UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS

PROGRAMA PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

DENNISON CARREIRO MONTEIRO

ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA NO TRANSTORNO DISFÓRICO PRÉ-MENSTRUAL

Recife

2024

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Monteiro, Dennison Carreiro.
Estimulação magnética transcraniana repetitiva no transtorno disfórico pré-menstrual / Dennison Carreiro Monteiro. - Recife, 2024.
124f.: il.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, 2024.
Orientação: Everton Botelho Sougey.
Coorientação: Amaury Cantilino.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Transtorno Disfórico Pré-Menstrual; 2. Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva; 3. Ensaio Clínico Randomizado. I. Sougey, Everton Botelho. II. Cantilino, Amaury. III. Título.

UFPE-Biblioteca Central

DENNISON CARREIRO MONTEIRO

ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA NO TRANSTORNO DISFÓRICO PRÉ-MENSTRUAL

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

Área de concentração: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Everton Sougey

Coorientador: Prof. Dr. Amaury Cantilino

Recife

2024

DENNISON CARREIRO MONTEIRO

ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA NO TRANSTORNO DISFÓRICO PRÉ-MENSTRUAL

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

Área de concentração: Psiquiatria

Aprovada em: 15/05/2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Amaury Cantilino (Coorientador/UFPE)

Prof. Dr. João Ricardo Mendes de Oliveira (Examinador/UFPE)

Prof. Dr. Leonardo Machado Tavares (Examinador/UFPE)

Prof. Dr. Antônio Medeiros Peregrino da Silva (Examinador/UPE)

Prof. Dr. Heydrich Lopes Virgulino de Medeiros (Examinador/UFPB)

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus queridos pacientes que, ao longo de mais de uma década, têm dado sentido a esta desafiadora e instigante jornada ....

Agradecimentos

Aos meus pais, Bernardino e Valmira, que me ensinaram que só o esforço e a persistência nos fazem crescer e alcançar nossos objetivos.

Aos meus queridos irmãos Maria Soares (“Netinha”) e Pedro Ulisses, com os quais compartilhei as experiências de vida que moldaram minha personalidade.

Ao meu orientador Prof. Dr. Everton Sougey, a quem tenho profunda admiração por sua brilhante trajetória na psiquiatria e disposição em compartilhar conhecimento.

Ao meu coorientador e amigo, Prof. Dr. Amaury Cantilino que, desde a residência médica, é minha principal referência como professor, psiquiatra e pessoa.

Aos colegas professores, Antônio Peregrino, Kátia Petribú, Henrique Faria e Juliano Luna, com os quais tenho a honra de dividir as atividades da disciplina de psiquiatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco.

Aos meus estimados alunos de graduação e médicos residentes, que são os motivadores da minha inquietude intelectual.

À Thania, minha amada companheira, exemplo de persistência e superação, que me ensinou a não desistir quando as dificuldades se apresentaram.

Aos meus filhos, Bernardo e Maria Helena, que são a luz da minha vida.

Resumo

Introdução: O transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) afeta 1,6% das mulheres, mas seus tratamentos têm eficácia limitada devido a efeitos adversos, baixa adesão ou inacessibilidade. Este estudo avaliou a eficácia, aceitabilidade e tolerabilidade da estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) de alta frequência no TDPM. **Métodos:** Ensaio clínico duplo-cego e controlado com 40 mulheres, randomizadas para EMTr ativa (n = 21) ou sham (n = 19). Foram realizadas cinco sessões de EMTr a 10Hz no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, durante a fase lútea tardia, em dois ciclos menstruais consecutivos. As participantes foram avaliadas com PSST, DRSP, HAM-D, HAM-A e EBES. **Resultados:** A idade média foi de 35,6 (± 5,4) anos no grupo EMTr ativa e 33,8 (± 6,1) no grupo sham. As taxas de resposta não diferiram entre os grupos (p = 0,56). Houve redução significativa dos sintomas ansiosos no grupo ativo no 1º ciclo menstrual (diferença média: –2,1 na HAM-A; p = 0,027), mas não no 2º ciclo (p = 0,13). Não houve diferença significativa nos sintomas depressivos (p > 0,05). Afetos positivos aumentaram em ambos os grupos e ciclos, sem diferença entre eles (p = 0,89). A intervenção foi bem tolerada, com taxas de desistência de 19% (EMTr ativa) e 26% (sham). **Conclusão:** A EMTr mostrou-se segura e potencialmente útil na redução de sintomas ansiosos no TDPM, especialmente no primeiro ciclo de aplicação. Novos estudos são necessários para confirmar sua eficácia e definir os parâmetros ideais de estimulação.

Abstract

Introduction: Premenstrual dysphoric disorder (PMDD) affects 1.6% of women, but current treatments have limited effectiveness due to side effects, poor adherence, or inaccessibility. This study evaluated the efficacy, acceptability, and tolerability of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in PMDD. **Methods:** A double-blind, controlled clinical trial was conducted with 40 women, randomized to receive either active rTMS (n = 21) or sham stimulation (n = 19). Five sessions of 10 Hz rTMS were applied over the left dorsolateral prefrontal cortex during the late luteal phase, over two consecutive menstrual cycles. Outcome measures included the Premenstrual Symptom Screening Tool (PSST), Daily Record of Severity of Problems (DRSP), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), and the Subjective Well-Being Scale (EBES). **Results:** The mean age was 35.6 (± 5.4) years in the active rTMS group and 33.8 (± 6.1) years in the sham group. Response rates did not differ significantly between groups ($p = 0.56$). A significant reduction in anxiety symptoms was observed only in the active group during the first menstrual cycle (mean difference: –2.1 on HAM-A; $p = 0.027$), but not in the second cycle ($p = 0.13$). No significant changes were observed in depressive symptoms ($p > 0.05$). Positive affects increased in both groups across cycles, with no significant differences ($p = 0.89$). The intervention was well tolerated, with dropout rates of 19% (active) and 26% (sham). **Conclusion:** rTMS appears to be safe and potentially effective in reducing anxiety symptoms in PMDD, particularly during the first treatment cycle. Further studies are needed to confirm its efficacy and optimize stimulation parameters.

Sumário

Dedicatória 7

Agradecimentos 8

Resumo 9

Abstract 10

Lista de figuras 14

Lista de tabelas 15

Lista de abreviaturas e siglas 16

1 INTRODUÇÃO **19**

1.1 Transtorno disfórico pré-menstrual 19

1.1.1 Aspectos históricos 19

1.1.2 Fisiologia do ciclo menstrual 20

1.1.3 Diagnóstico 21

1.1.4 Epidemiologia 22

1.1.5 Fatores etiológicos 23

1.1.6 Estudos de neuroimagem 25

1.1.7 Funcionalidade e qualidade de vida 27

1.1.8 Abordagens terapêuticas 28

1.2 Estimulação magnética transcraniana 30

1.2.1 Princípios físicos e efeitos neurofisiológicos 30

1.2.2 Parâmetros técnicos 31

1.2.3 Aspectos clínicos 32

2 JUSTIFICATIVA **33**

3 HIPÓTESE **34**

4 OBJETIVOS **35**

4.1 Objetivo geral 35

4.2 Objetivos específicos 35

5 MÉTODOS **36**

5.1 Delineamento do estudo 36

5.2 Cálculo amostral, recrutamento e seleção das voluntárias 36

5.3 Randomização e cegamento 37

5.4 Procedimentos 37

5.4.1 Local de execução dos procedimentos 37

5.4.2 Equipamentos 38

5.4.3 Procedimento terapêutico 39

5.4.4 Estimulação magnética transcraniana simulada 41

5.4.5 Equipe técnica 42

5.5 Avaliações de seguimento 42

5.4.1 Instrumentos de avaliação 42

5.4.1.1 Ferramenta de Triagem para Sintomas Pré-menstruais (PSST) 42

5.4.1.2 Registro Diário da Intensidade dos Problemas (DRSP) 43

5.4.1.3 Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) 43

5.4.1.4 Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) 44

5.4.1.5 Escala de Bem-estar Subjetivo (EBES) 44

5.5.2 Etapas de avaliação 45

5.6 Análise estatística 46

5.7 Considerações éticas 46

5.8 Desfechos 47

5.8.1 Desfecho primário 47

5.8.2 Desfechos secundários 47

6 RESULTADOS **48**

6.1 Caracterização da amostra 48

6.1.1 Seleção e randomização 48
6.1.2 Características sociodemográficas e do ciclo reprodutivo 49
6.1.3 Sintomas de TDPM, segundo os critérios do DSM-5 50
6.2 Avaliações de seguimento 51
6.2.1 Taxas de resposta 51
6.2.2 Registro diário de problemas 52
6.2.3 Sintomas depressivos e ansiosos 52
6.2.4 Bem-estar subjetivo 53
6.2.5 Aceitabilidade 56
6.2.6 Tolerabilidade 57
7 DISCUSSÃO **58**
8 CONCLUSÃO **62**
Referências bibliográficas **63**
Anexos **73**
ANEXO A: Ferramenta de Triagem de Sintomas Pré-menstruais 73
ANEXO B: Registro Diário da Intensidade dos Problemas 74
ANEXO C: Escala de Depressão de Hamilton 75
ANEXO D: Escala de Ansiedade de Hamilton 77
ANEXO E: Escala de Bem-estar Subjetivo 78
ANEXO F: Comprovante de Aprovação no Comitê de Ética 79
ANEXO G: Artigo de revisão sistemática 85
ANEXO H: Artigo do estudo original 100
Apêndices 118
APÊNDICE A: Ficha de triagem e coleta de dados 118
APÊNDICE B: Termo de consentimento livre e esclarecido 121

Lista de figuras

Figura 1 Equipamento de EMTr.....38

Figura 2A Método de Beam para localização do CPFDL esquerdo.....40

Figura 2B Técnica de marcação da touca para EMTr.....40

Figura 3 Método utilizado para EMTr sham.....41

Figura 4 Representação do ciclo menstrual 45

Figura 5 Fluxograma conforme as diretrizes do CONSORT 48

Figura 6.1 Sintomas depressivos nos grupos EMT ativa e sham.....52

Figura 6.2 Sintomas ansiosos nos grupos EMT ativa e sham.....53

Figura 7.1 Afetos positivos nos grupos EMT ativa e sham.....54

Figura 7.2 Afetos negativos nos grupos EMT ativa e sham.....54

Figura 7.3 Bem-estar subjetivo nos grupos EMT ativa e sham.....54

Lista de tabelas

Tabela 1 Características sociodemográficas e do ciclo reprodutivo.....49

Tabela 2 Sintomas de TDPM, de acordo com os critérios do DSM-5 51

Tabela 3 Taxa de resposta, de acordo com o rastreio na PSST 51

Tabela 4 Escores na HAM-D, HAM-A e subdomínios da EBES.....55

Tabela 5 Taxas de descontinuação e motivos declarados.....56

Tabela 6 Efeitos adversos relatados.....57

Lista de Abreviaturas e Siglas

^{1}H MRS: espectroscopia por ressonância magnética de prótons

5-HT: serotonina

ACO: anticoncepcionais orais

ALLO: allopregnanolona

AN: afetos negativos

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AP: afetos positivos

APA: Associação Americana de Psiquiatria

BDNF: *Brain Derived Neurotrophic Factor*

CAAE Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

CCA: córtex cingulado anterior

CFM: Conselho Federal de Medicina

COMT: catecol-o-metiltransferase

CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*

COREN-PE: Conselho Regional de Enfermagem de Pernambuco

COVID-19: infecção respiratória causada pelo SARS-CoV-2

CPFDL: córtex pré-frontal dorsolateral

CPFm: córtex pré-frontal medial

CRM-PE: Conselho Regional de Medicina de Pernambuco

DIU: dispositivo intrauterino

DP: desvio padrão

DRSP: Registro Diário de Intensidade dos Problemas

DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais, 5ª Edição

DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais, 4ª Edição

EBES: Escala de Bem-Estar Subjetivo

ECT: eletroconvulsoterapia

EHP: eixo hipotálamo-pituitário

EMT: estimulação magnética transcraniana

EMTr: estimulação magnética transcraniana repetitiva

ERS-1: *Estrogen Receptor 1*

ESC/E(Z): *Extra Sex Combs/Enhancer of Zeste*

ETCC: estimulação transcraniana por corrente contínua

fMRI: Ressonância nuclear magnética funcional

FSH: hormônio folículo estimulante

GABA: ácido gama-aminobutírico

GABA-A: receptor de ácido gama-aminobutírico do tipo A

Glx: glutamato-glutamina

GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina

HAM-A: Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton

HAM-D: Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton

Hz: Hertz

IQR: intervalo interquartil

ISRS: inibidor seletivo da recaptura de serotonina

LH: hormônio luteinizante

LMR: limiar motor de repouso

LTD: *long term depression*

LTP: *long term potentiation*

MAO-A: enzima monoaminooxidase A

PET: Tomografia por emissão de pósitrons

PSST: Ferramenta de Triagem de Sintomas Pré-menstruais

ReBEC: Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

SARS-CoV-2: *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

SERT: bomba de recaptação de serotonina

SNC: sistema nervoso central

SPM: síndrome pré-menstrual

SUS: Sistema Único de Saúde

SV: satisfação com a vida

TCC: terapia cognitivo-comportamental

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TDM: transtorno depressivo maior

UFPE: Universidade Federal de Pernambuco

VMAT: transportador vesicular de monoaminas

1 INTRODUÇÃO

1.1 Transtorno Disfórico Pré-menstrual

1.1.1 Aspectos históricos

Desde a antiguidade, Hipócrates já descrevia as alterações emocionais e comportamentais que ocorriam no período pré-menstrual, interpretados como resultantes da “agitação do sangue em busca de escapar do útero” (RAPKIN, 2003). Posteriormente, no século XIX, o ginecologista estadunidense Robert Battey desenvolveu um controverso procedimento para tratar diferentes condições relacionadas ao ciclo menstrual feminino, como a “histero-epilepsia”, a ninfomania, a dismenorreia e a “loucura menstrual”. A “cirurgia de Battery” consistia na ressecção bilateral dos ovários e passou a ser considerada uma medida excessiva e, em muitos casos, desnecessária, resultando em prejuízos significativos na vida sexual e reprodutiva das mulheres (KOMAGAMINE; KOKUBUN; HIRATA, 2020).

O entendimento do TPDM como um transtorno mental é relativamente recente, sendo sua primeira descrição em 1931 por Robert Frank, que utilizou o termo “tensão pré-menstrual” em uma série de casos caracterizados por significativo desconforto físico e psíquico nos dias que precediam a menstruação (FRANK, 1931; MATSUMOTO; ASAKURA; HAYASHI, 2013).

Em 1987 a condição foi nomeada “*Late Luteal Phase Dysphoric Disorder* (LLPDD)” e incluída, como um apêndice, na revisão da 3ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-III-R) da Associação Americana de Psiquiatria (APA). Na 4ª edição do manual publicado em 2000 (DSM-IV), o termo foi modificado para “*Premenstrual Dysphoric Disorder*” (PMDD), mas, foi apenas em 2013 que o DSM-5 passou a classificá-lo como uma categoria diagnóstica, dentre os transtornos depressivos.(CHRISLER; GORMAN, 2016; SPITZER; SEVERINO; WILLIAMS; PARRY, 1989)

1.1.2 Fisiologia do ciclo menstrual

A vida reprodutiva da mulher inicia na menarca (primeira menstruação) e termina na menopausa, ou seja, após um ano de anovulação. Os ciclos menstruais podem ter duração variável, entre 25 e 35 dias, com média de 28 dias, subdividindo-se em duas fases: fase folicular (10-23 dias) e fase lútea (7-19 dias). O sangramento menstrual é a marca desta ciclicidade, ocorrendo ao término da fase lútea e início da fase folicular, com duração média de 3 a 6 dias. Por convenção, considera-se o primeiro dia da menstruação como o 1º dia do ciclo menstrual e o início da fase folicular (RAPKIN; WINER, 2009).

O ciclo menstrual é marcado por mudanças hormonais, reguladas por mecanismos de feedback, mediados por substâncias ovarianas e seus efeitos no eixo hipotálamo-pituitário (EHP). O hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) é secretado pelo hipotálamo e induz a liberação do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH), pela pituitária, que por sua vez atuam nos ovários (MESSINIS, 2006).

Na fase folicular, predomina a liberação do estradiol pelo folículo ovariano, induzindo um feedback negativo sobre o hipotálamo, com supressão do GnRH e, consequentemente, do FSH e LH. Na metade do ciclo, as elevadas concentrações de estradiol, através de um feedback positivo, causam um aumento exponencial do LH, e, em menor intensidade, do FSH. Na fase lútea ocorre um declínio do estradiol e aumento da progesterona secretada pelo corpo lúteo. Por fim, a transição lútea-folicular é marcada pela queda nos níveis de progesterona e estradiol (MESSINIS, 2006).

Outras substâncias não-esteroidais ovarianas também atuam inibindo a liberação do FSH pela pituitária, como as inibinas. Enquanto a inibina A é secretada pelo corpo lúteo de forma crescente durante a fase folicular, a inibina B é secretada pelos folículos antrais no início da fase folicular, atingindo seu pico na metade do ciclo para decair em seguida (MESSINIS; MESSINI; DAFOPOULOS, 2014).

1.1.3 Diagnóstico

Em 2012, um comitê internacional de “experts” submeteu à Associação Americana de Psiquiatria (APA), uma recomendação para inclusão na 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-5), do TDPM como uma categoria diagnóstica, já que e sua edição anterior, constava apenas como um “apêndice” (EPPERSON; STEINER; HARTLAGE; ERIKSSON *et al.*, 2012). Em relação ao DSM-IV, manifestações como labilidade afetiva e irritabilidade ganharam maior destaque e o conceito de *“distress”* foi adicionado ao comprometimento causados pelos sintomas em diferentes áreas da vida, como trabalho, escola, atividades sociais e relacionamentos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; HANTSOO; EPPERSON, 2015).

No DSM-5, o TDPM está classificado dentre os transtornos depressivos, com os seguintes critérios diagnósticos: A) na maioria dos ciclos menstruais, no ano precedente, pelo menos cinco sintomas iniciados na semana que antecede a menstruação, tornando-se mínimos ou ausentes na semana pós-menstrual; B) ao menos um dos sintomas: 1- labilidade afetiva; 2-irritabilidade/raiva ou piora dos conflitos interpessoais; 3-humor deprimido, desesperança ou pensamentos autodepreciativos; 4-ansiedade exacerbada/tensão; C) ao menos um dos seguintes sintomas, para completar um total de cinco, juntamente com os do Critério B: 1- perda de interesse; 2- dificuldade de concentração; 3-letargia; fadiga/falta de energia; 4-aumento do apetite; 5-sono excessivo ou insônia; 6-sentir-se sobrecarregada ou fora de controle; 7-sintomas físicos como sensibilidade ou inchaço das mamas, dor articular ou muscular, sensação de “inchaço” ou ganho de peso; D) os sintomas causam prejuízo funcional ou sofrimento significativo; E) não é apenas uma exacerbação de outro transtorno; F) deve haver confirmação diagnóstica através de uma avaliação prospectiva, por ao menos, 2 ciclos menstruais; G) não é consequência do efeitos de uma substância ou outra condição médica (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Para sua identificação, é essencial uma observação prospectiva por, ao menos, dois ciclos menstruais consecutivos, que pode ser auxiliada por ferramentas de registro diário dos sintomas. Estes “diários” têm sido recomendados na literatura,

demonstrando menor risco de viés de memória, além de facilitar a distinção entre o transtorno e eventuais exacerbações pré-menstruais de outras condições (CAMARA; KOHLER; FREY; HYPHANTIS *et al.*, 2017; CAROLYN JANDA; KLEINSTäUBER, 2017; REILLY; PATEL; UNACHUKWU; KNOX *et al.*, 2024).

1.1.4 Epidemiologia

Estima-se que até 80% das mulheres em idade reprodutiva apresente alterações emocionais, comportamentais e físicas durante o período pré-menstrual, caracterizando a síndrome pré-menstrual (SPM), porém, 1,6% apresentam diagnóstico confirmado de sua forma mais severa, denominada TDPM. Esta condição impacta negativamente a qualidade de vida, o trabalho e as relações sociais, estando associada, em 30-70% dos casos, a outros transtornos mentais, como depressão, transtorno bipolar e transtornos de ansiedade (REILLY; PATEL; UNACHUKWU; KNOX *et al.*, 2024; SEPEDE; SARCHIONE; MATARAZZO; DI GIANNANTONIO *et al.*, 2016).

A recente metanálise de Reilly (2024), incluindo 44 estudos que somaram 50.659 participantes, sugeriu que 1,6% das mulheres com ciclo menstrual teriam o diagnóstico de TDPM ao longo da vida, apesar dos autores terem considerado seus resultados provavelmente subestimados (REILLY; PATEL; UNACHUKWU; KNOX *et al.*, 2024).

Na população brasileira, Rezende (2022), realizou um estudo incluindo 1.115 estudantes universitárias adultas e identificou que 46.9% delas apresentavam diagnóstico de SPM e 11,1% de TPDM, sendo os sintomas físicos os mais prevalentes, como sensibilidade nas mamas, inchaço e ganho de peso, seguido pelos sintomas psicológicos, como desejo excessivo por comida, choro e maior sensibilidade à rejeição. Além disso, mais de 30% da amostra relatou que os sintomas interferiam de forma moderada a severa nas suas atividades sociais e acadêmicas (REZENDE; ALVARENGA; RAMOS; FRANKEN *et al.*, 2022).

Os sintomas pré-menstruais costumam iniciar na adolescência, em média após 2 anos da menarca, apesar de serem mais severos por volta dos 20 anos de idade e

podendo ocorrer até a menopausa. Entretanto, a identificação do problema tende a ocorrer tardiamente, com a maior parte das mulheres relatando sintomas há pelo menos 10 anos do diagnóstico e início do tratamento (MATSUMOTO; ASAKURA; HAYASHI, 2013; RAPKIN; MIKACICH, 2008)

Apesar da ausência de consenso sobre seus fatores de risco, destacam-se na literatura: predisposição genética, baixa escolaridade, tabagismo, história de eventos traumáticos, exposição ao estresse e elevado índice de massa corporal (DILBAZ; AKSAN, 2021; MATSUMOTO; ASAKURA; HAYASHI, 2013).

1.1.5 Fatores etiológicos

A etiopatogenia do TDPM é uma aérea ainda em investigação, com potencial interação de mecanismos biológicos e psicossociais, incluindo a sensibilidade do SNC aos hormônios sexuais, fatores genéticos e eventos estressores (HANTSOO; EPPERSON, 2015).

Os transtornos mentais desencadeados ou agravados no período pré-menstrual podem ser reflexo de uma resposta mal adaptativa dos neurônios a flutuações hormonais cíclicas (POROMAA; GINGNELL, 2014). Porém, paradoxalmente, mulheres com TDPM não evidenciam diferenças significativas nos níveis de progesterona e estrógeno ao longo do ciclo menstrual, em relação a aquelas sem o diagnóstico, mas, uma maior sensibilidade neuronal a estas intensas oscilações. A ação do estradiol está associada à desregulação de vias serotoninérgicas, alterando a expressão dos genes de receptores 5-HT2A, da bomba de recaptação de serotonina (SERT), do transportador vesicular de monoaminas (VMAT), da enzima monoaminooxidase A (MAO-A) e da catecol-o-metiltransferase (COMT)(DILBAZ; AKSAN, 2021; HANTSOO; EPPERSON, 2015).

Recentemente, Sacher (2023) evidenciou um aumento da expressão e da densidade do transportador de serotonina em diferentes regiões cerebrais (mesencéfalo, córtex pré-frontal, córtex cingulado anterior, amigdala, estriado, tálamo e hipotálamo) nas mulheres com TDPM, durante a fase lútea (SACHER J.; M.; VILLRINGER A., 2023). Este mecanismo poderia estar relacionado com uma

depleção serotoninérgica no período pré-menstrual e com o efeito terapêutico observado com o uso intermitente dos inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRS) (REILLY; WALLMAN; CLARK; KNOX *et al.*, 2022).

A allopregnanolona (ALLO) é o principal metabólito ativo da progesterona e atua como modulador alostérico positivo dos receptores do ácido gama-aminobutírico do tipo A (GABA-A). Durante a fase lútea, há um aumento intenso deste neuroesteróide, com subsequente queda dos seus níveis, próximo à menstruação. Esta exposição cíclica do cérebro às elevadas concentrações da ALLO, seguida de sua “retirada” abrupta, é provavelmente um dos mecanismos mais relevantes para o surgimento dos sintomas da TDPM (HANTSOO; EPPERSON, 2015; 2020).

Alterações genéticas também têm sido identificadas, particularmente, na expressão do complexo de genes *Extra Sex Combs/Enhancer of Zeste* [ESC/E(Z)], responsável pelo silenciamento de genes regulados por esteroides ovarianos, e no gene *Estrogen Receptor 1* (ESR1) (DUBEY; HOFFMAN; SCHUEBEL; YUAN *et al.*, 2017; WEI; BALLER; MARTINEZ; GOFF *et al.*, 2021). Um estudo investigando correlação entre genética e neuroimagem funcional, evidenciou que pacientes com PMDD portadoras do alelo Met do gene *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) Val66Met apresentavam menor ativação do córtex fronto-cingulado durante testes de discriminação emocional, quando comparadas a controles saudáveis portadoras deste alelo (COMASCO; HAHN; GANGER; GINGNELL *et al.*, 2014).

Alterações no sistema nervoso autônomo também têm sido relacionadas aos sintomas pré-menstruais. Um estudo com 62 mulheres, de 20 a 40 anos de idade, comparou a variabilidade na frequência cardíaca ao longo do ciclo menstrual, demonstrando que aquelas com SPM (n: 23) apresentavam atividade parassimpática reduzida durante a fase lútea tardia, em relação a fase folicular, o que não era observado nos controles saudáveis (n: 28). No TDPM (n: 11), por outro lado, as variações da frequência cardíaca estavam marcadamente reduzidas, independentemente da fase do ciclo (MATSUMOTO; USHIROYAMA; KIMURA; HAYASHI *et al.*, 2007).

Eventos estressores, que ocorrem precocemente na vida, como abuso emocional, físico e sexual estão relacionados ao aumento do risco de desenvolvimento de síndrome pré-menstrual (BERTONE-JOHNSON; WHITCOMB;

MISSMER; MANSON *et al.*, 2014). Por outro lado, a história de vivências traumáticas está mais fortemente correlacionada ao diagnóstico de TDPM, em mulheres jovens. (PERKONIGG; YONKERS; PFISTER; LIEB *et al.*, 2004)

Estudos sugerem também que mulheres com TDPM apresentam maior dificuldade na regulação emocional, ou seja, na habilidade de identificar emoções sentidas e como estas emoções são vivenciadas, expressas e reguladas (GAO; QIAO; AN; WANG *et al.*, 2021). Outro estudo recente observou também escores mais elevados de traços de personalidade como neuroticismo e psicoticismo, assim como menores escores de extroversão e *lying*, quando comparadas a voluntárias sem TDPM (GAO; QIAO; AN; WANG *et al.*, 2021).

1.1.6 Estudos de neuroimagem

A presença de sintomas como labilidade afetiva, irritabilidade, humor deprimido e ansiedade, em pacientes com TPDM, apontam para possíveis alterações cerebrais anatômicas e funcionais, particularmente, com comprometimento nos circuitos de inibição *top-down* sobre o sistema límbico. As estruturas mais implicadas estão diretamente relacionadas ao processamento emocional e à cognição, como amigdala, ínsula, cerebelo e córtex pré-frontal (DUBOL; EPPERSON; LANZENBERGER; SUNDSTROM-POROMAA *et al.*, 2020).

Na neuroimagem estrutural, observa-se aumento do volume cortical em cerebelo e giro hipocampal esquerdo, com redução de volume cortical no giro parahipocampal esquerdo (BERMAN; LONDON; MORGAN; RAPKIN, 2013; COMASCO; SUNDSTROM-POROMAA, 2015). Em um experimento utilizando ressonância nuclear magnética (RNM) em mulheres saudáveis, foi evidenciado o aumento do volume de massa cinzenta na região dorsal da amigdala esquerda, no período pré-menstrual, quando comparada ao final da fase folicular. Além disso, este achado foi relacionado positivamente com a intensificação de afetos negativos induzidos pelo estresse (OSSEWAARDE; VAN WINGEN; RIJPKEMA; BACKSTROM *et al.*, 2013).

Na neuroimagem funcional, o experimento utilizando Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) e Ressonância Nuclear Magnética Funcional (fMRI) evidenciou ativação anormal do córtex pré-frontal dorsolateral durante a execução de tarefas relacionadas à memória de trabalho (BALLER; WEI; KOHN; RUBINOW *et al.*, 2013). De forma semelhante, outro experimento com fMRI detectou hipoativação no córtex pré-frontal dorsolateral direito durante tarefas de regulação emocional, ao final da fase lútea (PETERSEN; GHAHREMANI; RAPKIN; BERMAN *et al.*, 2018). Ademais, quando em tarefas de exposição a estímulos depressivos e de raiva, mulheres com TDPM apresentam maior ativação em giro frontal médio, lobo temporal e cerebelo esquerdo, com ativação reduzida em precuneus, giro frontal superior e cerebelo direito (GAO; QIAO; AN; WANG *et al.*, 2021). Na comparação realizada por Comasco (2014), pacientes com TDPM também demonstraram menor ativação do córtex cingulado anterior pré-genual e do córtex pré-frontal ventromedial, em relação às voluntárias saudáveis, independentemente da fase do ciclo (COMASCO; HAHN; GANGER; GINGNELL *et al.*, 2014).

No PET scan, Eriksson (2006) demonstrou que mulheres com TDPM apresentavam alterações na captura do precursor de serotonina ^{11}C-5-HTP da fase folicular para a fase lútea, com correlação negativa entre a captura de ^{11}C-5-HTP em regiões do CPFDL e estriado, e os sintomas cardinais do transtorno, “humor deprimido” e “irritabilidade”. Por outro lado, também foi observada uma correlação fortemente positiva entre a captura de ^{11}C-5-HTP em regiões do córtex pré-frontal e vivências emocionais como sentir-se “feliz” e “enérgica” (ERIKSSON; WALL; MARTEINSDOTTIR; AGREN *et al.*, 2006). No trabalho posterior do autor, mulheres saudáveis evidenciaram aumento na atividade do traçador de serotonina ^{11}C-5-HTP, da fase folicular para a fase lútea no CPFDL direito, o que não ocorreu naquelas com TDPM (ERIKSSON; WALL; OLSSON; MARTEINSDOTTIR *et al.*, 2016).

