baseiam-se em questionários e diários para aplicação pelo examinador ou pela própria paciente, tais como:

- 1) *Calendar of Premenstrual Experiences*. San Diego, Calif: Department of reproductive Medicine, Division of Reproductive Endocrinology, University of California, San Diego;
- 2) Endicott, J.; Harrison, W. – *Daily Rating of Severity of Problems*. Department of Research Assessment and training. New York State Psychiatric Institute, New York, NY, 1990;
- 3) Steiner, M.; Haskett, R.F.; Carroll, B.J. - Premenstrual tension syndrome: The development of research diagnostic criteria and new rating scales. *Acta psychiat. Scand.* 1980 ;62,177-190;
- 4) *Prospective Record of the Impact and Severity of Menstrual Symptoms (PRISM) Calendar*. Hamilton, Ontario, Canada: St. Joseph's Hospital, McMaster University, Women's Health Concerns Clinic.

Este último diário tem sido o mais empregado mundialmente e contém 26 domínios, que devem ser avaliados e quantificados pela própria paciente, diariamente, conforme a gravidade da sintomatologia.

## 1.7- TRATAMENTO DA STPM

Tão diversificada quanto à fisiopatologia, é o tratamento proposto para a STPM.

O tratamento inclui medidas gerais, acompanhamento psicoterapêutico e administração de medicamentos. As medidas gerais compreendem: dieta, condicionamento físico, balanceamento do sono e do trabalho.

Em relação à dieta, WURTMAN et al sugerem que uma ingestão aumentada de carboidratos parece melhorar a depressão, tensão, irritabilidade, ou seja, quadros disfóricos, ao melhorar os níveis de serotonina. Uma menor ingestão de cafeína pode diminuir a estimulação de prostaglandinas, especialmente as do tipo 2 (Halbe, 1994).

O tratamento psicoterápico é bastante aconselhado. Ansiolíticos e antidepressivos, como a fluoxetina podem fazer parte do tratamento.

Os contraceptivos hormonais têm sido empregados em virtude da diminuição dos sintomas nos ciclos anovulatórios; no entanto os resultados clínicos são variáveis, principalmente em pacientes jovens (Lurie & Berenstein, 1990). Condon, no entanto, afirma que as pacientes usuárias de anticoncepcionais orais apresentam sintomas significativamente mais leves (Condon, 1993).

Também são postulados como linha de tratamento: piridoxina, antiinflamatórios não-hormonais, diuréticos, antagonistas de cálcio, acupuntura, vitaminas A e E, análogos de GnRH, dentre outros.

Os ácidos graxos poliinsaturados essenciais vêm sendo preconizado por vários autores como opção terapêutica válida para pacientes portadoras de STPM e parece não produzir perturbações hormonais ou bioquímicas às pacientes (Horrobin, 1983; Abraham, 1983; Brush e Cols., 1984; Kupper, 1997).

## 2- OBJETIVO

O presente estudo visou avaliar os efeitos dos ácidos graxos essenciais sobre a STPM através da avaliação clínica e por uma escala simples para graduação dos sintomas – Calendário PRISM.

O objetivo primário deste estudo foi comparar o efeito do tratamento por seis ciclos com duas diferentes doses de ácidos graxos essenciais em relação ao placebo na gravidade dos sintomas da STPM através da avaliação clínica e por uma escala de graduação dos sintomas.

Os objetivos secundários foram:

- 1) avaliar se há melhora dos sintomas, ou diferenças nessa melhora, com a administração do dobro da dose que é, geralmente, a empregada nas preparações comerciais dos ácidos graxos essenciais para o tratamento da STPM.
- 2) avaliar o efeito de duas doses diferentes de ácidos graxos essenciais sobre as concentrações plasmáticas basais de prolactina e Colesterol total na fase secretora do ciclo menstrual em relação ao placebo.

### 3- MATERIAL E MÉTODO

Este estudo randomizado, duplo-cego, paralelo, controlado por placebo, teve uma duração de 240 (duzentos e quarenta) dias, sendo os primeiros 60 (sessenta) dias destinados ao acompanhamento das pacientes pré-selecionadas e os 180 (cento e oitenta) dias finais, destinados à administração de medicação.

Foram incluídas 45 (quarenta e cinco) mulheres saudáveis, com grau de instrução pelo menos secundário, que cumpriram os critérios diagnósticos de STPM.

Foram estudadas prospectivamente 45 pacientes em período fértil, com ritmo menstrual regular, que preencheram os critérios diagnósticos para STPM e DDPM, respeitando os critérios de inclusão (ANEXO B) e exclusão (ANEXO C) do protocolo, que freqüentaram o ambulatório de TPM da disciplina de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco no período de junho de 2004 a maio de 2007.

Inicialmente, foram pré-selecionadas 162 (cento e sessenta e duas) pacientes no referido ambulatório. No entanto, 117 (cento e dezessete) pacientes não preencheram todos os critérios de inclusão.

As pacientes interessadas em participar do estudo receberam o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” (ANEXO G), levaram-no para suas residências e o assinaram na visita posterior, após a certificação de que haviam entendido o estudo e que concordavam em participar do mesmo. A partir deste momento a paciente era incluída no protocolo de pesquisa. Em seguida as pacientes eram cadastradas e submetidas à anamnese e exame físico. Recebiam, então, orientações sobre o correto preenchimento do calendário PRISM, sendo agendadas para retornar após um mês completo de preenchimento do calendário PRISM para que fossem analisados os resultados do primeiro mês de observação e, a seguir, receber um novo calendário para preenchimento ao longo do mês seguinte. Após o segundo mês de preenchimento, os dois calendários eram analisados conjuntamente pelo responsável da pesquisa, o qual determinava se a paciente possuía os critérios diagnósticos de STPM que se caracteriza justamente por uma maior

concentração de sintomas no período pré-menstrual e menstrual, com abrandamento ou mesmo remissão dos sintomas após a menstruação e se estendendo ao longo da fase folicular do ciclo subsequente. Uma vez confirmado o diagnóstico, procedia-se então à randomização da paciente.

O calendário PRISM, utilizado na presente tese, consiste em uma listagem de sintomas (29 sintomas físicos e emocionais - domínios) na qual a paciente atribui valores, de 0 a 3 pontos, para cada um dos sintomas, em cada dia específico, seguindo a seguinte orientação: 0 se não teve aquele sintoma naquele dia; 1, se teve o sintoma, porém o mesmo foi de fraca intensidade; 2, se teve o referido sintoma e o mesmo foi considerado de moderada intensidade; e 3, se teve o referido sintoma e o mesmo foi considerado de forte intensidade. Ao final de cada mês, as pontuações de todos os sintomas eram somadas e separadas entre pontuações referentes à fase folicular e à fase lútea. Foram consideradas portadoras de STPM as pacientes que apresentavam acréscimo na sintomatologia entre as fases foliculares e lútea de pelo menos 30% do total de pontos. A quantificação dos pontos nas duas fases serviram também para avaliar a resposta terapêutica das preparações estudadas através dos calendários PRISMs nos momentos 0 (sem tratamento), após 3 meses de tratamento e após 6 meses de tratamento.

Após a randomização a paciente era então reencaminhada ao ambulatório de TPM, na qual recebia novo calendário PRISM e a medicação determinada pela randomização.

### 3.1- FÁRMACOS UTILIZADOS E VISITAS AO AMBULATÓRIO

Os fármacos em estudo se apresentavam na forma de cápsulas:

- Princípio Ativo - Cada cápsula de 1000mg contém em média: Ácido gama linolênico (210mg), Ácido oléico (175mg), Ácido Linoléico (345mg), Outros ácidos poliinsaturados (250mg) e Vitamina E (20mg). Apresentação: Blíster com 15 cápsulas gelatinosas.
  
- Placebo - Cápsulas contendo placebo (óleo mineral). Apresentação: Blíster com 15 cápsulas gelatinosas contendo 1 grama cada de óleo mineral.

As cápsulas foram embaladas da seguinte forma: o primeiro tipo de embalagem continha 2 (dois) blísteres, cada um com 15 cápsulas, sendo que um blíster continha cápsulas com o princípio ativo e o outro blíster continha cápsulas com placebo, formando assim uma embalagem contendo as doses de ácidos graxos poliinsaturados normalmente comercializadas no mercado (1 grama) e que foram entregues às pacientes randomizadas para o Grupo A; o segundo tipo continha 2 (dois) blísteres, cada um com 15 cápsulas do princípio ativo a ser estudado em todas as cápsulas dos dois blísteres, formando assim uma embalagem contendo o dobro da dose de ácidos graxos poliinsaturados normalmente comercializadas no mercado (2 gramas) que foram distribuídas às pacientes randomizadas para o Grupo B; e o terceiro tipo de embalagem também continha 2 (dois) blísteres, cada um com 15 cápsulas, porém apenas com placebo em todas as cápsulas dos dois blísteres que foram distribuídas para as pacientes randomizadas para o Grupo C.

O óleo mineral foi escolhido como placebo por possuir características físicas semelhantes ao medicamento em estudo e que, nas doses utilizadas nas preparações (no máximo 2ml por paciente/dia), não são relatados efeitos colaterais significativos, como por exemplo efeito laxante, o qual só é obtido com doses pelo menos 10 vezes superiores às utilizadas.

As pacientes foram então distribuídas randomicamente em três grupos e instruídas a tomar diariamente duas cápsulas por via oral, uma de cada blister contido na embalagem, a partir do décimo - quinto dia do ciclo, durante 15 dias, na hora de dormir, preferencialmente entre às 20 e 22 horas, e para manter o mesmo esquema, mensalmente, ao longo do estudo, preenchendo, diariamente, o calendário PRISM. Se uma cápsula fosse esquecida, por um ou mais dias consecutivos, as cápsulas referentes a este período deveriam ser desprezadas e a cápsula do dia seguinte tomada conforme o esquema. Todas as cartelas de blister, vazias ou contendo cápsulas, seriam devolvidas para o pesquisador em cada visita. Para o propósito deste estudo, um mês de tratamento foi definido como 30 dias na sua duração. Os meses de tratamento seguiram-se um ao outro, sem interrupção. Foram colhidas amostras sanguíneas para análise antes do início do tratamento (momento 0) e com 03

(três) e 06 (seis) meses após o início do tratamento. Os exames realizados encontram-se listados no anexo D.

Em cada visita clínica, as pacientes eram indagadas a respeito da aderência ao protocolo. As embalagens devolvidas da medicação em estudo eram inspecionadas. Os cartões diários originais eram retidos no centro de estudo como um documento de origem e os dados transcritos para a Ficha de Avaliação Clínica. O pesquisador manteve um inventário detalhado de toda medicação recebida, fornecida e devolvida.

### 3.2- RANDOMIZAÇÃO E MASCARAMENTO

A randomização foi utilizada para evitar tendências na alocação das pacientes para o tratamento, para aumentar a probabilidade que atributos conhecidos e desconhecidos da paciente (por exemplo, características demográficas e basais) fossem igualmente balanceados entre os grupos de tratamento, e para aumentar a validade das comparações estatísticas entre os mesmos.

O tratamento, de forma cega, foi utilizado para reduzir potenciais tendências durante a coleta dos dados e a avaliação dos pontos laboratoriais e clínicos finais.

As pacientes foram encaminhadas para os grupos de tratamento com base em um esquema de randomização preparado pelo responsável da pesquisa antes do estudo. O esquema de randomização era gerado com base em blocos permutados e estratificado pelo centro. Os números das pacientes foram designados seqüencialmente conforme as pacientes foram se qualificando para o estudo e conforme a randomização para o tratamento.

Envelopes selados contendo a identificação do fármaco em estudo foram fornecidos para o pesquisador, isto é:

Para as pacientes randomizadas para o Grupo a – havia ácidos graxos essenciais em dose convencional;

Para aquelas do Grupo B – havia o dobro da dose;

E para aquelas do Grupo C - havia placebo (óleo mineral)

Estes envelopes selados foram mantidos na Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. A máscara do estudo somente deveria ser “quebrada” se um tratamento de emergência tivesse que ser prescrito.

O fármaco para o estudo era idêntico para todas as pacientes. A aparência e a embalagem destas cápsulas eram idênticas, tanto para as que continham a substância ativa quanto para as do placebo.

### 3.3- TRATAMENTO CONCOMITANTE

As pacientes receberam uma listagem com medicamentos considerados contra-indicados durante a pesquisa. Os medicamentos que não foram permitidos durante o estudo, pois interfeririam com os efeitos do fármaco em estudo, são os seguintes: qualquer outro derivado do ácido araquidônico, além da medicação em estudo, antiinflamatórios hormonais ou não, esteróides e antidepressivos tricíclicos. Os produtos de prescrição e os não-prescritos encontram-se listados no ANEXO E. O responsável pelo estudo deveria ser notificado antecipadamente (ou assim que possível, posteriormente) de quaisquer circunstâncias nas quais estes tratamentos fossem administrados.

### 3.4- AVALIAÇÕES DE SEGURANÇA

A segurança era avaliada em termos de alterações no(s):

- ? exame físico, incluindo os sinais vitais
- ? exame ginecológico (incluindo o exame de Papanicolaou e o das mamas)
- ? perfis laboratoriais incluindo hematologia e bioquímica sérica.
- ? eventos adversos

### 3.5- RELATO DOS EVENTOS ADVERSOS

O relato oportuno, preciso e completo e as análises das informações de segurança dos estudos clínicos são cruciais para a proteção das pacientes, dos pesquisadores e do responsável pelo estudo, e é imposto pelas agências regulatórias mundiais. O responsável pelo estudo estabeleceu os Procedimentos de Operação Padrões em conformidade com os requerimentos regulatórios mundiais para garantir o relato apropriado das informações de segurança.

### 3.6- TÉRMINO DO ESTUDO PELA PACIENTE

A participação da paciente poderia ser finalizada antes do término do estudo por qualquer uma das seguintes razões:

- ? Evento Adverso
- ? Escolha da Paciente
- ? Perda para o acompanhamento
- ? Outro

Quando a paciente retirava-se antes do término do estudo, a razão da sua retirada era documentada. O fármaco do estudo designado à paciente retirada não poderia ser designado a uma outra paciente. As pacientes que retiram-se do estudo não eram substituídas.

Apenas uma paciente foi excluída durante o estudo, por apresentar hiperprolactinemia em seu primeiro exame laboratorial.

### 3.7- MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Para análise dos dados foram obtidas as medidas estatísticas, média e desvio padrão (Técnicas de estatística descritiva) e foram utilizados os testes estatísticos F (ANOVA) com comparações pareadas de Tukey ou Duncan, Kruskal-Wallis, teste tStudent pareado ou o teste de Wilcoxon de Postos Sinalizados e o modelo ANOVA para medidas repetidas incluindo as correções dos graus de liberdade Greenhouse-Geiser e as comparações de Bonferroni (Técnicas de estatística inferencial) (Altman, 1991; Zar, 1999).

Ressalta-se que o teste F (ANOVA) foi realizado no caso de variâncias iguais e da verificação da hipótese de distribuição normal dos dados e o teste de Kruskal-Wallis no caso em que a referida hipótese não foi verificada. A escolha do teste t-Student pareado foi realizado quando a variável diferença apresentou distribuição normal e o teste de Wilcoxon de Postos Sinalizados no caso em que a hipótese de normalidade não foi verificada.

A hipótese de igualdade de variâncias foi realizada através do teste F de Levene e a hipótese de normalidade dos dados foi verificada através do teste de Shapiro-Wilk. Para as variáveis em que a hipótese de variâncias não foi verificada, foi utilizado o logaritmo dos dados. Destaca-se que o teste de Duncan foi utilizado em vez do teste de Tukey no caso em que as comparações de Tukey não se mostraram coerentes com os resultados do teste F (ANOVA).

A digitação dos dados foi realizada na planilha EXCEL e a análise dos dados foi obtida através do programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) na versão 13. Para todos os testes estatísticos foram consideradas margens de erro de 5,0%.

### 3.8- ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE. Número do protocolo: 086/2006 – CEP/CCS/UFPE, sob o registro número 331/05.

### 3.9- INFORMAÇÕES SOBRE CUSTOS E PATROCÍNIO DO ESTUDO

O fármaco em estudo foi fornecido, sem custos adicionais, pela Indústria Farmacêutica HEBRON, com sede no Estado de Pernambuco.

Os exames laboratoriais foram colhidos e realizados pelo Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE.

## 4- RESULTADOS

### 4.1 – CARACTERIZAÇÃO DAS PACIENTES PESQUISADAS

Na Tabela 1 apresenta-se a média e o desvio padrão da idade dos pacientes segundo os grupos. Nesta tabela verifica-se que as médias dos grupos foram iguais ou aproximadamente ao valor de 35,00 anos e não se comprova diferença significativa entre os grupos em relação à média da referida variável ( $p > 0,05$ ).

Tabela 1 – Média e desvio padrão da idade das pacientes, segundo o grupo pesquisado.

Grupo <sup>(1)</sup>			Valor de p
A	B	C	
Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	
35,27 (8,27)	35,00 (7,33)	35,27 (7,87)	$p^{(2)} = 0,994$

(1): Grupo A = Medicação na dose usual de 1g da substância; Grupo B = Medicação na dose usual de 2g da substância; Grupo C = Placebo.

(2): Através do teste F(ANOVA).

Na Tabela 2 apresenta-se a distribuição das pacientes segundo cada uma das variáveis: raça, escolaridade e estado civil, de acordo com o grupo. Desta variável destaca-se que: no grupo total, o maior percentual (43,2%) correspondeu às classificadas com a cor parda, seguidas da cor branca (29,5%) e negra (22,7%) respectivamente.

A metade das pacientes tinha nível de escolaridade correspondente ao segundo grau, 40,9% tinham apenas o primeiro grau e 9,1% delas haviam cursado o ensino superior.

A maioria das pacientes (61,4%) eram casadas ou possuíam união estável, seguido das que eram solteiras (34,1%). Para nenhuma das variáveis foi comprovado diferença significativa entre os grupos.

Tabela 2 – Raça, escolaridade e estado civil dos pacientes, segundo o grupo pesquisado.

Variável	Grupo <sup>(1)</sup>								
	A		B		C		Grupo total		
<b>? Raça</b>									
Branca	4	26,7	4	28,7	5	33,3	13	29,5	p <sup>(1)</sup> = 1,000
Parda	6	40,0	7	50,0	6	40,0	19	43,2	
Negra	4	26,7	3	21,4	3	20,0	10	22,7	
Outra	1	6,7	-	-	1	6,7	2	4,5	
TOTAL	15	100,0	14	100,0	15	100,0	44	100,0	
<b>? Escolaridade</b>									
1º grau	6	40,0	5	35,7	7	46,7	18	40,9	p <sup>(1)</sup> = 0,964
2º grau	8	53,3	7	50,0	7	46,7	22	50,0	
Superior	1	6,7	2	14,3	1	6,7	4	9,1	
TOTAL	15	100,0	14	100,0	15	100,0	44	100,0	
<b>? Estado civil</b>									
Solteiras	5	33,3	5	35,7	5	33,3	15	34,1	p <sup>(1)</sup> = 0,981
Casadas/união estável	9	60,0	8	57,1	10	66,7	17	61,4	
Outra situação	1	6,7	1	7,1	-	-	2	4,5	
TOTAL	15	100,0	14	100,0	15	100,0	44	100,0	

(1): Grupo A = Medicação na dose usual de 1g da substância; Grupo B = Medicação na dose usual de 2g da substância; Grupo C = Placebo.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

#### 4.2 – ANÁLISE DOS ÍNDICES DO CALENDÁRIO PRISM.

Nas Tabelas 3 a 6 apresentam-se a média e o desvio padrão do índice PRISM, segundo cada um dos grupos, para cada uma das avaliações e as variações entre os momentos de avaliação.

Na Tabela 3 destaca-se que: em qualquer grupo, no ponto inicial da pesquisa (sem tratamento), as médias do índice PRISM foram correspondentemente mais elevadas na fase lútea do que na fase folicular, mostrando que, em todos os grupos, havia incremento significativo de sintomatologia na fase lútea, caracterizando assim o diagnóstico de STPM. Na avaliação inicial (0 meses), a média do índice PRISM nas fases folicular e lútea foram correspondentemente mais elevadas nos grupos A e B do que no grupo C. Na avaliação com 3 meses após o início do tratamento, as médias da fase folicular foram correspondentemente mais elevadas nos grupos A e B do que

no grupo C, enquanto que na fase lútea, a média foi mais elevada no grupo C do que nos outros dois grupos. Na avaliação com 6 meses, as médias de cada período foram mais elevadas no grupo C e menos elevadas no grupo B, sendo que a maior diferença foi registrada na fase lútea. Através de testes estatísticos comparativos comprovam-se diferenças significantes entre os grupos na fase folicular na avaliação com 0 meses e na fase lútea com 6 meses e entre as fases folicular e lútea para cada um dos grupos e em cada uma das avaliações.

Tabela 3 – Média e desvio padrão do tempo de avaliação do índice de PRISM, segundo o período, por grupo.

Tempo de Avaliação	FASE	Grupo <sup>(1)</sup>			Valor de p
		A Média (DP)	B Média (DP)	C Média (DP)	
? 0 meses	FOLICULAR	85,67 (52,34) <sup>(A)</sup>	83,86 (62,33) <sup>(A)</sup>	39,40 (42,57) <sup>(B)</sup>	p <sup>(2)</sup> = 0,034* <sup>(?)</sup>
	LÚTEA	170,33 (76,31)	166,86 (94,37)	119,60 (48,93)	p <sup>(2)</sup> = 0,133
	Valor de p	p <sup>(4)</sup> < 0,001*	p <sup>(4)</sup> < 0,001*	p <sup>(4)</sup> < 0,001*	
? 3 meses	FOLICULAR	56,67 (40,92)	51,57 (51,36)	40,53 (41,77)	p <sup>(3)</sup> = 0,346
	LÚTEA	105,20 (50,15)	86,43 (57,52)	111,47 (47,96)	p <sup>(3)</sup> = 0,287
	Valor de p	p <sup>(4)</sup> < 0,001*	p <sup>(5)</sup> < 0,001*	p <sup>(4)</sup> < 0,001*	
? 6 meses	FOLICULAR	32,73 (19,61)	27,43 (27,36)	38,27 (40,24)	p <sup>(2)</sup> = 0,522 <sup>(?)</sup>
	LÚTEA	58,33 (28,16) <sup>(A)</sup>	48,86 (41,15) <sup>(A)</sup>	105,47 (45,65) <sup>(B)</sup>	p <sup>(3)</sup> = 0,001*
	Valor de p	p <sup>(4)</sup> < 0,001*	p <sup>(5)</sup> = 0,004*	p <sup>(4)</sup> < 0,001*	

(\*): Diferença significante a 5,0%.