Em um estudo com espectroscopia por ressonância magnética de prótons (^{1}H MRS), em comparação aos controles saudáveis, mulheres com TDPM apresentaram níveis significativamente mais reduzidos de GABA no córtex cingulado anterior/córtex pré-frontal medial (CCA/CPFm) e gânglios basais esquerdos, com aumento de glutamato-glutamina (Glx) no CCA/CPFm. Porém, não foi observada correlação dos níveis de GABA e Glx com a severidade dos sintomas.(LIU; WANG; GAO; GAO *et al.*, 2015)

1.1.7 Funcionalidade e qualidade de vida

A revisão de Le (2020) sugere que mulheres com TDPM apresentam significativo comprometimento cognitivo, principalmente nos domínios da memória de trabalho e funções executivas, durante a fase lútea, podendo influenciar diretamente seu funcionamento psicossocial (LE; THOMAS; GURVICH, 2020). Adicionalmente, a metanálise realizada por Prasad (2021) evidenciou que o transtorno está associado ao aumento significativo do risco de comportamento suicida (PRASAD; WOLLENHAUPT-AGUIAR; KIDD; DE AZEVEDO CARDOSO *et al.*, 2021).

Considerando 232 mulheres internadas após tentativa de suicídio, pesquisadores identificaram que 23% tinha diagnóstico de TDPM, as quais apresentavam mais traços de personalidade como impulsividade, hostilidade e raiva (DUCASSE; JAUSSENT; OLIE; GUILLAUME *et al.*, 2016). Em um estudo caso-controle, 120 pacientes, entre 13 e 40 anos, admitidas em hospital geral após tentativa de suicídio foram comparadas com 120 controles saudáveis, a frequencia de TDPM foi significativamente maior nos “casos” do que nos “controles” (30,8% x 5%), sendo que os autores não observaram relação entre a fase do ciclo menstrual e as tentativas (SHAMS-ALIZADEH; MAROUFI; RASHIDI; ROSHANI *et al.*, 2018).

No TDPM, a sensibilidade cerebral exarcerdada às oscilações homornais, especialmente estrogênicas, está relacionada à desregulação transitória do sistema serotoninérgico e, provavelmente, ao aumento da suicidalidade no período pré-menstrual. Este fenômeno também está ligado ao aumento de afetos negativos, da sensibilidade emocional em resposta a eventos adversos, modificações no processamento de recompensas e deficiência executiva do controle inibitório (OWENS; EISENLOHR-MOUL, 2018; SAUNDERS; HAWTON, 2006)

Sintomas premenstruais também afetam diretamente na qualidade dos relacionamentos, especialmente na relação conjugal que pode estar tão comprometida quanto em mulheres com episódios recorrentes de depressão. De forma geral, considera-se que o impacto da condição na qualidade de vida e funcionalidade pode ser tão severo quando o causado por depressões de curso crônico.(MATSUMOTO; ASAKURA; HAYASHI, 2013)

1.1.8 Abordagens terapêuticas

O tratamento do TDPM engloba abordagens farmacológicas e não-farmacológicas. Dentre os tratamentos medicamentosos, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) ainda são considerados como opções de primeira linha, reduzindo os sintomas pré-menstruais quando administrados forma contínua (diária) ou intermitente (exclusivamente durante a fase lútea) (CARLINI; DELIGIANNIDIS, 2020; STEINER; PEARLSTEIN; COHEN; ENDICOTT *et al.*, 2006). As substâncias desta classe mais investigadas são o citalopram, a fluoxetina, a paroxetina e a sertralina, demonstrado significativa eficácia nos ensaios clínicos controlados, com provável superioridade para o esquema contínuo em relação ao intermitente (SHAH; JONES; APERI; SHEMTOV *et al.*, 2008).

O uso do ISRS apenas a partir do surgimento dos sintomas pré-menstruais, até o início da menstruação, foi testado com a sertralina, em doses variando de 50-100mg/dia, mas, demonstrou resultados pouco consistentes (YONKERS; KORNSTEIN; GUEORGUIEVA; MERRY *et al.*, 2015). Seus efeitos adversos mais comuns são dor de cabeça, náuseas e insônia, que são tipicamente autolimitados. Entretanto, alguns pacientes podem ser queixar de disfunção sexual devido com ISRS, podendo levar a descontinuação do seu uso (MARJORIBANKS; BROWN; O'BRIEN; WYATT, 2013).

Anticoncepcionais orais (ACO) são comumente indicados, apesar dos efeitos adversos e eventuais riscos inerentes às terapias hormonais (SEPEDE; SARCHIONE; MATARAZZO; DI GIANNANTONIO *et al.*, 2016). A combinação de 3mg drospirenona com 20µg de etinilestradiol tem demonstrado superioridade ao placebo em diferentes ensaios clínicos, no regime de 24 dias de medicação com 4 dias de intervalo (24/4) (YONKERS; BROWN; PEARLSTEIN; FOEGH *et al.*, 2005).

Níveis plasmáticos reduzidos de melatonina tem sido encontrado em mulheres com TDPM, em comparação aos controles saudáveis, durante a fase lútea (SHECHTER; LESPERANCE; NG YING KIN; BOIVIN, 2012). No estudo de Moderie (2021), incluindo 5 mulheres com TDPM, foram administrados de 2mg de melatonina, 60 minutos antes de dormir, durante a fase lútea, em 3 ciclos menstruais consecutivos. A intervenção resultou na redução significativa da latência para início do sono e do

sono de ondas lentas, no aumento da fase 2 do sono, com melhora no humor e sintomas pré-menstruais (MODERIE; BOUDREAU; SHECHTER; LESPERANCE *et al.*, 2021).

Métodos não-farmacológicos, como terapia cognitivo-comportamental (TCC), terapia nutricional, acupuntura e estimulação magnética transcraniana (EMT), apesar ainda dos escassos estudos, tem sido foco de interesse em pesquisas sobre o tema e percebidos como possíveis alternativas no tratamento do TDPM (KLEINSTAUBER; WITTHOFT; HILLER, 2012; LUSTYK; GERRISH; SHAVER; KEYS, 2009; NIEDERHOFER, 2009; SIMINIUC; TURCANU, 2023).

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) consiste em um conjunto de técnicas psicoterápicas para modificar pensamentos disfuncionais, emoções e comportamentos, com fortes evidências no tratamento da depressão, transtornos de ansiedade, dor e dependência de substâncias. Na revisão sistemática de Lustyk (2009), foram reunidos 7 estudos sobre o uso da TCC no TDPM, mas que não permitiram determinar um efeito estatisticamente significativo na eficácia, devido às limitações metodológicas. A conclusão dos autores foi que a TCC teria maior efeito preventivo, impedindo o aumento pré-menstrual dos sintomas ou modificando a maneira como as mulheres se relacionam com eles, porém, seus resultados ainda não superam a farmacoterapia (LUSTYK; GERRISH; SHAVER; KEYS, 2009).

O potencial impacto da dieta ou terapia nutricional nos sintomas pré-menstruais foi recentemente revisado por Siminic (2023), evidenciando que pesquisas sobre os efeitos dos alimentos e nutrientes nesta condição, são esparsas, esporádicas e com insuficiente rigor científico. Nos resultados, não houve correlação entre sintomas pré-menstruais e o consumo de macronutrientes, como proteínas, gorduras, carboidratos e fibras, porém, alguns estudos indicaram para a efetividade dos micronutrientes, como cálcio, magnésio, vitamina D, vitaminas do complexo B e suplementos herbais (SIMINIUC; TURCANU, 2023).

Na literatura científica, encontra-se um único relato sobre o uso da EMTr no tratamento do TPDM, descrevendo o caso de uma mulher de 41 anos sem outras comorbidades psiquiátricas ou uso de qualquer psicofármaco. A paciente foi submetida a 5 sessões EMT à 1Hz sobre a área motora primária, na semana anterior

à menstruação, e após 4 meses, realizou um protocolo semelhante, mas com estimulação simulada (placebo). Os autores mensuraram os resultados com através da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D), observando maior redução de sintomas após a intervenção real (antes: 41; depois: 29), do que a placebo (antes:38; depois: 36), sem relato de efeitos adversos (NIEDERHOFER, 2009)

Nos casos mais severos, sem resposta às estratégias mais conservadoras, a supressão da atividade ovariana pode ser obtida através de intervenções cirúrgicas, como a salpingooforectomia bilateral com histerectomia (STUDD, 2006). Esta estratégia, entretanto, estaria reservada para situações restritas, em mulheres com prole constituída, recomendando-se a associação com baixas doses de estrógenos para amenizar os efeitos da menopausa pós-cirúrgica (REID, 2012).

1.2 Estimulação Magnética Transcraniana

1.2.1 Princípios físicos e efeitos neurofisiológicos

A EMT é um método não-invasivo, que modifica a atividade cerebral através de pulsos magnéticos repetitivos, sendo que a estimulação de alta frequência (>1Hz) aumenta a excitabilidade neuronal, enquanto a de baixa frequência (≤1Hz) reduz (ROTENBERG; HORVATH; PASCUAL-LEONE, 2014). Durante o procedimento, uma bobina é posicionada sobre o escalpo e o campo magnético é gerado perpendicularmente, atravessando o crânio para atingir o córtex cerebral. Neste tecido outro campo elétrico é induzido, excitando os neurônios na mesma direção e sentido oposto ao primeiro (ROTENBERG; HORVATH; PASCUAL-LEONE, 2014).

Dentre os mecanismos envolvidos no efeito neurofisiológico da EMT estão o LTP *(long term potentiation)* e a LTD *(long term depression)*, ambos mediados pelo glutamato e ácido gama-aminobutírico (GABA). O LTP consiste no aumento persistente do potencial excitatório pós-sináptico que se segue à exposição neuronal a um estímulo de alta frequência, enquanto o LTD é entendido como um mecanismo compensatório de diminuição prolongada da excitabilidade neuronal, gerada pela

ausência de estímulos ou à estimulação de baixa frequência (PASCUAL-LEONE; TORMOS; KEENAN; TARAZONA *et al.*, 1998).

Nos estados depressivos, há hipoativação do CPFDL esquerdo e hiperativação do CPFDL direito, que poderiam ser "revertidas" com estratégias de neuromodulação (BRUNONI; CHAIMANI; MOFFA; RAZZA *et al.*, 2017). Neste sentido, investigações de neuroimagem funcional indicam que um maior fluxo sanguíneo no CPFDL esquerdo pré-tratamento pode ser um preditor de boa resposta antidepressiva à EMT de alta frequência (WEIDUSCHAT; DUBIN, 2013). Corroboram com estes achados as evidências da ação da EMT de alta frequência no aumento das concentrações de neurotransmissores (noradrenalina, dopamina e glutamato), de BDNF e no fluxo sanguíneo cerebral do CPFDL esquerdo (NODA; SILVERSTEIN; BARR; VILA-RODRIGUEZ *et al.*, 2015).

Pesquisas de neuroimagem com PET revelam que a estimulação do CPFDL tem ação também sobre outras regiões cerebrais, como o CCA, através de conexões fronto-cingulares e sua ação antidepressiva tem sido relacionada à atividade neuronal basal no cíngulo anterior (HERNANDEZ-RIBAS; DEUS; PUJOL; SEGALAS *et al.*, 2013; PAUS; CASTRO-ALAMANCOS; PETRIDES, 2001).

1.2.2 Parâmetros técnicos

Na EMT de pulso simples um pulso magnético é liberado por vez, estimulando áreas cerebrais específicas, com aplicabilidade diagnóstica e em pesquisas de neurofisiologia. Por outro lado, no pulso repetitivo, múltiplos estímulos são emitidos sequencialmente, podendo atuar no tratamento de condições como depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, esquizofrenia e dor crônica (LEFAUCHEUR; ALEMAN; BAEKEN; BENNINGER *et al.*, 2020) Nos protocolos "excitatórios", de alta frequência, são necessários intervalos (*inter-trens*) entre cada sequência de pulsos (*trens*), para evitar a hiperexcitação cortical, que eventualmente, poderia resultar em uma crise convulsiva. Como na estimulação de baixa frequência a ação é "inibitória", não há necessidade destes intervalos (ROSSI; HALLETT; ROSSINI; PASCUAL-LEONE *et al.*, 2009).

A bobina é um dispositivo composto por fios condutores, através dos quais a correte elétrica passa e induz um campo magnético. O modelo mais tradicional é a bobina “em figura-de-oito” ou “borboleta”, penetrando de 2-3cm no córtex cerebral (EMT superficial). Outras bobinas, como a “duplo-cone” e a “H”, geram campos magnéticos mais intensos, sendo capazes de atingir regiões mais profundas dos cérebros (EMT profunda) (DENG; LISANBY; PETERCHEV, 2014; KREUZER; SCHECKLMANN; LEHNER; WETTER *et al.*, 2015).

1.2.3 Aspectos clínicos

Metanálises robustas demonstram a eficácia da EMTr no tratamento dos episódios depressivos, particularmente, quando adotados protocolos de alta frequência sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) esquerdo. (BERLIM; VAN DEN EYNDE; TOVAR-PERDOMO; DASKALAKIS, 2014; BRUNONI; CHAIMANI; MOFFA; RAZZA *et al.*, 2017; LEFAUCHEUR; ALEMAN; BAEKEN; BENNINGER *et al.*, 2020)

A segurança do procedimento também já está bem estabelecida e seus efeitos adversos costumam ser bem tolerados, sendo mais comum desconforto local durante a estimulação e cefaleia, após a sessão. Apesar de relativamente frequentes, menos de 2% dos pacientes chegam a descontinuar o tratamento devido a tais eventos, que tendem ser transitórios ou atenuados com o uso de analgésicos. Crises convulsivas são eventos raríssimos, com maior risco quando há condições neurológicas preexistentes (TAYLOR; GALVEZ; LOO, 2018).

São contraindicações absolutas à EMT: a) presença de objetos metálicos ferromagnéticos intracranianos, pelo risco de aquecimento ou deslocamento do material o campo magnético pode superaquecer materiais ferromagnéticos ou deslocá-los de sua posição; e b) implantes cocleares, que podem ser desmagnetizados ou também deslocados (ROSSI; HALLETT; ROSSINI; PASCUAL-LEONE *et al.*, 2009).

2 JUSTIFICATIVA

O TDPM é considerado uma condição grave, que afeta em torno de 1,6% das mulheres em idade reprodutiva, causando significativos prejuízos nas relações interpessoais, produtividade e qualidade de vida, além de aumentar o risco de comportamento suicida. Porém, os tratamentos atualmente disponíveis tendem a ter benefícios limitados por seus efeitos adversos, baixa adesão ou indisponibilidade. A EMT tem robustas evidências de eficácia no TDM, sendo uma possível alternativa no tratamento do TDPM, mas, ainda não há ensaios clínicos controlados testando esta hipótese.

3 HIPÓTESE

A estimulação magnética transcraniana de alta frequência sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, realizada durante a fase lútea tardia do ciclo menstrual, é mais eficaz do que o procedimento simulado (EMT sham) no tratamento do Transtorno Disfórico Pré-menstrual, com aceitabilidade e tolerabilidade comparáveis.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Este trabalho tem como objetivo geral verificar se a EMT de alta frequência é uma alternativa eficaz no tratamento do transtorno disfórico pré-menstrual, quando realizada durante a fase lútea tardia do ciclo menstrual.

4.2 Objetivos específicos

- Comparar o percentual mudança no rastreio para TDPM de positivo (antes da EMT), para negativo (após a EMT), entre as participantes do grupo ativo e controles.
- Analisar a redução média nos sintomas ansiosos e depressivos após o tratamento, em cada grupo, e verificar se há diferença significativa entre grupo ativo e controles.
- Explorar os efeitos da EMT nos subdomínios do bem-estar subjetivo (afetos positivos, afetos negativos e satisfação com a vida), e se há diferença entre os grupos estudados.
- Examinar efeitos adversos relatados pelas participantes e taxas de descontinuação do tratamento, e se há diferença entre os grupos.

5 MÉTODOS

5.1 Delineamento do estudo

A presente pesquisa é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado, com registro no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), número RBR-2f3pbm, aprovado em 10/02/2023. Foram seguidas as diretrizes do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) (MOHER; HOPEWELL; SCHULZ; MONTORI *et al.*, 2010).

5.2 Cálculo amostral, recrutamento e seleção das voluntárias

A amostra foi composta por mulheres em idade reprodutiva, com diagnóstico de transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), segundo os critérios do DSM-5.

O tamanho da amostra final foi calculado a partir de um estudo-piloto (n: 40), que determina a identificação e classificação das variáveis de interesse; a expectativa de diferença a ser observada entre as medidas destas variáveis nos grupos; as probabilidades de erro denominados erro tipo I (α) e tipo II (β), cujos valores derivam da distribuição de Gauss padronizada (tabela **z** da curva normal);e, o nível de significância, que é a probabilidade de detectar acertadamente uma diferença significativa entre os grupos (AZEVEDO, 2008; MASSAD, 2004).

As voluntárias foram recrutadas através de chamadas divulgadas via internet, em mídias sociais eletrônicas (Facebook, WhatsApp e Instagram) e a amostra foi selecionada através de uma entrevista de triagem. A elegibilidade foi determinada com auxílio de uma “Ficha de triagem e coleta de dados”, composta por: a) critérios diagnósticos para transtorno disfórico pré-menstrual (DSM-5); b) *checklist* com critérios de inclusão e exclusão; c) questionário sociodemográfico; d) dados do ciclo reprodutivo (APÊNDICE A).

Os critérios de inclusão foram: diagnóstico confirmado de TDPM, de acordo com os critérios do DSM-5; idade igual ou superior a 18 anos; ciclos menstruais

regulares, com duração entre 25-35 dias; e, disponibilidade de comparecer ao serviço para a realização das sessões de EMT, nos dias programados. Os critérios de exclusão: diagnóstico de depressão, transtorno bipolar ou esquizofrenia, ao longo da vida; uso de algum psicofármaco, nas últimas 04 semanas; elevado risco de suicídio; gravidez; presença de contraindicação absoluta à EMT; história de crise convulsiva, nos últimos dois anos; tratamento, no último ano, com EMT, eletroconvulsoterapia (ECT) ou estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC); consumo abusivo de álcool ou outras drogas, nos últimos 06 meses; e, uso de anticoncepcional oral contínuo, implante hormonal, anticoncepcional injetável ou dispositivo intrauterino (DIU) hormonal.

5.3 Randomização e cegamento

Na randomização da amostra, foi gerada uma sequência numérica de 1 a 40, atribuindo-se aleatoriamente os valores 1 e 2 para cada elemento. Com base nos números atribuídos, os indivíduos foram alocados randomicamente à medida que entravam na pesquisa, para o grupo “EMT ativa” ou “EMT sham”. Para o cegamento, as voluntárias não foram informadas sobre a intervenção que receberam e os instrumentos de avaliação foram administrados por um único pesquisador (CRS), “mascarado” em relação à alocação das participantes. Além disso, a responsável pela administração das sessões de EMT (ECAS) não foi instruída sobre os resultados das avaliações de seguimento.

5.4 Procedimentos

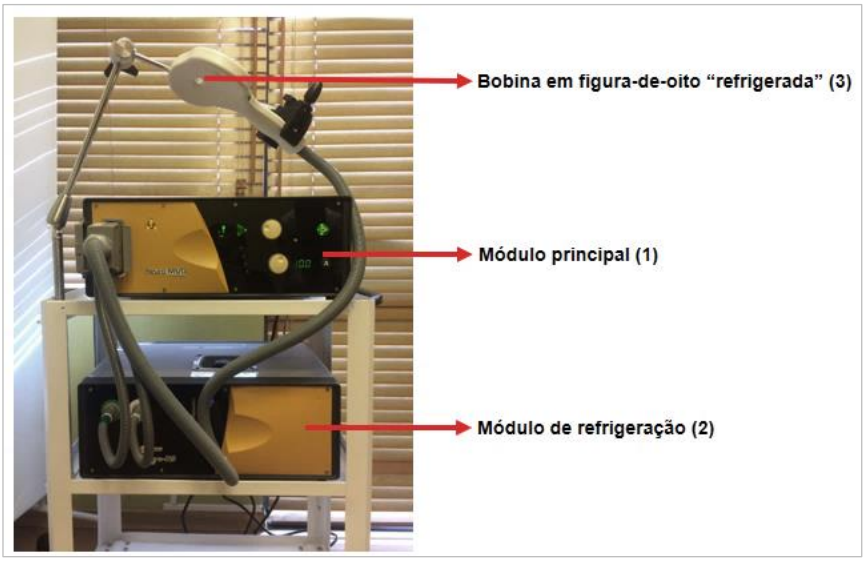
5.4.1 Local de execução dos procedimentos

As sessões de EMT foram administradas em um centro médico privado (Instituto Monteiro de Neuromodulação-IMONN), localizado em Recife/PE e as avaliações de seguimento realizadas por videochamada. Para o início dos

experimentos, o IMONN emitiu um “termo de autorização” que foi apreciado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Pernambuco.

5.4.2 Equipamentos

O equipamento utilizado nesta pesquisa foi o NEURO-MS/D (Neurosoft, Rússia), com registro de aprovação pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) nº 80969860026, composto por: módulo principal, módulo de refrigeração e bobina em figura-de-oito refrigerada (Figura 1). O módulo principal é um capacitor no qual a corrente elétrica é gerada para depois passar por fios de cobre que se enrolam no interior da bobina, induzindo um campo magnético de alta intensidade. O módulo de refrigeração funciona como um “tanque” contendo óleo de silicone para resfriar a bobina, evitando seu superaquecimento (NEUROSOFT LTD, 2014). A bobina em figura-de-oito é formada pela junção de duas bobinas circulares simples, que se fixam em um ângulo próximo a 180°, assumindo o formado semelhante ao número “8” ou a uma borboleta. O campo magnético que induz tem formato de cone com ponta voltada para o córtex e intensidade decrescente com a distância (ROTENBERG; HORVATH; PASCUAL-LEONE, 2014).



Fonte: do autor (2016)

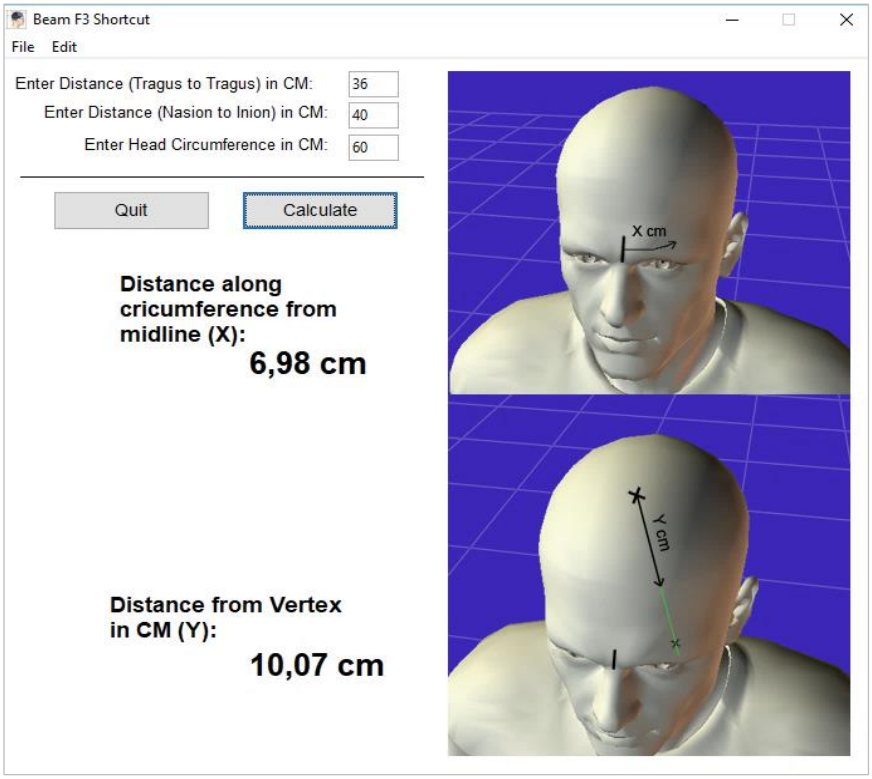
Figura 1 – Equipamento de EMT: (1) módulo principal, (2) módulo de refrigeração e (3) bobina em figura-de-oito “refrigerada”

5.4.3 Procedimento terapêutico

O estudo consistiu em um tratamento de 8 semanas, correspondendo a 2 ciclos menstruais. Durante cada ciclo menstrual, 5 sessões diárias de EMT ativa ou sham foram aplicadas exclusivamente durante a fase lútea tardia.

Foram adotados parâmetros de estimulação previamente referendados em estudos clínicos para depressão, com alvo no CPFDL esquerdo, 120% de intensidade de campo magnético em relação ao limiar motor de repouso (LMR), frequência de 10 pulsos por segundo (10Hz) durante 4 segundos e intervalos de 26 segundos. Cada sessão durou 37,5 minutos (75 trens), totalizando 3.000 pulsos diários (GEORGE; LISANBY; AVERY; MCDONALD *et al.*, 2010; O'REARDON; SOLVASON; JANICAK; SAMPSON *et al.*, 2007).

O alvo terapêutico foi determinado através do método descrito por Beam (2009), que utiliza as medidas anatômicas de *Tragus* a *Tragus*, do *Násion* ao *Ínion* e a circunferência cefálica. Uma vez que estas medidas são inseridas em um software, são produzidas a distância “X”, da linha média ao longo da circunferência cefálica, e “Y”, do *Vértex* à intersecção ao ponto “X”, que localiza o ponto “F3” do sistema internacional 10/20 e corresponde ao CPFDL esquerdo. As demarcações foram feitas em toucas brancas individuais com auxílio de uma fita métrica e canetas coloridas (BEAM et al., 2009) (Figuras 2A e 2B).



Fonte: Beam (2009)

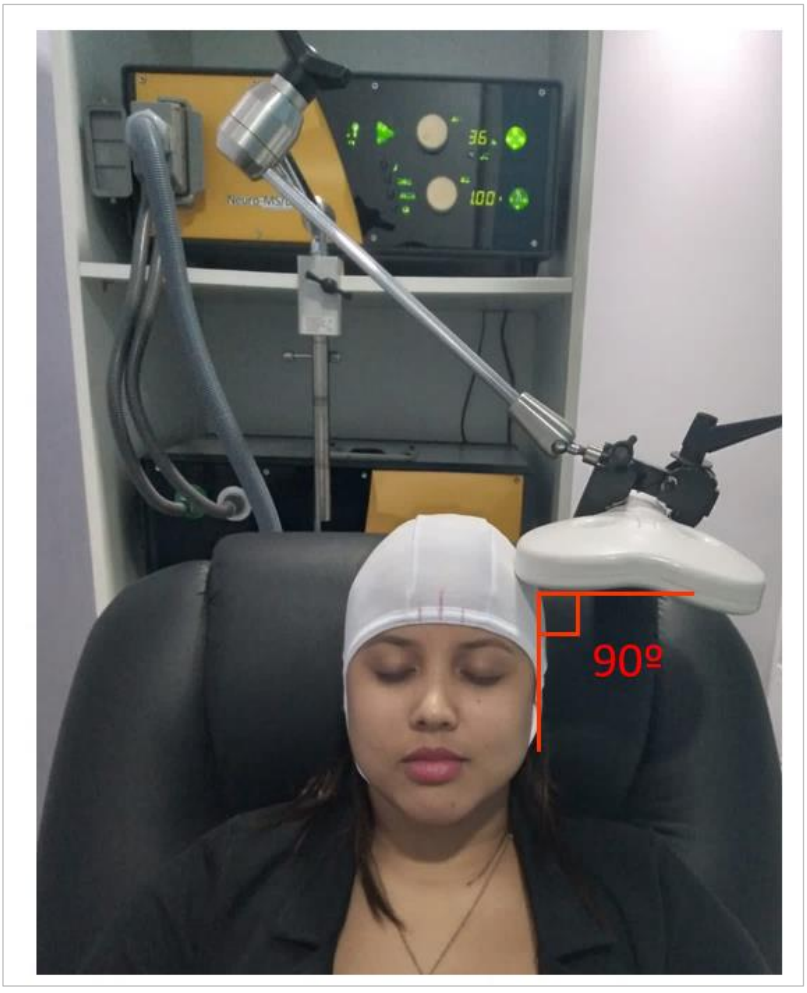
Figura 2A – Método de Beam para localização do CPFDL esquerdo

Fonte: do autor (2016)

Figura 2B – Técnica de marcação da touca

5.4.4 Estimulação magnética transcraniana simulada

Na realização das sessões de EMT simulada (sham), seguiu-se o método adotado em pesquisas anteriores, posicionando-se a bobina em uma angulação de 90º em relação ao plano sagital, com apenas uma de suas “asas” em contato com o crânio, para reproduzir as sensações sonoras e táteis da estimulação real. Além disso, os parâmetros de estimulação selecionados para a EMT sham foram os mesmos da EMTr ativa (Figura 4) (AKPINAR; OGUZHANOGLU; UGURLU, 2022; LOO; TAYLOR; GANDEVIA; MCDARMONT *et al.*, 2000; YILDIZ; OGUZHANOGLU; TOPAK, 2023).



Fonte: do autor (2023)

Figura 3 – Método utilizado para EMT sham

5.4.5 Equipe técnica

A equipe técnica envolvida neste ensaio clínico foi composta por:

- **Dennison Carreiro Monteiro:** médico psiquiatra (CRM-PE: 21061); professor assistente de Psiquiatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco; doutorando do Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da UFPE; e pesquisador principal, responsável pela seleção das participantes e coordenação técnico-científica do estudo.
- **Clarence Silva Ramos:** médico psiquiatra (CRM-PE: 24333); mestre em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da UFPE; e, responsável pelas avaliações de seguimento.
- **Emmanuela Coeli Alves da Silva:** enfermeira (COREN-PE: 421973) responsável pela administração das sessões de EMT.