(1): Grupo A = Medicação na dose usual de 1g da substância; Grupo B = Medicação na dose usual de 2g da substância; Grupo C = Placebo.

(2): Através do teste F(ANOVA)

(?): Através do teste de Duncan.

(?): Foi utilizado o logaritmo dos dados e a comparação foi realizada através do teste de Tukey.

(3): Através do teste de Kruskal-Wallis.

(4): Através do teste t-Student pareado.

(5): Através do teste de Wilcoxon de Postos Sinalizados para dados pareados.

A Tabela 4 mostra que: Na média da variação (diferença entre as fases folicular e lútea) absoluta houve redução, com o tempo de avaliação, em cada um dos grupos, sendo que esta redução foi mais elevada no grupo B nas avaliações com 3 e com 6 meses. Entre os grupos, comprova-se diferença significativa em relação à variação (redução dos sintomas) nas avaliações com 3 meses e com 6 meses e, através dos testes de comparações pareadas de Tukey, comprova-se diferença entre os grupos B e C, na avaliação com 3 meses, e entre o grupo C com cada um dos outros dois grupos, na avaliação com 6 meses. Comprovam-se diferenças significantes entre as avaliações para

cada um dos grupos e através das comparações pareadas de Bonferroni comprova-se diferença significativa entre as três avaliações, nos grupos A e B e, entre a avaliação com 0 meses e 6 meses, no grupo C.

Tabela 4 – Média e desvio padrão da diferença absoluta do índice de PRISM, segundo o tempo de avaliação, por grupo.

Tempo de avaliação	Grupo <sup>(1)</sup>			Valor de p
	A Média (DP)	B Média (DP)	C Média (DP)	
? 0 meses	84,67 (43,12) <sup>(a)</sup>	83,00 (55,27) <sup>(a)</sup>	80,20 (50,24) <sup>(a)</sup>	p <sup>(2)</sup> = 0,970
? 3 meses	48,53 (26,00) <sup>(AB, b)</sup>	34,86 (25,13) <sup>(A, b)</sup>	70,93 (45,97) <sup>(B, ab)</sup>	p <sup>(2)</sup> = 0,022*
? 6 meses	25,60 (16,01) <sup>(A, c)</sup>	21,43 (23,22) <sup>(A, c)</sup>	67,20 (45,48) <sup>(B, b)</sup>	p <sup>(2)</sup> < 0,001*
Valor de p	p <sup>(3)</sup> < 0,001	p <sup>(3)</sup> < 0,001	p <sup>(3)</sup> < 0,001	

(\*): Diferença significativa a 5,0%.

(1): Grupo A = Medicação na dose usual de 1g da substância; Grupo B = Medicação na dose usual de 2g da substância; Grupo C = Placebo.

(2): Através do teste F(ANOVA)

(3): Através do teste F(ANOVA) para medidas repetidas.

Obs: Se as letras maiúsculas entre parêntesis são todas distintas existe diferença significativa entre as médias dos grupos correspondentes em cada tempo de avaliação através do teste de Tukey.

Obs: Se as letras minúsculas entre parêntesis são todas distintas existe diferença significativa entre as médias dos tempos correspondentes em cada grupo através do teste de Bonferroni.

Nas Tabelas 5 e 6 apresentam-se os resultados das variações entre as avaliações (ou entre os momentos de avaliação) para cada um dos períodos analisados, sendo que na Tabela 4 as diferenças foram obtidas de forma absoluta e, na Tabela 5, de forma relativa percentual.

Na Tabela 5 destaca-se que, com exceção da diferença entre a avaliação entre 0 e 3 meses na fase folicular do grupo C, nas demais situações as médias de variação foram positivas, indicando redução do valor do índice PRISM (melhora da sintomatologia). Em todos os grupos, as médias da variação foram mais elevadas para a diferença observada entre o momento 0 (sem tratamento) e 6 meses do que entre 0 e 3 meses. Para qualquer período e em qualquer uma das diferenças, as medidas da variação foram mais elevadas no grupo B e menos elevadas no grupo C; as médias da variação foram correspondentemente mais elevadas na fase folicular do que na fase lútea. As diferenças entre os grupos mostraram-se significantes em qualquer um dos períodos e em qualquer diferença e, pelos testes de comparações pareadas, comprovam-se diferenças significantes entre o grupo C com cada

um dos grupos; comprovam-se diferenças significantes entre as duas diferenças para qualquer um dos períodos e grupos analisados.

Tabela 5 – Média e desvio padrão da diferença (variação) absoluta entre os tempos de avaliação por período do índice PRISM, segundo o grupo.

Fase	Diferença entre	Grupo <sup>(1)</sup>			Valor de p
		A Média (DP)	B Média (DP)	C Média (DP)	
? FOLICULAR	0 e 3 meses	29,00 (38,26) <sup>(A)</sup>	32,29 (27,66) <sup>(A)</sup>	- 1,13 (10,01) <sup>(B)</sup>	p <sup>(2)</sup> = 0,004*
	0 e 6 meses	52,93 (40,66) <sup>(A)</sup>	56,43 (41,96) <sup>(A)</sup>	1,13 (9,54) <sup>(B)</sup>	p <sup>(2)</sup> < 0,001*
Valor de p		p <sup>(3)</sup> = 0,003*	p <sup>(4)</sup> = 0,004*	p <sup>(3)</sup> = 0,006*	
? LÚTEA	0 e 3 meses	65,13 (45,50) <sup>(A)</sup>	80,43 (45,53) <sup>(A)</sup>	8,13 (10,04) <sup>(B)</sup>	p <sup>(2)</sup> < 0,001*
	0 e 6 meses	112,00 (54,51) <sup>(A)</sup>	118,00 (60,75) <sup>(A)</sup>	14,13 (12,02) <sup>(B)</sup>	p <sup>(2)</sup> < 0,001*
Valor de p		p <sup>(4)</sup> < 0,001*	p <sup>(4)</sup> < 0,001*	p <sup>(4)</sup> = 0,020*	

(\*): Diferença s ignificante a 5,0%.

(1): Grupo A = Medicação na dose usual de 1g da substância; Grupo B = Medicação na dose usual de 2g da substância; Grupo C = Placebo.

(2): Através do teste F(ANOVA).

(3): Através do teste de Wilcoxon de Postos Sinalizados para a comparação entre 0 e 3 com 0 e 6 meses por grupo.

(4): Através do testet-Student pareado para a comparação entre 0 e 3 com 0 e 6 meses por grupo.

Obs: Se as letras maiúsculas entre parêntesis são todas distintas existe diferença significante entre as médias dos grupos correspondentes em cada tempo de avaliação através do teste de Tukey.

Na Tabela 6 destaca-se que, com exceção das diferenças percentuais entre as avaliações entre 0 e 3 meses e 0 e 6 meses na fase folicular do grupo C, nas demais situações as medias variação foram positivas, o que indica redução do valor do PRISM. Em todos os grupos, as médias da variação foram mais elevadas para a diferença 0 e 6 meses do que entre 0 e 3 meses; para qualquer período e qualquer uma das diferenças, as medidas da variação foram mais elevadas no grupo B e menos elevadas no grupo C; as médias da variação foram correspondentemente mais elevadas na fase lútea do que na fase folicular. As diferenças entre os grupos mostraram-se significantes entre qualquer um dos períodos e grupos analisados.

Tabela 6 – Média e desvio padrão da diferença percentual entre os tempos de avaliação por período, segundo grupo do índice PRISM

Período	Diferença Entre	Grupo <sup>(1)</sup>			Valor de p
		A Média (DP)	B Média (DP)	C Média (DP)	
? FOLICULAR	0 e 3 meses	23,50 (39,03) <sup>(A)</sup>	37,62 (36,87) <sup>(A)</sup>	-21,80 (43,82) <sup>(B)</sup>	p <sup>(2)</sup> = 0,001*
	0 e 6 meses	56,77 (21,94) <sup>(A)</sup>	66,05 (21,06) <sup>(A)</sup>	-19,04 (56,77) <sup>(B)</sup>	
Valor de p		p <sup>(3)</sup> = 0,001*	P <sup>(3)</sup> < 0,001*	p <sup>(4)</sup> = 0,088	
? LÚTEA	0 e 3 meses	37,41 (16,01) <sup>(A)</sup>	48,26 (15,56) <sup>(A)</sup>	7,20 (6,33) <sup>(B)</sup>	p <sup>(2)</sup> < 0,001*
	0 e 6 meses	66,17 (11,37) <sup>(A)</sup>	73,24 (12,79) <sup>(A)</sup>	12,18 (9,65) <sup>(B)</sup>	
Valor de p		p <sup>(3)</sup> < 0,001*	p <sup>(3)</sup> < 0,001*	p <sup>(3)</sup> = 0,031*	

(\*): Significante a 5,0%.

(1): Grupo A = Medicação na dose usual de 1g da substância; Grupo B = Medicação na dose usual de 2g da substância; Grupo C = Placebo.

(2): Através do teste F(ANOVA)

(3): Através do teste t-Student pareado para a comparação entre 0 e 3 com 0 e 6 meses por grupo.

(4): Através do teste de Wilcoxon de Postos Sinalizados para a comparação entre 0 e 3 com 0 e 6 meses por grupo.

Obs: Se as letras maiúsculas entre parêntesis são todas distintas existe diferença significativa entre as médias dos grupos correspondentes em cada tempo de avaliação através do teste de Tukey.

#### 4.3 – ANÁLISE DA PROLACTINA.

Nas Tabelas 7 a 9 analisam-se os resultados da Prolactina. Na Tabela 7 observa-se que: em cada uma das avaliações, a média da prolactina foi menos elevada no grupo A do que nos outros dois grupos, sendo que na avaliação com 6 meses a média mais elevada foi registrada no grupo B; entretanto, não se comprova diferença significativa entre os grupos para nenhuma das duas avaliações ( $p > 0,05$ ). As médias dos grupos A e C foram um pouco mais elevadas na avaliação com 0 meses (avaliação inicial) do que na avaliação com 6 meses enquanto que no grupo B ocorreu o contrário, com a média mais elevada na avaliação após 6 meses. Entretanto, não se comprova diferença significativa entre as avaliações para nenhum dos grupos analisados ( $p > 0,05$ ).

Tabela 7 – Estatística da prolactina segundo o tempo de avaliação.

Estatísticas	Tempo de avaliação	Grupo <sup>(1)</sup>			Valor de p
		A (n = 15)	B (n = 14)	C (n = 15)	
Média	0 meses	6,97	8,31	8,31	p <sup>(2)</sup> = 0,549
	6 meses	6,58	8,62	7,75	p <sup>(2)</sup> = 0,396
<b>Valor de p</b>		<b>p<sup>(3)</sup> = 0,162</b>	<b>p<sup>(3)</sup> = 0,545</b>	<b>p<sup>(3)</sup> = 0,285</b>	
Desvio padrão	0 meses	2,51	3,27	5,17	
	6 meses	2,23	4,05	5,17	
Coeficiente de variação	0 meses	36,01	39,35	62,21	
	6 meses	33,89	46,98	66,70	

(1): Grupo A = Medicação na dose usual de 1g da substância; Grupo B = Medicação na dose usual de 2g da substância; Grupo C = Placebo.

(2): Através do teste F(ANOVA)

(3): Através do teste t-Student pareado.

Na Tabela 8 apresentam-se os resultados da variação absoluta entre os dois tempos de avaliação considerando a diferença do valor inicial menos o valor com 6 meses. Nesta tabela, verifica-se que as médias das diferenças foram positivas nos grupos A e C, indicando acréscimo do valor inicial para 6 meses, sendo que o valor máximo igual a 0,56 no grupo C, enquanto que no grupo B a média foi negativa, indicando redução de 0,30 entre as duas avaliações. Não se comprova diferença significativa entre os grupos para a média da variação da prolactina ( $p > 0,05$ ).

Tabela 8 – Média e desvio padrão da variação absoluta da prolactina, segundo o grupo

Estatísticas	Grupo <sup>(1)</sup>			Valor de p
	A (n = 15)	B (n = 14)	C (n = 15)	
Média	0,39	-0,30	0,56	p <sup>(2)</sup> = 0,341
Desvio padrão	1,01	1,83	1,94	

(1): Grupo A = Medicação na dose usual de 1g da substância; Grupo B = Medicação na dose usual de 2g da substância; Grupo C = Placebo.

(2): Através do teste F(ANOVA)

Na Tabela 9 apresentam-se os resultados da variação relativa percentual entre os dois tempos de avaliação considerando a diferença do valor inicial menos o valor com 6 meses. Nesta tabela verifica-se que as médias das diferenças percentuais foram positivas nos grupos A e C, indicando acréscimo do valor inicial para 6 meses, sendo que o valor máximo igual a 4,80% no grupo C, enquanto que no grupo B a média foi negativa, indicando redução de 1,68% entre as duas avaliações. Não se comprova diferença significativa entre os grupos para a média da variação relativa percentual da prolactina ( $p > 0,05$ ).

Tabela 9 – Média e desvio padrão da variação relativa percentual da prolactina, segundo o grupo

Estatísticas	Grupo <sup>(1)</sup>			Valor de p
	A (n = 15)	B (n = 14)	C (n = 15)	
Média	2,57	-1,68	4,80	$p^{(2)} = 0,710$
Desvio padrão	19,22	18,55	25,11	

(1): Grupo A = Medicação na dose usual de 1g da substância; Grupo B = Medicação na dose usual de 2g da substância; Grupo C = Placebo.

(2): Através do teste F(ANOVA)

#### 4.4 – ANÁLISE DO COLESTEROL TOTAL

Nas Tabelas 10 a 12 apresentam-se os resultados do colesterol, sendo que na Tabela 10 analisam-se os valores do colesterol e nas Tabelas 11 e 12 os resultados das diferenças: absoluta e percentual obtidas entre as duas avaliações.

Na Tabela 10 observa-se que: em cada uma das avaliações, a média do colesterol variou de 175,09 (no grupo C) até 178,08 (no grupo A) na avaliação com 0 meses e variou de 173,95 (no grupo C) até 178,66 (no grupo B), entretanto não se comprova diferença significativa entre os grupos para nenhuma das duas avaliações ( $p > 0,05$ ) e nem entre as duas avaliações para nenhum dos dois grupos.

Tabela 10 – Estatística do colesterol total segundo o tempo de avaliação

Estatísticas	Tempo de avaliação	Grupo <sup>(1)</sup>			Valor de p
		A (n = 15)	B (n = 14)	C (n = 15)	
Média	0 meses	178,08	175,27	175,09	p <sup>(2)</sup> = 0,873
	6 meses	175,83	178,66	173,95	p <sup>(2)</sup> = 0,759
<b>Valor de p</b>		<b>p<sup>(3)</sup> = 0,346</b>	<b>p<sup>(3)</sup> = 0,364</b>	<b>p<sup>(3)</sup> = 0,631</b>	
Desvio padrão	0 meses	18,02	13,66	19,97	
	6 meses	18,52	11,56	19,74	
Coeficiente de variação	0 meses	10,12	7,79	11,41	
	6 meses	10,53	6,47	11,35	

(1): Grupo A = Medicação na dose usual de 1g da substância; Grupo B = Medicação na dose usual de 2g da substância; Grupo C = Placebo.

(2): Através do teste F(ANOVA)

(3): Através do teste t-Student pareado.

A Tabela 11 mostra que as médias da variação absoluta foram positivas nos grupos A e C, resultados estes que indicam uma redução da avaliação inicial para a avaliação com 6 meses nos valores das médias com o valor máximo de 2,25 no grupo A, enquanto que no grupo B a média da variação foi negativa (-3,39) indicando aumento do valor do colesterol. Entretanto, não se comprova diferença significativa entre os grupos em relação à variação do colesterol.

Tabela 11 – Média e desvio padrão da variação absoluta do colesterol total, segundo o grupo

Estatísticas	Grupo <sup>(1)</sup>			Valor de p
	A (n = 15)	B (n = 14)	C (n = 15)	
Média	2,25	-3,39	1,14	p <sup>(2)</sup> = 0,331
Desvio padrão	8,96	13,51	9,00	

(1): Grupo A = Medicação na dose usual de 1g da substância; Grupo B = Medicação na dose usual de 2g da substância; Grupo C = Placebo.

(2): Através do teste F(ANOVA)

A Tabela 12 mostra que as médias da variação relativa percentual foram positivas nos grupos A e C, resultados estes que indicam uma redução da avaliação inicial para a avaliação com 6 meses nos valores das médias com o valor máximo de 1,19% no grupo A, enquanto que no grupo B a média da variação foi negativa (-2,33%) indicando aumento do valor do colesterol.

Entretanto, não se comprova diferença significativa entre os grupos em relação à variação percentual do colesterol.

Tabela 12 – Média e desvio padrão da variação relativa percentual do colesterol total, segundo o grupo

Estatísticas	Grupo <sup>(1)</sup>			Valor de p
	A (n = 15)	B (n = 14)	C (n = 15)	
Média	1,19	-2,33	0,53	p <sup>(2)</sup> = 0,290
Desvio padrão	4,98	8,22	5,30	

(1): Grupo A = Medicação na dose usual de 1g da substância; Grupo B = Medicação na dose usual de 2g da substância; Grupo C = Placebo.

(2): Através do teste F(ANOVA.)

#### 4.5- EVENTOS ADVERSOS

Durante o estudo, uma paciente apresentou desconforto abdominal leve durante o tratamento com 01 grama de medicação, o qual cedeu espontaneamente, no segundo mês de tratamento. Uma paciente do grupo B (02 gramas) apresentou atraso menstrual de 11 dias, tendo realizado beta-HCG, cujo resultado foi negativo. A paciente, após a menstruação, não apresentou mais atrasos nos ciclos consecutivos. Duas pacientes do grupo C (óleo mineral) apresentaram episódios diarréicos leves e momentâneos. As mesmas não tinham relato de queixas diarréicas no período menstrual.

## 5- DISCUSSÃO

Várias são as escalas diagnósticas existentes para a Síndrome de Tensão Pré-Menstrual. O calendário PRISM foi escolhido por ser um dos mais conhecidos e utilizados em pesquisas clínicas e epidemiológicas sobre STPM. Constituído por 29 perguntas, a escala é compatível com os critérios para pesquisas do DSM IV-TR. O questionário, além de ser auto-aplicável, tem operacionalização relativamente simples, características que favorecem o estudo em grandes populações em curto espaço de tempo, além do que permite uma enumeração quantitativa dos sintomas referidos pela paciente e a conseqüente análise comparativa entre indivíduos.

Os três grupos analisados (A – administração de 1g de Ácidos graxos essenciais; B- administração de 2g de Ácidos graxos essenciais; C- administração de Placebo – 1g de Óleo mineral) encontravam-se bem pareados quanto à idade das pacientes, raça, estado civil e escolaridade, não se encontrando diferenças significantes entre eles. A média de idade foi de 35 anos, com pacientes variando entre 17 e 48 anos.

O tamanho da amostra foi menor do que o inicialmente planejado. Este fato deveu-se, basicamente aos critérios de inclusão extremamente rigorosos. Daí o fato de que, das 162 pacientes pré-selecionadas, apenas 45 foram efetivamente incluídas. Se, por um lado, incluíram-se menos pacientes do que o desejado, por outro, estes isto contribuiu para a expressiva redução de potenciais vieses, como uso de anticoncepcionais, obesidade, doenças orgânicas ou alterações psicológicas, que poderiam interferir nos sintomas. Disto resultou uma amostra rigorosamente selecionada e altamente motivada para a participação do estudo. Prova disto foi que, dentre as participantes, nenhuma, durante os oito meses de acompanhamento, ausentou-se das visitas ou abandonou o tratamento. Apenas uma paciente foi eliminada por apresentar hiperprolactinemia após já ter sido incluída no estudo.

O uso do calendário PRISM nos dois primeiros meses de acompanhamento serviu para identificar as portadoras de STPM e diferenciá-las de pacientes com transtornos psicológicos, visto que nestas últimas, não há um período no ciclo menstrual onde os sintomas mostrem regressão (período

livre de sintomas), fato este que se configura como um dos caracterizadores da STPM.

O somatório dos pontos do calendário PRISM nas fases folicular nos três grupos avaliados no período imediatamente anterior ao tratamento (0 mês de tratamento) mostraram-se diferentes significativamente quando comparados à somatória da fase lútea neste mesmo período, demonstrando que, nos três grupos, havia incremento importante de sintomatologia dentro do mesmo mês, o que caracteriza a STPM. Ainda neste ponto, verificou-se que a sintomatologia inicial era mais intensa nos Grupos A e B do que no Grupo Placebo. Este viés provavelmente deu-se pelo “n” reduzido, porém este fato não comprometeu a validade do estudo, pois mesmo o grupo placebo tendo como ponto inicial menor somatório de sintomas, a redução desta foi significativamente menor do que nos grupos com a medicação.

A redução do índice PRISM (sintomas) nas fases folicular e lútea foi observada nos três grupos, o que demonstrou alguma melhora da sintomatologia em todos os casos. Porém, há diferença significativa na intensidade da redução quando se comparam os grupos com medicação e o grupo placebo.

Quando se observou a diferença absoluta entre o somatório dos sintomas nas fases folicular e lútea (fase lútea menos fase folicular) de cada grupo no decorrer do tratamento, observou-se que os grupos encontravam-se bem pareados quanto à diferença de pontos. E, que esta diferença absoluta, que reflete a intensidade dos sintomas da STPM dentro de um mesmo mês, vai gradativamente caindo nos três grupos analisados. Porém, houve diferença estatística significativa entre os grupos com 1g da medicação e 2 g da medicação quando comparados com o grupo placebo. Esta diferença já era evidente quando se observou o tratamento por três meses e se tornou ainda mais visível quando foram verificados os sintomas após seis meses de tratamento. Assim, com apenas três meses de tratamento, já se observou que a ação da medicação sobre os sintomas de STPM foram significativos, enquanto em pacientes sem droga ativa essa melhora foi bem mais discreta. Observou-se, ainda, que após três meses de tratamento, os usuários do grupo com 2g de medicação, apresentaram melhora clínica mais rápida do que os do grupo com 1g de medicação. Este fato mostrou que uma dose maior de ácidos

graxos poliinsaturados essenciais nas preparações farmacológicas, ocasionou um efeito mais rápido na redução dos sintomas. Porém, os resultados clínicos não mostraram diferença significativa quando o tratamento era estendido por seis meses. Ou seja, apesar da aceleração da resposta ao tratamento, o efeito final sobre a melhora clínica foi praticamente o mesmo com 1 ou 2 g de medicação.