5.5 Avaliações de seguimento

5.5.1 Instrumentos de avaliação

5.5.1.Ferramenta de Triagem para Sintomas Pré-menstruais (PSST)

A Ferramenta de Triagem para Sintomas Pré-menstruais (*Premenstrual Symptoms Screening Tool-PSST*) contém 19 itens e foi desenvolvida com finalidade de rastrear sintomas de síndrome pré-menstrual (SPM) e transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM). A primeira parte (14 itens) baseia-se nos critérios diagnósticos do DSM-IV para TDPM e a segunda (5 itens) relacionada ao impacto dos sintomas em diferentes âmbitos da vida do indivíduo. Para cada quesito, as respostas estão classificadas em uma escala do tipo Likert de 0-4 pontos (0=ausente, 1=leve, 2=moderado, 3=grave) (STEINER; MACDOUGALL; BROWN, 2003).

Este instrumento teve sua versão brasileira validada para o por Câmara (2017) e considera os seguintes critérios para um rastreio positivo do TDPM: 1) ao menos 5 sintomas do primeiro domínio, relatados como moderados a severos; 2) ao menos 1 dos primeiros 4 sintomas principais (raiva/irritação, ansiedade/tensão, vontade de chorar/aumento da sensibilidade a rejeição e humor depressivo/desesperança) relatado como severo; 3) impacto funcional severo devido aos sintomas pré-menstruais (CAMARA; KOHLER; FREY; HYPHANTIS *et al.*, 2017).

5.5.1.2 Registro Diário da Intensidade dos Problemas (DRSP)

O Registro Diário de Intensidade dos Problemas (*Daily Record of Severity of Problems*-DRSP) é um instrumento para registro diário, desenvolvido por Endicott (2006), sendo composto por 21 itens relacionados aos sintomas pré-menstruais e outros 3 descrevendo tipos específicos de comprometimento funcional causados por estes sintomas. Para cada quesito, tem-se 6 opções de resposta, de acordo a severidade do problema (1=nenhuma, 2=mínima, 3=leve 4=média, 5=forte e 6=extrema). A paciente também dever ser orientada a preencher os dias que teve “um pequeno sangramento” (letra S) ou que “menstruou” (letra M) (ENDICOTT; NEE; HARRISON, 2006). Considera-se o diagnóstico TDPM quando ocorre elevação de, ao menos, 50% no escore médio da fase lútea tardia, em relação ao escore médio na fase folicular. Além disso, é possível classificar a gravidade do transtorno, de acordo com a diferença entre os escores da fase folicular e lútea (ΔDRSP), em: leve (25-35), moderado (35-45) e severo (45-55) (LIU; WANG; GAO; GAO *et al.*, 2015).

5.5.1.3 Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D)

A Escala de Depressão de Hamilton (*Hamilton Rating Scale for Depression-HAM-D),* elaborada por Hamilton (1960), é considerada como padrão-ouro na avaliação da eficácia de tratamentos antidepressivos. Sua versão de 17 itens é a mais utilizada em pesquisas clínicas e deve ser aplicada por profissionais treinados. De acordo com escore obtido, os sintomas depressivos são classificados em: ausência

de depressão ou remissão (0-7), depressão leve (8-17), depressão moderada (18-24) e depressão grave (escore igual ou maior que 25) (CARNEIRO; FERNANDES; MORENO, 2015; FREIRE; FIGUEIREDO; GOMIDE; JANSEN *et al.*, 2014; HAMILTON, 1960). Apesar de não incluir questões específicas sobre alterações do humor relacionadas ao ciclo menstrual, a HAM-D também vem sendo incluída na mensuração de resultados de ensaios clínicos com TDPM (LUISI; PAWASAUSKAS, 2003).

5.5.1.4 Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A)

A Escala de Ansiedade de Hamilton (*Hamilton Rating Scale for Anxiety-HAM-A)*, foi desenvolvida por Hamilton (1959) com o objetivo de quantificar sintomas ansiosos e apresenta 14 itens sobre manifestações "psíquicas" (humor ansioso, tensão, medo, insônia, dificuldades intelectuais, humor depressivo e comportamento na entrevista) e "físicas" (musculares, sensoriais, cardiovasculares, respiratórias, gastrointestinais, geniturinários e autonômicos). Cada quesito oferece opções de resposta que variam de 0-4 pontos (0=ausente, 1=intensidade fraca, 2=intensidade média, 3=intensidade forte, e 4= intensidade máxima/incapacitante (HAMILTON, 1959). Este instrumento também tem se mostrado particularmente útil na avaliação de sintomas ansiosos em pacientes com diagnóstico de depressão, transtorno disfórico pré-menstrual e outras condições clínicas não-psiquiátricas (LEENTJENS; DUJARDIN; MARSH; RICHARD *et al.*, 2011; ZIMMERMAN; MARTIN; CLARK; MCGONIGAL *et al.*, 2017).

5.5.1.5 Escala de Bem-Estar Subjetivo (EBES)

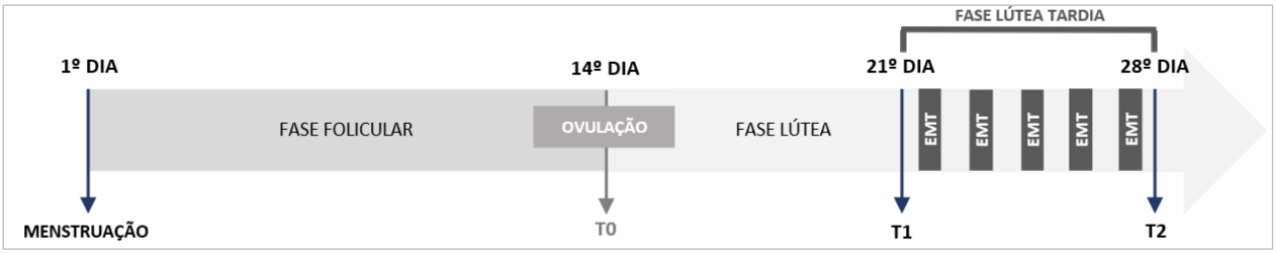
A Escala de Bem-Estar Subjetivo (EBES), desenvolvida por Albuquerque (2004), aborda as dimensões dos afetos positivos (AP), afetos negativos (AN) e da satisfação com a vida (SV), subdividindo-se em duas subescalas. A primeira parte contém 21 itens sobre afetos positivos e 26 sobre afetos negativos, com respostas de 1 ("nem um pouco") a 5 ("extremamente"), enquanto a segunda parte inclui 15 itens

sobre a satisfação com a vida, com respostas de 1 (“discordo plenamente”) a 5 (“concordo plenamente”). O escore para cada dimensão é calculado através da soma das respostas, dividida pelo número de itens daquele fator, podendo assim variar entre 1 e 5 (ALBUQUERQUE; TRóCCOLI, 2004).

5.5.2 Etapas de avaliação

Os instrumentos (PSST, HAM-D, HAM-A e EBES) foram aplicados por videoconferência, em 3 etapas distintas, para cada ciclo menstrual: T0, que corresponde à data estimada da ovulação e marca o início da fase lútea (14º dia em um ciclo regular de 28 dias); T1, antes da 1ª sessão de EMT, que corresponde ao início da fase lútea tardia (21º dia em ciclo regular de 28 dias); e T2, após a 5ª sessão de EMT, sendo o término do ciclo menstrual (28º dia em um ciclo regular de 28 dias). Entretando, para fins de cálculos estatísticos, considerou-se apenas os resultados das avaliações “antes” (T1) e “depois” (T2) da intervenção (Figura 4).

As correspondentes às etapas T0, T1 e T2 foram estimadas de acordo a média aritmética da duração dos últimos 3 ciclos menstruais de cada voluntária. No caso de menstruação antes do início das sessões de EMT, o experimento foi descontinuado, devido à impossibilidade de diferenciar os efeitos terapêuticos da intervenção com a melhora espontânea observada com o início da menstruação. Por outro lado, se as sessões já tivessem iniciado, o tratamento era mantido.



Fonte: do autor (2022)

Figura 4 – Representação do ciclo menstrual, com datas das avaliações de seguimento

5.6 Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e percentuais. Os dados numéricos foram expressos como média ± desvio padrão (DP), para variáveis normalmente distribuídas e mediana com intervalo interquartil (IQR), para dados distribuídos de forma não normal. As comparações entre os grupos foram realizadas usando o teste qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fischer para variáveis categóricas e o teste t de amostras independentes com variâncias iguais, o teste t de amostras independentes com variâncias desiguais ou o teste de Mann-Whitney para variáveis numéricas. Para comparar resultados das avaliações antes (T1) e depois (T2) da intervenção, oram utilizados o teste t de amostras pareadas (teste t de amostras dependentes) ou o teste de Wilcoxon. Nas análises de aceitabilidade e tolerabilidade, foram considerados todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma sessão de EMT. O nível de significância dos testes estatísticos foi de 5%, sendo a hipótese de igualdade rejeitada nas situações que o valor $p < 0,05$. Os dados foram digitados na planilha EXCEL e o programa utilizado para os cálculos estatísticos foi o IMB SPSS na versão 27.

5.7 Considerações éticas

Foi atendida a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Os possíveis riscos que os voluntários envolvidos nesta pesquisa foram a possibilidade de efeitos adversos, sendo os mais comumente esperados, desconforto local durante a estimulação e cefaleia, e os mais raros, crise convulsiva e comprometimento auditivo. Para minimizar tais riscos, foram excluídas portadoras de epilepsia e oferecidos protetores auriculares. Além disso, os procedimentos foram executados em local apropriado, com equipamentos necessários para suporte avançado de vida. Como potenciais benefícios, as participantes tiveram acesso gratuito a uma alternativa terapêutica potencialmente eficaz no transtorno disfórico pré-menstrual e ainda indisponível no Sistema Único de Saúde (SUS). Ao término do experimento, foi

oferecido o tratamento ativo às voluntárias alocadas no grupo controle, sem qualquer custo financeiro.

As informações coletadas são confidenciais e divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, sendo assegurado o sigilo das voluntárias, que assinaram um “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” (TCLE), após sua atenta leitura e concordância. Os dados coletados permanecerão armazenados no computador pessoal do pesquisador principal em pastas de arquivo, sob sua responsabilidade, no endereço: Av. Eng. Domingos Ferreira, 636, Pina, Recife/PE, pelo período mínimo de 5 anos. As participantes não pagaram e nem receberam qualquer quantia monetária durante esta pesquisa. O presente ensaio clínico foi realizado entre maio de 2021 e julho de 2023, com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFPE (CAAE: 45708821.1.0000.5208), em 06/05/2021.

5.8 Desfechos

5.8.1 Desfecho primário

Como desfecho primário, foram comparados a resposta entre os grupos, definida pela conversão do rastreio para TDPM, pela PSST, de positivo para negativo.

5.8.2 Desfechos secundários

Os desfechos secundários avaliados, em cada ciclo menstrual, foram:

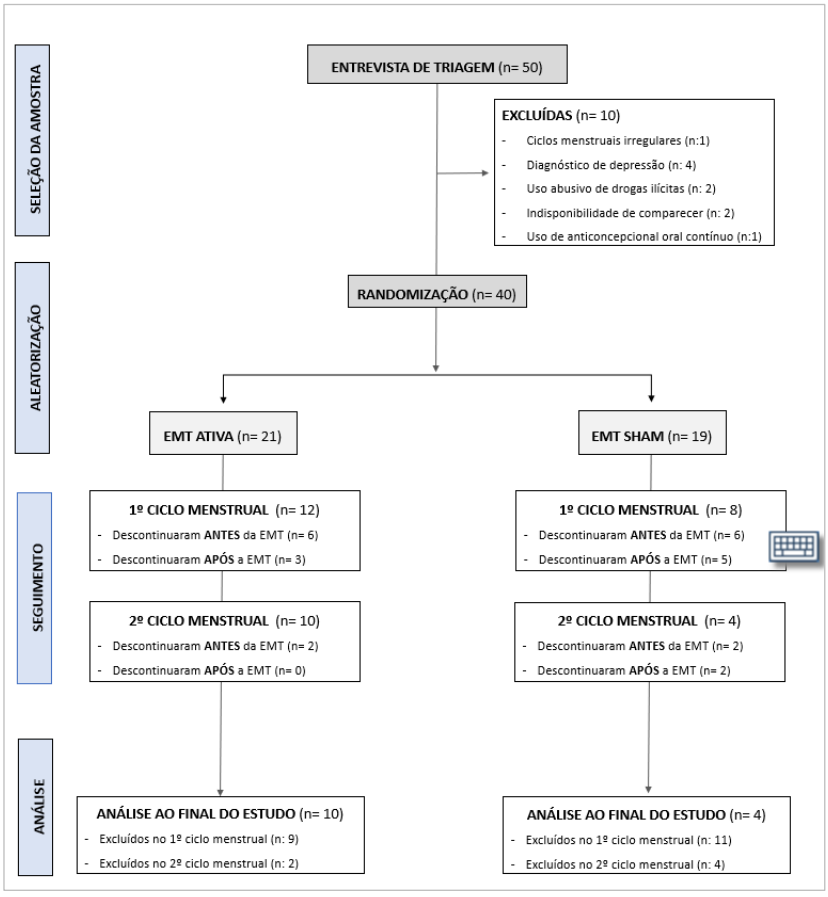
- Efeitos da intervenção nos escores médios de depressão e ansiedade.
- Efeitos da EMT nos afetos positivos, afetos negativos e satisfação com a vida.
- Comparação entre os grupos das taxas de descontinuação do tratamento (aceitabilidade) e efeitos adversos relatados (tolerabilidade).

6 RESULTADOS

6.1 Caracterização da amostra

6.1.1 Seleção e randomização

Cinquenta mulheres passaram pela entrevista de triagem e 10 foram excluídas, por: ciclos menstruais irregulares (n:1), diagnóstico de depressão ao longo da vida (n: 4), consumo abusivo de drogas ilícitas (n: 2), indisponibilidade de comparecer ao serviço (n: 2) e uso de anticoncepcional oral contínuo (n:1). Desta forma, 40 foram randomizadas para o grupo “EMT ativa” (n: 21) ou “EMT sham” (n: 19) (Figura 5).



Fonte: Schulz (2010)

Figura 5 – Fluxograma conforme as diretrizes do CONSORT

6.1.2 Características sociodemográficas e do ciclo reprodutivo

De maneira geral, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação as características sociodemográficas, exceto pela procedência, com mais participantes provenientes de Recife (81%) no grupo ativo do que no grupo controle (47,4%), p=0,026. Na “EMT ativa” a idade média foi de 35,6(±5,44) anos, com predomínio de mulheres maiores de 35 anos (52,3%), solteiras (52,4%), sem filhos (38,1%) e com pós-graduação (52,4%), enquanto na “EMT sham” a idade média foi de 33,8(±6,07) anos, com maior prevalência daquelas com 35 anos ou menos (63,1%), solteiras (47,4%) ou casadas (47,4%), sem filhos (47,4%) e com ensino médio (36,8%) ou superior (36,8%) (Tabela 1).

Quando avaliadas as características do ciclo reprodutivo, também não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. A mediana da idade de menarca, duração do ciclo menstrual e da menstruação foram, respectivamente: 12,0 (±1,0) anos, 27,33 (±2,17) dias e 5,0 (±3,0) dias, para o grupo ativo; e, 12,0 (±2,0) anos, 28,00 (±5,34) dias e 5,0 (±3,0) dias, para o grupo controle. Em ambos os grupos predominaram mulheres sem histórico de gestação, parto ou abortamento, sendo os métodos contraceptivos mais comumente utilizados, preservativo masculino, coito interrompido e “tabelinha” (Tabela 1).

Tabela 1 - Características sociodemográficas e do ciclo reprodutivo da amostra.

	EMT ativa	**EMT sham**	**Valor p**
	n: 21	n: 19	
Idade, em anos (média ± DP)	35,57±5,4	33,84±6,0	0,348
Faixa etária (n, %)			0,324
≤ 35 anos	10 (47,6)	12 (63,1)	
> 35 anos	11 (52,3)	7 (36,8)	
Estado civil (n, %)			0,508
Casada	7 (33,3)	9 (47,4)	
Solteira	11 (52,4)	9 (47,4)	
Divorciada	3 (14,3)	1 (5,3)	
Número de filhos (n, %)			0.,677
0	8 (38,1)	9 (47,4)	
1	7 (33,3)	4 (21,1)	
≥2	6 (28,6)	6 (31,6)	
Escolaridade (n, %)			0,166
Ensino fundamental	0 (0,0)	1 (5,2)	

Ensino médio	4 (19,0)	7 (36,8)	
Ensino superior	6 (28,6)	7 (36,8)	
Pós-graduação	11 (52,4)	4 (21,1)	
Procedência (n, %)			**0,026***
Recife (capital)	17 (81,0)	9 (47,4)	
Região metropolitana	4 (19,0)	10 (52,6)	
Idade de menarca (mediana ± IQR)	12,00±1,0	12,00±2,0	0,573
Ciclo menstrual, em dias (mediana ± IQR)	27,33±2,1	28,00±5,3	0,452
Menstruação, em dias (mediana ± IQR)	5,00±3,0	5,00±1,00	0,872
Gestações (n, %)			0,556
0	8 (38,1)	10 (52,6)	
1	6 (28,6)	3 (15,8)	
≥2	7 (33,3)	6 (31,6)	
Partos (n, %)			0,698
0	11 (52,4)	11 (57,9)	
1	6 (28,6)	3 (15,8)	
≥2	4 (19,0)	5 (26,3)	
Abortamento (n, %)			1,000
0	16 (84,2)	34 (85,0)	
≥1	3 (15,8)	6 (15,0)	
Métodos contraceptivos (n, %)			
Preservativo masculino (“camisinha”)	12 (57,1)	12 (63,2)	0,698
Preservativo feminino	0 (0,0)	1 (5,3)	0,475
Tabelinha	8 (38,1)	4 (21,1)	0,241
Coito interrompido	10 (47,6)	9 (47,4)	0,987
DIU de cobre	2 (9,5)	2 (10,5)	1,000
Contracepção de emergência	3 (14,3)	3 (15.,8)	1,000

*Diferença estatisticamente significativa (p<0.05)

6.1.3 Sintomas de TDPM, segundo os critérios do DSM-5

Os sintomas de TPDM reportados na entrevista inicial, segundo os critérios diagnósticos do DSM-5, não difeririam significativamente entre os grupos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Dentre as participantes do grupo ativo, predominaram sintomas físicos (100%), labilidade afetiva (95,2%), irritabilidade (95,2%) e humor deprimido (95,2%), enquanto naquelas do grupo controle foram mais frequentes irritabilidade (100%), humor deprimido (100%) e letargia/fadiga (100%) (Tabela 2).

Tabela 2 - Sintomas de TDPM, de acordo com os critérios do DSM-5.

	EMT ativa	EMT sham	Valor p
	n: 21	n: 19	
Labilidade afetiva (n, %)	20 (95,2)	17 (89,5)	0,596
Irritabilidade/raiva (n, %)	20 (95,2)	19 (100,0)	1,000
Humor deprimido (n, %)	20 (95,2)	19 (100,0)	1,000
Ansiedade/tensão (n, %)	19 (90,5)	18 (94,7)	1,000
Interesse diminuído (n, %)	14 (66,7)	16 (84,2)	0,281
Dificuldade de concentração (n, %)	12 (57,1)	14 (73,7)	0,273
Letargia/fadiga (n, %)	17 (81,0)	19 (100,0)	0,108
Aumento de apetite (n, %)	17 (81,0)	18 (94,7)	0,345
Hipersonia/insônia (n, %)	16 (76,2)	14 (73,7)	1,000
Sentir-se sobrecarregada (n, %)	15 (71,4)	14 (73,7)	0,873
Sintomas físicos (n, %)	21 (100,0)	18 (94,7)	0,475

6.2 Avaliações de seguimento

6.2.1 Taxas de resposta

A taxa de resposta foi definida como o percentual de participantes que, após a intervenção, apresentou conversão do rastreio para TDPM, pela PSST, de positivo para negativo. De acordo com este critério, não houve diferença significativa entre os grupos nos dois ciclos menstruais acompanhados. No primeiro ciclo, em ambos os grupos, a resposta foi de 25,0%, porém, no segundo ciclo, enquanto 10% das voluntárias do grupo ativo responderam ao tratamento, nenhuma do grupo controle respondeu (Tabela 3).

Tabela 3 - Taxa de resposta, de acordo com o rastreio na PSST.

	1º CICLO MENSTRUAL			2º CICLO MENSTRUAL		
Rastreio na PSST	**EMT ativa**	**EMT sham**	**Valor p**	**EMT ativa**	**EMT sham**	**Valor p**
	(n: 12)	(n: 8)		(n: 10)	(n: 4)	
Resposta* (n, %)	3/12 (25,0%)	2/8 (25,0)	1,000	1/10 (10,0%)	0/4 (0,0%)	1,000

*Definida com a conversão do rastreio na PSST de POSIVITO em T1 para NEGATIVO em T2

6.2.2 Registro diário de problemas

O número de participantes que preencheu corretamente o “DRSP” representou menos de 20% da amostra estudada, inviabilizando uma análise adequada dos dados coletados. Por isso, as informações obtidas por este instrumento foram desconsideradas na descrição dos resultados.

6.2.3 Sintomas depressivos e ansiosos

Após a intervenção, o grupo “EMT ativa” demonstrou tendência de redução dos sintomas depressivos na HAM-D, nos 2 ciclos menstruais, enquanto o grupo “EMT sham” tendeu a reduzir os escores médios apenas no primeiro ciclo, com tendencia de aumento no ciclo seguinte. No entanto, nenhuma destas alterações foi estatisticamente significativa. Além disso, as pontuações do primeiro ciclo menstrual não foram homogêneas, com escores médios mais elevados para grupo controle, tanto em T1 (0,005) quanto em T2 (0,023) (Tabela 4) (Figura 6.1).

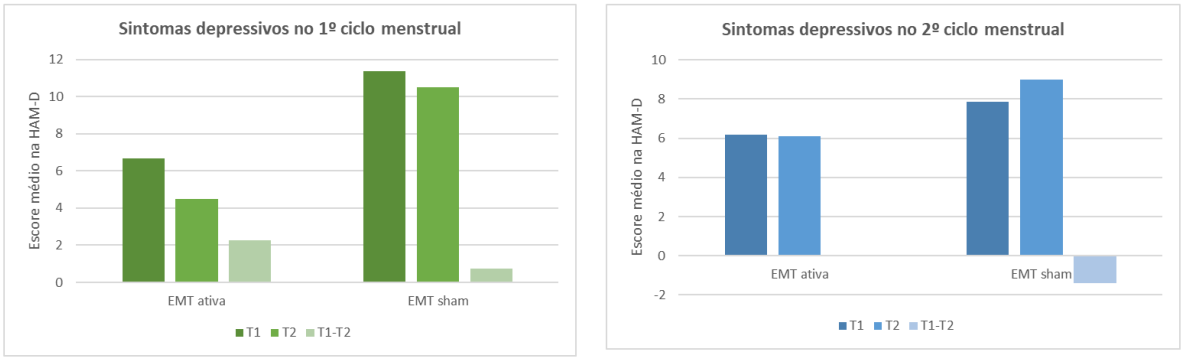


Figura 6.1 – Sintomas depressivos nos grupos EMT ativa e sham.

Os sintomas ansiosos reduziram numericamente para as participantes de ambos os grupos, durante o primeiro ciclo menstrual, mas, com significância estatística apenas com a EMT ativa (p=0,027). Entretanto, os escores médios na HAM-A não foram homogêneos, sendo mais elevados no grupo controle, tanto em T1

(0,011) quanto em T2 (0,040). No segundo ciclo, houve redução da pontuação na HAM-A após a EMT ativa e aumento após a EMT sham, porém, sem relevância estatística (Tabela 4) (Figura 6.2).

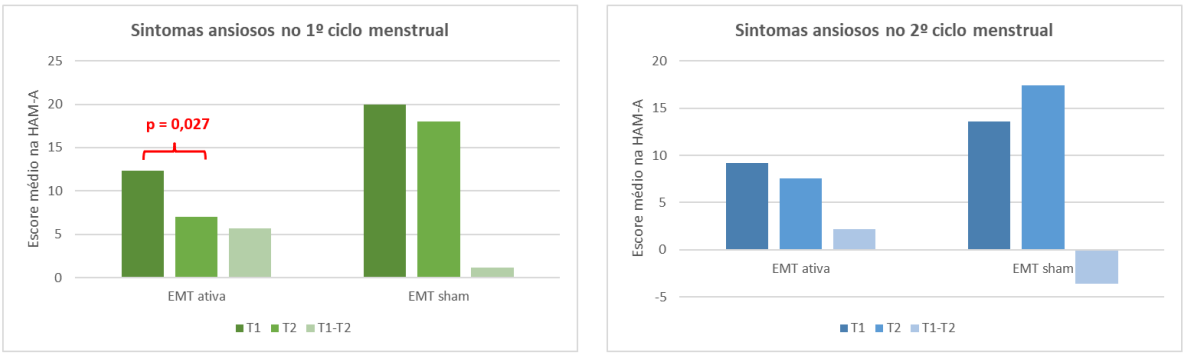


Figura 6.2 – Sintomas ansiosos menstruais nos grupos EMT ativa e sham.

6.2.4 Bem-estar subjetivo

Não se verificaram mudanças estatisticamente significativas nos escores médios relacionados aos subdomínios “afetos positivos” e “afetos negativos” da EBES, após a intervenção, em ambos os grupos do estudo. Ainda assim, nos dois ciclos menstruais, os afetos positivos apresentaram tendência de aumento tanto nas mulheres submetidas à EMT ativa, quanto naquelas que realizaram EMT sham. Por outro lado, os afetos negativos tenderam a aumentar no primeiro ciclo e a diminuir no segundo ciclo, para o grupo ativo, com resultados opostos para o grupo de controle. Ademais, antes da intervenção (T1), no primeiro ciclo menstrual, os escores médios de afetos negativos foram significativamente mais elevados no grupo controle, em relação ao grupo ativo (0,010) (Tabela 4) (Figura 7.1) (Figura 7.2).

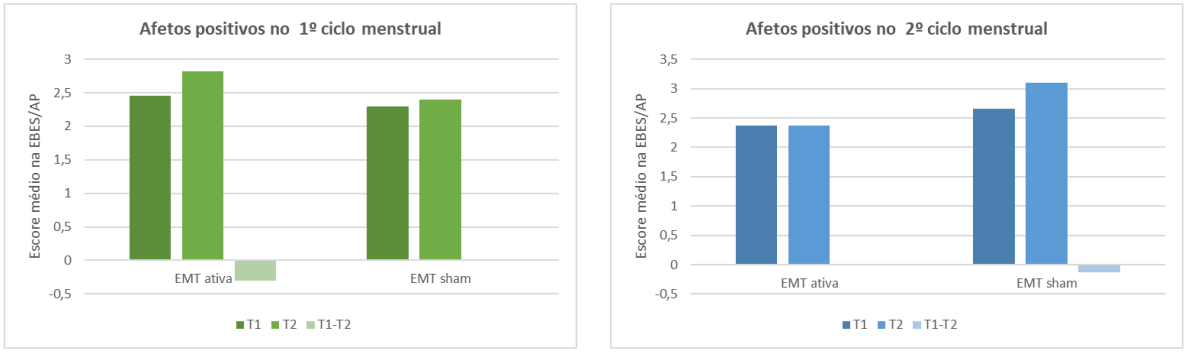


Figura 7.1 – Afetos positivos nos grupos EMT ativa e sham.

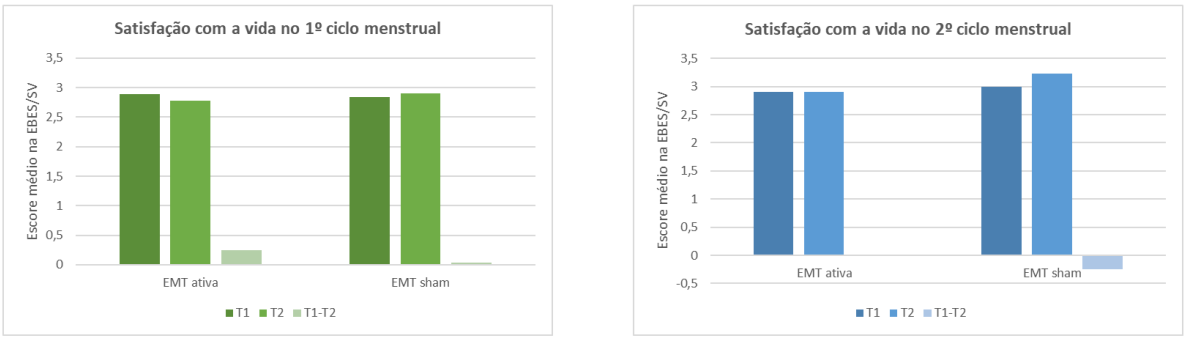


Figura 7.2 – Afetos negativos grupos EMT ativa e sham.

No subdomínio “satisfação com a vida”, os escores médios não evidenciaram mudança estatisticamente relevante entre T1 e T2, para ambos os grupos, nos dois ciclos menstruais. Contudo, paradoxalmente, no segundo ciclo, a satisfação com a vida foi significativamente mais elevada nas voluntárias que realizaram a EMT sham do que nas expostas à EMT ativa (p=0,025) (Tabela 4).