Quando se observou as diferenças, absoluta e relativa, entre o somatório de sintomas nas fases folicular e lútea no decorrer do tratamento nos três grupos avaliados notou-se acentuada redução dos sintomas, tanto na fase folicular quanto na fase lútea, nos grupos A (1g de medicação) e B (2 g de medicação), sendo que no grupo C (placebo) houve uma redução bem mais discreta. Em índices percentuais, as pacientes no grupo A obtiveram uma redução dos sintomas na fase lútea, durante os seis meses de tratamento, em cerca de 66%, enquanto as pacientes do grupo B apresentaram melhora em cerca de 73%. As pacientes do grupo C, ao final de 6 meses apresentaram melhora de apenas 12%. Estes dados consubstanciam a hipótese de eficácia da medicação na redução dos sintomas da STPM.

A melhora clínica observada nas pacientes do grupo C (substância inerte) provavelmente se deu devido ao “efeito placebo”, importante fator, bastante conhecido na literatura, que ocorre quando se observa melhora clínica em relação ao efeito em análise sobre uma pessoa ou grupo, ao qual tenha sido dado um tratamento inerte (Harrington, 1999). Em se tratando de pacientes portadoras de STPM, estes efeitos psicológicos são ainda mais importantes do que em outras situações, visto que, dentre as bases fisiopatológicas desta síndrome, o fator emocional obtém importância significativa. As pacientes portadoras de STPM geralmente encontram-se fragilizadas e angustiadas pela sintomatologia cíclica, por vezes incapacitante. Torna-se essencial, portanto, uma abordagem biopsicossocial, que envolve desde a interação e educação dos familiares, mudança no estilo de vida, além da medicação (Heye, 1988). Dados da literatura mostram que, estudos sobre STPM, dentre as pacientes submetidas a placebo, até 20% destas apresentam

melhora de até 50% nos sintomas, nos primeiros meses de uso (Freeman & Rickel, 1999).

Muitos dos sintomas da STPM são semelhantes àqueles produzidos após a injeção de prolactina. Algumas mulheres com STPM possuem níveis elevados de prolactina, mas na grande maioria das pacientes estes níveis são absolutamente normais. É possível que as mulheres que apresentam a STPM sejam anormalmente sensíveis à quantidade normal de prolactina (Horrobin, 1983) e que isto, talvez, seja um fato relacionado à baixa concentração de PGE1.

Isso se daria pelo fato de que a PGE1 atua em quase todos os organismos orgânicos. Além disso, possui ação diurética, ao promover a redução da Angiotensina II. Os ácidos graxos provenientes da dieta alteram as concentrações hormonais e de neuropeptídeos e também seus receptores, como a norepinefrina, dopamina e a serotonina (Bhathena, 2006) e, através da PGE1, influencia a sensibilidade tecidual à prolactina. Existem, então, evidências de que a prostaglandina E<sub>1</sub>, seja capaz de atenuar os efeitos biológicos da prolactina e que, na sua ausência, a prolactina apresente seus efeitos de forma exacerbada (Horrobin, 1983).

Os resultados deste estudo reforçam os achados de vários autores que preconizam os ácidos graxos poliinsaturados essenciais como importante opção terapêutica para pacientes portadoras de STPM (Horrobin, 1983; Abraham, 1983; Brush e cols, 1984; Kupper, 1997).

Muitos estudos têm demonstrado a eficácia da administração de nutrientes nos sintomas de STPM. A maioria dos trabalhos aponta melhora, principalmente dos sintomas emocionais, com uso de Piridoxina (Vitamina B6) (Endicott & Halbreich, 1981; Endicott, 1992; Bernstein, 1990). Ácido ascórbico e niacina também são citados. A deficiência de piridoxina já foi apontada como causa da STPM (Barr, 1984; Bender, 1999). A hipoatividade do Magnésio tem sido envolvida em diferentes estados patológicos, como a STPM, já que há estrita relação entre concentração de magnésio e atividade e secreção de hormônios gonadais, o que poderia contribuir para a gênese desta patologia (Deuster e cols, 1987; Rosenstein, 1994). No entanto, o sucesso clínico obtido com alguns destes nutrientes podem, em parte, relatar os seus efeitos sobre o

metabolismo dos ácidos graxos essenciais e a produção de PGE1 (Horrobin, 1983), visto que para a sua ação, a enzima Delta-6-Desaturase requer as presenças de Zinco, Magnésio e Insulina e, por sua vez, a formação dos Ácidos Gama-linoléico e Dihomogamalinoléico requer, como co-fatores, a piridoxina. Já a COX-1 requer as presenças de niacina, vitamina C e zinco.

Atualmente, vem sendo preconizado com muita freqüência o uso de inibidores de recaptção da serotonina (5-HT) para a STPM, pois pesquisas indicam que a deficiência desta substância pode estar envolvida na etiologia da doença (Bhatia SC & Bhatia SK, 2002). Assim, antidepressivos serotoninérgicos, como sertralina, fluoxetina, citalopram, e clomipramina têm demonstrado efetividade ao serem usadas de forma intermitente durante a fase lútea do ciclo menstrual (Kornstein, 2006), principalmente em pacientes portadoras de DDPM, reduzindo sintomas emocionais e físicos. Estudos demonstram não haver diferenças nos efeitos desta medicação sobre a STPM, particularmente sobre a DDPM, quando comparado o seu uso contínuo e o seu uso restrito à fase lútea, preconizando-se assim o uso intermitente (Freeman, 2004; Halbreich *et al*, 2003; Yonkers e cols, 2005).

Para verificar se o uso de ácidos graxos essenciais, ao aumentar a concentração de PGE1, alteraria as concentrações de prolactina, dosou-se este hormônio no início e no final do tratamento, durante a fase lútea.

Quando se comparou os valores de prolactina nos três grupos avaliados no decorrer dos seis meses de tratamento, não foram observadas diferenças significantes entre os valores inicial e final dos citados valores. Isso demonstra que não há efeito direto da medicação sobre a sua concentração. Isso reforça a hipótese de que a melhora sintomatológica se dá provavelmente devido a alterações na sensibilidade tecidual a esta substância (Horrobin, 1983).

Uma preocupação quando se trata de administrar ácidos graxos essenciais de forma complementar na dieta é o seu efeito sobre os índices lipídicos. Para avaliar o impacto desta administração, dosou-se o colesterol total antes e após o término do estudo. Também aqui não se observou diferença significativa entre os grupos, nem no decorrer do tratamento, demonstrando que a administração de ácidos graxos essenciais complementar não causou distúrbios na lipidemia das pacientes analisadas.

Estes fatos confirmam achados da literatura. Cerin *et al.* demonstraram não haver alterações hormonais ou bioquímicas com o uso de ácidos graxos essenciais em pacientes portadoras de SMTP (Cerin e cols, 1993; Puolakka e cols, 1985).

Poucos foram os eventos adversos encontrados. Estes foram leves e não significantes e parecem não estar relacionados diretamente à medicação administrada. Duas pacientes do grupo C (placebo) que apresentaram episódios diarréicos podem ser excessivamente sensíveis ao óleo mineral, visto que a dose ministrada era insignificante para tratamento farmacológico como laxante. No entanto, estas mesmas pacientes, posteriormente, não apresentaram mais os sintomas relatados.

## 6- CONCLUSÃO

Apesar de a STPM continuar sendo uma incógnita tanto do ponto de vista fisiopatológico como terapêutico, com muitas hipóteses e apenas algumas certezas, o metabolismo dos ácidos graxos essenciais parece desempenhar papel importante em sua gênese.

Os resultados deste estudo apontam evidências que apóiam o uso de ácidos graxos essenciais em pacientes com STPM. Houve significativa melhora na sintomatologia das pacientes que fizeram uso da medicação com o princípio ativo.

Os dados mostraram que o uso dos AGE determinou redução na sintomatologia da STPM e que esta era significativamente mais importante do que a obtida com o uso do placebo.

Mostrou ainda que a administração de 2 gramas de AGE, apesar de provocar uma resposta clínica mais rápida do que a de 1 grama, não influenciou no resultado terapêutico final, após os seis meses de tratamento.

Por fim, mostrou que o uso dessa substância, quando prolongado por seis meses, resultou em melhora clínica mais acentuada do que quando utilizada por apenas três meses de tratamento.

As doses utilizadas nas preparações não mostraram efeitos significantes sobre a concentração sérica de prolactina, devendo, portanto, os seus efeitos sobre os sintomas de STPM resultarem de sua ação sobre os receptores da mesma, através da ação da prostaglandina E1, cujo metabolismo é influenciado diretamente pela concentração de ácidos graxos essenciais.

Nas doses e no tempo empregados, as preparações com ácidos graxos essenciais não causaram dislipidemias em pacientes previamente hípidas.

## 7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Abraham GE. *Nutritional factors in the etiology of the premenstrual tension syndrome*. The Journal of Rep. Med., 28(7):446, 1983.
- 2- Altman D. G. *Practical Statistics for Medical Research*. Chapman and Hall, 1991. Great Britain, London, 611
- 3- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition*, 1994.
- 4- Backstrom CT, Boyle H, Baird DT. *Persistence of symptoms of premenstrual tension in hysterectomized women*. Br J Obstet Gynaecol. 1981 May;88(5):530-6.
- 5- Barr W. *Piridoxine supplements in the premenstrual syndrome*. *Practitioner*, v.228, p.425-427, 1984.
- 6- Bender DA. *Non-nutritional uses of Vitamin B6*. *British Journal of Nutrition*, v.81, p.7-20, 1999.
- 7- Bernstein AL. *Vitamin B6 in clinical neurology*. *Annals New York Academic Science*, v.585, p.250-260, 1990.
- 8- Bhatena SJ. *Relationship between fatty acids and the endocrine and neuroendocrine system*. *Nutr Neurosci*. 2006 Feb-Apr;9(1-2):1-10.
- 9- Bhatia SC, Bhatia SK. *Diagnosis and treatment of premenstrual dysphoric disorder*. *Am Fam Physician*. 2002 Oct 1;66(7):1239-48.
- 10- Bruce K. *Premenstrual syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment*. *Current Reproductive Endocrinology*, 2001; 27-3:625.
- 11- Brush MG, Watson SJ, Horrobin DF, Manku MS. *Abnormal essential fatty acid levels in plasma of women with premenstrual syndrome*. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Oct 15;150(4):363-6.
- 12- Chawla A, Swindle R, Long S *et al*. *Premenstrual dysphoric disorders: is there an economic burden of illness?* *Med Care* 2002; 40:1101-12.
- 13- Chisler JC, Johnston-Robledo I. *Raging hormones? Feminist perspectives on premenstrual syndrome and postpartum depression*. In: Ballou M, Brown LS editors. *Rethinking mental health and disorder: feminist perspectives* New York. Guilford Press; 2002: 174-97.