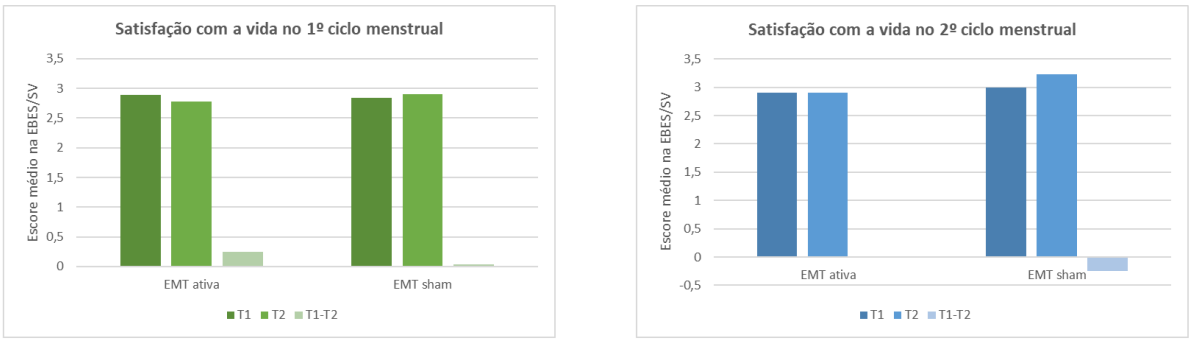


Figura 7.3 – Bem-estar subjetivo nos grupos EMT ativa e sham.

Tabela 4 - Escores na HAM-D, HAM-A e subdomínios da EBES.

	1º CICLO MENSTRUAL			2º CICLO MENSTRUAL		
	EMT ativa	**EMT sham**	**Valor p**	**EMT ativa**	**EMT sham**	**Valor p**
	Média ± DP Mediana (IQR)	Média ± DP Mediana (IQR)		Média ± DP Mediana (IQR)	Média ± DP Mediana (IQR)	
HAM-D						
T1	6,67 ± 4,93 5,00 (3,00; 8,75)	11,36 ± 4,57 10,50 (7,00; 15,25)	**0,005***	6,18 ± 4,98 6,00 (2,00; 8,00)	7,86 ± 4,26 9,00 (5,00; 11,00)	0,474
T2	4,50 ± 3,87 3,00 (1,25; 8,25)	10,50 ± 6,32 10,50 (4,50; 17,25	**0,023***	6,10 ± 5,84 5,50 (1,50; 8,75)	9,00 ± 7,71 8,00 (2,00; 16,50)	0,428
T1-T2	2,25 ± 5,82	0,76 ± 4,59	0,548	0,00 ± 3,97	-1,40 ± 4,72	0,555
Valor p	0,207	0,658		1,000	0,438	
HAM-A						
T1	12,33 ± 7,65 12,00 (4,75; 16,50)	20,00 ± 8,36 19,00 (12,75; 28,75)	**0,011***	9,18 ± 7,03 8,00 (4,00; 15,00)	13,57 ± 7,98 12,00 (11,00; 22,00)	0,237
T2	7,00 ± 4,58 6,00 (5,00; 8,00)	18,00 ± 14,28 14,50 (7,25; 27,75)	**0,040***	7,56 ± 4,59 8,00 (3,00; 11,50)	17,40 ± 12,28 15,00 (6,00; 30,00)	0,149
T1-T2	5,64 ± 7,20	1,13 ± 9,86	0,264	2,22 ± 5,72	-3,60 ± 4,77	0,078
Valor p	**0,027***	0,756		0,277	0,188	
EBES/AP						
T1	2,45 ± 0,84 2,38 (1,80; 2,91)	2,29 ± 0,60 2,17 (1,95; 2,65)	0,552	2,37 ± 0,72 2,33 (1,80; 3,04)	2,66 ± 0,79 2,47 (2,00; 3,66)	0,433
T2	2,82 ± 0,85 2,59 (2,32; 3,68)	2,40 ± 0,78 2,17 (1,83; 3,24)	0,140	2,37 ± 0,85 2,21 (1,69; 3,09)	3,10 ± 0,64 2,90 (2,57; 3,74)	0,117
T1-T2	-0,30 ± 0,88	0,02 ± 0,44	0,245	-0,01 ± 0,83	-0,13 ± 0,78	0,792
Valor p	0,260	0,969		0,982	0,688	
EBES/AN						
T1	1,97 ± 0,78 1,81 (1,45; 2,32)	2,73 ± 0,70 2,92 (1,99; 3,26)	**0,010***	1,88 ± 0,90 1,65 (1,23; 2,50)	2,06 ± 0,71 2,07 (1,53; 2,92)	0,386
T2	1,99 ± 0,83 1,96 (1,13; 2,86)	2,58 ± 1,05 2,54 (1,58; 3,55)	0,178	1,78 ± 0,74 1,49 (1,21; 2,35)	2,44 ± 0,81 2,96 (1,59; 3,04)	0,136
T1-T2	-0,05 ± 1,27	0,13 ± 1,16	0,762	0,17 ± 0,66	-0,28 ± 0,88	0,277
Valor p	0,903	0,767		0,430	0,438	
EBES/SV						
T1	2,89 ± 0,40 2,93 (2,75; 3,22)	2,84 ± 0,27 2,86 (2,65; 3,03)	0,480	2,90 ± 0,33 2,93 (2,80; 3,13)	2,99 ± 0,31 3,06 (2,80; 3,20)	0,561
T2	2,78 ± 0,45 2,93 (2,33; 3,06)	2,90 ± 0,29 2,83 (2,65; 3,11)	0,546	2,90 ± 0,25 2,90 (2,70; 3,20)	3,23 ± 0,20 3,26 (3,06; 3,40)	**0,025***
T1-T2	0,25 ± 0,55	0,04 ± 0,17	0,318	0,00 ± 0,27	-0,25 ± 0,35	0,214
Valor p	0,165	0,530		0,991	0,125	

*Diferença estatisticamente significativa (p<0.05)

6.2.5 Aceitabilidade

As taxas de descontinuação do tratamento (aceitabilidade) não foram estatisticamente diferentes entre os grupos. No entanto as participantes do grupo ativo interromperam o acompanhamento menos frequentemente do que aquelas do grupo de controle, tanto no primeiro (42,8% x 57,9%), quanto no segundo (16,7% x 50,0%) ciclo menstrual. O motivo que mais levou à descontinuidade no primeiro ciclo foi o "não comparecimento", no grupo ativo (28,6%) e no grupo controle (21,2%). No ciclo subsequente, as voluntárias submetidas à EMT ativa, abandonaram a pesquisa por "questões pessoais" (8,3%) ou "violação do protocolo" (8,3%), já as do grupo controle, por "não comparecimento" (25,0%) ou "violação do protocolo" (25,0%) (Tabela 5).

O "não comparecimento" foi definido pela não realização da EMT no dia programado, sendo permitida a "reposição" da sessão faltante, desde que o ciclo seguinte ainda não tivesse iniciado. "Questões pessoais" envolveram situações imprevistas de vida como falecimento de ente querido, mudança de domicílio para local demasiadamente distante ou viagem prolongada. "Não retornar aos contatos" significou que, após repetidas tentativas de contato por telefone e mensagem de texto, não houve retorno da participante. A "violação do protocolo" ocorreu quando iniciado algum psicofármaco no curso do estudo ou no caso de irregularidade menstrual. Por fim, a "retirada de consentimento" se deu quando a voluntária, após já ter iniciado a pesquisa, decidia não mais estar de acordo com os termos preestabelecidos.

Tabela 5 - Taxas de descontinuação e motivos declarados.

	1º CICLO MENSTRUAL			2º CICLO MENSTRUAL		
	EMT ativa (n: 21)	**EMT sham** (n: 19)	**Valor p**	**EMT ativa** (n: 12)	**EMT sham** (n: 8)	**Valor p**
Efeito adverso	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Não comparecimento	6 (28,6)	4 (21,1)	0,721	0 (0,0)	2 (25,0)	0,147
Questões pessoais	2 (9,5)	2 (10,5)	1,000	1 (8,3)	0 (0,0)	1,000
Não retornar aos contatos	0 (0,0)	2 (10,5)	0,219	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Violação do protocolo	1 (4,8)	1 (5,3)	1,000	1 (8,3)	2 (25,0)	0,537
Retirada do consentimento	0 (0,0)	2 (10,5)	0,219	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Outros motivos	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-
TOTAL	9 (42,9)	11 (63,2)	0,199	2 (16,7)	4 (50,0)	0,161

*Diferença estatisticamente significativa ($p<0.05$)

6.2.6 Tolerabilidade

Os efeitos adversos (tolerabilidade) foram semelhantes em ambos os grupos, com exceção da "inquietude", que no primeiro ciclo menstrual, foi significativamente mais frequente com a EMTr simulada do que com a EMT ativa (p=0,035). Durante as sessões do primeiro ciclo, o efeito adverso mais relatado foi sonolência (60.0%), no grupo ativo, e irritabilidade (53,8%), no grupo controle. No ciclo seguinte, a queixa mais reportada foi de sonolência, tanto com a EMT ativa (70,0%), quanto com a EMT sham (83,3%) (Tabela 6).

Tabela 6 - Efeitos adversos relatados.

	1º CICLO MENSTRUAL			**2º CICLO MENSTRUAL**		
	EMT ativa (n: 15)	**EMT sham** (n: 13)	**Valor p**	**EMT ativa** (n: 10)	**EMT sham** (n: 6)	**Valor p**
Inquietude	0 (0.0)	4 (30.7)	**0,035***	4 (40.0)	0 (0.0)	0.234
Ansiedade	4 (26.6)	3 (23.0)	1.000	1 (10.0)	2 (33.3)	0.518
Aumento de apetite	0 (0.0)	1 (7.6)	1.000	1 (10.0)	0 (0.0)	1.000
Dor de cabeça	4 (26.6)	3 (23.0)	1.000	0 (0.0)	2 (33.3)	0.125
Choro fácil	2 (13.3)	1 (7.6)	1.000	2 (20.0)	0 (0.0)	0.500
Fadiga	0 (0.0)	1 (7.6)	0.464	1 (10.0)	0 (0.0)	1.000
Falta de energia	0 (0.0)	3 (23.0)	0.087	1 (10.0)	1 (16.6)	1.000
Isolamento social	0 (0.0)	1 (7.6)	0.464	0 (0.0)	1 (16.6)	0.375
Insônia	2 (13.3)	2 (15.3)	1.000	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Irritabilidade	3 (20.0)	7 (53,8)	0,114	3 (30.0)	1 (16.6)	1.000
Náuseas	0 (0.0)	1 (7.6)	0.464	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Tensão muscular	0 (0.0)	1 (7.6)	0.464	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Sensibilidade emocional	1 (6,6)	1 (7.6)	1.000	3 (30.0)	0 (0.0)	0.250
Sonolência	9 (60.0)	6 (46.1)	0.464	7 (70.0)	5 (83.3)	1.000
Tristeza	3 (20,0)	1 (7.6)	0.600	0 (0.0)	0 (0.0)	-

*Diferença estatisticamente significativa (p<0.05)

7 DISCUSSÃO

Este é o primeiro ensaio clínico, randomizado e controlado com EMT sham, investigando a EMT de alta frequencia no tratamento do TDPM, porém, com base nos resultados obtidos, não foi possível estabelecer sua eficácia, quando realizada durante a fase lútea tardia do ciclo menstrual.

As taxas de resposta alcançadas em neste estudo foram consideravelmente inferiores às observadas em outros ensaios clínicos utilizando o tratamento padrão, com ISRS de administração contínua ou intermitente, as quais variam entre 50-80% (HALBREICH; BERGERON; YONKERS; FREEMAN *et al.*, 2002; LANDEN; NISSBRANDT; ALLGULANDER; SORVIK *et al.*, 2007; SHAH; JONES; APERI; SHEMTOV *et al.*, 2008; STEINER; LI, 2013; YONKERS; KORNSTEIN; GUEORGUIEVA; MERRY *et al.*, 2015). Uma possibilidade é que a estimulação de baixa frequência poderia ser mais indicada, como descrito no caso relatado por Niederhofer (2009), no qual uma mulher de 41 anos, com diagnóstico de TDPM, apresentou redução no escore da HAM-D de 41 para 29 pontos, após receber 5 sessões a 1 Hz, com 1200 pulsos diários, e com a bobina posicionada sobre a área motora (NIEDERHOFER, 2009). Outra possível explicação é que o número de pulsos magnéticos aplicados (15.000 pulsos por ciclo menstrual) tenha sido insuficiente para "corrigir" a atividade lútea anormal dos circuitos neurais envolvidos, dado que, nos estudos para depressão, adotam-se protocolos com 10-30 sessões de até 3.000 pulsos diários (BRUNONI; CHAIMANI; MOFFA; RAZZA *et al.*, 2017; GEORGE; LISANBY; AVERY; MCDONALD *et al.*, 2010; LEFAUCHEUR; ALEMAN; BAEKEN; BENNINGER *et al.*, 2020; O'REARDON; SOLVASON; JANICAK; SAMPSON *et al.*, 2007; ROSSI; HALLETT; ROSSINI; PASCUAL-LEONE *et al.*, 2009). No entanto, no ensaio clínico publicado por Fitzgerald (2020) não foi encontrada associação consistente entre o efeito antidepressivo da EMT e o número de pulsos aplicados (FITZGERALD; HOY; REYNOLDS; SINGH *et al.*, 2020).

A escolha do PSST como medida de desfecho também não pareceu ideal, pois, embora seja um instrumento bem validado para o diagnóstico de SPM/TDPM, sua natureza retrospectiva pode ter acarretado imprecisões na interpretação dos resultados (CAMARA; KOHLER; FREY; HYPHANTIS *et al.*, 2017; STEINER;

MACDOUGALL; BROWN, 2003). Por outro lado, um instrumento prospectivo, como a *Daily Record of Severity of Problems (DRSP),* poderia ser mais apropriado, porém, sua aplicabilidade clinica é limitada pela necessidade de rastreamento diário de sintomas, o que foi observado nesta pesquisa pela baixa adesão das participantes (ENDICOTT; NEE; HARRISON, 2006; HENZ; FERREIRA; ODERICH; GALLON *et al.*, 2018).

Após a intervenção ativa, houve redução não significativa nos escores de sintomas depressivos na HAM-D, nos 2 ciclos menstruais, que poderia ser atribuída aos efeitos antidepressivos indiretos da EMT sobre o CPFDL esquerdo (GEORGE; LISANBY; AVERY; MCDONALD *et al.*, 2010). De fato, publicações anteriores sugerem que mulheres com TDPM têm 14 vezes mais chances de desenvolver TDM do que mulheres sem TDPM, e que essas condições têm possíveis mecanismos neurais e neuroendócrinos compartilhados (HARTLAGE; ARDUINO; GEHLERT, 2001; WEI; WANG; LIU; WANG, 2022). Também é importante notar que os escores iniciais da HAM-D do grupo controle foram significativamente maiores do que os do grupo ativo, tornando a análise comparativa menos precisa.

Embora os escores iniciais de ansiedade na HAM-A no grupo controle tenham sido mais elevados do que no grupo ativo, tanto antes (T1) quanto depois (T2) das sessões do primeiro ciclo menstrual, houve uma redução significativa na ansiedade após a EMT ativa, mas não após a EMT simulada. No ciclo seguinte, a ansiedade continuou a ter uma tendência de queda no grupo ativo, enquanto tendeu a aumentar nos controles. Em mulheres com TDPM, sintomas ansiosos caracteristicamente são exacerbados durante a fase lútea tardia, com risco cerca de 8x maior de receberem diagnóstico comórbido de TAG (KO; LONG; CHEN; CHEN *et al.*, 2013; YEN; LIN; HUANG; CHOU *et al.*, 2020). Neste ensaio clínico, a EMT revelou um relevante efeito ansiolítico, o que corrobora resultados de experimentos anteriores evidenciando melhora sintomática com EMT em transtornos de ansiedade e na “depressão ansiosa” (COX; THAKUR; ALVARADO; SHOKAR *et al.*, 2022; HUTTON; AARONSON; CARPENTER; PAGES *et al.*, 2023; PARIKH; STRAWN; WALKUP; CROARKIN, 2022).

A conceituação tripartite de bem-estar subjetivo de Diener (1984), que inclui três dimensões, afetos positivos (AP), afetos negativos (AN) e satisfação com a vida

(SV), também foi explorada (BUSSERI, 2018; DIENER, 1984). O aumento dos afetos positivos em ambos os grupos pode ter ocorrido em consequência da redução de emoções desagradáveis com a intervenção. De forma similar, a melhora precoce nos afetos positivos tem sido identificada como preditor da resposta à farmacoterapia no TDM, assim como seus baixos escores estão relacionados a um risco aumentado de depressão (NARAGON-GAINEY, 2019; NGAMABA; PANAGIOTI; ARMITAGE, 2017).

Os afetos negativos variaram inversamente entre os grupos, nos dois ciclos menstruais, possivelmente indicando a ausência de efeitos clínicos que pudessem ser atribuídos à estimulação. Um achado intrigante, observado apenas no segundo ciclo menstrual, foi que os escores médios de satisfação de vida estavam significativamente mais elevados, após a intervenção (T2), no grupo EMT sham em comparação ao grupo EMT ativa. Pode-se supor que a satisfação com a vida não esteja intrinsecamente relacionada a emoções momentâneas ou mudanças transitórias de humor, mas às avaliações cognitivas e julgamentos que as pessoas fazem sobre questões de longo prazo em suas vidas (ALBUQUERQUE; TRóCCOLI, 2004; NGAMABA; PANAGIOTI; ARMITAGE, 2017)

As taxas de abandono encontradas foram mais altas do que as relatadas em ensaios clínicos com EMT para do TDM (AKPINAR; OGUZHANOGLU; UGURLU, 2022; GEORGE; LISANBY; AVERY; MCDONALD *et al.*, 2010; O'REARDON; SOLVASON; JANICAK; SAMPSON *et al.*, 2007). Apesar de não haver diferença estatística entre os grupos, as mulheres que receberam EMT sham tiveram maior probabilidade de abandonar do que aquelas que receberam EMT ativa. O relato de “inquietude” foi significativamente mais frequentemente no grupo controle do que no grupo ativo, durante as sessões do primeiro ciclo, o que poderia ser uma expressão da ansiedade relacionada ao TDPM ou reflexo da ausência de efeito terapêutico da estimulação simulada (KO; LONG; CHEN; CHEN *et al.*, 2013; NAHAS; BOHNING; MOLLOY; OUSTZ *et al.*, 1999).

Se faz necessário destacar as limitações desta pesquisa, incluindo as altas taxas de abandono observadas, que poderiam ser atribuías, ao menos em parte, às recomendações de isolamento social durante a pandemia de infecção respiratória, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19), e a dificuldade relatada pelos participantes em comparecer às sessões de EMT por cinco dias consecutivos, durante

o horário de trabalho. A pandemia de COVID-19 perdurou de dezembro de 2019 a março de 2023, prejudicando globalmente as pesquisas clínicas com procedimentos de estimulação cerebral, devido às limitações impostas no contato interpessoal e substituição de avaliações presenciais por entrevistas remotas (BIKSON; HANLON; WOODS; GILLICK *et al.*, 2020; COFFEY; KERNS; SANGHANI; WACHTEL, 2022)

A amostra final deste ensaio clínico foi relativamente pequena, o que restringiu o poder estatístico das análises, impossibilitando a generalização dos resultados. As datas de início (T1) e término (T2) da fase lútea tardia foram estimadas de forma matemática, sem a utilização de exames que confirmam a ovulação, como dosagem hormonal ou ultrassonografia ovariana, o que pode ter causado inconsistências na determinação dos períodos de interesse.

A EMT sham foi realizada inclinando a bobina em uma angulação de 90º em relação ao plano sagital, o que, segundo alguns autores, poderia induzir efeitos de estimulação parcialmente ativos sobre o córtex cerebral, sendo, portanto, o uso de uma "bobina sham" um procedimento mais verossímil (DUECKER; SACK, 2015; LOO; TAYLOR; GANDEVIA; MCDARMONT *et al.*, 2000). Além disso, o efeito placebo teve um impacto significativo nos ensaios clínicos envolvendo EMT, o que, potencialmente, poderia afetar os resultados do nosso estudo (RAZZA; MOFFA; MORENO; CARVALHO *et al.*, 2018).

8 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste estudo indicam que a aplicação de EMTr à 10 Hz sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, durante a fase lútea tardia do ciclo menstrual, não foi eficaz na redução dos sintomas centrais do TDPM, de acordo com o desfecho primário proposto. Por outro lado, observou-se uma redução significativa dos sintomas ansiosos no grupo submetido à EMTr ativa durante o primeiro ciclo menstrual, embora esse efeito não tenha se mantido no segundo ciclo, sugerindo uma resposta transitória ou dependente de fatores externos. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos sintomas depressivos, nem nos escores de bem-estar subjetivo entre os grupos. Ainda assim, a intervenção foi considerada segura, bem tolerada e com boa aceitabilidade, com taxas de abandono semelhantes entre os grupos ativo e controle.

Diante dos achados, a EMTr pode ser considerada uma intervenção promissora para sintomas ansiosos associados ao TDPM, mas não há evidências suficientes para recomendar seu uso no manejo global da síndrome. Novos estudos clínicos controlados, com maior número de sessões, parâmetros alternativos de estimulação e amostras mais amplas e estratificadas, são necessários para esclarecer o papel da neuromodulação no TDPM.

Referências bibliográficas

AKPINAR, K.; OGUZHANOGLU, N. K.; UGURLU, T. T. Efficacy of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. **Turk J Med Sci**, 52, n. 4, p. 1344-1354, Aug 2022.

ALBUQUERQUE, A. S.; TRÓCCOLI, B. T. Desenvolvimento de Uma Escala de Bem-Estar Subjetivo. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, 20, n. 2, p. 153-164, 2004.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)**. 5ª ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013. 978-85-8271-089-0.

AZEVEDO, R. S. Qual o tamanho da amostra ideal para se realizar um ensaio clínico? **Revista da Associação Médica Brasileira**, 54, n. 4, p. 289-289, 2008.

BALLER, E. B.; WEI, S. M.; KOHN, P. D.; RUBINOW, D. R. *et al.* Abnormalities of dorsolateral prefrontal function in women with premenstrual dysphoric disorder: a multimodal neuroimaging study. **Am J Psychiatry**, 170, n. 3, p. 305-314, Mar 2013.

BERLIM, M. T.; VAN DEN EYNDE, F.; TOVAR-PERDOMO, S.; DASKALAKIS, Z. J. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. **Psychol Med**, 44, n. 2, p. 225-239, Jan 2014.

BERMAN, S. M.; LONDON, E. D.; MORGAN, M.; RAPKIN, A. J. Elevated gray matter volume of the emotional cerebellum in women with premenstrual dysphoric disorder. **J Affect Disord**, 146, n. 2, p. 266-271, Apr 5 2013.

BERTONE-JOHNSON, E. R.; WHITCOMB, B. W.; MISSMER, S. A.; MANSON, J. E. *et al.* Early life emotional, physical, and sexual abuse and the development of premenstrual syndrome: a longitudinal study. **J Womens Health (Larchmt)**, 23, n. 9, p. 729-739, Sep 2014.

BIKSON, M.; HANLON, C. A.; WOODS, A. J.; GILLICK, B. T. *et al.* Guidelines for TMS/tES clinical services and research through the COVID-19 pandemic. **Brain Stimul**, 13, n. 4, p. 1124-1149, Jul-Aug 2020.

BRUNONI, A. R.; CHAIMANI, A.; MOFFA, A. H.; RAZZA, L. B. *et al.* Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. **JAMA Psychiatry**, 74, n. 2, p. 143-152, Feb 1 2017.

BUSSERI, M. A. Examining the structure of subjective well-being through meta-analysis of the associations among positive affect, negative affect, and life satisfaction. **Personality and Individual Differences**, 122, p. 68-71, 2018.

CAMARA, R. A.; KOHLER, C. A.; FREY, B. N.; HYPHANTIS, T. N. *et al.* Validation of the Brazilian Portuguese version of the Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSST) and association of PSST scores with health-related quality of life. **Braz J Psychiatry**, 39, n. 2, p. 140-146, Apr-Jun 2017.

CARLINI, S. V.; DELIGIANNIDIS, K. M. Evidence-Based Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Concise Review. **J Clin Psychiatry**, 81, n. 2, Feb 4 2020.

CARNEIRO, A. M.; FERNANDES, F.; MORENO, R. A. Hamilton depression rating scale and montgomery-asberg depression rating scale in depressed and bipolar I patients: psychometric properties in a Brazilian sample. **Health Qual Life Outcomes**, 13, p. 42, Apr 2 2015.

CAROLYN JANDA, J. N. K., GERHARD ANDERSSON, MARIA; KLEINSTÄUBER, C. W. A symptom diary to assess severe premenstrual

syndrome and premenstrual dysphoric disorder. **Women Health.**, 2017.

CHRISLER, J. C.; GORMAN, J. A. Mestruation. *In*: FRIEDMAN, H. S. (Ed.). **Encyclopedia of Mental Health**. New London, CT, USA: Connecticut College, 2016. p. 75-81.

COFFEY, M. J.; KERNS, S.; SANGHANI, S.; WACHTEL, L. The Impact of COVID-19 on Brain Stimulation Therapy. **Psychiatr Clin North Am**, 45, n. 1, p. 123-131, Mar 2022.

COMASCO, E.; HAHN, A.; GANGER, S.; GINGNELL, M. *et al.* Emotional fronto-cingulate cortex activation and brain derived neurotrophic factor polymorphism in premenstrual dysphoric disorder. **Hum Brain Mapp**, 35, n. 9, p. 4450-4458, Sep 2014.

COMASCO, E.; SUNDSTROM-POROMAA, I. Neuroimaging the Menstrual Cycle and Premenstrual Dysphoric Disorder. **Curr Psychiatry Rep**, 17, n. 10, p. 77, Oct 2015.

COX, J.; THAKUR, B.; ALVARADO, L.; SHOKAR, N. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation for generalized anxiety and panic disorders: A systematic review and meta-analysis. **Ann Clin Psychiatry**, 34, n. 2, p. e2-e24, May 2022.

DENG, Z. D.; LISANBY, S. H.; PETERCHEV, A. V. Coil design considerations for deep transcranial magnetic stimulation. **Clin Neurophysiol**, 125, n. 6, p. 1202-1212, Jun 2014.

DIENER, E. Subjective well-being. **Psychological Bulletin**, 95, n. 3, p. 542–575, 1984.

DILBAZ, B.; AKSAN, A. Premenstrual syndrome, a common but underrated entity: Review of the clinical literature. **J Turk Ger Gynecol Assoc**, Mar 5 2021.

DUBEY, N.; HOFFMAN, J. F.; SCHUEBEL, K.; YUAN, Q. *et al.* The ESC/E(Z) complex, an effector of response to ovarian steroids, manifests an intrinsic difference in cells from women with premenstrual dysphoric disorder. **Mol Psychiatry**, 22, n. 8, p. 1172-1184, Aug 2017.

DUBOL, M.; EPPERSON, C. N.; LANZENBERGER, R.; SUNDSTROM-POROMAA, I. *et al.* Neuroimaging premenstrual dysphoric disorder: A systematic and critical review. **Front Neuroendocrinol**, 57, p. 100838, Apr 2020.

DUCASSE, D.; JAUSSENT, I.; OLIE, E.; GUILLAUME, S. *et al.* Personality Traits of Suicidality Are Associated with Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder in a Suicidal Women Sample. **PLoS One**, 11, n. 2, p. e0148653, 2016.

DUECKER, F.; SACK, A. T. Rethinking the role of sham TMS. **Front Psychol**, 6, p. 210, 2015.

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

EPPERSON, C. N.; STEINER, M.; HARTLAGE, S. A.; ERIKSSON, E. *et al.* Premenstrual dysphoric disorder: evidence for a new category for DSM-5. **Am J Psychiatry**, 169, n. 5, p. 465-475, May 2012.

ERIKSSON, O.; WALL, A.; MARTEINSDOTTIR, I.; AGREN, H. *et al.* Mood changes correlate to changes in brain serotonin precursor trapping in women with premenstrual dysphoria. **Psychiatry Res**, 146, n. 2, p. 107-116, Mar 31 2006.

ERIKSSON, O.; WALL, A.; OLSSON, U.; MARTEINSDOTTIR, I. *et al.* Women with Premenstrual Dysphoria Lack the Seemingly Normal Premenstrual Right-Sided Relative Dominance of 5-HTP-Derived Serotonergic Activity in the Dorsolateral Prefrontal Cortices - A Possible Cause of Disabling Mood Symptoms. **PLoS One**, 11, n. 9, p. e0159538, 2016.

FITZGERALD, P. B.; HOY, K. E.; REYNOLDS, J.; SINGH, A. *et al.* A pragmatic randomized controlled trial exploring the relationship between pulse number and response to repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in depression. **Brain Stimul**, 13, n. 1, p. 145-152, Jan-Feb 2020.

FRANK, R. T. The Hormonal Causes of Premenstrual Tension. **Arch. of Neur. and Psychiat**, 26, p. 1053-1057, 1931.

FREIRE, M. Ã. V.; FIGUEIREDO, V. L. C. M. D.; GOMIDE, A.; JANSEN, K. *et al.* Escala Hamilton: estudo das características 					psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, 63, p. 281-289, 2014.

GAO, M.; QIAO, M.; AN, L.; WANG, G. *et al.* Brain reactivity to emotional stimuli in women with premenstrual dysphoric disorder and related personality characteristics. **Aging (Albany NY)**, 13, n. 15, p. 19529-19541, Aug 4 2021.

GEORGE, M. S.; LISANBY, S. H.; AVERY, D.; MCDONALD, W. M. *et al.* Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. **Arch Gen Psychiatry**, 67, n. 5, p. 507-516, May 2010.

HALBREICH, U.; BERGERON, R.; YONKERS, K. A.; FREEMAN, E. *et al.* Efficacy of intermittent, luteal phase sertraline treatment of premenstrual dysphoric disorder. **Obstet Gynecol**, 100, n. 6, p. 1219-1229, Dec 2002.

HAMILTON, M. The assessment of anxiety states by rating. **Br J Med Psychol**, 32, n. 1, p. 50-55, 1959.

HAMILTON, M. A rating scale for depression. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.,**, 23, n. 1, p. 56–62, 1960.

HANTSOO, L.; EPPERSON, C. N. Premenstrual Dysphoric Disorder: Epidemiology and Treatment. **Curr Psychiatry Rep**, 17, n. 11, p. 87, Nov 2015.

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

HARTLAGE, S. A.; ARDUINO, K. E.; GEHLERT, S. Premenstrual dysphoric disorder and risk for major depressive disorder: a preliminary study. **J Clin Psychol**, 57, n. 12, p. 1571-1578, Dec 2001.

HENZ, A.; FERREIRA, C. F.; ODERICH, C. L.; GALLON, C. W. *et al.* Premenstrual Syndrome Diagnosis: A Comparative Study between the Daily Record of Severity of Problems (DRSP) and the Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSST). **Rev Bras Ginecol Obstet**, 40, n. 1, p. 20-25, Jan 2018.

HERNANDEZ-RIBAS, R.; DEUS, J.; PUJOL, J.; SEGALAS, C. *et al.* Identifying brain imaging correlates of clinical response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. **Brain Stimul**, 6, n. 1, p. 54-61, Jan 2013.

HUTTON, T. M.; AARONSON, S. T.; CARPENTER, L. L.; PAGES, K. *et al.* The Anxiolytic and Antidepressant Effects of Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Anxious Depression. **J Clin Psychiatry**, 84, n. 1, Jan 11 2023.

KLEINSTAUBER, M.; WITTHOFT, M.; HILLER, W. Cognitive-behavioral and pharmacological interventions for premenstrual syndrome or premenstrual dysphoric disorder: a meta-analysis. **J Clin Psychol Med Settings**, 19, n. 3, p. 308-319, Sep 2012.

KO, C. H.; LONG, C. Y.; CHEN, S. Y.; CHEN, I. J. *et al.* Depression, irritability, and anxiety in women with premenstrual dysphoric disorder. **Int J Psychiatry Med**, 46, n. 1, p. 39-55, 2013.

KOMAGAMINE, T.; KOKUBUN, N.; HIRATA, K. Battey's operation as a treatment for hysteria: a review of a series of cases in the nineteenth century. **Hist Psychiatry**, 31, n. 1, p. 55-66, Mar 2020.

KREUZER, P. M.; SCHECKLMANN, M.; LEHNER, A.; WETTER, T. C. *et al.* The ACDC pilot trial: targeting the anterior cingulate by double cone coil rTMS for the treatment of depression. **Brain Stimul**, 8, n. 2, p. 240-246, Mar-Apr 2015.

LANDEN, M.; NISSBRANDT, H.; ALLGULANDER, C.; SORVIK, K. *et al.* Placebo-controlled trial comparing intermittent and continuous paroxetine in premenstrual dysphoric disorder. **Neuropsychopharmacology**, 32, n. 1, p. 153-161, Jan 2007.

LE, J.; THOMAS, N.; GURVICH, C. Cognition, The Menstrual Cycle, and Premenstrual Disorders: A Review. **Brain Sci**, 10, n. 4, Mar 27 2020.

LEENTJENS, A. F.; DUJARDIN, K.; MARSH, L.; RICHARD, I. H. *et al.* Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a validation study of the Hamilton anxiety rating scale, the Beck anxiety inventory, and the hospital anxiety and depression scale. **Mov Disord**, 26, n. 3, p. 407-415, Feb 15 2011.

LEFAUCHEUR, J. P.; ALEMAN, A.; BAEKEN, C.; BENNINGER, D. H. *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). **Clin Neurophysiol**, 131, n. 2, p. 474-528, Feb 2020.

LIU, B.; WANG, G.; GAO, D.; GAO, F. *et al.* Alterations of GABA and glutamate-glutamine levels in premenstrual dysphoric disorder: a 3T proton magnetic resonance spectroscopy study. **Psychiatry Res**, 231, n. 1, p. 64-70, Jan 30 2015.

LOO, C. K.; TAYLOR, J. L.; GANDEVIA, S. C.; MCDARMONT, B. N. *et al.* Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: are some "sham" forms active? **Biol Psychiatry**, 47, n. 4, p. 325-331, Feb 15 2000.

LUISI, A. F.; PAWASAUSKAS, J. E. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with selective serotonin reuptake inhibitors. **Pharmacotherapy**, 23, n. 9, p. 1131-1140, Sep 2003.

LUSTYK, M. K.; GERRISH, W. G.; SHAVER, S.; KEYS, S. L. Cognitive-behavioral therapy for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. **Arch Womens Ment Health**, 12, n. 2, p. 85-96, Apr 2009.

MARJORIBANKS, J.; BROWN, J.; O'BRIEN, P. M.; WYATT, K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 6, p. CD001396, Jun 7 2013.

MASSAD, E., DE MENEZES, R.X.; SILVEIRA, P.S.P.;ORTEGA, N.R.S. **Métodos quantitativos em medicina**. 1 ed. São Paulo: Editora Manole, 2004. 8520414125.

MATSUMOTO, T.; ASAKURA, H.; HAYASHI, T. Biopsychosocial aspects of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. **Gynecol Endocrinol**, 29, n. 1, p. 67-73, Jan 2013.

MATSUMOTO, T.; USHIROYAMA, T.; KIMURA, T.; HAYASHI, T. *et al.* Altered autonomic nervous system activity as a potential etiological factor of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. **Biopsychosoc Med**, 1, p. 24, Dec 20 2007.

MESSINIS, I. E. Ovarian feedback, mechanism of action and possible clinical implications. **Hum Reprod Update**, 12, n. 5, p. 557-571, Sep-Oct 2006.

MESSINIS, I. E.; MESSINI, C. I.; DAFOPOULOS, K. Novel aspects of the endocrinology of the menstrual cycle. **Reprod Biomed Online**, 28, n. 6, p. 714-722, Jun 2014.

MODERIE, C.; BOUDREAU, P.; SHECHTER, A.; LESPERANCE, P. *et al.* Effects of exogenous melatonin on sleep and circadian rhythms in women with premenstrual dysphoric disorder. **Sleep**, 44, n. 12, Dec 10 2021.

MOHER, D.; HOPEWELL, S.; SCHULZ, K. F.; MONTORI, V. *et al.* CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **J Clin Epidemiol**, 63, n. 8, p. e1-37, Aug 2010.

NAHAS, Z.; BOHNING, D. E.; MOLLOY, M. A.; OUSTZ, J. A. *et al.* Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxious depression in pregnancy: a case report. **J Clin Psychiatry**, 60, n. 1, p. 50-52, Jan 1999.

NARAGON-GAINEY, K. Affective models of depression and anxiety: Extension to within-person processes in daily life. **J Affect Disord**, 243, p. 241-248, Jan 15 2019.

NGAMABA, K. H.; PANAGIOTI, M.; ARMITAGE, C. J. How strongly related are health status and subjective well-being? Systematic review and meta-analysis. **Eur J Public Health**, 27, n. 5, p. 879-885, Oct 1 2017.

NIEDERHOFER, H. Repetitive transcranial magnetic stimulation for premenstrual dysphoric disorder: a case report. **Prim Care Companion J Clin Psychiatry**, 11, n. 2, p. 83-84, 2009.

NODA, Y.; SILVERSTEIN, W. K.; BARR, M. S.; VILA-RODRIGUEZ, F. *et al.* Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex in depression: a systematic review. **Psychol Med**, 45, n. 16, p. 3411-3432, Dec 2015.

O'REARDON, J. P.; SOLVASON, H. B.; JANICAK, P. G.; SAMPSON, S. *et al.* Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. **Biol Psychiatry**, 62, n. 11, p. 1208-1216, Dec 1 2007.

OSSEWAARDE, L.; VAN WINGEN, G. A.; RIJPKEMA, M.; BACKSTROM, T. *et al.* Menstrual cycle-related changes in amygdala morphology are associated with changes in stress sensitivity. **Hum Brain Mapp**, 34, n. 5, p. 1187-1193, May 2013.

OWENS, S. A.; EISENLOHR-MOUL, T. Suicide Risk and the Menstrual Cycle: a Review of Candidate RDoC Mechanisms. **Curr Psychiatry Rep**, 20, n. 11, p. 106, Oct 6 2018.

PARIKH, T. K.; STRAWN, J. R.; WALKUP, J. T.; CROARKIN, P. E. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Generalized Anxiety Disorder: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. **Int J Neuropsychopharmacol**, 25, n. 2, p. 144-146, Feb 11 2022.

PASCUAL-LEONE, A.; TORMOS, J. M.; KEENAN, J.; TARAZONA, F. *et al.* Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. **J Clin Neurophysiol**, 15, n. 4, p. 333-343, Jul 1998.

PAUS, T.; CASTRO-ALAMANCOS, M. A.; PETRIDES, M. Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. **Eur J Neurosci**, 14, n. 8, p. 1405-1411, Oct 2001.

PERKONIGG, A.; YONKERS, K. A.; PFISTER, H.; LIEB, R. *et al.* Risk factors for premenstrual dysphoric disorder in a community sample of young women: the role of traumatic events and posttraumatic stress disorder. **J Clin Psychiatry**, 65, n. 10, p. 1314-1322, Oct 2004.

PETERSEN, N.; GHAHREMANI, D. G.; RAPKIN, A. J.; BERMAN, S. M. *et al.* Brain activation during emotion regulation in women with premenstrual dysphoric disorder. **Psychol Med**, 48, n. 11, p. 1795-1802, Aug 2018.

PRASAD, D.; WOLLENHAUPT-AGUIAR, B.; KIDD, K. N.; DE AZEVEDO CARDOSO, T. *et al.* Suicidal Risk in Women with Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Womens Health (Larchmt)**, 30, n. 12, p. 1693-1707, Dec 2021.

RAPKIN, A. A review of treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. **Psychoneuroendocrinology**, 28 Suppl 3, p. 39-53, Aug 2003.

RAPKIN, A. J.; MIKACICH, J. A. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in adolescents. **Curr Opin Obstet Gynecol**, 20, n. 5, p. 455-463, Oct 2008.

RAPKIN, A. J.; WINER, S. A. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: quality of life and burden of illness. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res**, 9, n. 2, p. 157-170, Apr 2009.

RAZZA, L. B.; MOFFA, A. H.; MORENO, M. L.; CARVALHO, A. F. *et al.* A systematic review and meta-analysis on placebo response to repetitive transcranial magnetic stimulation for depression trials. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, 81, p. 105-113, Feb 2 2018.

REID, R. L. When should surgical treatment be considered for premenstrual dysphoric disorder? **Menopause Int**, 18, n. 2, p. 77-81, Jun 2012.

REILLY, T. J.; PATEL, S.; UNACHUKWU, I. C.; KNOX, C. L. *et al.* The prevalence of premenstrual dysphoric disorder: Systematic review and meta-analysis. **J Affect Disord**, 349, p. 534-540, Jan 8 2024.

REILLY, T. J.; WALLMAN, P.; CLARK, I.; KNOX, C. L. *et al.* Intermittent selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndromes: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. **J Psychopharmacol**, p. 2698811221099645, Jun 10 2022.

REZENDE, A. P. R.; ALVARENGA, F. R.; RAMOS, M.; FRANKEN, D. L. *et al.* Prevalence of Premenstrual Syndrome and Associated Factors Among Academics of a University in Midwest Brazil. **Rev Bras Ginecol Obstet**, 44, n. 2, p. 133-141, Feb 2022.

ROSSI, S.; HALLETT, M.; ROSSINI, P. M.; PASCUAL-LEONE, A. *et al.* Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. **Clin Neurophysiol**, 120, n. 12, p. 2008-2039, Dec 2009.

ROTENBERG, A.; HORVATH, J. C.; PASCUAL-LEONE, A. **Transcranial Magnetic Stimulation**. New York: Humana Press, 2014. 386 p. (NEUROMETHODS. 978-1-4939-0878-3.

SACHER J., Z. R. G., BARTH C., ZIENTEK F., RULLMANN M., LUTHARDT J., PATT; M., B. G. A., RUSJAN P., WITTE A.V., REGENTHAL R., KOUSHIK A., KRATZSCH J., DECKER B., JOGSCHIES P.,; VILLRINGER A., H. S. S. O. Increase in serotonin transporter binding in patients with premenstrual dysphoric

disorder across the menstrual cycle: a case-control longitudinal neuroreceptor ligand

PET imaging study. **Biological Psychiatry**, 2023.

SAUNDERS, K. E.; HAWTON, K. Suicidal behaviour and the menstrual cycle. **Psychol Med**, 36, n. 7, p. 901-912, Jul 2006.

SEPEDE, G.; SARCHIONE, F.; MATARAZZO, I.; DI GIANNANTONIO, M. *et al.* Premenstrual Dysphoric Disorder Without Comorbid Psychiatric Conditions: A Systematic Review of Therapeutic Options. **Clin Neuropharmacol**, 39, n. 5, p. 241-261, Sep-Oct 2016.

SHAH, N. R.; JONES, J. B.; APERI, J.; SHEMTOV, R. *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a meta-analysis. **Obstet Gynecol**, 111, n. 5, p. 1175-1182, May 2008.

SHAMS-ALIZADEH, N.; MAROUFI, A.; RASHIDI, M.; ROSHANI, D. *et al.* Premenstrual dysphoric disorder and suicide attempts as a correlation among women in reproductive age. **Asian J Psychiatr**, 31, p. 63-66, Jan 2018.

SHECHTER, A.; LESPERANCE, P.; NG YING KIN, N. M.; BOIVIN, D. B. Pilot investigation of the circadian plasma melatonin rhythm across the menstrual cycle in a small group of women with premenstrual dysphoric disorder. **PLoS One**, 7, n. 12, p. e51929, 2012.

SIMINIUC, R.; TURCANU, D. Impact of nutritional diet therapy on premenstrual syndrome. **Front Nutr**, 10, p. 1079417, 2023.

SPITZER, R. L.; SEVERINO, S. K.; WILLIAMS, J. B.; PARRY, B. L. Late luteal phase dysphoric disorder and DSM-III-R. **Am J Psychiatry**, 146, n. 7, p. 892-897, Jul 1989.

STEINER, M.; LI, T. Luteal phase and symptom-onset dosing of SSRIs/SNRIs in the treatment of premenstrual dysphoria: clinical evidence and rationale. **CNS Drugs**, 27, n. 8, p. 583-589, Aug 2013.

STEINER, M.; MACDOUGALL, M.; BROWN, E. The premenstrual symptoms screening tool (PSST) for clinicians. **Arch Womens Ment Health**, 6, n. 3, p. 203-209, Aug 2003.

STEINER, M.; PEARLSTEIN, T.; COHEN, L. S.; ENDICOTT, J. *et al.* Expert guidelines for the treatment of severe PMS, PMDD, and comorbidities: the role of SSRIs. **J Womens Health (Larchmt)**, 15, n. 1, p. 57-69, Jan-Feb 2006.

STUDD, J. Ovariotomy for menstrual madness and premenstrual syndrome--19th century history and lessons for current practice. **Gynecol Endocrinol**, 22, n. 8, p. 411-415, Aug 2006.

TAYLOR, R.; GALVEZ, V.; LOO, C. Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety: a practical guide for psychiatrists. **Australas Psychiatry**, 26, n. 2, p. 189-192, Apr 2018.

WEI, S.; WANG, F.; LIU, J.; WANG, Y. Editorial: Neural circuits and neuroendocrine mechanisms of major depressive disorder and premenstrual dysphoric disorder: Toward precise targets for translational medicine and drug development. **Front Psychiatry**, 13, p. 983604, 2022.

WEI, S. M.; BALLER, E. B.; MARTINEZ, P. E.; GOFF, A. C. *et al.* Subgenual cingulate resting regional cerebral blood flow in premenstrual dysphoric disorder: differential regulation by ovarian steroids and preliminary evidence for an association with expression of ESC/E(Z) complex genes. **Transl Psychiatry**, 11, n. 1, p. 206, Apr 8 2021.

WEIDUSCHAT, N.; DUBIN, M. J. Prefrontal cortical blood flow predicts response of depression to rTMS. **J Affect Disord**, 150, n. 2, p. 699-702, Sep 5 2013.

YEN, J. Y.; LIN, P. C.; HUANG, M. F.; CHOU, W. P. *et al.* Association between Generalized Anxiety Disorder and Premenstrual Dysphoric Disorder in a Diagnostic Interviewing Study. **Int J Environ Res Public Health**, 17, n. 3, Feb 5 2020.

YILDIZ, T.; OGUZHANOGLU, N. K.; TOPAK, O. Z. Cognitive outcomes of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: a randomized controlled study. **Turk J Med Sci**, 53, n. 1, p. 253-263, Feb 2023.

YONKERS, K. A.; BROWN, C.; PEARLSTEIN, T. B.; FOEGH, M. *et al.* Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. **Obstet Gynecol**, 106, n. 3, p. 492-501, Sep 2005.

YONKERS, K. A.; KORNSTEIN, S. G.; GUEORGUIEVA, R.; MERRY, B. *et al.* Symptom-Onset Dosing of Sertraline for the Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Psychiatry**, 72, n. 10, p. 1037-1044, Oct 2015.

ZIMMERMAN, M.; MARTIN, J.; CLARK, H.; MCGONIGAL, P. *et al.* Measuring anxiety in depressed patients: A comparison of the Hamilton anxiety rating scale and the DSM-5 Anxious Distress Specifier Interview. **J Psychiatr Res**, 93, p. 59-63, Oct 2017.

Anexos:

ANEXO A - Ferramenta de Triagem de Sintomas Pré-menstruais

FERRAMENTA DE TRIAGEM DE SINTOMAS PRÉ-MENSTRUAIS (PSST)

(Por favor, marque um X na opção mais adequada)

Você já vivenciou algum ou nenhum dos seguintes sintomas pré-menstruais, os quais começaram antes do seu período de menstruação e pararam dentro de poucos dias?

Sintoma	**Ausente**	**Leve**	**Moderado**	**Grave**
1. Raiva/irritação	0	1	2	3
2. Ansiedade/tensão	0	1	2	3
3. Vontade de chorar/aumento de sensibilidade à rejeição	0	1	2	3
4. Humor depressivo/desesperança	0	1	2	3
5. Interesse diminuído nas atividades de trabalho	0	1	2	3
6. Interesse diminuído nas atividades de casa	0	1	2	3
7. Interesse diminuído nas atividades sociais	0	1	2	3
8. Dificuldade para se concentrar	0	1	2	3
9. Fadiga/ falta de energia	0	1	2	3
10. Comer em excesso/Desejo por comida	0	1	2	3
11. Insônia	0	1	2	3
12. Hipersonia (necessidade de dormir mais do que o de costume)	0	1	2	3
13. Sente-se sobrecarregada ou fora de controle	0	1	2	3
14. Sintomas físicos: Sensibilidade nos seios, dor de cabeça, dor muscular, inchaço, ganho de peso, dor nas articulações	0	1	2	3
Seus sintomas listados acima interferiram na:	**Ausente**	**Leve**	**Moderado**	**Grave**
A. Sua eficiência no trabalho/produtividade	0	1	2	3
B. Seu relacionamento com os colegas de trabalho	0	1	2	3
C. Seu relacionamento com a família	0	1	2	3
D. Suas atividades de vida social	0	1	2	3
E. Suas responsabilidades de casa	0	1	2	3

ANEXO B - Registro Diário da Intensidade dos Problemas

REGISTRO DIÁRIO DA INTENSIDADE DOS PROBLEMAS

Nome: _____ Início: ____/____/____ Término: ____/____/____

EXPLICAÇÃO DAS OPÇÕES DE RESPOSTA

1. Nenhuma – você não tem esse problema.
2. Mínima – é apenas levemente aparente para você, os outros é provavelmente nem perceberiam isso.
3. Leve – com certeza aparente para você e/ou para quem a conhece bem.
4. Média – é evidentemente aparente para você e/ou para quem a conhece bem, e isto é um pouco desagradável.
5. Forte – muito aparente para você e/ou para quem a conhece bem, e isto é desagradável.
6. Extrema – é tão forte que não somente é aparente para você, mas até mesmo quem não a conhece bem pode perceber, e isto é muito desagradável.

OBSERVAÇÃO – os ultimos três itens, no fim do diário, sobre como os sintomas citados na lista afetam diversos aspectos da vida de uma pessoa, devem ser respondidos da seguinte maneira → avalie a diminuição da capacidade de fazer certas coisas assim como o esforço feito.

Por exemplo: você ainda foi capaz de fazer tarefas domésticas mas precisou fazer mais esforço, ou você esteve cansada, ou você levou mais tempo do que de costume, ou você esteve esquecida, etc. Tente levar isso em conta na sua avaliação.

Avalie a intensidade de cada um dos problemas que você teve, indicados na lista abaixo. Faça a sua avaliação todas as noites. **Anote o numero que corresponde a intensidade conforme indicado!** **1 – NENHUMA, 2 – MÍNIMA, 3 – LEVE, 4 – MÉDIA, 5 – FORTE, 6 – EXTREMA**

DATA (DIA) **Dia da semana (S,T,Q,Q,S,S,D)**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**	**25**	**26**	**27**	**28**	**29**	**30**
*Anote **S** se você teve uma pequena perda de sangue e **M** se você menstruou*																														
1a. Me senti deprimida, triste, "para baixo" ou "de baixo astral																														
1b. Me senti arrasada																														
1c. Me senti culpada																														
2. Me senti ansiosa, tensa, nervosa ou no limite																														
3a. Tive mudanças de humor (ex: de repente me senti triste ou com vontade de chorar)																														
3b. Estive mais sensível à rejeição os meus sentimentos foram facilmente feridos.																														
4a. Senti raiva, me irritei com facilidade																														
4b. Tive conflitos ou problemas com as pessoas																														
5. Tive menos interesse nas atividades do dia-a-dia (ex: trabalho, estudos, amigos, lazer)																														
6. Tive dificuldade para me concentrar																														
7. Me senti mole, cansada ou sem disposição																														
8a. Meu apetite aumentou ou comi de mais																														
8b. Tive desejo de comer determinadas comidas																														
9a. Dormi mais, tirei sonecas, tive dificuldade para acordar quando queria																														
9b. Tive difuldade para pegar no sono ou para continuar dormindo																														
10a. Me senti sobrecarregada ou como se não fosse dar conta																														
10b. Perdi o controle																														
11a. Fiquei com os seios doloridos																														
11b. Meus seios aumentaram, me senti "inchada", ou engordei																														
11c. Tive dor de cabeça																														
11d. Tive dor nas "juntas" ou nos músculos																														
No trabalho, nos estudos, em casa ou no dia-a-dia, pelo menos um dos problemas mencionados acima causou uma redução da produtividade ou ineficiência.																														
Pelo menos uma dos problemas mencionados acima interferiu em meu lazer ou em minhas atividades sociais (ex: evitei ou fiz menos).																														
Pelo menos um dos problemas mencionados acima interferiu no meu relacionamento com as outras pessoas.																														

© Desenvolvido por Jean Endicott, Ph.D. e Wilma Harrison, M.D, da Columbia University.

ANEXO C - Escala de Depressão de Hamilton

Instruções: Em cada item, escolha a pontuação que melhor caracteriza o sintoma do paciente na última semana. Assinale sua opção no espaço apropriado.

1 Humor deprimido (tristeza, desesperança, desamparo, menos valia)

0 ( ) Ausente.
1 ( ) Sentimentos são relatados somente se perguntados.
2 ( ) Sentimentos são relatados espontaneamente com palavras.
3 ( ) Comunica esses sentimentos não verbalmente, ou seja, na expressão facial, na postura, na voz e na tendência ao choro.
4 ( ) Paciente comunica quase exclusivamente esses sentimentos, espontaneamente, tanto em seu relato verbal como na comunicação não-verbal.

2 Sentimentos de culpa

0 ( ) Ausentes.
1 ( ) Auto-recriminação; acha que decepcionou as outras pessoas.
2 ( ) Idéias de culpa ou ruminações sobre erros ou ações do passado.
3 ( ) Acha que a doença atual é um castigo; delírio de culpa.
4 ( ) Ouve vozes que acusam ou denunciam e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

3 Suicídio

0 ( ) Ausente.
1 ( ) Acha que a vida não vale a pena.
2 ( ) Gostaria de estar morto, ou qualquer cogitação sobre possível morte para si mesmo.
3 ( ) Idéias ou gestos suicidas.
4 ( ) Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria, marque 4).

4 Insônia inicial

0 ( ) Sem dificuldade para iniciar o sono.
1 ( ) Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, ou seja, mais de meia hora.
2 ( ) Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

5 Insônia intermediária

0 ( ) Sem dificuldade.
1 ( ) Queixa-se de sentir inquietude e perturbação durante a noite.
2 ( ) Acorda durante a noite (qualquer saída da cama, marcar 2, exceto para necessidades fisiológicas).

6 Insônia terminal (madrugada)

0 ( ) Sem dificuldade.
1 ( ) Acorda de madrugada, mas volta a dormir.
2 ( ) Não consegue voltar a dormir se acordar de madrugada ou sair da cama.

7 Trabalho e atividades

0 ( ) Sem dificuldades.
1 ( ) Pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionados a atividades, trabalho ou passatempos.
2 ( ) Perda de interesse em atividades, passatempos ou trabalho relatada diretamente pelo paciente ou indiretamente pela falta de iniciativa, indecisão, vacilação (sente que precisa se forçar para trabalhar ou desenvolver atividades).
3 ( ) Redução do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade (marque 3 se não ocupa pelo menos três horas/dia em atividades – trabalho ou passatempos –, exceto as de rotina).
4 ( ) Parou de trabalhar devido à doença atual (marque 4 se o paciente não desenvolve atividades além das de rotina ou deixa de executá-las sem ajuda).

8 Retardo (lentificação do pensamento e do discurso, dificuldade de concentração, diminuição da atividade motora)

0 ( ) Pensamento e discurso normais.
1 ( ) Discreta lentificação durante a entrevista.
2 ( ) Óbvia lentificação durante a entrevista.
3 ( ) Entrevista difícil.
4 ( ) Estupor.

9 Agitação
0 ( ) Nenhuma.
1 ( ) Inquietude.
2 ( ) Brinca com as mãos ou os cabelos etc.
3 ( ) Movimenta-se, não consegue se sentar quieto durante a entrevista.
4 ( ) Retorce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

10 Ansiedade psíquica
0 ( ) Sem problemas.
1 ( ) Tensão e irritabilidade subjetivas.
2 ( ) Preocupação excessiva com trivialidades.
3 ( ) Atitude apreensiva aparente na fisionomia ou no discurso.
4 ( ) Medos expressos espontaneamente.

11 Ansiedade somática: concomitantes fisiológicos da ansiedade (GI: boca seca, flatulência, indigestão, diarréia, cólicas, eructação. CV: palpitação, cefaléias. Resp.: hiperventilação, suspiros; sudorese; ter de urina freqüentemente)
0 ( ) Ausente.
1 ( ) Leve: sintomas menores relatados quando inquirido.
2 ( ) Moderado: paciente descreve espontaneamente sintomas não incapacitantes.
3 ( ) Grave: número e freqüência maiores que 2; acompanhado de estresse subjetivo e prejudicando o funcionamento normal.
4 ( ) Incapacitante: numerosos sintomas, persistentes ou incapacitantes na maior parte do tempo; ataques de pânico.

12 Sintomas somáticos (apetite, digestivo)
0 ( ) Nenhum.
1 ( ) Perda de apetite, mas come sem necessidade de encorajamento. Peso no abdome.
2 ( ) Dificuldade para comer sem encorajamento ou insistência. Pede ou requer laxantes ou medicação para sintomas gastrointestinais.

13 Sintomas somáticos (gerais)
0 ( ) Nenhum.
1 ( ) Peso ou lassidão em membros, costas ou cabeça. Dores nas costas, de cabeça ou musculares. Perda de energia e fatigabilidade.
2 ( ) Marque 2 para qualquer sintoma bem definido.

14 Sintomas genitais (perda de libido, distúrbios menstruais)
0 ( ) Ausentes, ou informação insuficiente.
1 ( ) Leves: redução da libido ou desempenho sexual insatisfatório; tensão pré-menstrual leve.
2 ( ) Graves: desinteresse ou impotência; tensão pré-menstrual grave.

15 Hipocondria
0 ( ) Ausente.
1 ( ) Auto-observação (corporal) aumentada.
2 ( ) Preocupação excessiva com a saúde.
3 ( ) Queixas freqüentes, pedidos de ajuda etc.
4 ( ) Delírio hipocondríaco.

16 Perda de peso (avalie A ou B)
A. De acordo com o paciente.
0 ( ) Nenhuma.
1 ( ) Provável emagrecimento associado à doença atual.
2 ( ) Perda de peso indubitável (de acordo com o paciente).
B. Com base em medidas semanais.
0 ( ) Menos de 0,5 kg de perda de peso na semana.
1 ( ) Mais de 0,5 kg de perda de peso na semana.
2 ( ) Mais de 1 kg de perda de peso na semana.

17 Crítica
0 ( ) Reconhece estar deprimido e doente, ou não estar deprimido esta semana.
1 ( ) Reconhece estar doente, mas atribui isso à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a um vírus, à necessidade de descanso etc.
2 ( ) Nega estar doente.

Pontuação total da HAM-D 17 itens:_____
(Faixa de variação: 0 a 50)

ANEXO D - Escala de Ansiedade de Hamilton

Categoria I – Ansiedade psíquica	Ausente 0	Leve 1	Moderada 2	Frequente 3	Muito frequente 4
Humor ansioso (Preocupações, previsão do pior, antecipação temerosa, irritabilidade.)					
Tensão (Sensações de tensão, fadiga, reação de sobressalto, comove-se facilmente, tremores, incapacidade para relaxar e agitação)					
Medos (De escuro, de estranhos, de ficar sozinho, de animais, de trânsito, de multidões, etc.)					
Insônia (Dificuldade em adormecer, sono interrompido, insatisfeito e fadiga ao despertar, pesadelos, terrores noturnos...)					
Dificuldades intelectuais (Dificuldade de concentração, falhas de memória, etc.)					
Humor depressivo (Perda de interesse, falta de prazer nos passatempos, depressão, despertar precoce, oscilação do humor...)					
Categoria II – Ansiedade Somática					
Sintomas musculares (Dores musculares, rigidez muscular, contrações espásticas, contrações involuntárias, etc.)					
Sintomas sensoriais (Ondas de frio ou calor, sensações de fraqueza, visão turva, sensação de picadas, formigueiro, câibras, dormências, zumbidos, etc.)					
Sintomas cardiovasculares (Taquicardia, palpitações, dores torácicas, sensação de desmaio, vertigem, etc)					
Sintomas respiratórios (Sensações de opressão ou constrição no tórax, sensações de sufocamento ou asfixia, suspiros...)					
Sintomas gênito-urinários (Urgência miccional, amenorreia, menorragia, ereção incompleta, ejaculação precoce, impotência, diminuição da libido, etc.)					
Sintomas do sistema nervoso autônomo (Boca seca, rubor, palidez, tendência a sudorese, mãos molhadas, inquietação, tensão, dor de cabeça, pelos eriçados, tonturas, etc.)					
TOTAL:					

ANEXO E - Escala de Bem-Estar Subjetivo (EBES)

Subescala 1

Gostaria de saber como você tem se sentido ultimamente. Esta escala consiste de algumas palavras que descrevem diferentes sentimentos e emoções. Não há respostas certas ou erradas. O importante é que você seja o mais sincero possível. Leia cada item e depois escreva o número que expressa sua resposta no espaço ao lado da palavra, de acordo com a seguinte escala.