- 14- Committee on Gynecologic Practice. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Premenstrual syndrome*. Int J Gynaecol Obstet. 1995 Jul;50(1):80-4.
- 15- Condon JT. *Investigation of the reliability and factor structure of a questionnaire for assessment of the premenstrual syndrome*. J. Psychosomatic Res., 37:543, 1993.
- 16- Das UN. *Biological significance of essential fatty acids*. J Assoc Physicians India. 2006 Apr;54:309-19.
- 17- Das UN. *Essential Fatty acids - a review* Curr Pharm Biotechnol. 2006 Dec;7(6):467-82.
- 18- Dean BB, Borenstein JE. *A prospective assessment investigating the relationship between work productivity and impairment with premenstrual syndrome*. J Occup Environ Med 2004; 46: 649-56
- 19- Deuster, PA et al. *Magnesium and zinc status during the menstrual cycle*. Am J Obstet Gynecol, 157: 964-68, 1987.
- 20- Devane, GW. *Premenstrual syndrome*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991; 72: 250.
- 21- Endicott J, Halbreich UJ. *Retrospective report of premenstrual depressive changes: Factors affecting confirmation by daily ratings*. Psychopharmacology Bulletin, v.18,p.109-112,1981.
- 22- Endicott J. et al. *Premenstrual changes and affective disorders*. Journal Psychosomatic Medicine, v.43, p.519-529, 1982.
- 23- Facchinetti F. et al. *Psychosomatic disorders related to gynecology*. Psychother. Psychosom., 58:137, 1992.
- 24- Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M, Xiao S. *Continuous or intermittent dosing with sertraline for patients with severe premenstrual syndrome or premenstrual dysphoric disorder*. Am J Psychiatry. 2004 Feb;161(2):343-51.
- 25- Freeman EW, Rickels K. *Characteristics of placebo responses in medical treatment of premenstrual syndrome*. Am J Psychiatry. Sep;156(9) 1403-8, 1999.
- 26- Freeman EW. *Luteal phase administration of agents for the treatment of premenstrual dysphoric disorder*. CNS Drugs. 2004;18(7):453-68.
- 27-Greene R, Dalton K. *The premenstrual syndrome*. BMJ 1:1007, 1953.

- 28- Halbe HW *et al.* *Tratamento da síndrome pré-menstrual*. Sinopse. Ginecol. Obstet., 3:60, 1994.
- 29- Halbreich U, Kahn LS. *Treatment of premenstrual dysphoric disorder with luteal phase dosing of sertraline*. Expert Opin Pharmacother. 2003 Nov;4(11):2065-78.
- 30- Harrington Anne. *The Placebo Effect : An Interdisciplinary Exploration* Harvard University Press, 1999
- 31- Heye WR Jr. *Premenstrual syndrome. Seven steps in management* Postgrad Med. 1988 Feb 15;83(3):167-73.
- 32- Horrobin DF. *The regulation of prostaglandin biosynthesis by the manipulation of essential fatty acid metabolism*. Rev Pure Appl Pharmacol Sci. 1983 Oct-Dec;4(4):339-83.
- 33- Horrobin DF. *The role of essential fatty acids and prostaglandins in the premenstrual syndrome*. J Reprod Med. 1983 Jul;28(7):465-8.
- 34- Kornstein SG, Pearlstein TB, Fayyad R, Farfel GM, Gillespie JA. *Low dose sertraline in the treatment of moderate-to-severe premenstrual syndrome: efficacy of 3 dosing strategies*. J Clin Psychiatry. 2006 Oct;67(10):1624-32.
- 35- Kuan A. *Distress levels in patients with premenstrual dysphoric disorder*. Can J Psychiatry 2002; 47:888-9
- 36- Kupper C. *Premenstrual syndrome: doe gamma-linolenic acid help?* Fortschr Med. Feb 28;115(6):9,12, 1997.
- 37- Lima GR, Girão MJBC, Baracat EC. *Síndrome pré-menstrual*. In: Ginecologia de Consultório. São Paulo, EPM Editora de Projetos Médicos, 2003.p.69.
- 38- Lurie S, Borenstein R. *The premenstrual syndrome*. Obstet. Gynecol. Survey., 45:220, 1990.
- 39- Moncada S, Vane JR. *Polyunsaturated fatty acids as precursors of prostaglandins*. Acta Cardiol Suppl. 1979;(23):21-37.
- 40- Mortola JF *et al.* *Diagnosis of premenstrual syndrome by a simple prospective, and reliable instrument*. The Calendar of Premenstrual Experiences. Obstet. Gynecol., 76:302, 1990.

- 41- Mortola JF. *Applications of gonadotropin-releasing hormone analogues in the treatment of premenstrual syndrome*. Clin Obstet Gynecol. 1993 Sep;36(3):753-63.
- 42- Muse KN. *et al. The premenstrual syndrome: effects of "medical ovariectomy"*. N. Engl. J. Med., 311:1345, 1984.
- 43-Osofsky HJ. *Efficacious treatments of PMS; a need for further research*. JAMA, 264:387,1990.
- 44-Petracco A. *Síndrome da tensão pré-menstrual (síndrome pré-menstrual)*. In: HALBE, HW. Tratado de Ginecologia. Vol 1, São Paulo, Editora Roca, 1994.p.615.
- 45- Puolakka J, Mäkäräinen L, Viinikka L, Ylikorkala O. *Biochemical and clinical effects of treating the premenstrual syndrome with prostaglandin synthesis precursors*. J Reprod Med. 1985 Mar;30(3):149-53.
- 46- Reid RI, Yen SS. *Premenstrual syndrome*. Am J Obstet Gynecol. 1981 Jan;139(1):85-104.
- 47- Rodrigues LE. *Prostaglandinas, Tromboxanas, Leucotrienos, e Lipoxinas – Aspectos Bioquímicos e Médicos*. Ed. Ateneu, Rio de Janeiro,/São Paulo, 1992, 75p.
- 48- Rosenstein DL *et al. Magnesium measures across the menstrual cycle in premenstrual syndrome*. Biological Psychiatry; 35:557-61, 1994.
- 49- Seifer DB, Collins RI. *Current concepts of beta-endorphin physiology in female reproductive dysfunction*. Fertil. Steril., 54:757-71, 1990.
- 50- Speroff, L.; Fritz, M. – *Premenstrual syndrome*. In: Clinical gynecologic endocrinology and infertility(Speroff, L. & Fritz, M. Eds), 7<sup>th</sup> edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, United States, p. 689 – 777, 2005.
- 51- Steiner M. *Female-specific mood disorders*. Clin. Obstet. Gynecol. 35:599, 1992. 1992
- 52- Toth A *et al. Effect of doxycycline on pre-menstrual syndrome: a double-blind randomized clinical trial*. J. Int. Med. Res., Jul-Aug, 16(4):270-9, 1988.
- 53- Valdes CT *et al. Intravenous glucose tolerance test-derived insulin sensitivity changes during the menstrual cycle*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 7:642, 1991.

- 54-Vane JR. *Prostacyclin: a prostaglandin with therapeutic potential*. Arch Farmacol Toxicol. 1982 Aug;8(2):51-76.
- 55- Ylikorkala O, Dawood MY. *New concepts in dysmenorrhea*. Am J Obstet Gynecol. 1978 Apr 1;130(7):8
- 56- Yonkers KA, Pearlstein T, Fayyad R, Gillespie JA. *Luteal phase treatment of premenstrual dysphoric disorder improves symptoms that continue into the postmenstrual phase*. J Affect Disord. 2005 Apr;85(3):317-21.
- 57- Zar H.H. *Biostatistical Analysis*. Four Edition, Prentice Hall – New Jersey – USA, 1999 – 929 pg.

**AÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS POLINSATURADOS  
ESSENCIAIS NA SÍNDROME DE TENSÃO PRÉ-  
MENSTRUAL E AS REPERCUSSÕES SOBRE A  
PROLACTINA E O COLESTEROL TOTAL**

ANEXOS



**ANEXO B****CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NO ESTUDO**

As pacientes que satisfizeram os seguintes critérios puderam ser incluídas:

- Mulheres saudáveis com útero e ovários intactos, sem medicação específica há, pelo menos, três ciclos e que apresentaram ciclos menstruais regulares e portadora se STPM, diagnosticada após análise prospectiva durante dois meses através do calendário PRISM;

- Idade entre 16 e 49 anos;

- Nível de escolaridade superior a primeiro grau completo;

- Consentimento livre e esclarecido escrito fornecido ANTES da realização de quaisquer procedimentos de seleção relacionados ao estudo;

- Índice de massa corporal (IMC) numa faixa de  $\pm 35\%$ .

- Paciente altamente motivada para completar o estudo de acordo com os requerimentos do protocolo

- Bom estado de saúde, como evidenciado pelo(a):

? História médica

? Exame físico

? Perfil laboratorial (bioquímica e hematologia)

? Exame ginecológico, incluindo o exame das mamas e o exame Papanicolaou, sem qualquer evidência de displasia

? Ultrassonografia transvaginal normal

---

## ANEXO C

### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO NO ESTUDO

As pacientes que reuniram qualquer um dos seguintes critérios foram excluídas da participação no estudo:

- Gravidez;
- Uso de drogas hormonais há pelo menos três meses antes da seleção, inclusive contraceptivos hormonais;
- Distúrbios clínicos, tais como:
  - ? História ou presença de qualquer neoplasia com exceção de carcinoma basocelular não-recorrente de pele;
  - ? Hiperplasia ou carcinoma endometrial;
  - ? Sangramento vaginal anormal não-diagnosticado;
  - ? Tromboflebite ativa ou distúrbios tromboembólicos;
  - ? Doença vascular cerebral, doença arterial coronariana ou infarto do miocárdio;
  - ? Doença hepática benigna ou maligna;
  - ? Doenças da vesícula biliar (as pacientes colecistectomizadas podem ser incluídas);
  - ? História ou presença de cefaléia tipo enxaqueca diagnosticada;
  - ? Qualquer lesão neurovascular do olho ou distúrbios visuais importantes.
- Presença de pólipos endometriais identificados através da biópsia (se realizada) ou no ultra-som;
- Uso de produtos prescritos ou não-prescritos listados no anexo 3, nas duas semanas anteriores à seleção;
- Hipertensão arterial sistêmica não controlada: pressão arterial sistólica, estando a paciente sentada, de 160 mmHg ou pressão diastólica de 90 mmHg ou acima;
- Doença endócrina, com exceção da doença controlada da tireóide;
- História ou presença de alcoolismo crônico, vício de drogas ou depressão grave;
- Infecção aguda nos trinta dias anteriores à seleção;
- Valores laboratoriais anormais na seleção que são considerados clinicamente significantes;
- Fumantes de mais de 10 cigarros por dia;
- Participação concomitante em outro estudo clínico ou que esteja recebendo um fármaco experimental ou utilizando um dispositivo experimental nos 30 dias anteriores ao início da seleção.

**ANEXO D****Perfil Laboratorial**

As amostras de sangue serão obtidas depois de um jejum noturno de pelo menos 12 horas.