1	2	3	4	5
Nem um pouco	**Um pouco**	**Moderadamente**	***Bastante***	**Extremamente**

Ultimamente tenho me sentido ...

1) aflito _____
2) alarmado _____
3) amável _____
4) ativo _____
5) angustiado _____
6) agradável _____
7) alegre _____
8) apreensivo _____
9) preocupado _____
10) disposto _____
11) contente _____
12) irritado _____
13) deprimido _____
14) interessado _____
15) entediado _____
16) atento _____
17) transtornado _____
18) animado _____
19) determinado
20) chateado _____
21) decidido _____
22) seguro _____
23) assustado _____
24) dinâmico _____
25) engajado _____
26) produtivo _____
27) impaciente _____
28) receoso _____
29) entusiasmado _____
30) desanimado _____
31) ansioso _____
32) indeciso _____
33) abatido _____
34) amedrontado _____
35) aborrecido _____
36) agressivo _____
37) estimulado _____
38) incomodado _____
39) bem _____
40) nervoso _____
41) empolgado _____
42) vigoroso _____
43) inspirado _____
44) tenso _____
45) triste _____
46) agitado _____
47) envergonhado _____

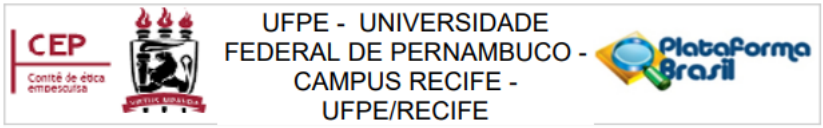
Subescala 2

Agora você encontrará algumas frases que podem identificar opiniões que você tem sobre a sua própria vida. Por favor, para cada afirmação, marque com um X o número que expressa o mais fielmente possível sua *opinião* sobre sua vida atual. Não existe resposta certa ou errada, o que importa é a sua sinceridade.

1	2	3	4	5
Discordo Plenamente	**Discordo**	**Não sei**	**Concordo**	***Concordo Plenamente***

48. Estou satisfeito com minha vida ..... |_1_|_2_|_3_|_4_|_5_|
49. Tenho aproveitado as oportunidades da vida ..... |_1_|_2_|_3_|_4_|_5_|
50. Avalio minha vida de forma positiva ..... |_1_|_2_|_3_|_4_|_5_|
51. Sob quase todos os aspectos minha vida está longe do meu ideal de vida ..... |_1_|_2_|_3_|_4_|_5_|
52. Mudaria meu passado se eu pudesse ..... |_1_|_2_|_3_|_4_|_5_|
53. Tenho conseguido tudo o que esperava da vida ..... |_1_|_2_|_3_|_4_|_5_|
54. A minha vida está de acordo com o que desejo para mim ..... |_1_|_2_|_3_|_4_|_5_|
55. Gosto da minha vida ..... |_1_|_2_|_3_|_4_|_5_|
56. Minha vida está ruim ..... |_1_|_2_|_3_|_4_|_5_|
57. Estou insatisfeito com minha vida ..... |_1_|_2_|_3_|_4_|_5_|
58. Minha vida poderia estar melhor ..... |_1_|_2_|_3_|_4_|_5_|
59. Tenho mais momentos de tristeza do que de alegria na minha vida ..... |_1_|_2_|_3_|_4_|_5_|
60. Minha vida é "sem graça" ..... |_1_|_2_|_3_|_4_|_5_|
61. Minhas condições de vida são muito boas ..... |_1_|_2_|_3_|_4_|_5_|
62. Considero-me uma pessoa feliz ..... |_1_|_2_|_3_|_4_|_5_|

ANEXO F - Comprovante de Aprovação no Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFICÁCIA, TOLERABILIDADE E ACEITABILIDADE DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA NO TRANSTORNO DISFÓRICO PRÉ-MENSTRUAL

Pesquisador: Dennison Carreiro Monteiro

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 45708821.1.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.695.949

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de doutorado que visa estudar os efeitos do transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) com estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr). O transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) é considerada uma alteração grave do humor que acontece de forma cíclica e recorrente
durante a fase lútea do ciclo menstrual. A condição acomete entre 2% e 8% das mulheres, impactando negativamente a qualidade de vida, o
desempenho no trabalho e as relações sociais. Na literatura científica, encontra-se um único relato sobre o uso da estimulação magnética
transcraniana repetitiva (EMTr) no tratamento do TPDM, com significativa melhora dos sintomas, sem observação de efeitos adversos. Objetivos:
Evidenciar a eficácia de sessões de EMTr na redução dos sintomas do TDPM, quando realizadas na semana anterior à menstruação. Método: A
presente pesquisa é um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, incluindo uma amostra de 60 mulheres com diagnóstico
de TDPM, sem uso concomitante de psicofármacos, alocadas proporcionalmente em dois grupos de intervenção (EMTr real x EMTr sham). 1.1 Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM):1.1.1 Aspectos históricos da menstruação e da saúde mental da mulher: Historicamente, as

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, nº SN - 3º andar norte, Bloco B, antiga coordenação do curso médico.
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cephcufpe@gmail.com

doenças mentais eram percebidas como mais comuns nas mulheres e, até o início do século XIX, elas eram consideradas intelectualmente inferiores
aos homens, não sendo encorajadas a obter uma educação formal. (STUDD, 2006). O cientista Henry Maudsley chegou a defender em "Sex in mind
and in education", de 1874, que as mulheres não seriam aptas para o trabalho, devendo direcionar sua energia para a criação dos filhos. Nesta obra,
o autor reconheceu a importante associação entre o ciclo menstrual com sintomas físicos e psíquicos.(MAUDSLEY, 1884) Na mesma época, o
ginecologista Robert Battey desenvolveu um controverso procedimento que consistia na ressecção dos ovários ("ovariotomia normal"), para tratar
diferentes manifestações neuropsiquiátricas, incluindo a "histero-epilepsia", a ninfomania, a dismenorreia e a "loucura menstrual". Esta "castração"
feminina acabou sendo considerada como uma medida excessiva e, em muitos casos, desnecessária, resultando em prejuízos significativos na vida
sexual e reprodutiva. (KOMAGAMINE; KOKUBUN; HIRATA, 2020)1.1.2 Fisiologia do ciclo menstrual: A vida reprodutiva da mulher inicia na
menarca (primeira menstruação) e termina na menopausa, ou seja, após um ano de anovulação. Os ciclos menstruais podem ter duração variável,
entre 25 e 35 dias, com média de 28 dias. Subdivide-se em duas fases: fase folicular (10-23 dias) e fase lútea (7-19 dias). O sangramento menstrual
é a marca desta ciclicidade, ocorrendo ao término da fase lútea e início da fase folicular, durando entre 2 e 12 dias, mas, mais frequentemente entre
3 e 6 dias. Por convenção, considera-se o primeiro dia da menstruação como o 1º dia do ciclo menstrual e o início da fase folicular. (RAPKIN;
WINER, 2009) O ciclo menstrual é marcado por mudanças hormonais, reguladas por mecanismos de feedback, mediados por substâncias
ovarianas e seus efeitos no eixo hipotálamo-pituitário (EHP). O hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) é secretado pelo hipotálamo e induz a
liberação do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH), pela pituitária, que por sua vez atuam nos ovários. Na fase
folicular, predomina a liberação do estradiol pelo folículo ovariano, induzindo um feedback negativo sobre o hipotálamo, com supressão do GnRH e,
consequentemente, do FSH e LH. Na metade do ciclo, as elevadas concentrações de estradiol,

através de um feedback positivo, causam um
aumento exponencial do LH, e em menor intensidade, do FSH. Na fase lútea ocorre um declínio do estradiol e aumento da progesterona secretada
pelo corpo lúteo. Por fim, a transição lútea-folicular é marcada pela queda nos níveis de progesterona e estradiol. (MESSINIS, 2006) Outras
substâncias não-esteroidais ovarianas podem atuar inibindo a liberação do FSH pela pituitária, como as inibinas. A inibina B é secretada pelos
folículos antrais no início da fase folicular, atingindo seu pico na metade do ciclo e decaindo durante a fase lútea.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

O tratamento com 05 sessões de EMTr de alta frequência sobre o CPFDL esquerdo, quando realizado na última semana do ciclo menstrual está
relacionado a uma redução dos sintomas da TDPM mais significativa que a EMTr sham (placebo), com tolerabilidade e aceitabilidade semelhantes.

Objetivo Primário:

Este trabalho tem como objetivo geral verificar se a EMTr de alta frequência é eficaz na redução de sintomas do transtorno disfórico pré-menstrual,
quando realizada na última semana do ciclo menstrual.

Objetivo sencundário

Observar se a redução dos sintomas de TDPM relacionada à intervenção proposta será mantida nos três ciclos menstruais do estudo.•Mensurar
a mudança de sintomas ansiosos e depressivos ao longo do tratamento•Avaliar se há diferenças significativas na taxa de efeitos adversos e de
abandono do tratamento (drop out) entre o os grupos•Identificar possíveis fatores preditores de resposta favorável à intervenção proposta

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os possíveis riscos que os voluntários terão ao participar desta pesquisa serão: possibilidade de efeitos adversos relacionados à EMTr, sendo mais
usuais desconforto no escalpo e cefaléia, e mais raros, convulsão e perda auditiva. Para minimizar tais riscos, serão excluídas portadoras de

epilepsia e oferecidos protetores auriculares. Além disso, todos os procedimentos serão executados em local apropriado, com os equipamentos
necessários para suporte avançado de vida.
Benefícios:
Como potenciais benefícios, as participantes terão acesso gratuito a um procedimento terapêutico moderno e seguro, indisponível no Sistema Único
de Saúde (SUS), com possibilidade de atenuar os sintomas relacionados ao transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM). Ao término do experimento,
será oferecido o tratamento real à aquelas que foram alocadas no grupo placebo, sem qualquer custo financeiro.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto exequível. A presente pesquisa justifica-se pela necessidade de encontrar alternativas terapêuticas eficazes e bem toleradas para o transtorno disfórico pré-menstrual, considerando que seus sintomas não são incomuns e costumam trazer significativo comprometimento da funcionalidade e qualidade de vida. Além disso, é provável que a EMTr se evidencie como tão útil como outras abordagens mais usuais (psicofármacos), mas com menos efeitos adversos. A coleta de dados só será iniciada após a aprovação do projeto de pesquisa pelo CEP e o cronograma proposto será cumprido;O o orçamento da
pesquisa será de inteira responsabilidade do pesquisador principal; As informações serão confidenciais e divulgadas apenas em eventos ou
publicações científicas, sendo assegurado o sigilo das voluntárias, que assinarão um "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido" (TCLE), após
sua atenta leitura e concordância.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória estão presentes.

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Protocolo Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio da Notificação

com o Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1710192.pdf	19/04/2021 11:40:54		Aceito
Outros	Lattes_Everton.pdf	19/04/2021 11:40:27	Dennison Carreiro Monteiro	Aceito
Outros	Lattes_Clarence.pdf	19/04/2021 11:40:10	Dennison Carreiro Monteiro	Aceito
Outros	Lattes_Amaury.pdf	19/04/2021 11:39:41	Dennison Carreiro Monteiro	Aceito
Outros	Lattes_Dennison.pdf	19/04/2021 11:39:07	Dennison Carreiro Monteiro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_confidencialidade.pdf	19/04/2021 11:35:07	Dennison Carreiro Monteiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	19/04/2021 11:34:48	Dennison Carreiro Monteiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.docx	19/04/2021 11:34:34	Dennison Carreiro Monteiro	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	19/04/2021 11:34:07	Dennison Carreiro Monteiro	Aceito
Declaração de concordância	Carta_de_anuencia.pdf	19/04/2021 11:33:55	Dennison Carreiro Monteiro	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	19/04/2021 11:33:18	Dennison Carreiro Monteiro	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	19/04/2021	Dennison Carreiro	Aceito

Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	11:32:34	Monteiro	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

RECIFE, 06 de Maio de 2021

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, nº SN - 3º andar norte, Bloco B, antiga coordenação do curso médico.
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cephcufpe@gmail.com

ANEXO G – Artigo de revisão sistemática

Functional and structural neuroimaging in premenstrual dysphoric disorder: a systematic review

Dennison Carreiro Monteiro* [a c], Clarence da Silva Ramos[a], Luís Eduardo Nogueira Nóbrega Alves[b], Amaury Cantilino[a], Everton Botelho Sougey[a c]

[a]Postgraduate Program in Neuropsychiatry and Behavioral Science, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

[b]Faculty of Medical Sciences, University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

[c]Department of Neuropsychiatry, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

***Corresponding Author**

Av. Eng. Domingos Ferreira, 636, Sala 12, Pina, Recife, Brazil; CEP: 51011-050. Email: dennisonmonteiropsiq@gmail.com; Phone number: +55 (81) 99827-0865

Abstract

This systematic review aimed to summarize the most recent data on changes in brain structure and function in premenstrual dysphoric disorder (PMDD) as well as elucidate the possible correlations between these findings and symptom severity. Articles published in PubMed, EMBASE, ScienceDirect, PsycInfo, Web of Science, and Scopus from inception until April 2023 were systematically reviewed according to the PICO framework: population (women with PMDD), intervention (neuroimaging study), control (healthy subjects), and outcome (neuroimaging changes). In total, 1026 individuals were included from controlled (n=22) and nom-controlled (n=2) trials. Among them, 608 had PMDD, and 418 were healthy controls. Different neuroimaging methods were addressed, such as task-based functional magnetic resonance imaging (MRI), resting-state functional MRI, proton magnetic resonance spectroscopy, diffusion tensor imaging, proton emission tomography, and structural MRI. Despite the absence of consensual results, several brain structures have been implicated in PMDD, including the prefrontal cortex, amygdala, hippocampus, insula, basal ganglia, and cerebellum. In addition, some brain changes are related to the intensity of symptoms and phases of the menstrual cycle, such as the correlation between depressive symptoms and increased serotonin transporter binding potential in the midbrain during the luteal phase.

Keywords: Premenstrual dysphoric disorder, magnetic resonance imaging, Proton magnetic resonance spectroscopy, diffusion tensor imaging, neuroimaging

1. Introduction

Premenstrual dysphoric disorder (PMDD) affects 3–8% of women of reproductive age, which results in significant impairment of interpersonal relationships, functionality, and quality of life (1). In the 5th edition of *the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5), PMDD is classified as a depressive disorder requiring at least five symptoms from a list, including emotional (affective lability, irritability, depressed mood, and anxiety) and physical-behavioral features (anhedonia, difficulty concentrating, anergia, hypersomnia or insomnia, food craving, a sense of being overwhelmed or out of control, breast tenderness or swelling, weight gain, bloating, and joint or muscle pain). In addition, symptoms should appear during the luteal phase and disappear with the onset of menstruation, with recurrence in at least two consecutive menstrual cycles (2). This observation is made through prospective monitoring by employing a validated instrument such as the Daily Record of Severity of Problems (3).

There are relatively few treatment options with acceptable levels of evidence, such as the use of selective serotonin reuptake inhibitors, hormonal oral contraceptives, gonadotropin-releasing hormone agonists, and surgical interventions in refractory cases (4). Other non-pharmacological methods focused on neurocircuits, such as repetitive transcranial magnetic stimulation, have yielded promising results despite the lack of robust studies (5).

A consensual hypothesis for the etiology of PMDD is that women with this condition have a higher sensitivity of affective and cognitive neural circuits to hormonal oscillations of the menstrual cycle (6). Furthermore, neuroimaging studies have suggested that functional and structural changes that occur cyclically in the brains of women with PMDD could be the target of new treatment options. According to previous reviews, the brain regions that have been most implicated in PMDD include the dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC), medial prefrontal cortex (mPFC), orbitofrontal cortex (OFC), anterior cingulate cortex (ACC), amygdala, insula, and cerebellum (7, 8).

This review aimed to summarize the most recent data on changes in brain structure and functioning in women diagnosed with PMDD, as well as elucidate the possible correlations between these findings and symptom severity.

2. Methods

A systematic search was performed according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines and the PICO framework, which comprised of population (women with PMDD), intervention (neuroimaging study), control (healthy subjects), and outcome (neuroimaging changes).

2.1 Search strategy

Two authors (D.M. and L.A.) independently identified relevant articles published in PubMed, EMBASE, ScienceDirect, PsycInfo, Web of Science, and Scopus from their inception until March 2023. The search strategy included the following MeSH terms: "premenstrual dysphoric disorder" AND "neuroimaging." In case of discordance between them regarding the eligibility of an article, a third author (C.R.) provided a final decision regarding the inclusion or exclusion of the article. The reference lists of the included articles were manually searched to identify additional relevant articles.

2.2 Study selection criteria

The inclusion criteria were as follows: a) neuroimaging changes in PMDD as the primary outcome; b) cross-sectional, prospective, retrospective, case-control, clinical trials, and case series; c) English language; d) woman diagnosed with PMDD according to the DSM-IV, DSM-IV-TR, DSM-5 criteria, or prospective daily ratings; e) structural or functional neuroimaging studies. We excluded the following: a) literature reviews, book chapters, editorials, and conferences; b) animal model experiments; c) studies including only healthy subjects; d) studies with other clinical conditions, psychiatric diagnoses, or premenstrual syndrome; e) trials evaluating the effects of therapeutic or hormonal interventions; and f) publications with results not primarily related to neuroimaging findings.

2.3 Data extraction

For each study, we extracted the following information when available: author, year of publication, the country where the study was conducted, sample size, presence of a control group, number of participants per group, mean age, criteria adopted for diagnosis, assessment tools, menstrual cycle phases, tests to confirm the menstrual cycle stage, neuroimaging techniques, brain image analysis, investigated regions, evidence of neuroimaging alterations, and the correlation between neuroimaging findings and premenstrual symptoms.

3. Results

3.1 Literature search

Our initial search identified 1306 articles in six databases (PubMed: 24, EMBASE: 48, ScienceDirect: 310, PsycInfo: 19, Web of Science: 42, and Scopus: 863). In total, 213 records were excluded after removing duplicates and 1068 articles after screening titles and abstracts, resulting in 25 potentially relevant articles; however, two records were not retrieved and were excluded. Additionally, one report identified from a manual search of the reference list was included. Finally, 24 articles were included in this review. A PRISMA diagram of the article selection process is illustrated in Fig. 1.

3.2 Characteristics of the included studies

In this review, a total of 1026 individuals, including 608 with PMDD and 418 healthy controls (HC) from 22 controlled and two non-controlled trials, were included. Neuroimaging methods investigated in the studies were as follows: task-based functional magnetic resonance imaging (fMRI) (n=9) (9-17), resting-state functional magnetic resonance imaging (Rs-fMRI) (n=2) (14, 18), proton magnetic resonance spectroscopy (^{1}H-MRS) (n=4) (19-22), diffusion tensor imaging (DTI) (n=1) (23), proton emission tomography (PET) (n=5) (24-28), and structural magnetic resonance imaging (sMRI) (n=4) (29-32). Among these studies, 11 were conducted in Sweden, seven in the United States of America, one was performed in Canada, two in China, one in Israel, one in South Korea, and one in Germany.

3.3 Summary of findings

Some specific brain regions have been recurrently implicated in PMDD, often demonstrating luteal cyclical changes in the pattern of activation or structural organization. The main findings of this review are as follows:

- **Prefrontal cortex:** decreased activity in medial orbitofrontal cortex (mOFC) in response to negative stimuli, with increased mPFC and dlPFC activation in anticipation of these (13, 17); right dlPFC and ventromedial prefrontal cortex (vmPFC) hypoactivation induced by emotion-regulation tasks (9, 11); and, premenstrual changes in serotonin precursor trapping in left and right dlPFC (25).
- **Cingulate cortex**: lower activation of the pregenual anterior cingulate cortex (pgACC) during an emotion regulation task and decreased ACC reactivity to social stimuli (11, 15).

- **Amygdala**: increased amygdala reactivity to social or negative stimuli; right amygdala reactivity to emotional faces, positively correlated with self-reported depression and anxiety scores (12, 15, 17); and bilateral amygdala gray matter volume (GMV) negatively correlated with depression-related symptoms (31).
- **Insula:** increased left insula activation during response inhibition in the Go/No-Go task and to social stimuli (15, 16).
- **Hippocampus:** increased gray matter density in the left hippocampal gyrus but reduced in the left parahippocampal cortex (32).
- **Cerebellum:** elevated and decreased activation in the left and right sides, respectively, following induction of anger (10) and increased cerebellar glucose metabolism correlated with severity of symptoms and higher gray matter volume in the posterior cerebellum (24, 29).
- **Basal ganglia:** hyperconnectivity of the basal ganglia with reduced activity of the ventral striatum in response to positive stimuli (17, 18) and smaller GMV in the ventral putamen (30)

4. Discussion

4.1 Task-based fMRI

Bannbers et al. demonstrated that during response inhibition in the Go/No-Go task, patients with PMDD had decreased left insula activation in the follicular phase and increased left insula activation in the luteal phase compared to HC. Furthermore, women with PMDD displayed enhanced insular activity in the luteal phase compared to that in their own follicular phase (16). The established role of insula in cognitive functions, sensorimotor function, and socio-emotional processing corroborates the findings of this study, suggesting that excessive luteal activation of the insula may be one of the mechanisms underlying premenstrual symptoms (33). In line with these findings, another study showed that women with PMDD had increased luteal reactivity to social stimuli in the insula and amygdala but decreased reactivity in the ACC when compared to HC. However, there was no correlation between amygdala reactivity and PMDD symptoms (15).

Protopopescu et al. study identified that in the luteal phase, women with PMDD had an increase in the amygdala response to negative stimuli along with a decrease in the mOFC activity and reduced activity of the ventral striatum in response to positive stimuli (17). In contrast, the observations by Gingnell et al. did not support the hypothesis of limbic luteal hyperreactivity in PMDD. Thus, when exposed to emotional faces, women with PMDD, but not HC, showed enhanced reactivity in the bilateral amygdala during the follicular phase. However, in the luteal

phase, reactivity in the right amygdala was positively correlated with self-reported depression and anxiety scores in patients with PMDD (12). Taken together, these findings suggest an impairment in the functioning of top-down emotional control in patients with PMDD during both pre- and post-menstrual durations (7).

Petersen et al. demonstrated that during an emotion-regulation task, women with PMDD expressed hypoactivation in the right dlPFC during the late luteal phase, as compared to that in the follicular phase. Furthermore, hypoactivity was related to the severity of the emotional symptoms (9). In contrast, Gingnell et al. showed that patients with PMDD had higher luteal phase reactivity in dlPFC and mPFC during the anticipation of negative emotional stimuli. However, this was not the case for exposure to negative stimuli (13). Comasco et al. examined pregenual-prefrontal activation during an emotion regulation task and observed lower activation of the pgACC and vmPFC in patients with PMDD than in HC, which was independent of the menstrual cycle phase. (11) A possible explanation for these findings is that hypoactivation of the prefrontal cortex occurs in PMDD, with increased activity only in the anticipation of negative stimuli.

Gao et al. demonstrated that following induction of anger, patients with PMDD exhibited elevated activation (regional homogeneity) in the middle frontal gyrus, temporal lobe, and left cerebellum, as well as decreased activation in the precuneus, superior frontal gyrus, lobulus paracentralis, and right cerebellum during the luteal phase (10). These findings are consistent with those of previous studies that included women with premenstrual syndrome (34, 35).

4.2 Rs-fMRI

Dan et al. demonstrated that women with PMDD exhibited corticocortical hypoconnectivity, mainly within temporal areas, and subcortical hyperconnectivity of the basal ganglia and thalamus. Difficulties in emotion regulation were positively and inversely correlated with "functional integration" and "functional segregation," respectively (18). These outcomes are consistent with the findings of Petersen et al., who observed significantly stronger functional connectivity between the left middle temporal gyrus and left executive control network, independent of the menstrual phase, as well as enhanced left amygdala connectivity to the cingulate cortex from the follicular to the luteal phase (14).

4.3 ^{1}H-MRS

Epperson et al. demonstrated that individuals with PMDD exhibited increased gamma-aminobutyric acid (GABA) levels in the occipital cortex from the follicular to mid-and late luteal phases, whereas controls showed the opposite trend (20). In contrast, Liu et al. reported lower GABA and gamma-aminobutyric acid/creatine plus phosphocreatine (GABA/tCr) concentrations in ACC/mPFC and left basal ganglia in PMDD than they did in HC, accompanied by higher glutamate-glutamine/total creatine levels in ACC/mPFC (21). According to Batra et al.'s study, the findings were also discrepant, with both groups showing lower glutamate/creatine and phosphocreatine levels in the mPFC during the luteal phase compared to the follicular phase (22). These disparities in results may be explained mainly by methodological differences between the experiments.

Rasgon et al. demonstrated that N-acetyl aspartate/creatine (NAA/Cr) levels decreased from the follicular to the luteal phase in mPFC and cingulate gyrus, while choline/creatine (Ch/Cr) levels increased in the parietal white matter in both PMDD and HC subjects (19). NAA has been interpreted as a marker of neuronal integrity, and lower NAA concentrations have been observed in the cingulate and prefrontal cortices of patients with depression (36). Similarly, higher Ch/Cr is associated with untreated depression (37).

4.4 DTI

Gu et al. detected greater fractional anisotropy (FA) in the bilateral dorsal cingulum bundle, bilateral uncinate fasciculus, left genu of the corpus callosum, and right superior longitudinal fasciculus (SLF) in patients with PMDD than they did in HC. In addition, compared to a healthy control group, patients with PMDD had greater white matter volume in the right uncinate fasciculus and demonstrated a positive correlation between premenstrual symptom severity and FA in the right SLF.(23). These findings indicate structural impairment of corticolimbic connections in PMDD and corroborate the hypothesis of an altered top-down control (7, 8).

4.5 PET scan

Rapkin et al. reported a greater increase in cerebellar glucose metabolism, particularly in the right vermis, during the transition from the follicular to the late luteal phase, specifically in women with PMDD. This increase was not observed in the HC group. Furthermore, they observed a correlation between the severity of symptoms and heightened cerebellar activity (24). These findings are in agreement with the substantial evidence highlighting the involvement of cerebellar

structures, particularly the vermis, in emotional processing, as well as the functional alterations in mood disorders through cerebellar-limbic connections (38).

Eriksson et al. revealed that cardinal symptoms (depressed and irritable mood) were inversely associated with changes in ^{11}C-5-HTP trapping in the whole brain and the left dlPFC. Moreover, positive mood was correlated with changes in ^{11}C-5-HTP trapping in the left mPFC ("happy") and in the right dlPFC ("energic") (25). Consistent with these findings, the authors demonstrated that asymptomatic women exhibited a relative right-sided increase in premenstrual ^{11}C-5-HTP activity in the dlPFC, while women with PMDD demonstrated the opposite trend. Moreover, the absence of increased right-sided relative 5-HTP activity in patients with PMDD strongly correlated with premenstrual irritability (26).

Jovanovic et al. described an increase in the 5-HT1A binding potential in the dorsal raphe nuclei during the transition from the follicular to luteal phase in HC, compared to a significantly smaller increase from the follicular to luteal phase in the PMDD group(27). In previous studies, a blunted luteal response to serotonin receptors in women with premenstrual symptoms has been suggested, reinforcing the 5-HT1A receptor sub-sensitivity hypothesis as a key mechanism in the pathogenesis of PMDD (39, 40).

Recently, Sacher et al. measured serotonin transporter (5-HTT) non-displaceable binding potential (BPND), an index of estimated 5-HTT expression and density, in a case-control study. From the periovulatory to the premenstrual phase, patients showed significantly increased 5-HTT BPND in the midbrain, whereas controls showed the opposite results. Furthermore, depressive symptom severity was positively correlated with midbrain 5-HTT BPND levels in the PMDD group (28). These findings suggest that increased availability of the serotonin transporter during the luteal phase could result in a state of temporary depletion of synaptic serotonin and consequently lead to the mood changes observed in PMDD. These results could also explain the improvement in premenstrual symptoms observed with intermittent use of SSRIs.(41, 42)

4.6 sMRI

Berman et al. demonstrated that individuals with PMDD exhibited a higher GMV, specifically in the posterior cerebellum, as compared to controls. This finding aligns with a previous functional neuroimaging study that identified increased activity during the luteal phase (24, 29).

Dubol et al. found that, compared to individuals without PMDD, patients with PMDD had smaller GMV in the cerebellum, ventral posterior cortices, right lateral amygdala, and ventral putamen (30). Concurrently, these authors established a negative correlation between depression-

related symptoms in PMDD and GMV of the bilateral amygdala (31). Jeong et al. reported that women with PMDD exhibited higher gray matter density in the left hippocampal gyrus and lower gray matter density in the left parahippocampal cortex compared to women without PMDD (32). These structural changes overlap those observed in functional neuroimaging studies and demonstrate brain anatomical impairments in PMDD, especially in regions such as the amygdala, hippocampus, striatum, and cerebellum (10, 12, 14-18, 24, 43).

4.7 Limitations:

This study was limited by the methodological heterogeneity of the included studies and the small number of participants, which resulted in variable and sometimes conflicting results. Moreover, we did not perform a deeper analysis of the risk of bias in the selected articles, which could have led to biased conclusions.

4.8 Conclusion

This review summarizes the main findings of functional and structural neuroimaging studies in patients with PMDD. Despite the absence of consensual results, several brain structures have been implicated, including the prefrontal cortex, cingulate cortex, amygdala, insula, hippocampus, cerebellum, and basal ganglia. Current evidence suggests a cyclic dysfunction of top-down emotional control and structural impairments of corticolimbic connections. In addition, patients with PMDD showe significantly increased availability of the serotonin transporter from the periovulatory to the premenstrual phase, and some specific brain changes (e.g., luteal amygdala reactivity) are related to the intensity of premenstrual symptoms. These results can aid in the investigation of new therapeutic approaches that are more individualized and based on specific neuronal networks.

References

1. Dennerstein L, Lehert P, Heinemann K. Epidemiology of premenstrual symptoms and disorders. Menopause Int. 2012;18(2):48-51.
2. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
3. Bosman RC, Jung SE, Miloserdov K, Schoevers RA, aan het Rot M. Daily symptom ratings for studying premenstrual dysphoric disorder: A review. J Affect Disord. 2016;189:43-53.
4. Carlini SV, Lanza di Scalea T, McNally ST, Lester J, Deligiannidis KM. Management of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Scoping Review. Int J Womens Health. 2022;14:1783-801.
5. Niederhofer H. Repetitive transcranial magnetic stimulation for premenstrual dysphoric disorder: a case report. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2009;11(2):83-4.

6. Sundstrom Poromaa I, Gingnell M. Menstrual cycle influence on cognitive function and emotion processing-from a reproductive perspective. Front Neurosci. 2014;8:380.
7. Comasco E, Sundstrom-Poromaa I. Neuroimaging the Menstrual Cycle and Premenstrual Dysphoric Disorder. Curr Psychiatry Rep. 2015;17(10):77.
8. Dubol M, Epperson CN, Lanzenberger R, Sundstrom-Poromaa I, Comasco E. Neuroimaging premenstrual dysphoric disorder: A systematic and critical review. Front Neuroendocrinol. 2020;57:100838.
9. Petersen N, Ghahremani DG, Rapkin AJ, Berman SM, Liang L, London ED. Brain activation during emotion regulation in women with premenstrual dysphoric disorder. Psychol Med. 2018;48(11):1795-802.
10. Gao M, Qiao M, An L, Wang G, Wang J, Song C, et al. Brain reactivity to emotional stimuli in women with premenstrual dysphoric disorder and related personality characteristics. Aging (Albany NY). 2021;13(15):19529-41.
11. Comasco E, Hahn A, Ganger S, Gingnell M, Bannbers E, Oreland L, et al. Emotional fronto-cingulate cortex activation and brain derived neurotrophic factor polymorphism in premenstrual dysphoric disorder. Hum Brain Mapp. 2014;35(9):4450-8.
12. Gingnell M, Morell A, Bannbers E, Wikstrom J, Sundstrom Poromaa I. Menstrual cycle effects on amygdala reactivity to emotional stimulation in premenstrual dysphoric disorder. Horm Behav. 2012;62(4):400-6.
13. Gingnell M, Bannbers E, Wikstrom J, Fredrikson M, Sundstrom-Poromaa I. Premenstrual dysphoric disorder and prefrontal reactivity during anticipation of emotional stimuli. Eur Neuropsychopharmacol. 2013;23(11):1474-83.
14. Petersen N, Ghahremani DG, Rapkin AJ, Berman SM, Wijker N, Liang L, et al. Resting-state functional connectivity in women with PMDD. Transl Psychiatry. 2019;9(1):339.
15. Gingnell M, Ahlstedt V, Bannbers E, Wikstrom J, Sundstrom-Poromaa I, Fredrikson M. Social stimulation and corticolimbic reactivity in premenstrual dysphoric disorder: a preliminary study. Biol Mood Anxiety Disord. 2014;4(1):3.
16. Bannbers E, Gingnell M, Engman J, Morell A, Comasco E, Kask K, et al. The effect of premenstrual dysphoric disorder and menstrual cycle phase on brain activity during response inhibition. J Affect Disord. 2012;142(1-3):347-50.
17. Protopopescu X, Tuescher O, Pan H, Epstein J, Root J, Chang L, et al. Toward a functional neuroanatomy of premenstrual dysphoric disorder. J Affect Disord. 2008;108(1-2):87-94.
18. Dan R, Reuveni I, Canetti L, Weinstock M, Segman R, Goelman G, et al. Trait-related changes in brain network topology in premenstrual dysphoric disorder. Horm Behav. 2020;124:104782.
19. Rasgon NL, Thomas MA, Guze BH, Fairbanks LA, Yue K, Curran JG, et al. Menstrual cycle-related brain metabolite changes using 1H magnetic resonance spectroscopy in premenopausal women: a pilot study. Psychiatry Res. 2001;106(1):47-57.
20. Epperson CN, Haga K, Mason GF, Sellers E, Gueorguieva R, Zhang W, et al. Cortical gamma-aminobutyric acid levels across the menstrual cycle in healthy women and those with premenstrual dysphoric disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. Arch Gen Psychiatry. 2002;59(9):851-8.
21. Liu B, Wang G, Gao D, Gao F, Zhao B, Qiao M, et al. Alterations of GABA and glutamate-glutamine levels in premenstrual dysphoric disorder: a 3T proton magnetic resonance spectroscopy study. Psychiatry Res. 2015;231(1):64-70.
22. Batra NA, Seres-Mailo J, Hanstock C, Seres P, Khudabux J, Bellavance F, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy measurement of brain glutamate levels in premenstrual dysphoric disorder. Biol Psychiatry. 2008;63(12):1178-84.
23. Gu X, Dubol M, Stiernman L, Wikstrom J, Hahn A, Lanzenberger R, et al. White matter microstructure and volume correlates of premenstrual dysphoric disorder. J Psychiatry Neurosci. 2022;47(1):E67-E76.
24. Rapkin AJ, Berman SM, Mandelkern MA, Silverman DH, Morgan M, London ED. Neuroimaging evidence of cerebellar involvement in premenstrual dysphoric disorder. Biol Psychiatry. 2011;69(4):374-80.

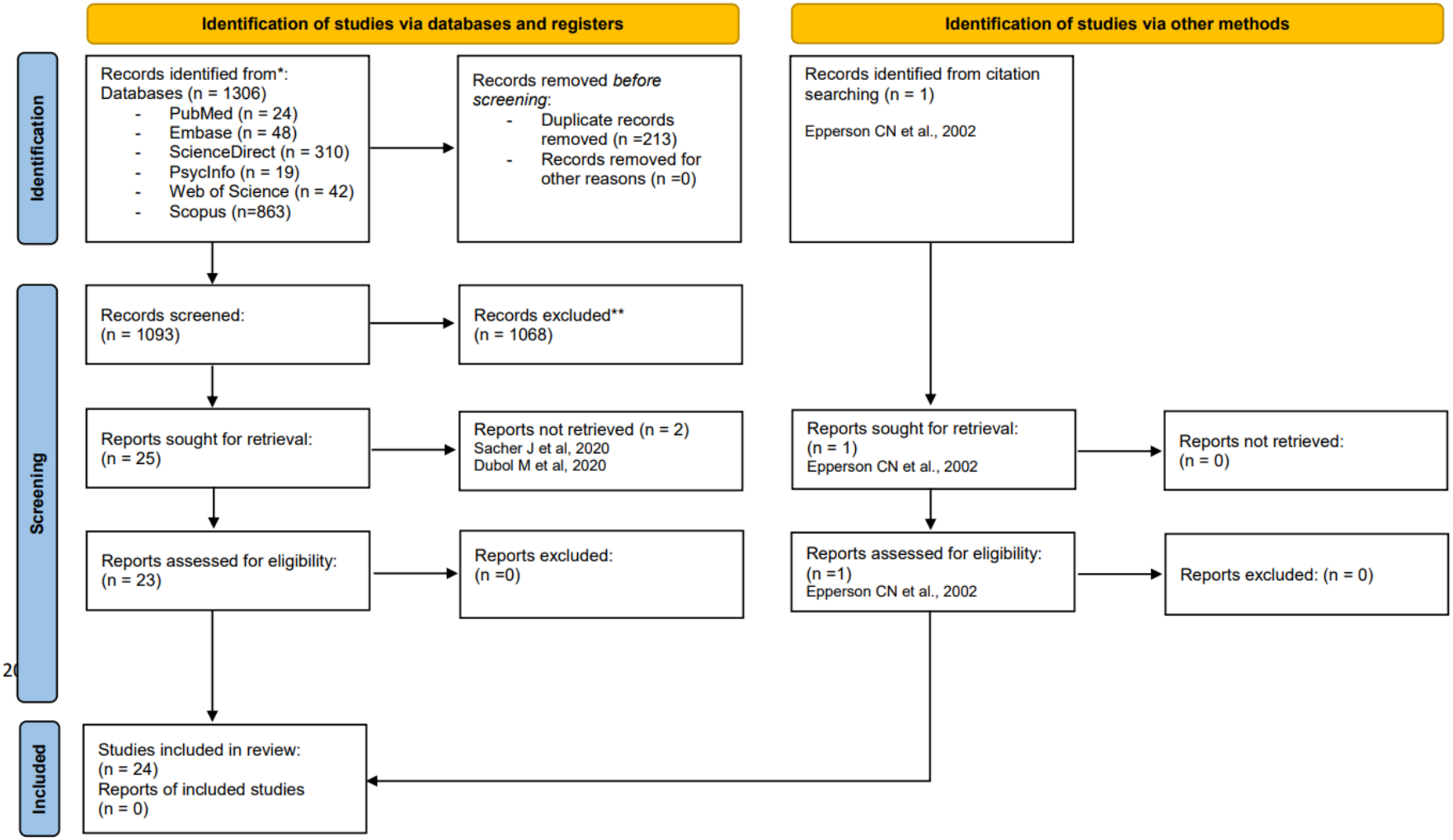
25. Eriksson O, Wall A, Marteinsdottir I, Agren H, Hartvig P, Blomqvist G, et al. Mood changes correlate to changes in brain serotonin precursor trapping in women with premenstrual dysphoria. Psychiatry Res. 2006;146(2):107-16.
26. Eriksson O, Wall A, Olsson U, Marteinsdottir I, Holstad M, Agren H, et al. Women with Premenstrual Dysphoria Lack the Seemingly Normal Premenstrual Right-Sided Relative Dominance of 5-HTP-Derived Serotonergic Activity in the Dorsolateral Prefrontal Cortices - A Possible Cause of Disabling Mood Symptoms. PLoS One. 2016;11(9):e0159538.
27. Jovanovic H, Cerin A, Karlsson P, Lundberg J, Halldin C, Nordstrom AL. A PET study of 5-HT1A receptors at different phases of the menstrual cycle in women with premenstrual dysphoria. Psychiatry Res. 2006;148(2-3):185-93.
28. Sacher J. ZRG, Barth C., Zientek F., Rullmann M., Luthardt J., Patt, M. BGA, Rusjan P., Witte A.V., Regenthal R., Koushik A., Kratzsch J., Decker B., Jogschies P.,, Villringer A. HSSO. Increase in serotonin transporter binding in patients with premenstrual dysphoric

disorder across the menstrual cycle: a case-control longitudinal neuroreceptor ligand

PET imaging study. Biological Psychiatry. 2023.
29. Berman SM, London ED, Morgan M, Rapkin AJ. Elevated gray matter volume of the emotional cerebellum in women with premenstrual dysphoric disorder. J Affect Disord. 2013;146(2):266-71.
30. Dubol M, Stiernman L, Wikstrom J, Lanzenberger R, Neill Epperson C, Sundstrom-Poromaa I, et al. Differential grey matter structure in women with premenstrual dysphoric disorder: evidence from brain morphometry and data-driven classification. Transl Psychiatry. 2022;12(1):250.
31. Dubol M, Wikstrom J, Lanzenberger R, Epperson CN, Sundstrom-Poromaa I, Comasco E. Grey matter correlates of affective and somatic symptoms of premenstrual dysphoric disorder. Sci Rep. 2022;12(1):5996.
32. Jeong HG, Ham BJ, Yeo HB, Jung IK, Joe SH. Gray matter abnormalities in patients with premenstrual dysphoric disorder: an optimized voxel-based morphometry. J Affect Disord. 2012;140(3):260-7.
33. Uddin LQ, Nomi JS, Hebert-Seropian B, Ghaziri J, Boucher O. Structure and Function of the Human Insula. J Clin Neurophysiol. 2017;34(4):300-6.
34. Liao H, Duan G, Liu P, Liu Y, Pang Y, Liu H, et al. Altered fractional amplitude of low frequency fluctuation in premenstrual syndrome: A resting state fMRI study. J Affect Disord. 2017;218:41-8.
35. Liao H, Pang Y, Liu P, Liu H, Duan G, Liu Y, et al. Abnormal Spontaneous Brain Activity in Women with Premenstrual Syndrome Revealed by Regional Homogeneity. Front Hum Neurosci. 2017;11:62.
36. Xie X, Shi Y, Ma L, Yang W, Pu J, Shen Y, et al. Altered neurometabolite levels in the brains of patients with depression: A systematic analysis of magnetic resonance spectroscopy studies. J Affect Disord. 2022;328:95-102.
37. Renshaw PF, Lafer B, Babb SM, Fava M, Stoll AL, Christensen JD, et al. Basal ganglia choline levels in depression and response to fluoxetine treatment: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. Biol Psychiatry. 1997;41(8):837-43.
38. Minichino A, Bersani FS, Trabucchi G, Albano G, Primavera M, Delle Chiaie R, et al. The role of cerebellum in unipolar and bipolar depression: a review of the main neurobiological findings. Riv Psichiatr. 2014;49(3):124-31.
39. Yatham LN. Is 5HT1A receptor subsensitivity a trait marker for late luteal phase dysphoric disorder? A pilot study. Can J Psychiatry. 1993;38(10):662-4.
40. Halbreich U, Tworek H. Altered serotonergic activity in women with dysphoric premenstrual syndromes. Int J Psychiatry Med. 1993;23(1):1-27.
41. Reilly TJ, Wallman P, Clark I, Knox CL, Craig MC, Taylor D. Intermittent selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndromes: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. J Psychopharmacol. 2022:2698811221099645.

42. Shah NR, Jones JB, Aperi J, Shemtov R, Karne A, Borenstein J. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2008;111(5):1175-82.
43. Syan SK, Minuzzi L, Smith M, Costescu D, Allega OR, Hall GBC, et al. Brain Structure and Function in Women with Comorbid Bipolar and Premenstrual Dysphoric Disorder. Front Psychiatry. 2017;8:301.

FIGURE 1: PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: http://www.prisma-statement.org/

TABLE 1: Neuroimaging findings in PMDD

	PMDD (n)	HC (n)	NEUROIMAGING	RESULTS (PMDD x HC)	NEUROIMAGING X PMDD SYMPTOMS
Bannbers E et al., 2012	14	13	task-fMRI	↓BOLD in the left insula during FP and ↑BOLD in the left insula during the LP ↑BOLD in the insula during the LP compared to their own PF in PMDD	ND
Gingnell M et al., 2014	14	13	task-fMRI	↑BOLD to social stimuli in the amygdala and insula but ↓BOLD in the ACC during the LP	No correlation: CD-scale x amygdala reactivity
Protopopescu X et al., 2008	8	12	task-fMRI	↑BOLD in the amygdala and ↓BOLD in the mOFC in response to negative stimuli during the LP ↓BOLD in the ventral striatum in response to positive stimuli during the LP	ND
Gingnell M et al., 2012	14	15	task-fMRI	↑BOLD in the bilateral amygdala only in the PMDD group during the FP	(+) correlation: MADRS-S x right amygdala reactivity
Petersen N et al., 2018	18	18	task-fMRI	↓BOLD in the right dlPFC during the late LP than during the FP	No correlation: DRSP x right dlPFC activation
Gingnell M et al., 2013	14	14	task-fMRI	↑BOLD in the mPFC and dlPFC during anticipation of negative stimuli during the LP	No correlation: CD-scale x BOLD in LP
Comasco E et al., 2014	16	15	task-fMRI	↓BOLD of the pgACC and vmPFC, independent of the menstrual cycle phase	ND
Gao M et al., 2021	42	44	task-fMRI	↑ReHo in the MFG, temporal lobe, and left cerebellum, and ↓ReHo in the precuneus, SFG, lobulus paracentralis, and right cerebellum, after anger induction during the LP	ND
Dan R et al., 2020	24	27	Rs-fMRI	↓FC between the temporal lobe and temporal., motor, and prefrontal cortex ↑FC between basal ganglia and thalamus	(-) correlation: DERS x functional segregation (+) correlation: DERS x functional integration
Petersen N et al., 2019	18	18	Rs-fMRI task-fMRI	↑FC between the left MTG and the left ECN, independent of the menstrual phase ↑FC between the left amygdala and the cingulate cortex during the FP, in both groups	(-) correlation: DRSP x FC between MTG and left ECN
Liu B et al., 2015	20	20	^{1}H-MRS	↓GABA and GABA/tCr in the ACC/mPFC and left basal ganglia ↑Glx/tCr in the ACC/mPFC	No correlation: DRSP x GABA, GABA+/tCr, and Glx/tCr in the ACC/mPFC or the left basal ganglia
Batra NA et al., 2008	12	13	^{1}H-MRS	↓Glutamate/Cr from LP to FP, in both groups	ND
Rasgon NL et al., 2001	5	6	^{1}H MRS	↓NAA/Cr in the mPFC and cingulate gyrus from FP to LP, in both groups ↑Ch/Cr in the parietal white matter from PF to LP, in both groups	ND
Gu X et al., 2022	146	52	DTI	↑FA in the bilateral dorsal cingulum bundle, bilateral uncinate fasciculus, left genu of the corpus callosum, and right SLF; ↑WMV of the right uncinate fasciculus.	(+) correlation between DRSP and FA in the right SLF
Rapkin AJ et al., 2011	12	12	PET scan	↑Glucose metabolism in the cerebellum, most prominent in the right vermis	(+) correlation between DRSP and cerebellum activity
Eriksson O et al., 2006	8	0	PET scan	Cardinal symptoms associated with changes in ^{11}C-5-HTP trapping in the left dlPFC. Positive mood associated with changes in ^{11}C-5-HTP in the left mPFC and right dlPFC	(-) correlation: VAS x ^{11}C-5-HTP trapping in the whole brain and the left dlPFC.
Eriksson O et al., 2016	12	8	PET scan	Relative right-sided increase in ^{11}C-5-HTP premenstrual activity in the dlPFC in asymptomatic women while the PMDD group had opposite results.	(-) correlation: VAS x 5-HTP laterality in the dlPFC
Jovanovic H et al., 2006	5	5	PET scan	↑5-HT$_{1A}$ BP in the DRN from the FP to the LP in HC, with a smaller change in the PMDD group.'	ND

TABLE 1: Neuroimaging findings in PMDD

Sacher J. et al., 2023	30	29	PET scan	↑5-HTT BD_{ND} in the midbrain from FP to LP period in PMDD, while HC had opposite results.	(+) correlation between HRSD and midbrain 5-HTT BP
Berman SM et al., 2013	12	13	sMRI	↑GMV in the posterior cerebellum at the whole-brain volumetric analysis	ND
Dubol M et al., 2022[a]	89	42	sMRI	↓GMV in the cerebellum, ventral posterior cortices, right lateral amygdala, and ventral putamen	No correlation: DRSP x GMV of regions
Dubol M et al., 2022b	51	0	sMRI	(-) Depression-related symptoms with GMV of the bilateral amygdala	ND
Jeong HG et al., 2012	15	15	sMRI	↓GMD in the left parahippocampal gyrus ↑GMD in the left hippocampal gyrus	No correlation: DRF x GMV

(-): negatively; (+): positively; ↑: increase; ↓: decrease; ^{1}H-MRS: proton magnetic resonance spectroscopy; 5-HTP: 5-hydroxytryptophan; 5-HTT BD_{ND}: serotonin transporter (5-HTT) non-displaceable binding potential (BP_{ND}); ACC: anterior cingulate cortex; BOLD: blood oxygenation level-dependent; BP: receptor-binding potential; Ch/Cr: choline/creatine; Cr: creatine; DERS: Difficulties in Emotion Regulation Scale; dlPFC: dorsolateral prefrontal cortex; DRN: dorsal raphe nuclei; DRSP: daily record of severity of problems; DTI: diffusion tensor imaging; ECN: executive control network; FA: fractional anisotropy; FC: functional connectivity; FP: follicular phase; GABA: gamma-aminobutyric acid; Glx: glutamate–glutamine; GMD: grey matter density; GMV: grey matter volume; HC: healthy controls; HRSD: Hamilton Rating Scale for Depression; LP: luteal phase; MADRS-S: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale-self-rated version; MFG: middle frontal gyrus; mOFC: medial orbitofrontal cortex; mPFC: medial prefrontal cortex; NAA/Cr: N-acetyl aspartate/creatine; ND: not described; PET: Positron emission tomography; pgACC: pregenual anterior cingulate cortex; PMDD: premenstrual dysphoric disorder; ReHo: regional homogeneity; Rs-fMRI: resting-state functional magnetic resonance imaging; SFG: superior frontal gyrus; SLF: superior longitudinal fasciculus; sMRI: structural magnetic resonance imaging; task-fMRI: task-based functional magnetic resonance imaging; tCr: total creatine; VAS: visual analog scale; vmPFC: ventromedial prefrontal córtex; WMV: white matter volume

ANEXO H– Artigo do estudo original

Repetitive transcranial magnetic stimulation on premenstrual dysphoric disorder: a randomized, double-blind, sham-controlled trial

Dennison Carreiro Monteiro* [a, b, c] (ORCID: 0000-0002-3672-9894), Clarence da Silva Ramos [b] (ORCID: 0000-0001-8957-8834), Emmanuela Coeli Alves da Silva [b], Amaury Cantilino [a] (ORCID: 0000-0002-4382-1218), and Everton Botelho Sougey [a] (ORCID: 0000-0003-0125-9201)

[a] Postgraduate Program in Neuropsychiatry and Behavioral Science, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

[b] Instituto Monteiro de Neuromodulação (Monteiro Institute for Neuromodulation), Recife, Brazil

[c] Faculty of Medical Sciences, University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

***Corresponding author**

Dennison Carreiro Monteiro

Postgraduate Program in Neuropsychiatry and Behavioral Science, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

Av. Eng. Domingos Ferreira, 636, Sala 12, Pina, Recife, Brazil; CEP: 51011-050

Email: dennisonmonteiropsiq@gmail.com

Phone number: +55 (81) 99827-0865

Statements and Declarations

Acknowledgments

We gratefully acknowledge the contributions of all individuals and organizations involved in the planning, execution, and analysis of this clinical trial. Specifically, we would like to extend our gratitude to Monteiro Institute of Neuromodulation, Federal University of Pernambuco, Faculty of Medical Sciences at University

Repetitive transcranial magnetic stimulation on premenstrual dysphoric disorder: a randomized, double-blind, sham-controlled trial

Abstract

Purpose: Premenstrual dysphoric disorder (PMDD) affects 1.6% of women. Current treatments have limited benefit due to side effects, poor adherence, or inaccessibility; therefore, we aimed to evaluate the efficacy, acceptability, and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left dorsolateral prefrontal cortex for the treatment of PMDD.

Methods: A double-blind, sham-controlled trial was conducted, and 40 participants were randomly assigned to either the active rTMS (n = 21) or sham rTMS (n = 19) group. Five rTMS sessions were delivered during the late luteal phase across two consecutive menstrual cycles. Outcome measures included the Premenstrual Symptoms Screening Tool, the Hamilton Depression Rating Scale, the Hamilton Anxiety Rating Scale, and the Subjective Well-Being Scale, alongside evaluations of the dropout rates and reported adverse effects.

Results: The mean participants' age was 35.6 (±5.44) years in the active rTMS and 33.8 (±6.07) years in the sham rTMS groups. The response rates did not significantly differ between the active and sham groups, although anxiety levels were significantly reduced in the active rTMS but not in the sham rTMS group. No statistically significant changes were observed in the mean scores of depressive symptoms and subjective well-being subdomains in either group. Treatment was considered reasonably acceptable and well tolerated.

Conclusion: This trial suggests that rTMS may represent a promising alternative for PMDD treatment, underscoring the necessity for additional research employing larger sample sizes and alternative stimulation parameters. Overall, this research provides valuable insights into potential therapeutic interventions for PMDD.

Trial Registration: Brazilian Clinical Trials Registry (number: RBR-2f3pbm; date: February 10, 2023.

Keywords: menstrual cycle; premenstrual dysphoric disorder; randomized controlled trial; repetitive transcranial magnetic stimulation

Article highlights

- Treatments for PMDD have limited benefit due to intolerance, poor adherence, or inaccessibility.
- Repetitive transcranial magnetic stimulation could be a viable strategy in the treatment of PMDD.
- High-frequency rTMS over the left CPDFL was not superior to sham TMS in terms of response.
- Anxiety scores were significantly reduced after active rTMS but not after sham rTMS.
- Overall acceptability and tolerability did not show statistically significant difference between the active and sham rTMS groups.

Introduction

Premenstrual dysphoric disorder (PMDD) is listed as a depressive disorder in the fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), with an estimated lifetime prevalence of 1.6%. The clinical picture of PMDD includes emotional (affective lability, irritability, depressed mood, and anxiety) and physical-behavioral (anhedonia, difficulty concentrating, or feeling overwhelmed or out of control) features that begin in the luteal phase and cease with the onset of menstruation (American Psychiatric Association 2013; Reilly et al. 2024). Symptoms cyclically recur for at least two consecutive menstrual cycles and result in significant impairment of interpersonal relationships, productivity, and well-being, affecting quality of life to a degree comparable to that of other chronic conditions and elevating the risk of suicidal behavior (Prasad et al. 2021; Yan et al. 2021; Rapkin and Winer 2009; Yang et al. 2008).

The neurobiological mechanisms that underlie PMDD have not yet been fully explained. It is proposed that cyclical mood changes are related to a maladaptive neuronal response to premenstrual hormonal fluctuations involving genetic, biological, and psychosocial factors (Hantsoo and Epperson 2015; Sundstrom Poromaa and Gingnell 2014). Neuroimaging studies have identified specific luteal phase dysregulation in cortico-limbic circuits, mainly related to impaired top-down control of the prefrontal cortex over the limbic areas (Dubol et al. 2020; Petersen et al. 2018; Comasco and Sundstrom-Poromaa 2015; Protopopescu et al. 2008).

Treatments currently available for PMDD, which include selective serotonin reuptake inhibitors, oral contraceptives, and cognitive behavioral psychotherapy, may have relatively limited benefit due to intolerance of side effects, poor adherence, or inaccessibility (Marjoribanks et al. 2013; Carlini and

Deligiannidis 2020). Thus, investigating new therapeutic interventions targeting other biological mechanisms, such as changes in cortical brain activation, can potentially provide important tools for clinical settings.

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) utilizes repetitive magnetic pulses to modify brain activity and has demonstrated efficacy in treating depressive disorders, generally with good tolerability (Rotenberg et al. 2014; Brunoni et al. 2017). The dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) has been the most widely investigated target in clinical trials of patients with depression, particularly using left-sided high-frequency (10 Hz) protocols to induce sustained increases in neuronal activity (Lefaucheur et al. 2014; Lefaucheur et al. 2020; Berlim et al. 2014). Therefore, rTMS could be a viable strategy in the treatment of PMDD.

In this study, we aimed to present the results of a double-blind, randomized, controlled trial comparing the efficacy, acceptability, and tolerability of luteal phase 10-Hz rTMS targeting the left DLPFC in patients with PMDD.

Materials and Methods

Study design

The clinical trial was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki between May 2021 and July 2023 and was registered with the Brazilian Clinical Trials Registry (number: RBR-2f3pbm). It received approval from the Research Ethics Committee of the Federal University of Pernambuco (number: 45708821.1.0000.5208) and followed the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) guidelines (Moher et al. 2010).

Participants

Participants were recruited through web advertisements for a screening interview, and their diagnosis of PMDD was confirmed according to the DSM-5 criteria after evaluation with an experienced psychiatrist (DCM). The inclusion criteria were age ≥18 years, regular menstrual cycles of 21–35 days, and availability to attend the rTMS sessions. The exclusion criteria included a lifetime diagnosis of major

depressive disorder (MDD), bipolar disorder, or schizophrenia; use of psychotropic medication within the past 4 weeks; pregnancy; any absolute contraindication to rTMS; a prior epileptic seizure, previous treatment with rTMS, electroconvulsive therapy, or transcranial direct current stimulation; abuse of alcohol or other drugs in the last 6 months; and current use of oral or injectable contraceptives, subcutaneous hormonal implants, and hormonal intrauterine devices.

Randomization and blinding

To randomize the sample, a numerical sequence from 1 to 40 was generated, and each element was randomly assigned a value of either 1 or 2. Based on these assigned numbers, individuals were randomly allocated to the active or sham group. Participants were not informed concerning the received intervention. Outcome measures were administered by a single rater (CRS) who was blinded to the participant's group status. The staff member who conducted the rTMS sessions (ECAS) was also masked to the outcome measures.

Intervention protocol

The trial consisted of an 8-week treatment, which corresponds to two menstrual cycles. During each menstrual cycle, five daily rTMS (or sham) sessions were applied exclusively during the late luteal phase. Treatment was delivered using a Neuro-MS/D stimulator connected to a figure-of-eight coil (Neurosoft, Ivanovo, Russia) positioned over the left DLPFC. The stimulation parameters were established according to previous clinical trials for depression, specifying 120% of the patient's resting motor threshold at 10 Hz for 4 s, followed by a 26-s intertrain interval. Each session lasted 37.5 min, administering a total of 3,000 pulses per day (O'Reardon et al. 2007; George et al. 2010). Left DLPFC was determined using the "F3 location system" software (Beam et al. 2009). To preserve sound and tactile sensation, sham rTMS was performed by tilting the coil at an angle of 45° (90° in the sagittal plane) (Loo et al. 2000; Akpinar et al. 2022; Yildiz et al. 2023).