<b>TESTE LABORATORIAL</b>	<b>ANÁLISE</b>	<b>TUBO DE COLETA VACUTAINER™ REQUERIDO</b>
Hemograma Completo	Hemoglobina Hematócrito Contagem de hemácias Contagem de leucócitos Contagem diferencial de leucócitos Contagem de Plaquetas	Tubo “La vender-Top” 2 Lâminas (exame de sangue)
Perfil Bioquímico	Sódio Potássio Cloreto Glicose Creatinina Uréia Nitrogenada Proteínas totais no soro Albumina Colesterol Total Colesterol LDL Colesterol HDL Triglicerídios Fosfatase alcalina ASAT (TGO) ALAT (TGP) Bilirrubina total Bilirrubina direta Bilirrubina indireta Ácido Úrico Cálcio Magnésio	Tubo “Marbled-Top” (SST)
Ensaio Hormonais	FSH, E2, Prolactina na segunda fase do ciclo	Tubo “Marbled-Top” (SST)
Teste de Gravidez no soro <sup>a</sup>	Beta-HCG	Tubo “Marbled-Top” (SST)

**ANEXO E****Produtos não permitidos durante o estudo**

Fármacos antiinflamatórios hormonais ou não-hormonais

Hormônios esteróides

Fármacos dopaminérgicos ou antidopaminérgicos

Clonidina

Preparações de digitálicos

Medicações psicotrópicas, incluindo antidepressivos, hipnótico-sedativos e tranqüilizantes

Analgésicos narcóticos, a menos que aprovado pelo monitor médico

Uso crônico de anti-histamínicos

Extrato líquido da cemifuga (“Black cohosh”), por exemplo, Remifemin

Erva de São João

Gingko Biloba

Valeriana

Ginseng

Don O Quai

Óleo Noturno de “Primrose”

Creme contendo progesterona (produto não prescrito de origem herbal, derivado do “wild yam”)

Suplementos dietéticos a base de soja (por exemplo, “Soy Serenity”)

---

**ANEXO F****LISTA DE SINTOMAS FÍSICOS E PSÍQUICOS DA STPM**

- 1 – Evitar encontros sociais
- 2 – Ganho de peso
- 3 – Inabilidade para usar utensílio ou dirigir
- 4 – Sentimento de Raiva aumentado
- 5 – Evitar membros da família/atividades familiares
- 6 – Impulsividade
- 7 – Irritabilidade
- 8 – Eficiência reduzida
- 9 – Tensão
- 10 – Libido diminuída
- 11 – Dor/ desconforto
- 12 – Cancelamento de compromissos
- 13 – Inabilidade para relaxar
- 14 – Confusão mental
- 15 – Sensibilidade mamária
- 16 – Desejos por certos alimentos
- 17 – Temperamento explosivo
- 18 – Perda de esperança
- 19 – Choro fácil
- 20 – Diminuição das atividades diárias
- 21 – Comportamento sexual alterado
- 22 – Esquecimento
- 23 – Predisposição a acidentes
- 24 – Retenção de líquidos/edema
- 25 – Labilidade do humor
- 26 – Comportamento distraído
- 27 - Inconformismo
- 28 – Hostilidade aos outros
- 29 – Fadiga interferindo com a função
- 30 – Aumento na alimentação
- 31 – Facilmente fatigável
- 32 – Alteração na escrita manual
- 33 – Sentir-se abatida
- 34 – Sentir-se triste
- 35 – Evitar amigos

## ANEXO G

**INFORMAÇÃO À PACIENTE E CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****AÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS POLINSATURADOS ESSENCIAIS SOBRE A PROSTAGLANDINA E<sub>1</sub> E PROLACTINA – AVALIAÇÃO DAS REPERCUSSÕES SOBRE A SÍNDROME DE TENSÃO PRÉ-MENSTRUAL**

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Edilberto Alves Pereira da Rocha Filho

**INTRODUÇÃO/OBJETIVO:** Este é um estudo de pesquisa clínico/laboratorial envolvendo os sintomas da síndrome de tensão pré-menstrual (STPM) e as possíveis repercussões dos ácidos graxos essenciais sobre as concentrações de prolactina e prostaglandina E<sub>1</sub> séricas. Aproximadamente 120 (cento e vinte) mulheres irão participar deste estudo no Hospital das Clínicas, da Universidade Federal de Pernambuco, disciplina de ginecologia. O objetivo principal desta pesquisa é avaliar a efetividade dos ácidos graxos essenciais em relação ao placebo na gravidade dos sintomas da STPM através da avaliação clínica e por uma escala simples para graduação dos sintomas.

Os objetivos secundários são: 1) avaliar o efeito dos ácidos graxos essenciais sobre as concentrações basais de prolactina e prostaglandina E<sub>1</sub> na fase secretora do ciclo menstrual em relação ao placebo; e 2) avaliar se há melhora dos sintomas com a administração do dobro da dose que geralmente é empregada dos ácidos graxos essenciais para o tratamento da STPM.

A STPM é o conjunto de manifestações clínicas e psíquicas que ocorrem, com muita frequência, sempre no período que antecede o fluxo menstrual. De um modo geral, iniciam-se entre dez e doze dias antes do mês-truo, desaparecendo, de forma abrupta, com o início do mesmo. Após período de remissão, invariavelmente os sintomas recorrem.

Os ácidos graxos essenciais são compostos orgânicos naturalmente ingeridos através da dieta. A preparação a ser utilizada consiste numa maior dose dessas substâncias, ou seja: cada cápsula de 1000 mg contém em média - Ácido gama linolênico (210 mg), Ácido oléico (175 mg), Ácido Linoléico (345

mg), Outros ácidos poliinsaturados (250 mg) e Vitamina E (20 mg).

Apresentação:

Blíster com 15 cápsulas gelatinosas.

Você estará apta a ser incluída neste estudo se você nunca fez uso de drogas hormonais, ou se fez no passado mas as interrompeu pelo menos três meses antes do início dos procedimentos de seleção desse estudo.

Com a finalidade de fazer uma avaliação científica confiável da nova terapia para STPM, ela será comparada com um placebo (substância inativa). Se você for qualificada para participar do estudo, você será sorteada para um dos três grupos:

1) A nova terapia de tratamento para STPM - Ácido gama linolênico (210 mg), Ácido oléico (175 mg), Ácido Linoléico (345 mg), Outros ácidos poliinsaturados (250 mg) e Vitamina E (20 mg) diariamente, do 15<sup>o</sup> ao 30<sup>o</sup> dia do ciclo menstrual, por seis ciclos menstruais;

2) A nova terapia de tratamento para STPM com o dobro da dose - Ácido gama linolênico (420 mg), Ácido oléico (350 mg), Ácido Linoléico (690 mg), Outros ácidos poliinsaturados (500 mg) e Vitamina E (40 mg) diariamente, do 15<sup>o</sup> ao 30<sup>o</sup> dia do ciclo menstrual, por seis ciclos menstruais;

3) Placebo (contendo apenas óleo mineral) de aparência idêntica também diariamente, do 15<sup>o</sup> ao 30<sup>o</sup> dia do ciclo menstrual, por seis ciclos menstruais.

Há uma chance em três (33,3%) de que você seja encaminhada para o grupo de tratamento que recebe o placebo (contendo apenas óleo mineral) durante todo o estudo. Toda a medicação do estudo possui aparência idêntica. Nem você nem seu médico saberão qual o tratamento que você está recebendo, mas a identidade do tratamento será fornecida para o seu médico, caso esta informação seja necessária.

**PROCEDIMENTO DO ESTUDO:** Você participará deste estudo por um período de seleção de dois meses seguido por um período de estudo de

aproximadamente seis meses. A medicação em estudo será tomada diariamente, do 15º ao 30º dia do ciclo menstrual, por um período de 6 meses. Durante o estudo você visitará o consultório médico oito vezes. É importante que você tome a medicação da forma como foi instruída e que se lembre de todas as suas consultas do estudo. Enquanto você estiver participando do estudo, o uso de outra medicação será restringida. Isto inclui as terapias alternativas e os remédios a base de ervas. O responsável pelo estudo lhe fornecerá detalhes. Se você tomar quaisquer medicamentos, não deixe de informar este fato aos médicos do estudo.

**SELEÇÃO:** O período de seleção irá durar aproximadamente dois meses antes de você começar a receber a medicação em estudo. Durante este tempo, os seguintes procedimentos serão realizados:

- História médica completa.
- Exame físico completo, incluindo medidas da pressão arterial, frequência cardíaca, estatura e peso.
- Exame ginecológico, incluindo exames de mamas e pélvico (interno), com exame de Papanicolau.
- Exame de ultra-som transvaginal e mamário para garantir que não existem anormalidades.
- Eletrocardiograma (Traçado da função elétrica cardíaca).
- Um teste de gravidez também será realizado (dosagem de BETA-HCG no sangue).
- Você receberá um questionário para avaliação diária da frequência e gravidade dos sintomas da STPM durante os dois meses da seleção.
- Seu médico irá avaliar os seus sintomas da STPM e determinará a gravidade do seu caso: se leve, moderado ou grave.

Se os resultados do teste mostram que você continua apta a participar do estudo, na segunda visita lhe será fornecida a medicação em estudo. Você tomará uma cápsula por via oral, diariamente, ao deitar-se, preferencialmente entre 20 e 22 horas. Se uma cápsula for esquecida por um ou mais dias consecutivos, a(s) cápsula(s) referente(s) a este período deve(m) ser desprezada(s) e a cápsula do dia seguinte tomada no esquema.

Durante o período de seis meses de tratamento, será esperado que você retorne ao consultório mensalmente depois do início da medicação em estudo.

É esperado que você faça o seguinte:

- Traga toda a medicação do estudo a cada consulta.
- Será necessário que você retorne ao centro médico em tempos específicos durante o estudo. Em cada visita, sua pressão arterial e sua frequência cardíaca serão medidas. Seu médico irá avaliar seus sintomas da STPM e determinará uma nota para cada sintoma.
- Relate imediatamente a seu médico, qualquer informação que possa ser significativa para o estudo, incluindo os efeitos colaterais que você pensa que são ou que não são relacionados ao fármaco em estudo.
- Você deverá entregar o questionário dos sintomas de STPM em cada visita e receberá um novo questionário para preenchimento.
- Na visita também serão colhidas amostras de sangue para as dosagens de Prolactina, prostaglandina E1 e dos eletrólitos.
- Notifique o Dr. Sabino Pinho se você decidir desistir do estudo, ou achar que é impossível continuar.

No final do estudo, você será submetida a outro exame físico completo, exame ginecológico, incluindo exame de mamas e exame Papanicolau além das avaliações laboratoriais.

**RISCOS:** Todos os fármacos têm potencial de causar alguns efeitos colaterais. No entanto, não foram relatados efeitos colaterais ou reações adversas relacionados com o uso dos ácidos graxos essenciais.

As complicações da obtenção de amostras sanguíneas podem incluir desconforto, hematoma, escoriações ou sangramento no local da picada da agulha.

Este fármaco não deve ser tomado por nenhuma outra pessoa, além da pessoa para a qual ele foi prescrito e deve ser mantido fora do alcance de crianças e de outras pessoas que possuem capacidade limitada para ler ou entender. O fármaco em estudo não será acondicionado em embalagens resistentes a crianças.

**BENEFÍCIOS POTENCIAIS:** Nenhum benefício absoluto direto pode ser prometido para sua participação no estudo. Um benefício que você poderia

obter desta pesquisa é a maior probabilidade de controle dos seus sintomas da STPM. A medicação em estudo será fornecida sem nenhum custo para você. As informações obtidas neste estudo podem ser de benefício futuro para mulheres com STPM.

**ALTERNATIVAS PARA O TRATAMENTO EM ESTUDO:** Os seguintes fármacos e tratamentos são disponíveis para o alívio dos sintomas da STPM: drogas antiinflamatórias (Inibidores da prostaglandina sintetase), ansiolíticos e antidepressivos (fluoxetina, alprazolam, citalopram e sertralina), vitamina B6 e E, Progestogênios, Tibolona, Danazol, Bromoergocriptina, Antagonistas narcóticos (naltrexona), Agonistas alfa-adrenérgicos (clonidina), Diuréticos suaves, Pílula combinada, Agonistas GnRH isolados, Estrogênio associado a agonistas do GnRH. Ao invés de participar deste estudo, você pode escolher ser tratada com um ou mais destes tratamentos ou decidir contra qualquer tratamento. Neste caso, outras opções de tratamento serão discutidas com você.

**DANOS RELACIONADOS COM A PESQUISA:** Se você apresentar quaisquer efeitos colaterais ou danos como resultado do estudo, você deve contactar o Dr. José Carlos de Lima, no telefone (081) 91111322 ou Dr. Edilberto Rocha Filho no telefone (081)8849.0600, imediatamente. Na eventualidade de que uma doença ou dano seja diretamente atribuído ao uso do medicamento em pesquisa, o custo dos cuidados de emergência serão fornecidos pela HEBRON. Seus direitos legais serão renunciados pela assinatura deste documento.

**SEUS DIREITOS COMO UMA PACIENTE EM ESTUDO:** Você deve sentir-se livre para questionamentos em qualquer momento. Sua participação neste estudo é voluntária. Você tem o direito de recusar-se a participar do estudo ou retirar-se do estudo em qualquer momento sem penalidades ou perdas dos benefícios pelos quais você tem direito. Durante o estudo, se houver novos achados significantes que possam alterar sua disposição para participar do estudo, eles serão discutidos com você. Seu médico pode tira-la do estudo a qualquer momento se ele considerar que é do seu melhor interesse. O responsável pelo estudo pode terminar o estudo em qualquer momento. Na retirada do estudo, você devolverá a seu médico qualquer medicação em

estudo não usada e você será submetida aos testes finais do estudo, para sua própria segurança.

**CONFIDENCIALIDADE:** Este formulário de consentimento assinado será mantido em uma área segura com acesso restrito. Uma cópia deste formulário de consentimento será dada a você para sua informação. Apenas suas iniciais e o número que o responsável pelo estudo determinar, serão utilizados para identificar você. Sua identidade não será revelada em quaisquer relatos publicados. Para garantir que as regulamentações governamentais e o protocolo do estudo foram seguidos, representantes da Universidade Federal de Pernambuco e possivelmente um agente das autoridades regulatórias, revisarão seus registros para verificar sua exatidão. Através da assinatura deste formulário de consentimento, você está autorizando este acesso.

**CONSENTIMENTO:** A natureza, os requerimentos, os riscos e os benefícios potenciais deste estudo e o que minha participação envolve foram explicados para mim. Eu tive a oportunidade de fazer qualquer pergunta. Se eu tiver quaisquer novas perguntas a respeito deste estudo, ou se eu tiver um dano relacionado ao estudo ou a respeito dos meus direitos como uma paciente em estudo, eu posso contactar o Dr. José Carlos de Lima no Hospital das Clínicas OU O Dr. Edilberto Rocha Filho, ambos da Universidade Federal de Pernambuco.

Eu ou meu responsável (para pacientes menores de 21 anos), voluntariamente, consinto (consente) na minha participação neste estudo de pesquisa clínica/laboratorial que está sob a coordenação do Dr. Sabino Pinho e do Dr. José Carlos de Lima.

\_\_\_\_\_  
Nome da paciente (Impresso)

\_\_\_\_\_  
Assinatura da paciente

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Nome da pessoa de obtenção do consentimento (Impresso)

\_\_\_\_\_  
Assinatura da pessoa de obtenção do consentimento

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Data

## ANEXO H

## COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 086/2006-CEP/CCS

Recife, 01 de junho de 2006.

Registro do SISNEP FR – 79413

CAAE –1434.0.172.000-06

Registro CEP/CCS/UFPE Nº 331/05

**Título: Ação dos ácidos graxos poliinsaturados essenciais sobre a prostaglandina E1 e prolactina-avaliação das repercussões sobre a síndrome de tensão pré-menstrual.**

Pesquisador Responsável: Edilberto Alves Pereira da Rocha Filho

Senhor Pesquisador :

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco CEP/CCS/UFPE registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 01 de junho de 2006.

Ressaltamos que a pesquisador responsável deverá apresentar relatório ao final da pesquisa (31/05/2007).

Atenciosamente,



José Angelo Rizzo  
Vice-Coordenador do CEP/CCS/UFPE

Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto  
Coordenador do CEP/CCS / UFPE

Ao  
Mestrando Edilberto Alves Pereira da Rocha Filho  
Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciência do Comportamento – CCS/UFPE

## ANEXO I

## FICHA CLÍNICA – ESTUDO SOBRE TPM. 1ª Consulta

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_ No. Lote: \_\_\_\_\_  
 Nome: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ UF: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_  
 Telefone: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ ( ) < 15; ( ) 15 – 35; ( ) > 35  
 Escolaridade: ( ) Nenhuma; ( ) 1º Grau; ( ) 2º Grau; ( ) Superior;  
 Estado Civil/União: ( ) Casada; ( ) Solteira(sem união estável); ( ) Solteira (com união estável); ( ) Outra(\_\_\_\_\_)  
 Cor/Raça: ( ) Branca; ( ) Negra; ( ) Parda; ( ) Indígena; ( ) Asiática. Naturalidade: \_\_\_\_\_

## Sintomas:

## FÍSICOS

- ( ) Ganho de peso  
 ( ) Eficiência reduzida  
 ( ) Dor/ desconforto  
 ( ) Sensibilidade mamária  
 ( ) Predisposição a acidentes  
 ( ) Retenção de líquidos/edema  
 ( ) Fadiga interferindo com a função  
 ( ) Aumento na alimentação  
 ( ) Alteração na escrita manual  
 ( ) Desejos por certos alimentos  
 ( ) Cancelamento de compromissos

## MENTAIS

- ( ) Inabilidade para relaxar  
 ( ) Confusão mental  
 ( ) Diminuição das atividades diárias  
 ( ) Libido diminuída  
 ( ) Tensão  
 ( ) Impulsividade  
 ( ) Irritabilidade  
 ( ) Evitar membros da família/atividades familiares
- ( ) Labilidade do humor  
 ( ) Comportamento distraído  
 ( ) Inconformismo  
 ( ) Hostilidade aos outros  
 ( ) Evitar encontros sociais  
 ( ) Facilmente fatigável  
 ( ) Sentir-se abatida  
 ( ) Sentir-se triste  
 ( ) Evitar amigos

## OUTROS:

## HDA:

## Interrogatório Sintomatológico

Cardiovascular: \_\_\_\_\_ Gastrointestinal: \_\_\_\_\_

Urinário: \_\_\_\_\_ Respiratório: \_\_\_\_\_

## Antecedentes familiares:

Cardiovascular: \_\_\_\_\_ Endócrino/Metabólico: \_\_\_\_\_

Câncer: \_\_\_\_\_ Infecção: \_\_\_\_\_

Outros: \_\_\_\_\_

## Antecedentes Patológicos:

Clínicos: \_\_\_\_\_ Cirurgias: \_\_\_\_\_

Tabagismo: \_\_\_\_\_ Etilismo: \_\_\_\_\_

Medicações: \_\_\_\_\_ Outros: \_\_\_\_\_

## Antecedentes Menstruais:

Menarca: \_\_\_\_\_ ciclos: \_\_\_\_\_ DUM: \_\_\_\_\_

Dismenorréia: \_\_\_\_\_ TPM: \_\_\_\_\_

Menopausa: natural ( ) cirúrgica ( )

## Antecedentes sexuais:

1º Coito: \_\_\_\_\_ Nº parceiros: \_\_\_\_\_ Libido: \_\_\_\_\_

Orgasmos: \_\_\_\_\_ Anticoncepção: \_\_\_\_\_

## Antecedentes Ginecológicos:

Corrimento: \_\_\_\_\_ Cirurgia: \_\_\_\_\_ Cauterização: \_\_\_\_\_

Antecedentes Obstétricos : G: \_\_\_\_\_ P: \_\_\_\_\_ A: \_\_\_\_\_ PNL: \_\_\_\_\_ PC: \_\_\_\_\_ PF: \_\_\_\_\_

1º parto: \_\_\_\_\_ último: \_\_\_\_\_ Peso RN (maior): \_\_\_\_\_

Amamentação: \_\_\_\_\_ Puerpério: \_\_\_\_\_

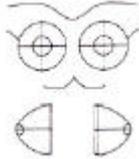
**EXAME FÍSICO**

Peso: \_\_\_\_\_ Alt: \_\_\_\_\_ PA: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

Ap. cardiovascular: \_\_\_\_\_ Ap. respiratório: \_\_\_\_\_

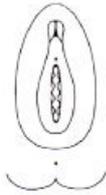
MMII: \_\_\_\_\_ Abdome: \_\_\_\_\_ Outros: \_\_\_\_\_

**MAMAS**



Insp. Estática \_\_\_\_\_ Insp. âmica: \_\_\_\_\_  
Palpação: \_\_\_\_\_ Expressão: \_\_\_\_\_  
Axilas: \_\_\_\_\_

**ÓRGÃOS GENITAIS EXTERNOS**



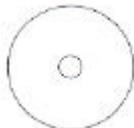
Pilificação: \_\_\_\_\_ Lábios: \_\_\_\_\_  
Clitóris: \_\_\_\_\_ Uretra: \_\_\_\_\_  
Gl. Bartholin: \_\_\_\_\_ Hímen: \_\_\_\_\_  
Procidência PVA: \_\_\_\_\_ PVP: \_\_\_\_\_  
Períneo: \_\_\_\_\_ Perda urina: \_\_\_\_\_

**ÓRGÃOS GENITAIS INTERNOS**



Vagina: \_\_\_\_\_ Colo: \_\_\_\_\_  
Útero: \_\_\_\_\_ AN. D. \_\_\_\_\_  
AN. E: \_\_\_\_\_ Paramétrios: \_\_\_\_\_  
Reto: \_\_\_\_\_

**ESPECULAR**



Vagina: \_\_\_\_\_ Colo: \_\_\_\_\_  
Cont. vaginal: \_\_\_\_\_

**Diagnóstico Clínico:** \_\_\_\_\_

**Exames solicitados:** \_\_\_\_\_

Resultado de exames laboratoriais

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Conduta:** \_\_\_\_\_

Recife, \_\_\_\_/\_\_\_\_/200\_\_.