Outcome measures

All participants completed a sociodemographic and reproductive cycle data form. Outcome measures included assessments with the Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSST), the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), and the Subjective Well-Being (SWB) scale (Steiner et al. 2003; Camara et al. 2017; Max Hamilton 1960; M. Hamilton, 1959; Albuquerque and Tróccoli 2004). Follow-up assessments were performed at the beginning of the late luteal phase before the rTMS sessions (T1) and at the end of the late luteal phase after the intervention (T2) over two consecutive menstrual cycles (C1 and C2). An arithmetic mean of the last three menstrual cycles was used to determine intervention onset, with "T1" (before rTMS) and "T2" (after rTMS) corresponding to approximately day 21 and day 28, respectively **(Fig. 1)**. The primary efficacy outcome measure of the study was the response rate, which was defined as the change from a positive to a negative result on the PSST screening for PMDD between T1 (before rTMS) and T2 (after rTMS). The secondary outcomes were assessed using the HAM-D, HAM-A, SWB Positive Affect Dimension (SWB/PA), SWB Negative Affect Dimension (SWB/NA), SWB Life Satisfaction Dimension (SWB/LS), reported adverse effects, and dropout rates.

Fig. 1 Menstrual cycle and time-points of follow-up assessments (T1 and T2)

Statistical analysis

Categorical variables are presented as absolute and relative frequencies, while numerical data are presented as means ± standard deviations for normally distributed variables and as medians with interquartile ranges (IQRs) for non-normally distributed data. Group comparisons were performed using the Pearson chi-squared test or Fischer's exact test for categorical variables. For numerical variables with equal variances, the independent samples t-test was employed, while for those with unequal variances, the Mann–Whitney U test or independent samples t-test was utilized. The study used either the paired samples

t-test (dependent samples t-test) or the Wilcoxon test to compare measurements taken before (T1) and after (T2) rTMS treatment. Acceptability and tolerability analyses were performed on all randomized patients who received at least one rTMS session. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results

Sample baseline characteristics

Fifty volunteers were screened, of whom 40 met the eligibility criteria and were randomly assigned to either the active (n = 21) or control (n = 19) group. A total of 20 participants (12 in the rTMS group and eight in the sham group) completed the C1 protocol, but only 14 women (10 in the rTMS group and four in the sham group) underwent the full study protocol (C1 and C2 rTMS sessions) **(Fig. 2)**.

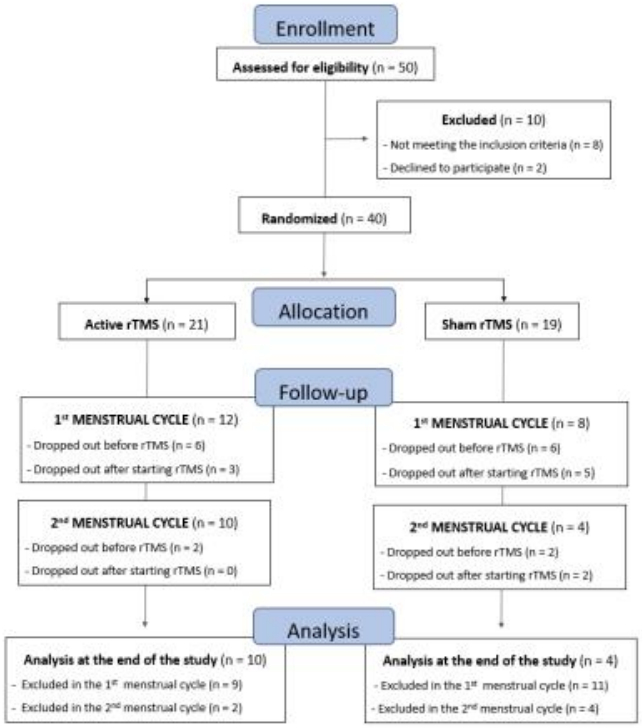


Fig. 2 CONSORT trial flow diagram

There were no statistically significant differences between the active rTMS and sham rTMS groups in terms of sociodemographic data and reproductive cycle characteristics. The mean participants' age was 35.6 (±5.44) years in the active rTMS group and 33.8 (±6.07) years in the sham rTMS group **(Table 1)**. Clinical features reported were similar between the groups. However, the active rTMS group had a higher frequency of physical symptoms, affective lability, and irritability, as well as depressed mood. In contrast, the participants in the sham rTMS group had a higher frequency of irritability, depressed mood, and lethargy/fatigue **(Table 2)**.

Response rates

The response rates were similar between the groups in the first menstrual cycle, with 25.0% for both. In the second cycle, the active rTMS group had a higher response rate (10%) compared to the sham rTMS group (0.0%), but this difference was not statistically significant ($p = 1.000$) **(Table 3)**.

Depressive symptoms, anxiety, and subjective well-being

During C1 and C2, the active rTMS group experienced a reduction in depressive symptoms. In contrast, the sham rTMS group showed a decrease in HAM-D scores during C1 and an increase during C2. Nevertheless, none of these changes was statistically significant, and depression scores were not homogeneous between the groups at T1 and T2 of the first menstrual cycle. Anxiety significantly decreased for all participants in C1 following active rTMS ($p = 0.027$) but not in response to sham rTMS ($p = 0.756$). However, the mean HAM-A scores were not consistent between the groups at T1 and T2. In the second cycle, participants receiving active rTMS had a reduced HAM-A score, while those in the control group exhibited an increase, albeit without statistical significance **(Table 4)**.

There were no statistically significant changes in the mean scores of subjective well-being subdomains between T1 and T2 in the active rTMS or sham rTMS group. Positive affect showed a tendency to increase over the two menstrual cycles in both groups, while negative affect tended to increase in C1 and decrease in C2 in the active group, exhibiting opposite results in the control group. In contrast, life

satisfaction was significantly higher after sham rTMS compared to active rTMS in C2 ($p = 0.025$), with no statistically significant change in the mean scores between T1 and T2 ($p = 0.125$) **(Table 4).**

Acceptability and tolerability

Overall dropout rates (acceptability) were not statistically different between the groups for either the first or second menstrual cycle; however, active group participants were less likely to discontinue treatment than controls at C1 (42.8% vs. 57.9%) and C2 (16.7% vs. 50.0%). Reasons for discontinuation are detailed in **Table 5**. Adverse effects (tolerability) were comparable between both groups during the first and second menstrual cycles, except for "restlessness," which was significantly more frequent with sham rTMS compared to active rTMS ($p = 0.035$) but only in C1. The reported adverse effects are listed in **Table 6**.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first randomized controlled clinical trial to investigate a 10-Hz rTMS protocol for the treatment of PMDD. Based on our findings, we could not confirm the efficacy of 10 Hz rTMS to the left DLPFC for the treatment of PMDD when delivered during the late luteal phase.

In our study, the obtained response rates were lower than those observed in clinical trials with the standard treatment based on continuous or intermittent administration of selective serotonin reuptake inhibitors. These trials have reported response rates ranging from 50% to 80% (Landen et al. 2007; Halbreich et al. 2002; Yonkers et al. 2015; Steiner et al. 2006; Shah et al. 2008). However, lower frequency stimulation might be more effective, as described in a single case report of a 41-year-old woman who received five sessions of rTMS at 1 Hz to the motor area of the scalp (1,200 pulses/day). This resulted in a reduction in the HAM-D score (21 items) from 41 to 29 points (Niederhofer 2009). Another potential explanation could be that the number of magnetic pulses used in our stimulation protocol (15,000 pulses per menstrual cycle) was insufficient to effectively modulate the abnormal neural activity occurring during the luteal phase. Most studies on depressive disorder have utilized 10–30 sessions, each with up to 3,000 pulses (O'Reardon et al. 2007; Lefaucheur et al. 2014; Lefaucheur et al. 2020; Brunoni et al. 2017; George et al. 2010; Rossi et al. 2009). However, a recently published randomized controlled trial found no

consistent association between the antidepressant rTMS effect and the number of pulses delivered (Fitzgerald et al. 2020). Furthermore, the choice of the PSST as an outcome measure might not have been. While the PSST is a well-validated tool for diagnosing PMS and PMDD, its retrospective nature could have introduced inaccuracies. Thus, the use of a prospective tool, such as the Daily Record of Severity of Problems, would have been more appropriate for our outcome assessment (Henz et al. 2018; Endicott et al. 2006).

After active intervention, there was a reduction in the HAM-D scores, although this change did not reach statistical significance, suggesting a potential indirect antidepressant effect of rTMS (George et al. 2010). In fact, previous publications have suggested that women with PMDD are 14 times more likely to develop MDD than those without PMDD, highlighting possible shared neural and neuroendocrine mechanisms between these conditions (Hartlage et al. 2001; Wei et al. 2022). It is important to note that the initial HAM-D scores of the control group were significantly higher than those of the active group, making the comparative analysis less accurate.

Although the initial HAM-A scores of the control group were higher than those of the active group, there was a significant reduction in anxiety after active rTMS during the first menstrual cycle, while no such reduction was observed after sham rTMS. In the following menstrual cycle, anxiety continued to have a downward trend in the active group, while it tended to increase in the control group. Anxiety symptoms typically worsen during the late luteal phase and improve during the follicular phase in women with PMDD who often have comorbid generalized anxiety disorder (Ko et al. 2013; Yen et al. 2020). Corroborating our findings, previous studies have shown a positive effect of rTMS on anxiety disorders and features of anxious depression (Parikh et al. 2022; Cox et al. 2022; Hutton et al. 2023)

Diener's tripartite conceptualization of subjective well-being, comprising positive affect, negative affect, and life satisfaction, informed our investigation (Diener 1984; Busseri 2018). Increased positive affect observed in both groups may be related to reduced unpleasant emotions following the intervention. Similarly, previous studies have suggested that early improvement in positive affect is a predictor of antidepressant response to pharmacotherapy, while low positive affect is linked to a greater depression severity (Ngamaba et al. 2017; Naragon-Gainey 2019). Negative affect varied inversely between the groups across the two menstrual cycles, suggesting that the procedure may not have significantly impacted this dimension. An intriguing finding was the significantly higher mean life satisfaction scores observed in the

sham rTMS group compared to the corresponding in the active rTMS group after the intervention (T2) in the second menstrual cycle. This discrepancy implies that life satisfaction may be less influenced by momentary emotions and more tied to individuals' cognitive evaluations and long-term life circumstances (Ngamaba et al. 2017; Albuquerque and Tróccoli 2004).

Our study found higher dropout rates compared to those reported in clinical trials of rTMS for depressive disorder (O'Reardon et al. 2007; Akpinar et al. 2022; George et al. 2010). Although no statistical difference was noted between the groups, participants receiving sham rTMS were more likely to drop out than those receiving active rTMS. Restlessness was significantly more prevalent in the sham rTMS group than in the active rTMS group during sessions in the first menstrual cycle, possibly reflecting the anxiety-related distress associated with PMDD or to the absence of therapeutic efficacy of the stimulation (Nahas et al. 1999; Ko et al. 2013).

However, the study had some limitations. First, it had a high dropout rate, which may be attributed to the social isolation recommendations of the COVID-19 pandemic, and the difficulty for participants to attend the rTMS sessions for five consecutive days during working hours. The emergence of the COVID-19 pandemic, from December 2019 to March 2023, significantly disrupted treatment and clinical research involving brain stimulation. Efforts to limit person-to-person contact led to the temporary suspension of face-to-face activities, resulting in increased participant reluctance to attend rTMS sessions. Moreover, in-person assessments were substituted with remote interviews to comply with social distancing measures (Bikson et al. 2020; Coffey et al. 2022). Hence, at the end of the study, the sample was relatively small, limiting the statistical power of the analyses and making it impossible to generalize the results. The start (T1) and end date (T2) of the late luteal phase were estimated mathematically. As there were no tests to confirm ovulation, such as hormone tests or ovarian ultrasound scans, the timing of evaluation measurements may not precisely align with the intended menstrual phases.

The application of sham rTMS involved tilting the coil at an angle of 45º, which may induce partial activation of stimulation effects. Moreover, the use of a "sham rTMS coil" seems to be a more credible procedure (Duecker and Sack 2015; Loo et al. 2000). Additionally, the placebo effect has been found to exert a significant influence on clinical trials involving rTMS, potentially impacting the results of our study (Razza et al. 2018).

Conclusion

In women with PMDD, luteal phase 10 Hz rTMS over the left DLPFC did not exhibit superior efficacy compared to sham treatment. However, it showed potential effects in reducing anxiety symptoms and was generally well tolerated. In summary, while our findings suggest that rTMS may be a viable alternative, further research with larger sample sizes and exploration of alternative stimulation parameters is needed to better establish its role in PMDD treatment strategies.

References

Akpinar K, Oguzhanoglu NK, Ugurlu TT (2022) Efficacy of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. Turk J Med Sci 52:1344–1354. https://doi.org/10.55730/1300-0144.5441

Albuquerque AS, Tróccoli BT (2004) Development of a subjective well-being scale. Psicologia: Teoria e Pesquisa 20:153–164. https://doi.org/10.1590/S0102-37722004000200008

American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington: American Psychiatric Publishing.

Beam W, Borckardt JJ, Reeves ST, George MS (2009) An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. Brain Stimul 2:50–54. https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.09.006

Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ (2014) Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. Psychol Med 44:225–239. https://doi.org/10.1017/S0033291713000512

Bikson M, Hanlon CA, Woods AJ et al (2020) Guidelines for TMS/tES clinical services and research through the COVID-19 pandemic. Brain Stimul 13:1124–1149. https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.05.010

Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, et al (2017) Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: a systematic review with network meta-analysis. JAMA Psych 74:143–152. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3644

Busseri MA (2018) Examining the structure of subjective well-being through meta-analysis of the associations among positive affect, negative affect, and life satisfaction. Pers Individ Dif 122:68–71. https://doi.org/10.1016/j.paid.2017.10.003

Camara RA, Kohler CA, Frey BN, Hyphantis TN, Carvalho AF (2017) Validation of the Brazilian Portuguese version of the Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSST) and association of PSST scores with health-related quality of life. Braz J Psychiatry 39:140–146. https://doi.org/10.1590/1516-4446-2016-1953

Carlini SV, Deligiannidis KM (2020) Evidence-based treatment of premenstrual dysphoric disorder: a concise review. J Clin Psychiatry 81:19ac13071. https://doi.org/10.4088/JCP.19ac13071

Coffey MJ, Kerns S, Sanghani S, Wachtel L (2022) The impact of COVID-19 on brain stimulation therapy. Psychiatr Clin North Am 45:123–131. https://doi.org/10.1016/j.psc.2021.11.008

Comasco E, Sundstrom-Poromaa I (2015) Neuroimaging the menstrual cycle and premenstrual dysphoric disorder. Curr Psychiatry Rep 17:77. https://doi.org/10.1007/s11920-015-0619-4

Cox J, Thakur B, Alvarado L, Shoka N, Thompson PM, Dwivedi AK (2022) Repetitive transcranial magnetic stimulation for generalized anxiety and panic disorders: a systematic review and meta-analysis. Ann Clin Psychiatry 34:e2–e24. https://doi.org/10.12788/acp.0050

Diener E (1984) Subjective well-being. Psychological Bulletin 95:542–575. https://doi.org/10.1037/0033-2909.95.3.542

Dubol M, Epperson CN, Lanzenberger R, Sundstrom-Poromaa I, Comasco E (2020) Neuroimaging premenstrual dysphoric disorder: a systematic and critical review. Front Neuroendocrinol 57:100838. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100838

Duecker F, Sack AT (2015) Rethinking the role of sham TMS. Front Psychol 6:210. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00210.

Endicott J, Nee J, Harrison W (2006) Daily record of severity of problems (DRSP): Reliability and validity. Arch Womens Ment Health 9:41–49. https://doi.org/10.1007/s00737-005-0103-y

Fitzgerald PB, Hoy KE, Reynolds J, Singh A, Gunewardene R, Slack C et al (2020) A pragmatic randomized controlled trial exploring the relationship between pulse number and response to repetitive

transcranial magnetic stimulation treatment in depression. Brain Stimul 13:145–152. https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.09.001

George MS, Lisanby SH, Avery D et al (2010) Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. Arch Gen Psychiatry 67:507–516. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.46

Halbreich U, Bergeron R, Yonkers KA, Freeman E, Stout AL, Cohen L (2002) Efficacy of intermittent, luteal phase sertraline treatment of premenstrual dysphoric disorder. Obstet Gynecol 100:1219–1229. https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02326-8

Hamilton M (1959) The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol 32:50–55. https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x

Hamilton, M (1960) A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiat 23:56–62. https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56

Hantsoo L, Epperson CN (2015) Premenstrual dysphoric disorder: Epidemiology and treatment. Curr Psychiatry Rep 17:87. https://doi.org/10.1007/s11920-015-0628-3

Hartlage SA, Arduino KE, Gehlert S (2001) Premenstrual dysphoric disorder and risk for major depressive disorder: a preliminary study. J Clin Psychol 57:1571–1578. https://doi.org/10.1002/jclp.1119

Henz A, Ferreira CF, Oderich CL et al (2018) Premenstrual syndrome diagnosis: A comparative study between the daily record of severity of problems (DRSP) and the premenstrual symptoms screening tool (PSST). Rev Bras Ginecol Obstet 40:20–25. https://doi.org/10.1055/s-0037-1608672

Hutton TM, Aaronson ST, Carpenter LL et al (2023) The anxiolytic and antidepressant effects of transcranial magnetic stimulation in patients with anxious depression. J Clin Psychiatry 84:22m14571. https://doi.org/10.4088/JCP.22m14571

Ko CH, Long CY, Chen SY, Chen IJ, Huang TH, Yen JY (2013) Depression, irritability, and anxiety in women with premenstrual dysphoric disorder. Int J Psychiatry Med 46:39–55. https://doi.org/10.2190/PM.46.1.d

Landen M, Nissbrandt H, Allgulander C, Sorvik K, Ysander C, Eriksson E (2007) Placebo-controlled trial comparing intermittent and continuous paroxetine in premenstrual dysphoric disorder. Neuropsychopharmacology 32:153–161. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301216

Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C et al (2020) Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018). Clin Neurophysiol 131:474–528. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002

Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A et al (2014) Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clin Neurophysiol 125:2150–2206. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021

Loo CK, Taylor JL, Gandevia SC, McDarmont BN, Mitchell PB, Sachdev PS (2000) Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: are some "sham" forms active? Biol Psychiatry 47:325–331. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00285-1

Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, Wyatt K (2013) Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2013:CD001396. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001396.pub3

Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al (2010) CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. J Clin Epidemiol 63:e1–37. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.03.004

Nahas Z, Bohning DE, Molloy MA, Oustz JA, Risch SC, George MS (1999) Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxious depression in pregnancy: a case report. J Clin Psychiatry 60:50–52. https://doi.org/10.4088/jcp.v60n0111

Naragon-Gainey, K. (2019) Affective models of depression and anxiety: Extension to within-person processes in daily life. J Affect Disord 243:241–248. https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.061

Ngamaba KH, Panagioti M, Armitage CJ (2017) How strongly related are health status and subjective well-being? Systematic review and meta-analysis. Eur J Public Health 27:879–885. https://doi.org/10.1093/eurpub/ckx081

Niederhofer H (2009) Repetitive transcranial magnetic stimulation for premenstrual dysphoric disorder: a case report. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 11:83–84. https://doi.org/10.4088/pcc.08l00657

O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG et al (2007) Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. Biol Psychiatry 62:1208–1216. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.018

Parikh TK, Strawn JR, Walkup JT, Croarkin PE (2022) Repetitive transcranial magnetic stimulation for generalized anxiety disorder: a systematic literature review and meta-analysis. Int J Neuropsychopharmacol 25:144–146. https://doi.org/10.1093/ijnp/pyab077

Petersen N, Ghahremani DG, Rapkin AJ, Berman SM, Liang L, London ED (2018) Brain activation during emotion regulation in women with premenstrual dysphoric disorder. Psychol Med 48:1795–1802. https://doi.org/10.1017/S0033291717003270.

Prasad, D, Wollenhaupt-Aguiar B, Kidd KN, de Azevedo Cardoso T, Frey BN (2021) Suicidal risk in women with premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review and meta-analysis. J Womens Health (Larchmt) 30:1693–1707. https://doi.org/10.1089/jwh.2021.0185

Protopopescu X, Tuescher O, Pan H et al (2008) Toward a functional neuroanatomy of premenstrual dysphoric disorder. J Affect Disord 108:87-94. https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.09.015

Rapkin AJ, Winer SA (2009) Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: quality of life and burden of illness. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 9:157–170. https://doi.org/10.1586/erp.09.14

Razza LB, Moffa AH, Moreno ML et al (2018) A systematic review and meta-analysis on placebo response to repetitive transcranial magnetic stimulation for depression trials. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 81:105–113. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.10.016

Reilly TJ, Patel S, Unachukwu IC et al (2024) The prevalence of premenstrual dysphoric disorder: systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 349:534–540. https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.01.066

Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMSCG (2009) Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol 120:2008–2039. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016

Rotenberg A, Horvath JC, Pascual-Leone A (2014) Transcranial Magnetic Stimulation. New York: Humana Press.

Shah NR, Jones JB, Aperi J, Shemtov R, Karne A, Borenstein J (2008) Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a meta-analysis. Obstet Gynecol 111:1175–1182. https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31816fd73b

Steiner M, Macdougall M, Brown E (2003) The premenstrual symptoms screening tool (PSST) for clinicians. Arch Womens Ment Health 6:203–209. https://doi.org/10.1007/s00737-003-0018-4

Steiner M, Pearlstein T, Cohen LS, et al (2006) Expert guidelines for the treatment of severe PMS, PMDD, and comorbidities: the role of SSRIs. J Womens Health (Larchmt) 15:57–69. https://doi.org/10.1089/jwh.2006.15.57

Sundstrom Poromaa I, Gingnell M (2014) Menstrual cycle influence on cognitive function and emotion processing-from a reproductive perspective. Front Neurosci 8:380. https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00380

Wei S, Wang F, Liu J, Wang Y (2022) Editorial: Neural circuits and neuroendocrine mechanisms of major depressive disorder and premenstrual dysphoric disorder: toward precise targets for translational medicine and drug development. Front Psychiatry 13:983604. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.983604

Yan H, Ding Y, Guo W (2021) Suicidality in patients with premenstrual dysphoric disorder-a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 295:339–346. https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.08.082

Yang M, Wallenstein G, Hagan M, Guo A, Chang J, Kornstein S (2008) Burden of premenstrual dysphoric disorder on health-related quality of life. J Womens Health (Larchmt) 17:113–121. https://doi.org/10.1089/jwh.2007.0417.

Yen JY, Lin PC, Huang MF, Chou WP, Long CY, Ko CH (2020) Association between generalized anxiety disorder and premenstrual dysphoric disorder in a diagnostic interviewing study. Int J Environ Res Public Health 17:988. https://doi.org/10.3390/ijerph17030988

Yildiz T, Oguzhanoglu NK, Topak OZ (2023) Cognitive outcomes of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: a randomized controlled study. Turk J Med Sci 53:253–263. https://doi.org/10.55730/1300-0144.5580.

Yonkers KA, Kornstein SG, Gueorguieva R, Merry B, Van Steenburgh K, Altemus M (2015) Symptom-onset dosing of sertraline for the treatment of premenstrual dysphoric disorder: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 72:1037–1044. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1472

APÊNDICES

APÊNDICE A: Ficha de triagem e coleta de dados

a) Critérios diagnósticos para transtorno disfórico pré-menstrual (DSM-5):

A. Na maioria dos ciclos menstruais, pelo menos cinco sintomas devem estar presentes na semana final antes do início da menstruação, começar a melhorar poucos dias depois do início da menstruação e tornar-se mínimos ou ausentes na semana pós-menstrual. ( )

B. Um (ou mais) dos seguintes sintomas deve estar presente:

1. Labilidade afetiva acentuada. ( )

2. Irritabilidade ou raiva acentuadas ou aumento nos conflitos interpessoais. ( )

3. Humor deprimido acentuado, desesperança ou pensamentos autodepreciativos. ( )

4. Ansiedade acentuada, tensão e/ou sentimentos de estar nervosa ou no limite. ( )

C. Um (ou mais) dos seguintes sintomas deve adicionalmente estar presente para atingir um total de cinco sintomas quando combinados com os sintomas do Critério B.

1. Interesse diminuído pelas atividades habituais. ( )

2. Sentimento subjetivo de dificuldade em se concentrar. ( )

3. Letargia, fadiga fácil ou falta de energia acentuada. ( )

4. Alteração acentuada do apetite; comer em demasia; ou avidez por alimentos específicos. ( )

5. Hipersonia ou insônia. ( )

6. Sentir-se sobrecarregada ou fora de controle. ( )

7. Sintomas físicos como sensibilidade ou inchaço das mamas, dor articular ou muscular, sensação de “inchaço” ou ganho de peso. ( )

Nota: Os sintomas nos Critérios A-C devem ser satisfeitos para a maioria dos ciclos menstruais que ocorreram no ano precedente.

D. Os sintomas estão associados a sofrimento clinicamente significativo ou a interferência no trabalho, na escola, em atividades sociais habituais ou relações com outras pessoas. ( )

E. A perturbação não é meramente uma exacerbação dos sintomas de outro transtorno, como transtorno depressivo maior, transtorno de pânico, transtorno depressivo persistente (distimia) ou um transtorno da personalidade. ( )

F. O Critério A deve ser confirmado por avaliações prospectivas diárias durante pelo menos dois ciclos sintomáticos. (Nota: O diagnóstico pode ser feito provisoriamente antes dessa confirmação). ( )

G. Os sintomas não são consequência dos efeitos fisiológicos de uma substância ou de outra condição médica. ( )

b) *Checklist* com critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de inclusão:

- Diagnóstico confirmado de TDPM, de acordo com os critérios do DSM-5 ( )
- Idade igual ou superior a 18 anos ( )
- Ciclos menstruais regulares, com duração entre 25-35 dias ( )
- Disponibilidade de comparecer ao serviço para a realização das sessões de EMT ( )

Critérios de exclusão:

- Diagnóstico de depressão, transtorno bipolar ou esquizofrenia, ao longo da vida ( )
- Uso de algum psicofármaco, nas últimas 04 semanas ( )
- Elevado risco de suicídio ( )
- Gravidez ( )
- Presença de contraindicação absoluta à EMT ( )
- História de crise convulsiva, nos últimos dois anos ( )
- Tratamento, no último ano, com EMT, ECT ou ETCC ( )
- Consumo abusivo de álcool ou outras drogas, nos últimos 06 meses ( )
- Uso de ACO contínuo, implante hormonal, anticoncepcional injetável ou DIU hormonal ( )

c) QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO:

- Data de nascimento:
- Idade:
- Estado civil:
  Solteira ( ) Casada ( ) Divorciada ( ) Separada ( ) Viúva ( )
- Número de filhos:
- Escolaridade:
  Ensino Fundamental ( ) Ensino Médio ( ) Ensino Superior ( ) Pós-graduação ( )
- Ocupação:
- Naturalidade/Procedência:

d) Dados do ciclo reprodutivo:

- Idade da primeira menstruação (menarca):
- Data das últimas menstruações (3 ciclos anteriores):
- Duração média do ciclo menstrual:
- Duração do fluxo menstrual:
- Gestações:__ Partos:__ Abortamentos:__
- Métodos contraceptivos utilizados atualmente:

  Preservativo masculino (“camisinha”) ( )
  Camisinha feminina ( )
  Anel vaginal ( )
  Percepção de fertilidade (“tabelinha”) ( )
  Coito interrompido ( )
  DIU de cobre ( )
  Contracepção de emergência ( )
  Anticoncepcional oral ( )
- Cirurgias prévias:
- Comorbidades clínicas:
- Medicamentos em uso:

APÊNDICE B: Termo de consentimento livre e esclarecido

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos a Sra. para participar como voluntária da pesquisa "EFICÁCIA E ACEITABILIDADE DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DISFÓRICO PRÉ-MENSTRUAL", que está sob a responsabilidade do pesquisador Dennison Carreiro Monteiro, endereço: Avenida Engenheiro Domingos Ferreira, número 636, Pina, sala 12, térreo, Recife-PE, CEP 51011-050, telefone para contato (81)991293595, e-mail: dennisonmonteiropsiq@gmail.com; e sob orientação do Prof. Dr. Everton Botelho Sougey, telefone (81)996017198, e-mail: evertonbs@yahoo.com

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Nosso objetivo ao realizar esta pesquisa é realizar um ensaio clínico para avaliar a eficácia da estimulação magnética transcraniana (EMT) no tratamento dos sintomas do transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM). Neste estudo, metade das voluntárias serão submetidas ao tratamento real enquanto as demais realização sessões com um equipamento sem efeito terapêutico (placebo). Serão feitas avaliações seriadas, através da aplicação de escalas por um pesquisador, durante 02 meses.

A senhora participará desta pesquisa durante dois meses e será submetida a cinco sessões, em dias consecutivos, de EMT na última semana do ciclo menstrual, em cada mês. Tais procedimentos também ocorrerão na segunda metade do ciclo menstrual. Parte das voluntárias realizará o procedimento simulado.

O possível risco que a senhora terá ao participar desta pesquisa são os efeitos adversos da EMTr, sendo os mais comuns o desconforto leve no local da aplicação e dor de cabeça, e os mais raros crises convulsivas, perda auditiva e mudança de humor para a euforia (mania/hipomania). Tais riscos serão minimizados seguindo-se protocolos internacionais de segurança e dispondo-se dos equipamentos de emergência necessários para eventuais intercorrências.

A senhora poderá ter o benefício de ter acesso gratuito a este tratamento, além de ter acompanhamento médico especializado durante toda a pesquisa sem nenhum custo financeiro. Após o término deste estudo, caso tenha participado do grupo controle, poderá optar por realizar o procedimento ativo, sem qualquer custo financeiro.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa ficarão armazenados no computador pessoal do pesquisador principal e em pastas de arquivo, sob responsabilidade do pesquisador, no endereço acima informado, pelo período mínimo de 5 anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).

_____

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo “EFICÁCIA E ACEITABILIDADE DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DISFÓRICO PRÉ-MENSTRUAL como voluntária. Fui devidamente informada e esclarecida pelo pesquisador sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim

como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa

e o aceite da voluntária em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura: