

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM NEUROPSIQUIATRIA E
CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

**TRATAMENTO DA SÍNDROME DA TENSÃO PRÉ-
MENSTRUAL COM VITAMINA B₆: RESPOSTA
TERAPÊUTICA E AVALIAÇÃO DE RISCO DE
NEUROTOXICIDADE PERIFÉRICA**

FABÍOLA LYS DE MEDEIROS

RECIFE
2003

FABÍOLA LYS DE MEDEIROS

**TRATAMENTO DA SÍNDROME DA TENSÃO PRÉ-
MENSTRUAL COM VITAMINA B6: RESPOSTA
TERAPÊUTICA E AVALIAÇÃO DE RISCO DA
NEUROTOXICIDADE PERIFÉRICA**

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

ORIENTADOR: Prof. Dr. Wilson Farias da Silva

RECIFE

2003

Medeiros, Fabíola Lys de

Tratamento da síndrome da Tensão Pré-Menstrual com vitamina B₆: esposta terapêutica e avaliação de risco da neurotoxicidade per Fabíola Lys de Medeiros. – Recife : O Autor, 2003.

vi, 51 folhas : il., fig., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Neurologia, 2003.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Tensão Pré-Menstrual (TPM) – Tratamento – Vitamina B₆. 2. Neurotoxicidade periférica – Terapêutica e avaliação. 3. Vitamina B₆ – Tensão Pré-Menstrual (TPM) – Tratamento. I. Título.

**616.8-008.6
616.84075**

**CDU (2.ed.)
CDD (21.ed.)**

**UFPE
BC2004-155**

Imagine que o tempo não é uma quantidade, mas uma qualidade, como a luminescência da noite sobre as árvores no preciso momento em que a lua nascente toca o topo das copas. O tempo existe, mas pode ser medido.

ALAM LIGHTMAN, Sonhos de Einstein

*Aos meus pais, a minha irmã
Paloma e Cláudio, que pela graça
de Deus compartilham comigo
todos os momentos de suas vidas
com amor, carinho e
compreensão.*

**TRATAMENTO DA SÍNDROME DA TENSÃO PRÉ-MENSTRUAL COM
VITAMINA B6: RESPOSTA TERAPÊUTICA E AVALIAÇÃO DE RISCO DE
NEUTOXICIDADE PERIFÉRICA**

Fabíola Lys de Medeiros

BANCA EXAMINADORA:

Prof.. Dr. José Carlos de Lima

UFPE/PE

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença.

UFPE/PE

Prof. Dr. Ivanor Velloso Meira Lima

UFPE/PE



Universidade
Federal
de Pernambuco

*Centro de Ciências da Saúde
Mestrado em Neuropsiquiatria
e Ciências do Comportamento*

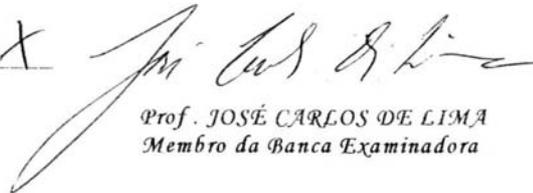
RECIFE, 04 DE DEZEMBRO DE 2003

MENÇÃO DA MESTRANDA
FABÍOLA LYS DE MEDEIROS

APROVADA _____

REPROVADA _____

APROVADA COM DISTINÇÃO



Prof. JOSÉ CARLOS DE LIMA
Membro da Banca Examinadora



Universidade
Federal
de Pernambuco

*Centro de Ciências da Saúde
Mestrado em Neuropsiquiatria
e Ciências do Comportamento*

RECIFE, 04 DE DEZEMBRO DE 2003

*MENÇÃO DA MESTRANDA
FABIOLA LYS DE MEDEIROS*

APROVADA _____

REPROVADA _____

APROVADA COM DISTINÇÃO

Prof. MARCELO MORAES VALENÇA
Presidente da Banca Examinadora



Universidade
Federal
de Pernambuco

*Centro de Ciências da Saúde
Mestrado em Neuropsiquiatria
e Ciências do Comportamento*

RECIFE, 04 DE DEZEMBRO DE 2003

*MENÇÃO DA MESTRANDA
FABIOLA LYS DE MEDEIROS*

APROVADA _____

REPROVADA _____

APROVADA COM DISTINÇÃO X


Prof. IVANOR VELLOSO MEIRA LIMA
Membro da Banca Examinadora

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	i
LISTA DE FIGURAS	ii
LISTA DE TABELAS	iii
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	iv
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Considerações Gerais	1
1.2. Breve Histórico	1
1.3. Síndrome da Tensão Pré-menstrual	2
1.4. Fisiologia do Ciclo Menstrual	3
1.5. Fatores predisponentes da TPM	7
1.6. Classificação da Síndrome da Tensão Pré-Menstrual	9
1.7. Critérios Diagnósticos da TPM e da DDPM	10
1.8. Cefaléia da Síndrome da Tensão pré-menstrual	11
1.9. Tratamento da TPM	12
1.10. Vitamina B ₆	13
1.11. Toxicidade da vitamina B ₆ : Polineuropatias	15
2. OBJETIVOS	19
2.1. Geral	19
2.2. Específicos	19
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	20
4. RESULTADOS	22
5. DISCUSSÃO	26
6. CONCLUSÕES	30
7. REFERÊNCIAS	31
8. ANEXOS	39

AGRADECIMENTOS

Inúmeras foram as pessoas que contribuíram direta ou indiretamente na realização deste trabalho. A todas gostaria de expressar meus agradecimentos. Antecipadamente, peço desculpas àquelas que, porventura, deixaram de ser mencionadas.

Ao Prof. Dr. Wilson Farias da Silva, do Departamento de Neurologia e Neuropsiquiatria do Hospital das Clínicas (UFPE), pela eficaz e segura orientação, amizade e compreensão em todos os momentos.

Aos coordenadores do Curso de Mestrado em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Prof. Dr. Everton Botelho (gestão anterior) e Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença (gestão atual), pelo apoio e amizade que muito incentivaram a minha jornada.

Ao Prof. Dr. José Eulálio Cabral Filho, do Mestrado do IMIP, pela contribuição na análise estatística.

Ao Dr. Otávio Lins, do Laboratório LINS (Laboratórios Integrados de Neurofisiologia e Sono), pela contribuição da análise neurofisiológica.

Aos colegas do Mestrado, Joaquim Costa e Ivana Cruz, pela amizade, interações científicas e agradável convivência.

Às bibliotecárias do Centro de Ciências da Saúde, pela eficiência dos serviços solicitados.

Às secretárias, Solange e Fátima, do Mestrado de Neuropsiquiatria, pela eficiência e prestatividade durante a realização deste trabalho.

Às pacientes, o meu reconhecimento maior, por contribuírem para execução deste estudo.

LISTA DE FIGURAS

	Página
FIGURA 1 - Ciclo menstrual. Esquema relativo ao encadeamento de processos psíquicos, neurais, neuroendócrinos, endócrinos, bioquímicos e vasculares, de grande complexidade inerente ao ciclo menstrual. GnRH - hormônio de liberação das gonadotrofinas, PIF - fator de inibição da prolactina, FSH - hormônio folículo-estimulante, LH - hormônio luteinizante (RABIN et al., 1990).....	4
FIGURA 2 - Ciclo menstrual e variação hormonal (HALBE et al., 1995).....	6
FIGURA 3 - Estrutura química da vitamina B ₆ . A) planar e B) Tridimensional (VOET;VOET,1995).....	15

LISTA DE TABELAS

	Página
TABELA 1: Idade de início da TPM e idade da menarca das 35 pacientes estudadas.....	22
TABELA 2: Distribuição das pacientes quanto à sintomatologia ao longo do tratamento com vitamina B ₆	23
TABELA 3: Distribuição dos tipos de cefaléia no período pré-menstrual e sua evolução após o uso da vitamina B ₆	24
TABELA 4: Distribuição das pacientes conforme a satisfação do tratamento com vitamina B ₆ nos quatros ciclos menstruais.....	25
TABELA 5: Valores medidos das eletroneuromiografias nos nervos surais direito e esquerdo das pacientes antes e após o tratamento com vitamina B ₆	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

5HT - Serotonina

ASD – Amplitude do potencial de nervo sensitivo (sural direito)

ASE – Amplitude do potencial de nervo sensitivo (sural esquerdo)

DDPM – Distúrbio disfórico pré-menstrual

ENMG – Eletroneuromiografia

FSH – Hormônio folículo-estimulante

GABA – Ácido gama amino butírico

GnRH – Hormônio liberador de gonadotrofina

LH - Hormônio luteinizante

NE - Norepinefrina

PIF – Fator de Inibição da prolactina

SHHO – Sistema hipotálamo-hipófise-ovariano

SNC - Sistema nervoso central

TPM – Tensão pré-menstrual

VSD – Velocidade de condução sensitiva do nervo sural direito

VSE – Velocidade de condução sensitiva do nervo sural esquerdo

RESUMO

A síndrome da tensão pré-menstrual é uma situação que atinge grande parte da população feminina. De acordo com o CID-10, requer a história de poucos sintomas físicos ou comportamentais que ocorram de forma cíclica durante a fase lútea do ciclo menstrual, desaparecendo dentro de poucos dias a partir do início da menstruação. Apesar de inúmeras drogas para o tratamento da tensão pré-menstrual, continua um desafio para a classe médica saber qual a medicação apropriada para abolir os desagradáveis sintomas dessa síndrome. A vitamina B₆ vem sendo usada como uma das opções terapêuticas; porém a dose ideal ainda não foi estabelecida. Neste estudo, o objetivo foi avaliar as respostas clínicas e eletromiográficas na síndrome da tensão pré-menstrual após o uso da vitamina B₆ como monoterapia. Esse estudo foi do tipo descritivo, série de casos, com uma amostra de 35 mulheres, atendidas no ambulatório de cefaléia do Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Pernambuco, entre novembro de 2002 a maio de 2003. A resposta à vitamina B₆ foi avaliada através da observação da melhora dos sintomas pesquisados como desânimo, dificuldade de concentração, depressão, ansiedade, irritabilidade, insônia, sonolência, desconforto e distensão abdominais, lombalgia, oligúria, edema das mamas, mastodínea e edema e dores em membros inferiores, os quais foram comparados mensalmente com os valores antes do tratamento, pelo teste de McNemar, durante quatro ciclos menstruais consecutivos. A satisfação das pacientes quanto a utilização da vitamina B₆ foi relatada como melhora dos sintomas a partir do 2º ciclo menstrual, comprovada por estatística significativa ($p \leq 0,05$) nos 3º e 4º ciclos menstruais de tratamento. A associação da idade de início da tensão pré-menstrual e idade da menarca apresentaram diferença estatística com $p < 0,001$ e pela correlação de Pearson não se verificou qualquer associação. As pacientes com a cefaléia da síndrome da tensão pré-menstrual obtiveram melhora significativa após o uso da vitamina B₆. Os valores da amplitude do potencial de nervo sensitivo e da velocidade de condução sensitiva surais direito e esquerdo, antes e após o uso da vitamina B₆, foram avaliados quanto a neurotoxicidade periférica. Não observamos diferenças significativas nos parâmetros medidos, nenhuma das paciente apresentou alteração eletromiográfica. Concluímos que a vitamina B₆ na dose de 600 mg/dia, do 14º dia ao primeiro dia do ciclo menstrual, por quatro ciclos consecutivos, é eficaz e segura no tratamento dos sintomas e sinais da síndrome da tensão pré-menstrual e não induz neuropatia periférica sendo sugerida como uma importante alternativa terapêutica para essa síndrome.

Palavras-chave: Tensão pré-menstrual; vitamina B₆; neurotoxicidade periférica.

ABSTRACT

Premenstrual syndrome is a situation that reaches a great part of feminine population. According with ICD-10, history of few physical or behaviors symptoms that occur on cyclic form during luteal phase of menstrual cycle is requested and disappears within a few days since the beginning of menstruation. Despite many drugs to premenstrual tension treatment, a challenge for medical specialist continues to exist and what medication is appropriated to abolish the disagreeable symptoms stay in doubt. Vitamin B₆ has been used like one of the therapeutic options; but the ideal dose was not still established. In this study, the objective was to evaluate the clinical and electromyography responses in the premenstrual syndrome after using of vitamin B₆ as monotherapy. This study was descriptive and serial cases, with pattern of thirty five women attended in headache clinic of the Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Pernambuco, from november 2002 to may 2003. The response to vitamin B₆ was evaluated through the observation of symptoms like discouragement, inability to concentration, depression, anxiety, irritability, insomnia, somnolence, discomfort and distension abdominal, lumbar pain, oliguria, breast edema and breast tenderness, pain and edema in the legs, all these were monthly compared with the values before treatment, by McNemar test, for four consecutive menstrual cycles. The patient's satisfaction about the utilization of vitamin B₆ was related like improvement of symptoms since second menstrual cycle, proved by significant statistical analysis ($p \leq 0,05$) in third and fourth menstrual cycles of treatment. The association between the age of beginning of menstrual symptoms and the age of menarche presented statistical differences with $p < 0,001$ and by the Pearson's correlation any association was not verified. The patients with headache related to premenstrual syndrome obtained significant improvement after use of vitamin B₆. The amplitude of the sensitive potential and sensitive conduction velocity of right and left sural nerves, before and after using vitamin B₆, were evaluated to peripheral neurotoxicity. We do not observe significant differences in the parameters measured and anyone of the patients presented electromyography alteration. We concluded that vitamin B₆ in dose of 600mg/day from fourteen day until the first day of next cycle, for four consecutive menstrual cycles is efficient and security in treatment of premenstrual syndrome's symptoms and do not induce peripheral neuropathy, and so, we suggest like an important therapeutic alternative for these syndrome.

Key-words: Premenstrual tension; vitamin B₆; peripheral neurotoxicity.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Considerações Gerais

A síndrome da tensão pré-menstrual (TPM) é um mal que atinge 70% da população feminina. É um período do ciclo menstrual leigamente conhecido como “aqueles dias”, onde a mulher passa por um estado de sofrimento com uma grande variedade de sinais e sintomas, os quais podem exercer influência importante na qualidade de vida da paciente, dependendo das condições física e emocional e da faixa etária da mulher.

Muitos estudos vêm pesquisando sobre as eventuais causas da TPM e até o momento pode-se afirmar simplesmente que sua principal causa está relacionada ao próprio metabolismo de cada paciente, aliado às mudanças hormonais às quais estão sujeitas (BALLONE, 2002). Logo, a TPM parece ser um distúrbio relacionado ao desequilíbrio entre os dois principais hormônios femininos, o estrógeno e a progesterona, envolvidos na segunda fase do ciclo menstrual, iniciada após a ovulação e que continua até o momento que precede a menstruação (BALLONE, 2002).

Contudo, nos últimos 12 anos as teorias acerca das alterações entre estrógeno e progesteronas têm sido sistematicamente refutadas. Estudos duplos-cegos demonstraram que as concentrações séricas de estrógeno e progesterona são similares nas pacientes com TPM e naquelas sem esse transtorno (CHROUSOS; TORPY; GOLDS, 1998). Em algumas situações a TPM pode ser resultante de distúrbios orgânicos que interferem no funcionamento dos ovários, das supra-renais ou de alterações no funcionamento cerebral (SPEROFF et al., 1995; HALBE, 1994; NUNES et al., 1999). Outras vezes parece ser originária de uma alteração emocional afetiva (BALLONE, 2002; FUGH-BERMAN; KRONENBERG, 2003).

1.2. Breve Histórico

Registros de moléstias relacionadas ao período menstrual remontam aos tempos de Hipócrates e da escola médica da Grécia Antiga, tendo sido também descritas em papiros pelos Egípcios. A síndrome pré-menstrual foi relatada por Hipócrates no século IV a.C., mas tornou-se uma “epidemia médica” no século XIX. Médicos vitorianos eram cientes da loucura menstrual, histeria e mania ovariana, assim como da corriqueira neurastenia (CHADWICK; MANN, 1950; KLEIJNEN; TERRIET; KNIPSCHILD, 1990).

Em 1870, o famoso psiquiatra Maudsley escreveu a seguinte frase “a atividade mensal dos ovários que marca o advento da puberdade na mulher tem um notável efeito sobre a mente e o corpo, razão esta que pode se tornar uma importante causa de perturbação física e mental” (KLEIJNEN; TERRIET; KNIPSCHILD, 1990).

Em 1931, Frank introduziu a expressão “Tensão Pré-menstrual” ao descrever 15 mulheres com sintomas típicos dessa síndrome tão conhecida por nós.

Na década de 50 a médica inglesa Katrina Dalton repensou as causas TPM relacionando-as, principalmente, com a diminuição de progesterona durante o último quarto do ciclo menstrual. Essa constatação terminou estabelecendo um período de 30 anos de estudo onde se indicava a reposição desse hormônio no tratamento da TPM.

Greene e Dalton (1953) estenderam essa definição para “Síndrome da Tensão-pré-menstrual”, reconhecendo-se assim uma vasta quantidade de sinais e sintomas.

1.3. Síndrome da Tensão Pré-menstrual

A Síndrome da TPM é um termo comumente usado que tem definição variável. A definição da TPM é menos estritamente definida que o distúrbio disfórico pré-menstrual. Para o diagnóstico da síndrome da TPM na Décima Revisão da Classificação Internacional das Doenças (CID 10) é requerido apenas história de poucos sintomas físicos ou comportamentais que ocorram de forma cíclica durante a fase lútea do ciclo menstrual e que desapareçam dentro de poucos dias após o início da menstruação (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1996; BHATIA, 2002).

Estima-se que cerca de 80 a 95% das mulheres têm ao menos um dos sintomas na fase pré-menstrual e que 30 a 40% apresentam sintomas suficientes para perturbar seu estilo de vida. Destas mulheres sintomáticas 5% são afetadas intensamente a ponto de prejudicar as suas atividades diárias. Quando o critério diagnóstico é aplicado rigorosamente, a prevalência da forma grave da TPM é estimada em aproximadamente 2,5% nas mulheres com idade reprodutiva (MORTOLA, 1998). Na América do Norte, a forma mais intensa da TPM, conhecida como “Distúrbios Disfóricos Pré-Menstruais” (DDPM) ocorre entre 3 a 8% das mulheres em idade reprodutiva (FERREIRA; FERREIRA, 2001).

A TPM é comum, variando sua ocorrência de acordo com o estado emocional, cansaço, cultura, temperatura ambiental, faixa etária (tende a se tornar mais freqüente e

intensa nas 3^a e 4^a décadas) e aparece mais em mulheres que exercem atividades extras domiciliares (FERREIRA; FERREIRA, 2001).

As pesquisas atuais sobre as causas de TPM têm cogitado mecanismos complexos multifatoriais envolvendo hormônios ovarianos, opióides endógenos, neurotransmissores, prostaglandinas, sistema nervoso autônomo, sistema endócrino, entre outros. Alterações encontradas no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal também têm despertado grande interesse como uma das possíveis causas desencadeantes de toda constelação fisiopatogênica da síndrome (RABIN et al., 1990; FERREIRA; FERREIRA, 2001).

1.4. Fisiologia do Ciclo Menstrual

O ciclo ovariano é marcado por períodos transitórios de aumento e diminuição da atividade ovariana, repetindo-se mês a mês por vários anos. Cada ciclo ovariano se inicia no primeiro dia da menstruação e caracteriza-se pelo crescimento folicular com aumento dos níveis circulantes de estrógenos, seguido pela ovulação e depois pela organização e declínio do corpo lúteo, antecedendo a menstruação seguinte (CICIARELLI, 2002). O ciclo menstrual dura em média 28 dias e pode variar de 25 a 32 dias (Figura 1).

O conjunto de eventos endócrinos dependentes do sistema hipotálamo-hipófise-ovário (SHHO) e suas modificações fisiológicas no organismo recebem a denominação de ciclo menstrual (POLISSENI; GONÇALVES; CAMARGOS, 2001).

O ciclo menstrual é conseqüência da interação entre três compartimentos anatômicos: o eixo hipotálamo-hipófise, o ovário e o útero. Embora seja evidente que o hipotálamo desempenha uma função central na iniciação do ciclo menstrual, está igualmente claro que a ciclicidade endócrina é conseqüência da relação de retroalimentação entre a secreção ovariana e o eixo hipotálamo-hipófise. O útero desempenha uma função eminentemente passiva, apesar de sua importância crucial na concepção (POLISSENI; GONÇALVES; CAMARGOS, 2001).

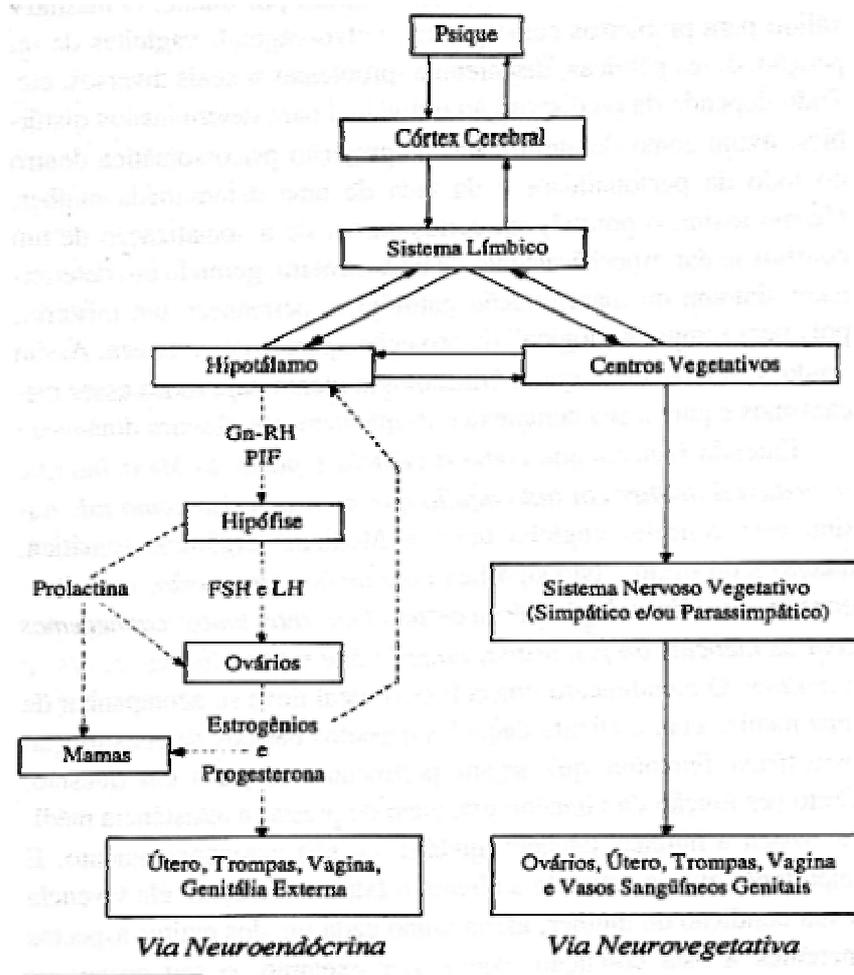


Figura 1 – Ciclo menstrual. Esquema relativo ao encadeamento de processos psíquicos, neurais, neuroendócrinos, endócrinos, bioquímicos e vasculares de grande complexidade inerente ao ciclo menstrual. GnRH - hormônio de liberação das gonadotrofinas; PIF - fator de inibição da prolactina; FSH - hormônio folículo estimulante; LH - hormônio luteinizante (RABIN et al., 1990).

O hipotálamo encontra-se na base do cérebro, imediatamente acima do quiasma óptico. Os núcleos infundibulares no hipotálamo medio-basal são os principais reguladores do ciclo menstrual. O hipotálamo secreta hormônio de liberação das gonadotrofinas (GnRH) sob a modulação da norepinefrina (NE), da serotonina (5HT), do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), dos opióides, da dopamina e de outros neurotransmissores. O GnRH, por sua vez, estimula a secreção hipofisária de gonadotrofinas (LH e FSH) e estas regulam a secreção ovariana de estrógeno e progesterona, os quais através de um mecanismo de retroalimentação regulam a produção de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) na hipófise e do próprio GnRH no hipotálamo. O GnRH é liberado no

plexo de capilares primários da artéria hipofisária superior, tem meia-vida curta (menor que cinco minutos), sendo imediatamente transportado através do sistema porta-hipotálamo-hipofisário para a hipófise anterior. O hipotálamo é influenciado por estímulos extrínsecos e intrínsecos ao SNC, estando também sujeito ao controle do ovário. A influência exercida pela secreção ovariana sobre o hipotálamo é denominada de retroalimentação. A retroalimentação é positiva quando os esteróides ovarianos estimulam a produção do GnRH e negativa quando a secreção ovariana age no hipotálamo e inibem a produção de GnRH. O próprio GnRH controla sua produção agindo diretamente no hipotálamo através da retroalimentação em alça ultracurta, quando disponível em grande quantidade atua reduzindo sua produção, e quando presente em níveis baixos age estimulando sua liberação. O GnRH, produzido pela hipotálamo, exerce função obrigatória na secreção de gonadotrofinas (COON; CROWLEY, 1991; SIMÕES; BARACAT; LIMA, 1995; BARACAT; LIMA, 1995).

A glândula hipofisária localiza-se em uma depressão óssea, a sela túrcica, próxima ao hipotálamo. O GnRH do hipotálamo age nas células gonadotróficas basofílicas da hipófise anterior estimulando-as a sintetizar e secretar LH e FSH. Ainda não é totalmente claro como um único neuro-hormônio, como o GnRH, pode controlar a secreção de dois hormônios hipofisários distintos. Acredita-se que os hormônios esteróides, como o estradiol e a progesterona, ou fatores ovarianos não-esteróides, como a inibina, regulem a relação entre LH e FSH. A secreção de LH é, essencialmente, caracterizada por um pico no meio do ciclo menstrual. A secreção de FSH caracteriza-se por aumento na fase folicular inicial, platô na fase lútea e acentuada elevação na fase lútea tardia (SPEROFF, 1995; SIMÕES; BARACAT; LIMA, 1995; BARACAT; LIMA, 1995; LIMA; BARACAT; KEMP, 1995).

As gonadotrofinas são secretadas de forma pulsátil com freqüência e magnitude que variam de acordo com a fase do ciclo. O padrão pulsátil é diretamente relacionado a secreção intermitente do GnRH mas a modulação da amplitude e da freqüência são consequência do feedback dos esteróides no hipotálamo e hipófise. A prolactina é um hormônio polipeptídico também secretado pela hipófise e sua produção é regulada pela dopamina produzida no hipotálamo. Embora esteja primariamente relacionada à lactação, a prolactina em concentrações elevadas interfere com a produção de GnRH e determina perturbações menstruais (BARACAT; LIMA, 1995; FILICORE et al., 1998).

A função ovariana normal é resultado da atividade coordenada pelo hipotálamo, o qual secreta GnRH, e pela hipófise, que secreta LH e FSH (Figura 2).

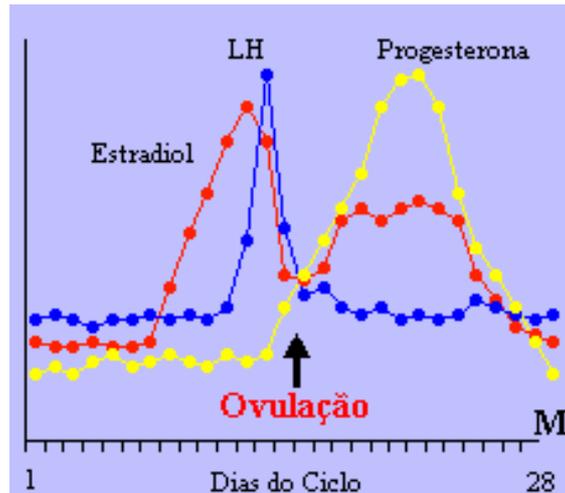


Figura 2 - Ciclo menstrual e variação hormonal (HALBE et al., 1995)

O ovário, por sua vez, secreta o estrógeno, a progesterona, as inibinas e as activinas. Os ovários têm dupla função de produzir gametas e secretar hormônios. Estas atividades inter-relacionadas são desenvolvidas pelo folículo de Graaf que é a unidade funcional básica do ovário. Os hormônios secretados pelos ovários são, principalmente, estradiol, estrona, androstenediona, testosterona e progesterona, além de peptídeos gonadais (SPEROFF, 1995; SIMÕES; BARACAT; LIMA, 1995).

A secreção ovariana também exerce uma influência sobre a secreção das gonadotrofinas, a chamada retroalimentação. A retroalimentação é negativa quando a secreção ovariana diminui a secreção de gonadotrofinas e é positiva quando conduz a um aumento da secreção hipofisária (FINK; STANLEY; WATTS, 1983; MORTOLA, 1993). Esta ação da secreção ovariana sobre hipófise e hipotálamo recebe o nome de retroalimentação em alça longa e acontece da seguinte forma:

- Estrogênio: até determinados níveis plasmáticos, esse hormônio tem ação inibitória no hipotálamo e na hipófise, inibindo a produção de FSH e LH (retroalimentação negativa). Em níveis séricos mais elevados, ele passa a estimular tanto o hipotálamo, que passa a produzir maior quantidade de GnRH, quanto a hipófise, que produz um pico de LH (retroalimentação positiva). A transição do estado de supressão para estimulação com relação à produção de LH ocorre enquanto os níveis de estradiol se elevam no meio da fase folicular. A concentração necessária para que o estradiol alcance a retroalimentação positiva é de 200 pg/mL, e esta concentração deve ser mantida por, pelo menos, 50 horas (SPEROFF, 1995);

- Progesterona: tem ação inibitória no hipotálamo, e ação estimulante sobre a hipófise;
- Inibina: possui ação inibitória sobre o hipotálamo, em associação ao estrogênio, suprimindo a produção de FSH (*feedback* negativo) (SPEROFF, 1995; SIMÕES; BARACAT; LIMA, 1995; LIMA; BARACAT; KEMP, 1995; MACHADO, 1995).

1.5. Fatores predisponentes a TPM

A fisiopatologia da TPM é desconhecida. Estudos com gêmeas têm sugerido uma hereditariedade substancial para os sintomas menstruais (DALTON; DALTON; GUTHRIE, 1987; GLICK; ENDICOTT; NEE, 1993). Em adição a esta aparente predisposição genética as influências sócio-culturais e as expectativas pessoais das mulheres influenciam significativamente os sintomas pré-menstruais (BHATIA, 2002).

O ciclo natural da TPM e a associação com a fase lútea do ciclo menstrual levam a investigações que demonstram diferenças nas concentrações plasmáticas dos esteróides sexuais em pacientes com TPM quando comparados com os controles cíclicos normais. Uma hipótese inicial para tentar esclarecer este processo refere-se a uma diferença de liberação da progesterona na fase lútea do ciclo (FRANK, 1931). Múltiplos estudos subseqüentes são falhos em demonstrar a diferença nos níveis circulantes do estradiol ou progesterona em pacientes com TPM e controles. Esses estudos incluem o exame da frequência diária da liberação hormonal comprovados através do ciclo menstrual e exame de metabólitos como o estradiol e a progesterona (séricos e urinários) (BHATIA, 2002).

Um estudo recente demonstrou não haver mudanças no hormônio adrenocorticotrófico, beta-endorfina ou cortisol nas amostras de sangue diárias de pacientes com TPM, quando comparado ao grupo controle. Outro, porém, forneceu suporte para que a hipótese do metabolismo do SNC de progesterona deve ter uma parte na fisiopatologia de TPM. Neste estudo, a alopregnanolone é um metabólito central da progesterona que interage com o sistema de receptor do ácido gama-aminobutírico (HARRIS et al., 1987; RAPIKIN et al., 1997). A deficiência de alopregnanolone pode resultar em aumento da ansiedade em pacientes com TPM.

Tem-se encontrado que tratamentos com inibidores seletivos da recaptção de serotonina alteram as enzimas esteroideogênicas envolvidas na síntese de alopregnanolone (ERIKSSON et al., 1995; RAPIKIN et al., 1997).

Os neurotransmissores do SNC são hipotetizados no envolvimento da fisiopatologia da TPM, estes incluem o sistema GABAérgico, o sistema opióide, e moléculas envolvidas em alterações das vias adrenérgicas e serotoninérgicas. As seguintes observações têm sido propostas (BHATIA, 2002):

- (1) Estradiol e progesterona alteram a atividade serotoninérgica cerebral *in vitro*;
- (2) Tratamentos serotoninérgicos com inibidores da recaptção de serotonina têm efeitos diferentes em pacientes com DDPM quando comparados aos controles com ciclos normais;
- (3) Agentes com atividade serotoninérgica alteram a síntese central de neuroesteróides;
- (4) Agentes com atividade serotoninérgica têm sido utilizados no tratamento para DDPM com sucesso, em ensaios clínicos e randomizados.

Várias propostas para a patogenia da síndrome da TPM têm sido formuladas. Andersch et al. (1978) evidenciaram em pacientes com TPM que as concentrações séricas de prolactina eram significativamente mais elevadas na fase folicular, e nenhum acréscimo foi encontrado no grupo controle. As alterações do estradiol e da progesterona foram estudadas por Somerville (1972) que observou uma redução de progesterona e o aumento do estrógeno na fase lútea, sugerindo que uma modificação do índice estrógeno/progesterona seria responsável pela síndrome. Contudo, não se conseguiu estabelecer um perfil hormonal característico (RAFFAELLI; FARIAS DA SILVA, 2002).

Bernhart et al (1995) acreditam que as alterações responsáveis pela TPM emanam de estruturas hipotalâmicas ou supratálâmicas. A opinião desses autores está apoiada em três observações: a diminuição da resistência das pacientes aos acréscimos dos níveis sanguíneos de CO₂, que é diretamente proporcional à diminuição dos níveis de progesterona; a vulnerabilidade das pacientes aos estresses da vida e ao fato de algumas pacientes parecerem desenvolver uma aprendizagem aos sofrimentos, isto é, piora progressiva dos sintomas. Admitem que o principal mecanismo da síndrome está no aumento da sensibilidade dos receptores serotoninérgicos o que teria respaldo na eficácia da fluoxetina e drogas similares que atuam inibindo a recaptção de serotonina; em algumas pacientes têm-se detectado menores concentrações de serotonina no sangue e nas plaquetas, particularmente na fase pré-menstrual, demonstrando uma maior sensibilidade dos receptores de serotonina às catecolaminas.

Admite-se atualmente que a retenção de fluidos em correlação com a interferência da progesterona sobre a ação da aldosterona no túbulo renal distal é possivelmente a responsável

por toda a sintomatologia da TPM. Da disfunção renal resultam edemas cerebral, das mamas, abdominal e dos membros inferiores, resultando nos diversos sintomas clínicos: cefaléia e distúrbios do humor; engurgitamento e dor nos seios; desconforto abdominal; edema e dores nos membros inferiores (RAFFAELLI; FARIAS DA SILVA, 2002).

Recentemente, tentou-se envolver na gênese da TPM os peptídeos opióides endógenos, mais comumente conhecidos como endorfinas, em face de alguns trabalhos terem evidenciado níveis baixos desse neurotransmissor em alguns pacientes com TPM quando comparadas com os grupos controles. Pensou-se que as endorfinas controlavam os níveis de prolactina, vasopressina e prostaglandina, e foi demonstrado que a atividade das endorfinas era máxima durante a fase média lútea do ciclo menstrual. Acredita-se que o estímulo da atividade da endorfina possa decorrer do aumento de progesterona ou estrogênio na fase lútea. Tem-se sugerido que os sintomas da TPM resultam da exposição excessiva ao estímulo das endorfina, seguido de uma supressão abrupta desse estímulo na fase lútea. Um aumento da atividade da endorfina produz inibição dos sistemas centrais de aminas biogênicas, que podem causar alterações no humor, aumento do apetite e sede. A ação da endorfina sobre a prolactina e vasopressina pode resultar em mastodínea, retenção de líquidos e tensão abdominal. A função fundamental dos peptídeos opióides endógenos (POEs) juntamente com alguns neurotransmissores como serotonina, substância P, dopamina e norepinefrina é acentuar ou atenuar a sensação da dor. Uma modulação adicional parece ocorrer graças aos receptores opióides também encontrados no interior das vias ascendentes e descendentes dos estímulos dolorosos (PATT; LOUGHNER, 1995).

1.6. Classificação da Síndrome da Tensão Pré-menstrual

Várias classificações da síndrome da TPM foram sugeridas. Os autores divergem na forma de agrupar os sintomas e no número de grupos formados, mas as classificações basicamente levam em conta disforia (irritabilidade, tensão, labilidade emocional, crises de choro, depressão) e disfunção (diminuição da eficiência, tendência a acidentes, afastamento de amigos ou de atividades sociais, cancelamento de compromissos, distúrbio da coordenação motora e sintoma físico de dor pré-menstrual); ou basicamente a presença de três sintomas principais: edema, alterações emocionais e dor (FERREIRA; FERREIRA, 2001).

1. 7. Critérios Diagnósticos da TPM e da DDPM

As sintomatologias (sinais e sintomas) comuns da TPM incluem: fadiga, irritabilidade, edemas de mama e membros inferiores, ansiedade ou tensão, sensibilidade dolorosa das mamas, labilidade emocional, depressão e desejo alimentar. O diagnóstico CID 10 de TPM requer apenas a história de poucos sintomas físicos e comportamentais de forma cíclica (BHATIA, 2002).

Mais de 160 sintomas têm sido associados com o ciclo menstrual. Isto implica que a síndrome é tão complexa que qualquer sintoma que causa aflição e se expressa de forma flutuante durante o ciclo ovariano, parece ser o que dificulta listar como sintomas específicos. Uma ampla classificação incluiria sintomas físicos, psicológicos e comportamentais (KLEIJNEN; TERRIET; KNIPSCHILD, 1990).

No que se refere aos sintomas físicos, as mais comuns manifestações são aumento da sensibilidade das mamas e edema, inchaço e ganho de peso. Outras queixas frequentes são desconforto pélvico, cefaléia ou enxaqueca e mudanças no hábito intestinal (CRONJE, 2002).

Dentre os sintomas psicológicos destacam-se a depressão, tensão, irritabilidade, ansiedade, alterações da libido e do sono e mudanças no hábito alimentar (CRONJE, 2002).

As mudanças comportamentais podem se apresentar como comportamento criminoso, suicida, admissões hospitalares frequentes, abstenção a trabalho, diminuição da função cognitiva ou aumento da incidência de acidentes. Todos esses achados têm sido associados com o ciclo menstrual, são ocorrências pouco frequente e não são fáceis de serem incluídas no diagnóstico da TPM (CRONJE, 2002).

Os critérios do DMS IV para o diagnóstico de DDPM, segundo a Associação Americana de Psiquiatria são (FERREIRA; FERREIRA, 2001):

- A) No período de um ano, os sintomas devem ocorrer em dois ciclos durante a última semana e terminar com o início do fluxo, raramente persistindo por um ou mais dias. Nas pacientes que não possuem útero, a duração exata é dada por dosagens hormonais, principalmente de progesterona e análise da temperatura basal.
- B) Pelo menos cinco dos seguintes sintomas devem estar presentes e devem durar por quase todo o período:
 1. Importante labilidade afetiva (choro, tristeza, raiva ou irritabilidade);
 2. Ansiedade e tensão;
 3. Diminuição do interesse e das atividades habituais;
 4. Cansaço fácil;

5. Dificuldade de concentração;
 6. Importante alteração do apetite, bulimia e interesse por alimentos especiais (sal, chocolate e hidratos de carbono em geral);
 7. Sonolência ou insônia;
 8. Outros sintomas físicos (mastalgia, cefaléia, dores musculares, distensão abdominal e sensação de inchaço).
- C) O distúrbio deve interferir intensamente no relacionamento com as pessoas e com o trabalho rotineiro.
 - D) O distúrbio não é meramente uma exacerbação dos sintomas de outras doenças como depressão, síndrome do pânico ou alteração da personalidade, mas pode sobrepor os sintomas destas doenças.
 - E) Critérios A, B, C, D são confirmados por auto-avaliações prospectivas diárias durante pelo menos dois ciclos sintomáticos.

A intensidade dos sintomas pode incomodar a paciente inclusive promover danos no relacionamento interpessoal. A eficiência reduzida no emprego, na escola, em concursos ou em competições esportivas, durante determinados dias pode gerar insegurança e perdas importantes. A possibilidade de conflitos conjugais, agressividade dirigida a filhos, colegas e amigos, implica atos injustos, desatenções, acarretando sérios prejuízos psicológicos, familiares, sociais e profissionais (FERREIRA; FERREIRA, 2001).

Tentativas de suicídio, acidentes e até assassinatos são mais freqüentes no período pré-menstrual de portadoras da TPM, devido ao estado mental alterado nesse período. Por esse motivo, a fase do ciclo menstrual já foi usada pela defesa na justificativa de comportamento agressivo e descontrolado, como atenuante de crime (responsabilidade limitada) (FERREIRA; FERREIRA, 2001).

1.8. Cefaléia da síndrome da tensão pré-menstrual

Em algumas mulheres a cefaléia aparece na fase pré-menstrual em concomitância com os demais sintomas da síndrome ou, então, surge somente um a dois dias antes do início do fluxo menstrual. Nesses casos, a dor de cabeça é contínua, em aperto ou pressão, habitualmente de intensidade leve a moderada, de distribuição difusa e sem sintomas gastrintestinais acompanhantes. É, conseqüentemente, uma dor de cabeça assemelhável

àquela do tipo tensional e que normalmente desaparece com o início do fluxo. Nesta modalidade a cefaléia assim como os demais sintomas da síndrome de TPM estão na dependência de retenção de água (FARIAS DA SILVA, 1998, RAFFAELLI; FARIAS DA SILVA, 2002).

Uma outra possibilidade é de que a cefaléia apareça após o início do sangramento podendo desaparecer no período de um a três dias, ou persistir até o término da menstruação. Nesses casos, a cefaléia é habitualmente difusa, pode ter caráter pulsátil ou ser contínua, e poucas vezes é acompanhada de náuseas, sendo raros os vômitos, representando um quadro similar ao da migrânea sem aura (RAFFAELLI; FARIAS DA SILVA, 2002).

De acordo com MacGregor (1996) a estrita definição de migrânea menstrual aplica-se às crises que iniciam exclusivamente no primeiro dia da menstruação \pm 2 dias e em nenhum outro período do ciclo menstrual. Essa entidade pode ocorrer simultaneamente com a síndrome da TPM, salientando-se que são eventos distintos (EPSTEIN; HOCKADAY; HOCKADAY, 1975).

1.9. Tratamento da TPM

A TPM possui um amplo espectro de sintomas físicos, emocionais e comportamentais de etiologia não esclarecida. Pelo menos trinta e três ensaios controlados e randomizados foram realizados com ervas, vitaminas, minerais, terapias manuais, dieta e exercícios (PEARLSTEIN, 1996).

No que diz respeito ao tratamento, Freeman et al (1955) em estudo duplo-cego obtiveram melhores resultados com a utilização do aprazolam, ao invés da progesterona preconizada por via oral, este último tratamento tem revelado resultados similares ao placebo.

Tratamentos farmacológicos têm incluído antidepressivos tricíclicos, diuréticos, progesterona, implantes de hormônios, contraceptivos combinados, piridoxina e agonista do hormônio gonadotrófico (MORTOLA, 1994; MEZROW et al., 1994; KOPPER, 1995; PEARLSTEIN, 1996).

Outras estratégias terapêuticas vem sendo preconizadas, tais como: o implante subcutâneo de cápsulas contendo 100 mg de estradiol; a bromoergotriptina, 2,5 a 5,0 mg/dia em doses fracionadas, com incremento progressivo, do 14º dia do ciclo ao primeiro dia do fluxo menstrual, durante três a quatro ciclos (ANDERSCH, 1978); diuréticos na semana que

precede a menstruação e a vitamina B₆, 600 mg/dia do 14º dia do ciclo ao primeiro dia da menstruação seguinte, por quatro ciclos subseqüentes (FARIAS DA SILVA, 1979, 1980).

A bromoergotriptina dá bons resultados, porém tem reações adversas bastante proeminentes sendo relativamente difícil ajustar a dose e a cronologia dos incrementos que devem ser feitos. Ela atua aumentando o fluxo sanguíneo renal e a diurese quer por ação predominantemente dopaminérgica (doses baixas) quer por ação beta-adrenérgica (doses altas) (ANDERSCH, 1978).

Quando a cefaléia faz parte da TPM e persiste com o tratamento a base de vitamina B₆ e ou diuréticos, os antiinflamatórios não esteróides são de grande valia, em doses terapêuticas e com início e término de seu uso em função da época da cefaléia: de dois a três dias antes até o término do fluxo menstrual se for necessário (FARIAS DA SILVA, 2001).

Terapias alternativas e complementares são algumas vezes recomendadas para alívio dos sintomas, dentre elas temos dieta, ioga, massagens, exercícios, hipnose, acupuntura, meditação e homeopatia (HELMS, 1987; FUGH-BERMAN; KRONENBERG, 2003).

1.10. Vitamina B₆

Descoberta em 1935, por Paul Gyorgy, a vitamina B₆ é considerada um composto hidrossolúvel, e rapidamente é metabolizada e excretada pelo organismo (Figura 3). Os metabólitos da vitamina B₆ são: piridoxina, piridoxal, piridoxamina e seus três ésteres fosfatos. Todos esses derivados da piridina têm a mesma atividade biológica em prevenir a síndrome de deficiência da vitamina B₆. No fígado esses metabólitos sofrem uma rápida oxidação para piridoxal, seguida de fosforilação resultando no 5-fosfato de piridoxal, que é a forma predominante na circulação sanguínea, e é excretada pelo fígado acoplada às moléculas de albumina (FONSECA et al., 2000).

A forma ativa da vitamina B₆, 5-fosfato de piridoxal, age como coenzima de muitas reações bioquímicas como (KLEIJNEN; TERRIET; KNIPSCHILD, 1990):

- Transaminação dos aminoácidos para produzir os ceto-ácidos ou oxo-ácidos, que são oxidados para produzir glicogênio, “combustível” para energia metabólica celular;
- Descarboxilação dos aminoácidos para simples aminas, que são as moléculas básicas para produzir os neurotransmissores e ou hormônios, atuando assim como co-fator importante no metabolismo do triptofano (o precursor da serotonina), da tirosina

(precursor da dopamina, adrenalina e noradrenalina) e glutamato (precursor do ácido gama-aminobutírico);

- Racemização;
- Clivagem;
- Síntese;
- Desidratação;
- Dessulfidrização de aminoácidos.

Uma nova função fisiológica do 5-fosfato de piridoxal têm sido descrita, e diz respeito a sua atuação como modulador negativo da expressão do gene esteróide-dependente e do gene da albumina (OKA, 1999).

A absorção pelas células dos tecidos periféricos se faz por desfosforilação extracelular (desligamento da acoplagem à albumina), seguida da captura para dentro das células, na forma 5-fosfato de piridoxal (FONSECA et al., 2000).

O 5-fosfato de piridoxal que não é ligado às enzimas é rapidamente desfosforilado e o remanescente nos tecidos é transformado em ácido piridóxico que é o principal metabólito na excreção urinária da vitamina B₆ (KLEIJNEN; TERRIET; KNIPSCHILD, 1990).

A ingesta excessiva de piridoxina pode saturar todos esses sistemas de enzimas, com o acúmulo resultando em piridoxina nativa que ocupa sítios de ligação das apoenzimas apropriadas e assim age como inibidor competitivo do 5-fosfato de piridoxal. Em essência, um excesso ou superdose de piridoxina leva a deficiência desse tipo de fosfato (FONSECA et al., 2000).

A vitamina B₆ foi, primeiramente, utilizada por Adams et al (1973) que reportaram sucesso com este produto no tratamento da depressão em usuárias de contraceptivos orais. Observou-se que 80% das pacientes que tomavam anticoncepcionais tinham deficiência no metabolismo do triptofano, sugerindo uma deficiência da vitamina B₆ (HALBE, 1994).

Mais tarde, tornou-se uma forma bastante popular de tratamento da síndrome da TPM. Os resultados são diretamente proporcionais à dosagem utilizada, conforme claramente demonstrado por Brush et al. (1988), na Inglaterra. A maioria dos trabalhos aponta para uma melhora nos sintomas do tipo emocional (como depressão e irritabilidade) (ENDICOTT; HALBREICH, 1981; ENDICOTT, 1982; BERNSTEIN, 1990).

Boa parte dos ensaios, para tratamento da síndrome da TPM tem demonstrado algum benefício com a vitamina B₆, visto que a deficiência de serotonina é descrita como uma possibilidade dos mecanismos envolvidos nessa síndrome. A deficiência de piridoxina

também é uma outra hipótese de causa da TPM, e na Europa, a suplementação com vitamina B₆ é aceita (BARR, 1984; BENDER, 1999).

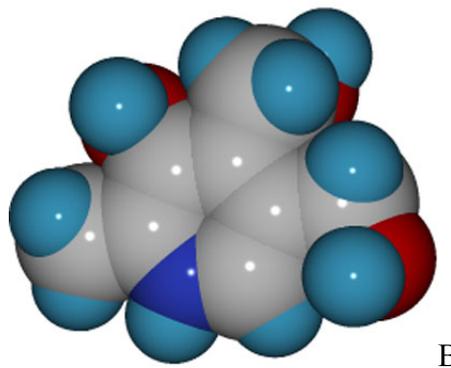
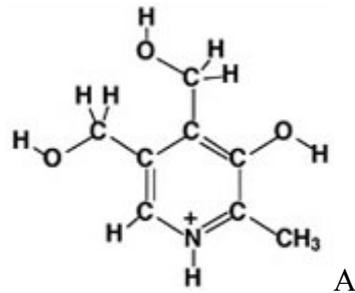


Figura 3 - Estrutura química da vitamina B₆. A) Planar e B) Tridimensional (VOET; VOET, 1995).

1.11. Toxicidade da vitamina B₆ : Polineuropatias

As neuropatias quando estão associadas a enfermidades de natureza sistêmica, são conhecidas como neuropatias sistêmicas, polineuropatias ou polineurites.

Devido à variedade de fatores etiológicos, as polineuropatias podem ser classificadas de diferentes formas: tóxicas, iatrogênicas, metabólicas, carenciais, infecciosas e pós-

infeciosas, colagenoses, proteínas anômalas, paraneoplásicas, hereditárias. As neuropatias tóxicas, apesar de sua alta incidência ainda não têm um mecanismo fisiopatológico totalmente esclarecido, existem várias teorias que tentam explicá-la e as mais aceitas são as que se baseiam em fenômenos imunológicos, fatores genéticos, microangiopatia, distúrbios do metabolismo de vitaminas, lipídios e outros (PINTO, 1996).

Estas neuropatias podem comprometer fibras nervosas sensitivas, motoras e/ou autonômicas, apresentando como sintomas mais comuns a fraqueza muscular generalizada, hiporreflexia, câimbras, mialgias e alterações sensitivas, que se manifestam na forma de distúrbios sensitivos, motores, tróficos e vegetativos (PINTO, 1996).

No diagnóstico etiológico das polineuropatias é importante que se faça correlação das informações colhidas na anamnese e no exame físico do paciente com os dados dos exames complementares, entre eles os estudos neurofisiológicos, como a eletroneuromiografia e os estudos de potenciais evocados (PINTO, 1996). Na polineuropatia o acometimento distal das extremidades é geralmente mais freqüente que o proximal (PINTO, 1996).

Durante o exame eletroneuromiográfico (ENMG), a pesquisa da condução sensitivo-motora deve ser detalhada. As latências sensoriais e motoras distais merecem uma atenção especial. A cuidadosa observação da duração, formato e amplitudes dos potenciais permitem ao examinador identificar lesões de fibras de condução lenta ou rápida. Aproximadamente em 90% dos casos observa-se retardo ou ausência da resposta sensitiva em nervos surais (PINTO, 1996).

A ENMG é uma importante ferramenta na investigação das polineuropatias, diferenciando os quadros desmielinizantes daqueles que apresentam comprometimentos axonais, ou mesmo detectando a presença de ambos. Apesar de não estabelecer o diagnóstico etiológico, o estudo informa se o quadro é sensitivo, motor ou misto; quais os nervos e segmentos afetados; o grau de comprometimento; além de permitir um acompanhamento eletrofisiológico evolutivo (PINTO, 1996).

Mesmo com diferentes agentes etiológicos, as alterações funcionais dos nervos periféricos freqüentemente se manifestam através de sintomas semelhantes, o que dificulta o diagnóstico. Por essa razão é importante a obtenção de uma história clínica minuciosa e um bom exame físico. Na anamnese deve ser dada uma atenção especial para a possibilidade de preexistência de enfermidade do sistema nervoso ou de outras doenças, assim como deve ser observado o estado nutricional do paciente, sua vida alimentar, condições de higiene, profissão, condições de trabalho e moradia (PINTO, 1996).

O diagnóstico pode ser firmado pela presença de fatores epidemiológicos como a exposição prévia a agentes tóxicos, achados clínicos de intoxicação, comprovação laboratorial de altos índices de substâncias tóxicas ou de seus metabólitos no organismo, alterações eletroneuromiográficas de neuropatia e estudo histopatológico de nervo compatível com neuropatia tóxica (PINTO, 1996).

Na fase inicial as pacientes, geralmente, se queixam de parestesias nas extremidades, principalmente em membros inferiores. Com a evolução, outros segmentos são afetados e pode ocorrer déficit motor. Nos casos mais graves podem ser encontradas alterações tróficas e vegetativas. Ainda podem ocorrer comprometimento sensitivo e arreflexia sem que haja déficit motor significativo, ou *vice-versa* (PINTO, 1996).

A neuropatia predominantemente sensitiva tem sido reconhecida como uma resultante do abuso de piridoxina. As mulheres têm sido afetadas quase que exclusivamente, talvez refletindo o vasto uso da piridoxina no manejo dos sintomas pré-menstrual. Todas exibem perda sensitiva simétrica e distal; vibração e noção de posição segmentar podem estar marcadamente prejudicadas e ataxia sensitiva é quase sempre proeminente. Os membros inferiores são usualmente mais envolvidos que os membros superiores, refletindo o fato de que a desordem é primariamente uma axonopatia distal. Fraqueza muscular tem sido descrita em poucos pacientes. O reflexo aquileu é invariavelmente perdido. Os estudos eletrofisiológicos demonstram ausência ou intensa redução dos potenciais de ação sensitivo, com discreta lentificação da velocidade de condução sensitiva (PINTO, 1996).

A piridoxina, previamente considerada benigna, tem sido encontrada como capaz de ter efeitos tóxicos diretos no sistema nervoso periférico. Animais tratados com altas doses de piridoxina desenvolveram vacuolização e degeneração das células ganglionares e cordões dorsais, através de uma ampla degeneração das fibras nervosas sensitivas (ANTOPOL; TARLOV, 1942). Quando consumida diariamente em doses de dois gramas ou mais, tem sido reconhecida como causadora de uma síndrome que consistem em dificuldade para andar, disestesias na região dorsal, parestesias nas extremidades, e o mais importante, disestesia facial, tão incomum com a maioria das neuropatias tóxicas. Arreflexia, hipoestesia tátil dolorosa e ataxia sensitiva profunda com preservação da força, são achados típicos. A piridoxina ingerida em excesso de forma aguda ou crônica produz uma neuropatia sensitiva pura (BERGER; SCHAUMBURG, 1984; ALBIN, 1987). Estudos realizados com doses baixas variando de 200 a 500 mg/dia por mais de um ano, foram associados com parestesias, dormência, dor, déficits sensitivos, ataxia sensorial, sinal de Romberg e perda do reflexo aquileu (PARRY; BREDESEN, 1985). Outra série de casos utilizando doses de cinco a seis

gramas ao dia produziram neuropatia distal predominantemente afetando noção de posição segmentar, vibração e reflexos profundos (SCHAUMBURG et al., 1983;). Efeitos dose-dependentes não foram vistos com vitamina B₆ nas doses de 80 a 600 mg/dia segundo Halbe et al. (1994). A vitamina B₆ é considerada segundo Bender (1999) uma terapia benigna com doses menores ou iguais a 100 mg/dia; porém a neuropatia sensitiva tem sido vista em pacientes tomando doses altas de vitamina B₆ (usualmente maiores que 2.000 mg/dia).

A susceptibilidade individual do paciente a desenvolver neuropatia periférica é um fator importante, porém o risco de efeitos neurotóxicos é baseado em ambas, a dose diária e a duração da administração (BERGER; SCHAUMBURG, 1984). O tratamento dessa neurotoxicidade consiste em suspender a piridoxina, ocorrendo recuperação completa em pacientes com neuropatia leve e que tenham usado doses baixas da vitamina (BROMBERG, 2000; 2001). Indivíduos que tomam doses altas de vitamina B₆ por longo tempo podem desenvolver neuropatia crônica dolorosa; esta condição, entretanto, não é geralmente reversível (ALBIN et al., 1987).

Na ENMG, marcada lentificação da condução sensitiva do nervo é vista com condução motora normal. Estudos histológicos em humanos e animais têm demonstrado uma neuropatia sensitiva por ser uma neuronopatia primária dos neurônios da raiz dorsal e uma axonopatia secundária, onde os neurônios motores permanecem intactos (CETACUK, 2001).

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Avaliar a resposta clínica e eletroneuromiográfica das pacientes com síndrome da TPM após uso da vitamina B₆.

2.2. Específicos

- Correlacionar a idade de início da TPM com o início da menarca.
- Correlacionar a ação da piridoxina com a redução dos sintomas da síndrome da TPM.
- Analisar se as cefaléias do período menstrual respondem ao tratamento com vitamina B₆.
- Estabelecer se a vitamina B₆ utilizada na dose de 600 mg/dia, a partir do 14^o dia do ciclo menstrual ao primeiro dia do ciclo seguinte, durante quatro ciclos consecutivos, no tratamento dos sintomas da síndrome da TPM, provoca neuropatia periférica.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudadas prospectivamente 35 pacientes na fase fértil que preencheram os critérios diagnósticos para TPM (pelo menos um sintoma de disforia e um sintoma de disfunção) e DDPM (Associação Americana de Psiquiatria), cadastradas no ambulatório de cefaléia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, no período de novembro de 2002 a maio de 2003. Foi realizado um estudo descritivo tipo série de casos.

Todas as mulheres foram incluídas no estudo mediante a assinatura do “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” (ANEXO A), após esclarecimento de forma objetiva pela autora. O projeto de pesquisa que resultou na presente dissertação, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco - CEP/CCS/UFPE que analisou o protocolo n.º. 220/2002 - CEP/CCS, aprovando-o de acordo com a resolução n.º. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, datado de seis de novembro de 2002 (ANEXO B).

Na primeira consulta todas as pacientes foram submetidas a um questionário para preenchimento de um protocolo no qual incluíram-se dados pessoais, anamnese, exame neurológico voltado com especial atenção para a avaliação do trofismo, do tônus, da força segmentar, reflexos profundos das sensibilidades dos membros inferiores; assim como, os registros dos exames complementares e o processo de evolução dos sintomas frente à conduta terapêutica iniciada (ANEXO C).

Em seguida, as pacientes foram encaminhadas para realização do exame de eletroneuromiografia dos membros inferiores, em clínica particular conveniada pelo SUS, sob supervisão de um eletrofisiologista.

Na segunda consulta após um ciclo menstrual, a paciente confirmava as queixas relacionadas a TPM, através de diário (ANEXO D), e retornava com o resultado do exame eletrofisiológico. Todos os registros do diário referentes aos sinais e sintomas foram realizados pelas próprias pacientes no período pré-menstrual.

Estabelecida a ausência de neuropatia periférica clinicamente e pelo exame eletrofisiológico, iniciava-se o tratamento com piridoxina na dose de 600 mg/dia a partir do 14º dia do ciclo menstrual até o primeiro dia do ciclo seguinte, durante quatro ciclos consecutivos.

Mensalmente avaliou-se a presença das queixas clínicas e a resposta ao tratamento com vitamina B₆, além da realização do exame neurológico com especial atenção aos nervos periféricos ao longo dos quatro ciclos menstruais já referidos (ANEXOS E, F).

Ao final do quarto ciclo menstrual, nova ENMG dos membros inferiores foi realizada para constatar a ausência ou a presença de lesão nervosa periférica (ANEXO H).

Os critérios de exclusão foram: pacientes com diabetes, uso de bebidas alcoólicas, uso de tricíclicos ou de inibidores da recaptação da serotonina, pacientes no curso de dietas para o tratamento de obesidade e pacientes em tratamento para tuberculose. Tratamentos profiláticos para cefaléias com beta-bloqueadores não foram considerados como fatores de exclusão.

Definiu-se para a avaliação da ENMG que os seguintes aspectos seriam analisados:

- Velocidade de condução sensitiva
- Velocidade de condução motora
- Onda F
- Eletromiografia

A melhora da sintomatologia foi avaliada através da observação clínica diária da própria paciente quanto a seus sintomas de TPM, e registrada em diário da mesma, ao longo dos quatro ciclos. A satisfação quanto ao uso da vitamina B₆, em relação aos seus sintomas também foi avaliada através de questionário mensal (ANEXO G).

Preliminarmente às análises estatísticas foram aplicados testes para verificar a normalidade das distribuições (teste de Kolmogorov-Smirnof) e homogeneidade das variâncias.

As comparações estatísticas utilizadas foram as seguintes:

- Para verificar a associação entre a idade de início da TPM e idade da menarca, foi empregada a correlação de Pearson.
- Para verificar a associação entre a sintomatologia e o tempo de tratamento e a avaliação da satisfação quanto ao uso da vitamina B₆, empregou-se o teste de McNemar.
- Para avaliar a resposta das cefaléias do período menstrual com o uso da vitamina B₆, foi utilizado o teste de Fisher (bicaudal).
- Os parâmetros eletroneuromiográficos antes e após o tratamento foram comparados pelo teste “t” de Student (bicaudal).

Para a rejeição da hipótese nula adotou-se um erro α de 5 %.

Os programas estatísticos usados para os cálculos foram o EPI-INFO 6.02 e o STATEXACT 3.0 e SIGMA STAT 2.0.

4. RESULTADOS

Foram avaliadas 87 mulheres que procuraram o ambulatório de cefaléia do Hospital das Clínicas-UFPE, no período de novembro de 2002 a maio de 2003 com idades acima de 18 anos e com critério diagnóstico da síndrome da tensão pré-menstrual, sendo excluídas quatro pacientes que não preencheram esse critério e 53 que não prosseguiram a avaliação durante o estudo, por necessitarem usar outros medicamentos (tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina), os quais estavam incluídos nos critérios de exclusão. Nesta pesquisa foram analisadas um total de 35 pacientes através de um estudo descritivo do tipo série de casos.

A associação da idade de início da TPM e idade da menarca também foi avaliada através da correlação de Pearson. Nossos resultados demonstraram uma diferença quanto à idade da menarca e a idade de início da TPM ($p < 0,001$) conforme se observa na Tabela 1. Ademais não se encontrou associação entre essas idades conforme avaliação pela correlação de Pearson ($r = 0,253$; $p > 0,05$).

Tabela 1 - Idade de início da TPM e idade da menarca nas 35 pacientes estudadas

Menarca (anos, $\bar{X} \pm DP$)	TPM (anos, $\bar{X} \pm DP$)	<i>t</i> pareado	<i>p</i>
13,2 ± 1,2	18,6 ± 4,9	6,79	< 0,001

Os sintomas da TPM analisados foram desânimo, dificuldade de concentração, depressão, ansiedade, irritabilidade, insônia, sonolência, desconforto e distensão abdominal, lombalgia, oligúria, edema das mamas, mastodínea, edema e dores em membros inferiores. A frequência de cada sintoma foi registrada antes e após cada ciclo menstrual, por quatro ciclos consecutivos utilizando-se a vitamina B₆ (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição das pacientes quanto à sintomatologia ao longo do tratamento com vitamina B₆

Sintomatologia	Antes	1º ciclo	2º ciclo	3º ciclo	4º ciclo
Desânimo	10	4 ^b	0 ^b	0 ^b	0 ^b
Dificuldade de concentração	11	5 ^a	4 ^a	1 ^b	0 ^c
Depressão	8	5	2 ^a	1 ^b	0 ^b
Ansiedade	14	5 ^b	2 ^c	0 ^c	0 ^c
Irritabilidade	32	23 ^b	18 ^c	11 ^c	7 ^c
Insônia	15	6 ^b	5 ^b	2	1 ^c
Sonolência	9	1 ^b	1 ^b	0 ^b	0 ^b
Desconforto abdominal	25	21	14 ^b	7 ^c	3 ^c
Distensão abdominal	25	14 ^c	7 ^c	3 ^c	1 ^c
Lombalgia	24	10 ^c	4 ^c	4 ^c	4
Oligúria	3	0	0	0	0
Edema das mamas	28	14 ^c	8 ^c	6 ^c	4 ^c
Mastodínea	30	22 ^b	15 ^c	9 ^c	8 ^c
Edema de membros inferiores	6	2 ^b	1 ^c	0 ^c	0 ^c
Dor em membros inferiores	24	15 ^b	10 ^c	10 ^c	8 ^c

Os valores dos sintomas em cada ciclo menstrual foram comparados com os valores antes do tratamento pelo teste de McNemar; a) $p < 0,05$; b) $p < 0,01$; c) $p < 0,001$.

Com exceção da oligúria, todos os outros sintomas melhoraram de forma estatisticamente significativa.

Sintomas como insônia, desconforto e distensão abdominal, lombalgia, edema das mamas e principalmente, irritabilidade, mastodínea e dores em membros inferiores persistiram com menor frequência ao fim do quarto ciclo de tratamento, porém quando comparados com a sintomatologia anterior ao uso da vitamina B₆, observou-se uma redução estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Alguns sintomas como depressão e desconforto abdominal não apresentaram redução significativa no primeiro ciclo menstrual, o que ocorreu nos ciclos seguintes. Lombalgia foi um sintoma que diminuiu significativamente nos 1º, 2º e 3º ciclos com o uso da vitamina B₆ ($p < 0,001$).

Distensão abdominal e edema das mamas foram os sintomas que apresentaram melhora significativa do primeiro ao quarto ciclo de tratamento ($p < 0,001$). Desânimo,

depressão e sonolência apresentaram redução estatisticamente significativamente ($p < 0,01$) ao fim do tratamento, quando comparados às suas distribuições antes do uso da vitamina B₆.

Para verificar a associação entre a redução da sintomatologia e o tempo de tratamento, utilizou-se o teste de McNemar, para comparação das mesmas pacientes no decorrer de cada ciclo de tratamento.

Paralelamente ao estudo da sintomatologia da síndrome da tensão pré-menstrual observamos que a cefaléia assemelhável ao tipo tensional ocorreu em 31,4% dos casos e melhorou consideravelmente após o tratamento com a vitamina B₆ (90,9%). A cefaléia de característica pulsátil apresentou-se em 40% das pacientes, melhorando em 85,7% dos casos após tratamento. A migrânea menstrual propriamente dita foi observada apenas em três pacientes (8,6%) e de todas as mulheres avaliadas sete não apresentaram quaisquer tipos de cefaléia no período menstrual (Tabela 3). Através da análise estatística pelo teste de Fisher, a melhora das cefaléias do tipo pulsátil e do tipo assemelhável a tensional foi significativa nos casos estudados, não ocorrendo o mesmo para a migrânea menstrual.

Tabela 3. Distribuição dos tipos de cefaléia no período pré-menstrual e sua evolução após o uso da vitamina B₆.

Tipos de cefaléia	Casos		Resposta da cefaléia após tratamento com vitamina B ₆			
			Melhorou		Não Melhorou	
	N	%	N	%	n	%
Assemelhável a tensional ^a	11	31,4	10	90,9	1	9,0
Pulsátil pré-menstrual ^b	14	40	12	85,7	2	14,3
Migrânea menstrual	3	8,6	2	66,7	1	33,3

A resposta das cefaléias foi comparada antes e após o tratamento com vitamina B₆ pelo teste de Fisher; a) $p = 0,0029$; b) $p = 0,0012$.

A avaliação da satisfação das pacientes com a utilização da vitamina B₆ a cada ciclo menstrual conforme o tratamento foi registrada através da frequência e percentual. O teste de McNemar foi empregado para essa avaliação e observamos que a melhora dos sintomas ocorreu a partir do 2º mês, tornando-se estatisticamente significativa com $p < 0,05$ nos 3º e 4º ciclos de tratamento com a vitamina B₆. Um número considerável de mulheres da nossa série (97,10%) reportou alívio dos sintomas da TPM com a vitamina B₆. Apenas uma paciente não obteve melhora suficiente dos sintomas da TPM (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição das pacientes conforme a satisfação do tratamento com vitamina B₆ nos quatros ciclos menstruais.

		Ciclos menstruais							
		1 ^o		2 ^o		3 ^o		4 ^o	
		n	%	n	%	N	%	n	%
Satisfação	Sim	18	51,4	26	74,3	32 ^a	91,4	34 ^a	97,1
	Não	17	48,6	9	25,7	3	8,6	1	2,9

Os valores dos 2^o, 3^o e 4^o ciclos foram comparados com os valores do primeiro ciclo, pelo teste de McNemar; a, $p < 0,05$.

Os valores da amplitude do potencial de nervo sensitivo e velocidade de condução sensitiva dos nervos surais direito e esquerdo, antes e após o tratamento com a vitamina B₆ foram comparados pelo teste “t” de *Student* (bicaudal) para a avaliação de neurotoxicidade periférica.

Ao compararmos a 1^a e a 2^a eletroneuromiografia das pacientes, não observamos diferenças entre os parâmetros medidos, ou seja, nenhuma paciente apresentou alterações eletroneuromiográficas (Tabela 5).

Tabela 5 - Valores medidos das eletroneuromiografia nos nervos surais direito e esquerdo das pacientes antes e após o tratamento com vitamina B₆.

	ASD (μV)		ASE (μV)		VSD (m/s)		VSE (m/s)	
	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
\bar{X}	15,2	15,9	14,9	16,0	55,6	56,3	55,2	56,1
DP	5,5	5,9	5,9	6,2	7,7	7,0	5,8	6,6
*	0,61		0,47		0,68		0,56	

\bar{X} – média; DP - desvio padrão; * - Comparação pelo teste “t” de *Student*.

ASD = Amplitude do potencial de nervo sensitivo (sural direito);

ASE = Amplitude do potencial de nervo sensitivo (sural esquerdo);

VSD = Velocidade de condução sensitiva do sural direito;

VSE = Velocidade de condução sensitiva do sural esquerdo.

5. DISCUSSÃO

A síndrome da tensão pré-menstrual, conhecida desde o século IV antes de Cristo, continua com o mesmo estigma: sabe-se o que a caracteriza, desconhece-se o seu mecanismo fisiopatológico e o tratamento como em outras doenças de etiologia desconhecida continua empírico. Os limites nosológicos, etiológicos e a variável expressão dessa condição, a torna objeto de inúmeros estudos. Do ponto de vista terapêutico são inúmeros os trabalhos com o emprego da vitamina B₆ (BARR, 1984; WILLIAMS; HARRIS; DEAN, 1985; BRUSH; BENNETT; HANSEN, 1988; WYATT et al, 1999) e até o momento, um tratamento ideal não foi eleito para essa síndrome.

A população de mulheres analisada neste estudo foi composta de pacientes encaminhadas a uma Instituição Universitária de nível terciário de atendimento, com ambulatório especializado em investigação e tratamento das cefaléias.

Na referida casuística, a maior parte dos sintomas melhorou com a utilização da vitamina B₆. A oligúria que apareceu em três casos estudados e deixou de existir com o início do tratamento não foi estatisticamente significativa, o que não invalida a possibilidade da ação diurética da vitamina B₆. O placebo não foi utilizado pelas pacientes devido ao fato desta avaliação representar um estudo aberto. Até o momento sabe-se que o mecanismo de ação da vitamina B₆ na TPM é pouco conhecido, mas estudos bem projetados demonstram resultados benéficos (DIEGOLI et al., 1998).

Não há oficialmente tratamentos padronizados para a TPM. O que se propõe são formas de controle dos sintomas, que em alguns casos podem ser bastante eficazes. Cada caso deve ser avaliado individualmente para que seja estipulado um tratamento personalizado.

Para explicar a sintomatologia da TPM têm-se cogitado complexos mecanismos envolvendo especialmente hormônios ovarianos e suas correlações com peptídeos opióides endógenos. Quando os níveis de estrógenos e progesterona diminuem na quarta semana do ciclo menstrual também diminui a produção de endorfinas. Nesta fase surgem importantes sintomas decorrentes da diminuição desse opióide, tais como ansiedade, tensão, cólicas abdominais e cefaléia (HALBREICH; ENDICOTT, 1982). Além disso, componentes químicos envolvidos nos estresses físico e emocional, como o cortisol e adrenalina, também podem estar aumentados na TPM (BALLONE, 2002).

Ao avaliarmos a melhora dos sintomas como insônia, desconforto e distensão abdominal, lombalgia, edema de mamas, irritabilidade, mastodínea e dores em membros

inferiores, observados durante o tratamento com a vitamina B₆, supomos que as alterações hormonais além de provocarem uma maior retenção de líquidos pelo corpo e em todos os órgãos femininos, são capazes de alterar fortemente o estado emocional das pacientes. Essa retenção líquida é responsável pelas dores nas mamas, dores musculares e abdominais, pelo edema de extremidades inferiores, alterações metabólicas e do apetite, como também referida por Halbreich e Endicott (1982).

Achados da literatura reforçam essa situação ao mencionarem que os níveis plasmáticos de aldosterona e de angiotensina II são significativamente elevados na fase luteínica do ciclo menstrual; registrando-se também, aumento da concentração plasmática e de atividade da renina nessa mesma fase do ciclo (FERREIRA; FERREIRA, 2001).

É sugerido que a variação dos níveis de renina plasmática ocorra secundariamente aos efeitos da progesterona sobre o sódio, existindo a possibilidade de a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona influenciar no aparecimento dos sintomas da TPM. Distúrbios eletrolíticos são referidos associados a TPM (FERREIRA; FERREIRA, 2001).

Assim, a correlação entre as alterações de humor e os níveis de aldosterona pode ser explicada baseada na ação indireta dos mineralocorticóides no balanço do sódio e potássio e retenção hídrica. Por sua vez, o balanço eletrolítico pode produzir alterações na atividade de neurotransmissores como dopamina, noradrenalina, serotonina, ácido gama-aminobutírico (GABA), endorfinas, encefalina, melatonina e prostaglandinas. Em adição, recentes estudos referem-se à ação da angiotensina II, através de receptores específicos para a mesma, presentes no cérebro. Esses receptores hipotalâmicos para angiotensina II parecem influenciar os efeitos da norepinefrina e dopamina agindo sobre os fatores liberadores que controlam as secreções de gonadotrofina e prolactina (FERREIRA; FERREIRA, 2001; BALTATU et al., 2002).

De uma forma geral, inúmeros trabalhos na literatura recomendam o uso da vitamina B₆, porém são controversos quanto à dose segura a ser empregada. Estudos anteriores referem que doses de 2.000 a 6.000 mg/dia são tóxicas para os gânglios nervosos das raízes dorsais, com subsequente degeneração dos nervos sensitivos periféricos (BERGER; SCHAUMBURG, 1984); assim como doses de 500 mg/dia e possivelmente, 200 mg/dia são capazes de induzirem neurotoxicidade periférica quando utilizadas por períodos superiores a um ano. (BERGER; SCHAUMBURG, 1984). Por outro lado, Bernstein et al (1990) admitem que doses de 100 a 150 mg/dia utilizadas por um período de cinco a 10 anos não provocam toxicidade em pacientes adultos.

A partir de estudos duplos-cegos e randomizados, doses de 50 a 500 mg/dia mostraram-se eficazes para os grupos tratados quando comparados ao placebo, principalmente quanto aos sintomas como depressão, cefaléia, ansiedade, irritabilidade, mastodínea, edemas e desconforto abdominal (STOKES; MENDELS, 1972; WILLIAMS; HARRIS; DEAN, 1985; HANGER; NESHEIM; TUNTLAND, 1985; SMALLWOOD; AH-KYE; TAYLOR, 1986; DOLL et al. 1989).

Particular atenção é referida aos tipos de cefaléia apresentados por nossas pacientes com síndrome da tensão pré-menstrual ao observarmos melhora significativa após o tratamento com vitamina B₆, de acordo com o que é mencionado na literatura (WILLIAMS; HARRIS; DEAN, 1985; HANGER; NESHEIN; TUNTLAND, 1985). A migrânea menstrual que ocorreu em três pacientes do total de casos avaliados apresentou melhora em duas das pacientes, contudo, não podemos assegurar que houve eficácia da vitamina B₆ na migrânea menstrual, haja vista que a amostra foi pequena e o tempo de estudo foi curto, além do que, pode ter ocorrido uma maior susceptibilidade das mesmas nesses períodos menstruais estudados.

Nossa experiência com 600 mg/dia de vitamina B₆, em tomada única pela manhã, na fase pré-menstrual conduziu a melhora dos sintomas da TPM avaliados nessa série, devido possivelmente aos seguintes mecanismos de ação: por interferência nos neurônios interencefalinérgicos que impedem a transmissão da dor através das fibras motoras para as sensitivas; por funcionar como diurético, reduzindo os níveis de angiotensina II; por melhorar o metabolismo diminuído da serotonina e conseqüentemente da melatonina e, portanto, a depressão; assim como, por auxiliar na esteroidogênese ovariana. Entre nós coube a Raffaelli a primazia de utilizar a vitamina B₆ na dose de 600 mg/dia para o tratamento da cefaléia menstrual (RAFFAELLI; FARIAS DA SILVA, 2001).

Acreditamos que por ser a piridoxina uma co-enzima de muitas reações químicas relacionadas ao metabolismo das proteínas e carboidratos está pode ser a chave mestra de muitos dos eventos da cadeia metabólica, inclusive de forma mais refinada no transporte de alguns aminoácidos através das membranas celulares.

Para avaliar a satisfação das pacientes com a utilização da vitamina B₆ a cada ciclo menstrual conforme o tratamento, foi empregado o teste McNemar, e observou-se que a satisfação foi maior a partir do segundo ciclo de tratamento, sendo estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$) no terceiro e quarto ciclos menstruais com o uso da vitamina. Entretanto, esses resultados estatísticos devem ser considerados com cautela, levando-se em consideração a inexistência de testes apropriados para a comparação de frequências em

amostras repetidas. De qualquer modo, é lícito entender que parece existir uma tendência à melhora dos sintomas com o uso da vitamina B₆. Há referências na literatura de que a vitamina B₆ não é capaz de promover melhora satisfatória dos sintomas, mas esse achado pode ser decorrente de estudos metodologicamente inadequados (HALBE et al., 1994; CHRISTENSEN; OEI, 1995; BENDER, 1999).

Paralelamente a esse estudo, foi verificada a correlação entre a idade da menarca e a idade de início da TPM e observamos que essa correlação não ocorreu. Este fato pode ter ocorrido devido ao pequeno número de pacientes estudadas, e também de acordo com a literatura, a idade de início da TPM pode ocorrer em qualquer período, desde a menarca até a menopausa; assim como, algumas mulheres podem experimentar sintomas durante os primeiros meses de gravidez (DAUGHERTY, 1998). Todavia, a TPM tende a se tornar mais freqüente e intensa nas terceira e quarta décadas (NOGUEIRA, 1998).

Apesar de alguns pesquisadores no início de suas investigações terem descrito a vitamina B₆ como um agente potencialmente causador de neuropatia periférica, fato esse documentado em animais experimentais (ratos), por Antopol e Tarlov (1942) e em humanos, por Schaumburg et al (1983). Segundo Bender (1999) neuropatia sensitiva tem sido relatada apenas em pacientes utilizando altas doses de vitamina B₆, usualmente maiores que 2.000 mg/dia, por período de tempo variável. O estudo eletrofisiológico das nossas pacientes examinadas mostrou resultados relevantes quanto à integridade dos nervos periféricos durante o período desse estudo, não se demonstrando neurotoxicidade no transcorrer do tratamento com a vitamina B₆ na dose de 600 mg/dia por quatro ciclos consecutivos.

De acordo com a literatura, a freqüência de acometimento dos nervos surais ocorre em aproximadamente 90 % dos casos de polineuropatias e por este motivo padronizamos os nossos estudos eletrofisiológicos.

Apesar de ser uma amostra pequena e representar um estudo aberto, não controlado e não cego, de curta duração, reproduziu-se o que é referido na literatura, a vitamina B₆ na dose de 600 mg/dia é eficiente no tratamento da TPM e através desse tratamento buscamos proporcionar uma boa qualidade de vida as nossas pacientes.

6. CONCLUSÕES

O estudo das 35 pacientes com síndrome da tensão pré-menstrual, no período de novembro de 2002 a maio de 2003, propiciou as seguintes conclusões:

- A idade da menarca não apresentou correlação com a idade de início da TPM.
- A dose de 600 mg/dia de vitamina B₆, em tomada única matinal, na fase pré-menstrual (14º dia ao 1º dia do ciclo seguinte, por quatro ciclos menstruais consecutivos) reduziu os sintomas da síndrome da tensão pré-menstrual.
- As cefaléias decorrentes da síndrome da tensão pré-menstrual obtiveram melhora com o tratamento preconizado.
- O uso da vitamina B₆ não induziu neuropatia periférica e demonstrou ser um tratamento seguro e eficaz, sendo, portanto, sugerida como importante alternativa no tratamento dessa síndrome, pelo menos durante os quatro ciclos menstruais.

7. REFERÊNCIAS

ADAMS, P.W. et al. Effects of pyridoxine hydrochloride upon depression associated with oral contraception. **Lancet**, v. 1, p. 897-904, 1973.

ALBIN, R.L. et al. Acute sensory neuropathy- neuronopathy from pyridoxine overdose. **Neurology**, v. 37, p. 1729-1732, 1987.

ALTMAN, D.G, **Practical Statistics for Medical Research**, 1991, p. 403-409.

ANDERSCH, B. et al. Treatment of premenstrual tension syndrome with bromocriptine. In: **The Dopamine Agonist Bromocriptine: Theoretical and Clinical Aspects**. Stockholm: SANDOZ, 1978, p. 165-173.

ANTOPOL, W.; TARLOV, I.M. Experimental study of the effects produced by large doses of vitamin B-6. **J. Neuropathology Experimental Neurology**, v. 1, p. 330-336, 1942.

BALLONE, G.J. Tensão Pré-Menstrual. In; PsiWeb Psiquiatria Geral, Internet, 2002 Disponível em: <http://www.psiqweb.med.br/sexo/tpm.html>. Acesso em: 08 jul. 2003.

BALTATU et al.. Locally synthesized angiotensin modulates pineal melatonin generation. **Journal of Neurochemistry**, v. 80, p. 328-334, 2002.

BARACAT, E.C.; LIMA, G.R.L. Função hipotálamo-hipofisária. In: LIMA, G.R.L.; BARACAT, E.C. (eds.), **Ginecologia Endócrina**. São Paulo: Editora Atheneu, 1995. p. 1-10.

BARR, W. Pyridoxine supplement in the premenstrual syndrome. **Practitioner**, v. 228, p. 425-427, 1984.

BATHIA, S.C. Diagnosis and Treatment of premenstrual dysphoric disorder. **American Family Physician**, v. 66, n. 7, p. 1239-1248, 2002.

BENDER, D.A. Non-nutritional uses of Vitamin B6. **British Journal of Nutrition**, v. 81, p. 7-20, 1999.

BERGER, A.; SCHAUMBURG, H.H. More on neuropath from pyridoxine abuse. **New England Journal of Medicine**, v. 311, p. 986-987, 1984.

BERNHART, K.T. et al. A clinician's guide to the premenstrual syndrome. **Med. Clin. N. A.**, v. 78, p. 1457-1470, 1995.

BERNSTEIN, A. L. Vitamin B6 in clinical neurology. **Annals New York Academic Science**, v. 585, p. 250-260, 1990.

BROMBERG, M.B. et al. Electrophysiology endpoint measures in a multicenter ALS drug trial. **Journal Neurology Science**, v. 184, p. 51-55, 2001.

BROMBERG, M.B. Peripheral neurotoxic disorders. **Neurology Clinical**, v. 18, p. 681-694, 2000.

BRUSH, M.G.; BENNETT, T.; HANSEN, K. Pyridoxine in the treatment of premenstrual syndrome: a retrospective survey in 630 patients. **British Journal Clinical Practice.**, v. 42, p. 448-452, 1988.

CETACUK, E.W. Vitamins. In: FORD (ed.), **Clinical Toxicology**. W.B. Saunders Company, 2001. p. 299.

CHADWICK, J.; MANN, W.N. **The Medical Works of Hippocrates**. Oxford: Blackwell, 1950, 267-268.

CHRISTENSEN, A.P.; OEI, T.P. The efficacy of cognitive behaviour therapy in treating premenstrual dysphoric changes. **Journal Affect Disorders**, v. 33, p. 57-63, 1995.

CHROUSO, G.P.; TORPY, D.J.; GOLD, P.W. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. **Annals International of Medicine**, v. 129, p. 229-240, 1998.

CICIARELLI, M.C. Cefaléia e ciclo hormonal. In: SPECIALI, J.G.; FARIAS DA SILVA, W. (eds.), **Cefaléias**. São Paulo: Lemos Editorial, 2002. p.181-200.

COON, P.M.; CROWLEY, W.F. Gonadotropin-releasing hormones and its analogues. **New England Journal Medicine**, v. 324, p. 93-103, 1991.

CRONJE, W.H. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. **Primary Care**, v. 29, p. 1-12, 2002.

DALTON, K.; DALTON, M.E.; GUTHRIE, K. Incidence of the premenstrual syndrome in twins. **Brazilian Medical Journal**, v. 295, p. 1027-1028, 1987.

DAUGHERTY, J.E. Treatment strategies for premenstrual syndrome. **American Family Physician**, v.58, p. 183-184, 1998.

DIEGOLI, M.S.C. et al. A double blind trial of four medications to treat severe premenstrual syndrome. **International Journal of Gynecology and Obstetric**, v. 62, p. 63-64, 1998.

DOLL, H. et al. Pyridoxine (Vitamin B6) and the premenstrual syndrome: a randomized crossover trial. **Journal College Gynecology Practice**, v.39, p. 364-368, 1989.

ENDICOTT, J. et al. Premenstrual changes and affective disorders. **Journal Psychosomatic Medicine**, v. 43, p. 519-529, 1982.

ENDICOTT, J.; HALBREICH, U. Retrospective report of premenstrual depressive changes: Factors affecting confirmation by daily ratings. **Psychopharmacology Bulletin**, v. 18, p. 109-112, 1981.

EPSTEIN, M. T.; HOCKADAY, J. M.; HOCKADAY, T.D.R. Migraine and reproductive hormones throughout the menstrual cycle. **Lancet**, v. 1, p. 543-548, 1975.

ERIKSSON, E. et al. The serotonin reuptake inhibitor paroxetine is superior to the noradrenaline reuptake inhibitor maprotiline in the treatment of premenstrual syndrome. **Neuropsychopharmacology**, v. 12, p. 167-176, 1995.

FARIAS DA SILVA, W. A new Therapeutic approach to the Treatment of Menstrual. **Migraine Medical Bullet**, v. 9, p. 43-45, 1980.

FARIAS DA SILVA, W. **Algias Craniofaciais**. Recife: LEMOS, 1998. 286 p.

FARIAS DA SILVA, W. **Manual prático para diagnóstico e tratamento das cefaléias**. Sociedade Brasileira de Cefaléia, 2001. 80 p.

FARIAS DA SILVA, W. Tratamento da enxaqueca menstrual. **Folha Médica**, v. 79, n. 3, p. 197-200, 1979.

FERREIRA, C.R.C.; FERREIRA, D.C. Tensão pré-menstrual. In: CAMARGOS, A.F.; MELO, V.H. **Ginecologia Ambulatorial**. Belo Horizonte-MG: COOPMED, 2001. p. 311-316.

FILICORI, M. et al. Interaction between menstrual cyclicity and gonadotropin pulsatility. **Hormone Research**, v. 49, p. 169-172, 1998.

FINK, G.; STANLEY, H.F.; WATTS, A.G. Central nervous control of sex and gonadotropin release: peptide and nonpeptide transmitter interactions. In: KRIEGER, D.; BROWNSTEIN, M.; MARTIN, J. (eds.), **Brain Peptides**. New York: Willey, 1983. p. 413-435.

FONSECA, A.G. et al. Vitamina B₆ – revisão atualizada sobre suas aplicações clínicas. **Revista Brasileira de Medicina - Caderno suplementar de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 57, 2000.

FRANK, R.T. The hormonal basis of premenstrual tension. **Archives of Neurology and Psychiatry**, v. 26, p. 1053-1057, 1931.

FREEMAN, E. W. et al. A double-blind trial of oral progesterone, alprazolam and placebo in treatment of severe premenstrual syndrome. **Journal American Medical Association**, v. 274, n. 1, p. 51, 1955.

FUGH-BERMAN, A.; KRONENBERG, F. Complementary and alternative medicine (CAM) in reproductive-age women: a review of randomized controlled trials. **Reproductive Toxicology**, v. 17, p. 137-152, 2003.

GLICK, H.; ENDICOTT, J.; NEE, J. Premenstrual changes: are they familial ? *Acta Psychiatry Scandinavia*, v. 88, p. 149-155, 1993.

GREENE, R.; DALTON, K. The premenstrual syndrome. **British Medical Journal**, v. I, p. 1007-1014, 1953.

HANGER, I.; NESHEIM, B.I.; TUNTLAND, T. No effect of Vitamin B-6 against premenstrual tension. A controlled clinical study. **Acta Obstetric Gynecology Scandinavia**, v. 64, p. 667-670, 1985.

HALBE, H.W. et al. Tratamento da síndrome pré-menstrual. **Sinopse de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 3, p. 60-72, 1994.

HALBREICH, U.; ENDICOTT, J. Future directions in the study of premenstrual changes. **Psychopharmacology Bulletin**, v. 18, p. 121-123, 1982.

HARRIS et al. Structure-activity relationships for steroid interaction with the gamma-aminobutyric acid receptor complex. **Journal Pharmacology Experimental Therapy**, v. 241, p. 346-353, 1987.

HELMS, J.M. Acupuncture for the management of primary dysmenorrheal. **Obstetric and Gynecology**, v. 69, p. 51-56, 1987.

KLEIJNEN, J.; TERRIET, G.; KNIPSCHILD, P. Vitamin B6 in the treatment of premenstrual syndrome – a review. **British Journal of Obstetric and Gynaecology**, v. 97, p. 847-852, 1990.

KOPPER, C.C.C. et al.. Atualização no tratamento da tensão pré-menstrual. **Feminina**, v. 23, n. 10, p. 931-934, 1995.

LIMA, G.R.L.; BARACAT, E.C.; KEMP, C. Esteróides sexuais. Efeitos sobre os tecidos. Receptores periféricos. Menstruação. In: LIMA, G.R.L.; BARACAT, E.C. (eds.), **Ginecologia Endócrina**. São Paulo: Editora Atheneu, 1995. p. 51-62.

MACGREGOR, E. A. "Menstrual" migraine towards a definition. **Cephalalgia**, v. 16, p. 1-21, 1996.

MACHADO, L.V. Controle local da menstruação. In: HALBE, H.W. **Tratado de Ginecologia**. São Paulo: Editora Roca, 1995. p. 305-324.

MAUDSLEY, H. **Sex in Mind and Education**. Fortnightly Review, 1874.

MEZROW, G. et al. Depot leuprolid acetate with estrogen and progestin add-back for long-term treatment of premenstrual syndrome. **Fertility and Sterility**, v. 62, p. 932-937, 1994.

MORTOLA, J.F. A risk-benefit appraisal of drugs used in the management of premenstrual syndrome. **Drug Safety**, v. 10, p. 160-169, 1994.

MORTOLA, J.F. Applications of gonadotropin-releasing hormone analogues in the treatment of premenstrual syndrome. **Clinical of Obstetric and Gynecology**, v. 36, p. 753-763, 1993.

MORTOLA, J.F. Premenstrual Syndrome-Pathophysiologic Considerations. **New England Journal of Medicine**, v.338, p. 256-257, 1998.

NOGUEIRA, C.M. Determinantes da síndrome pré-menstrual: análise de aspectos clínicos e epidemiológicos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 21, n. 2, p. 117, 1998.

NUNES, M.G. et al. Síndrome Pré-menstrual – Etiopatogenia e Fisiopatologia. **Femina**, v. 27, p. 25-29, 1999.

OKA, T. Vitamin B6. **Noppon Rinsho**, v. 57, p. 2199-2204, 1999.

PARRY, G.J.; BREDESEN, D.E. Sensory neuropathy with low-dose pyridoxine. **Neurology**, v. 35, p. 1466-1468, 1985.

PATT, R.B.; LOUGHNER, J.E. Tratamento da dor no paciente canceroso. In: ROSENTHAL, S.; CARIGNAN, J.R.; SMITH, B.D. (eds.), **Oncologia Prática**. 2^a ed. Rio de Janeiro: Revint Ltda, 1995. p. 263-273.

PEARLSTEIN, T. Nonpharmacologic treatment of premenstrual syndrome. **Psychiatry Annual**, v. 26, p. 590-594, 1996.

PINTO, L.C. Polineuropatias. In: PINTO, L.C. **Eletroneuromiografia Clínica**. São Paulo: Editora Atheneu, 1996. p. 127-150.

POLISSENI, F.; GONÇALVES, S.C.; CAMARGOS, AF. Ciclo Menstrual Normal. In: CAMARGO, A.F.; MELO, V.H. (eds.) **Ginecologia Ambulatorial**. Belo Horizonte/MG: COOPMED, 2001. p. 185-190.

RABIN, D.S. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal function in patients with the premenstrual síndrome. **Journal Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 71, p. 1158-1162, 1990.

RAFFAELLI, E.; FARIAS DA SILVA, W. Enxaqueca ou migrânea menstrual e TPM: avaliação e tratamento. In: RAFFAELLI, E.; ORTIZ, F. (eds.), **Cefaléias Primárias: Aspectos Clínicos e Terapêuticos**. São Paulo: Zeppline Editorial Ltda, 2002. p. 131-138.

RAPKIN, A.J. et al. Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. **Obstetric and Gynecology**, v. 90, p. 709-714, 1997.

SCHAUMBURG, H. H. et al. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse: A new megavitamin syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 309, p. 445-448, 1983.

SIMÕES, M.J.; BARACAT, E.C.; LIMA, G.R.L. Função dos ovários. In: LIMA, G.R.L.; BARACAT, E.C. (eds.). **Ginecologia Endócrina**. São Paulo: Editora Atheneu, 1995. p. 11-24.

SMALLWOOD, J.; AH-KYE, D.; TAYLOR, I. Vitamin B6 in the treatment of premenstrual mastalgia. **British Journal Clinical Practice**, v. 40, p. 532-533, 1986.

SOMERVILLE, B.W. the influence of progesterone and estradiol upon migraine. **Headache**, p. 93-102, 1972.

SPEROFF, L. Neuroendocrinologia. In: SPEROFF, L.; GLASS, R.H.; KASE, N.G. (eds.) **Endocrinologia Ginecológica Clínica e Infertilidade**. Willians & Wilkins, 1995. p. 143-184.

STOKES, J.; MENDELS, J. Pyridoxine and premenstrual tension. **Lancet**, v.1, p. 1177-1178, 1972.

VOET, D.; VOET, J. Amino acid metabolism. In: **Biochemistry**. New York: John Wiley & Sons, Inc, 1995, p. 727-784.

WILLIAMS, M.J.; HARRIS, R.I.; DEAN, B.C. Controlled trial of pyridoxine in the premenstrual syndrome. **Journal International Medicine Research**. v. 13, p. 174-179, 1985.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Mental, behavioral and developmental disorders. Tenth **Revision of the International Classification of Diseases (ICD-10)**. Geneva: World Health Organization, 1996.

WYATT, K. et al. Efficacy of vitamin b-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. **British Medical Journal**, v. 318, p. 1375-1381, 1999.

-
1. O formato das referências bibliográficas e a estrutura dos elementos textuais desta dissertação seguiram as normas estabelecidas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Origem : NBR 6023: Agosto 2002.

8. ANEXOS

A apresentação das cópias dos documentos e registros dos estudos realizados nas 35 pacientes da nossa casuística segue de acordo e após a relação dos seguintes itens:

8.1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO A)

8.2. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (ANEXO B)

8.3. PROTOCOLO: Tratamento da TPM com Vitamina B₆: Resposta Terapêutica e Avaliação de Risco de Neurotoxicidade Periférica (ANEXO C).

8.4. Diário das Pacientes (ANEXO D)

8.5. Registro dos tipos de cefaléia, tratamentos, idade da menarca e início da TPM (ANEXO E)

8.6. Registro dos sinais e sintomas da TPM avaliados nos quatro ciclos menstruais nas 35 pacientes estudadas (ANEXO F)

8.7. Registro da satisfação quanto à utilização da Vitamina B₆ nos quatro ciclos menstruais das 35 pacientes estudadas (ANEXO G)

8.8. Registro dos parâmetros eletroneuromiográficos das 35 pacientes acompanhadas em nossa casuística (ANEXO H).

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO: TRATAMENTO DA SÍNDROME DA TENSÃO PRÉ – MENSTRUAL COM VITAMINA B6: RESPOSTA TERAPÊUTICA E AVLIAÇÃO DE RISCO DE NEUROTOXICIDADE PERIFÉRICA

LOCAL DO ESTUDO: AMBULATÓRIO DE CEFALÉIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS – UFPE

Neste termo de consentimento podem existir palavras que você não entenda. Se tiver alguma dúvida, pergunte ao responsável da pesquisa ou outra pessoa que acompanha a pesquisa para que a dúvida seja esclarecida.

INTRODUÇÃO: A síndrome da tensão pré – menstrual (T.P.M.) ocorre em 90% das mulheres, sendo responsável por uma variedade de sintomas que na maior parte das vezes, levam ao padecimento das mulheres, além da presença de cefaléia nessa ocasião. Nesse estudo utilizamos a vitamina B6 para tratamento da T.P.M., na dose de 600mg/ dia do 14º dia pós menstruação até o 1º dia da menstruação do mês seguinte, por quatro ciclos consecutivos. Os objetivos desse estudo são: estabelecer se a piridoxina nessa dose e usada por esse tempo é eficaz, e se pode levar ou não a alterações sensitivas nas pernas.

DESCRIÇÃO DO ESTUDO: Sua participação consta em relatar a história da doença, permitir a realização de exame físico convencional e exame neurológico, posteriormente será submetida a exame complementar, o da eletroneuromiografia. Após o resultado de eletroneuromiografia, desde que essa seja normal, será prescrito a vitamina B6 600mg/ dia do 14º dia pós menstruação até o 1º dia da menstruação seguinte, por quatro ciclos consecutivos. Serão avaliadas mensalmente a resposta aos sintomas da T.P.M. e cefaléia avaliação neurológica com especial atenção aos nervos periféricos.

RISCOS E DESCONFORTOS: Os procedimentos poderiam lhe trazer constrangimento de conversar sobre a doença, cansaço físico e mental. O exame da eletroneuromiografia também pode lhe constranger, já que são usadas pequenas agulhas semelhantes as da acupuntura, que são os eletrodos para registrar as condições dos nervos periféricos. A realização desse exame não leva a outras complicações.

BENEFÍCIOS: Os resultados poderão elucidar vantagens para o acompanhamento de pacientes portadoras da T.P.M. e cefaléia menstrual, melhorando a qualidade de vida das mesmas.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E RETIRADA : A sua participação neste estudo é voluntária. Você pode recusar-se a participar ou deixar de participar ou deixar de participar a qualquer momento da realização do estudo.

CONFIDENCIALIDADE: As informações obtidas através desse estudo serão tratadas rigorosamente com confidencialidade. Os resultados obtidos serão divulgados publicamente, entretanto, sua identidade jamais será revelada.

CONSENTIMENTO DA PACIENTE: Li e entendi as informações procedentes a esse estudo, e todas as minhas dúvidas em relação ao estudo foram respondidas satisfatoriamente. Dou livre meu consentimento em participar do estudo até que decida pelo contrário. Assinando este termo de consentimento, concordo em participar desse estudo e não abro mão, na condição de participante da pesquisa, de nenhum dos direitos legais que eu tenho direito.

Nome da paciente	Assinatura	Data
_____	_____	__/__/__
Nome da pesquisadora	Assinatura	Data
_____	_____	__/__/__
Nome da testemunha	Assinatura	Data
_____	_____	__/__/__
Nome da testemunha	Assinatura	Data
_____	_____	__/__/__



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa

Ofício nº 344/2002 - CEP/CCS

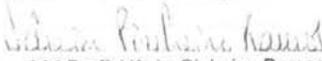
Recife, 06 de novembro de 2002.

Senhor(a) Pesquisador(a),

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco - CEP/CCS/UFPE analisou o Protocolo de pesquisa n.º 220/2002-CEP/CCs, intitulado "Tratamento da tensão pré menstrual com vitaminas B6: resposta terapêutica e avaliação de risco de neurotoxicidade periférica" aprovando-o, de acordo com a Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, em 06 de novembro de 2002, liberando para início da coleta de dados.

Obs. Relatório do Pesquisador responsável previsto para 06/03/03.

Atenciosamente,


 Profª Vânia Pinheiro Ramos
Vice-coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa CCS/UFPE

A
Sr.ª Fabiola Lys de Medeiros
Mestrado Neuropsiquiatria - CCS/UFPE

**TRATAMENTO DA TPM COM VIT B6: TESPOSTA TERAPÊUTICA E
AVALIAÇÃO DE RISCO DE NEUROTOXICIDADE PERIFÉRICA**

NOME: _____
TEL: _____ **REG:** _____ **ID:** _____

1. IDADE DA MENARCA: _____

2. IDADE DE INÍCIO DA CEFALÉIA: _____

3. DIA QUE APARECE NO CICLO:

-7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 0 +1 +2 +3 +4 +5

4. SINAIS DA TPM

DESÂNIMO APATIA DIFICULDADE DE CONCENTRAÇÃO DEPRESSÃO

ANSIEDADE IRRITABILIDADE INSÔNIA SONOLÊNCIA

METEORISMO DIST. ABDOM. LOMBALGIA OLIGÚRIA

TURGESCÊNCIA MAMÁRIA MASTODÍNEA EDEMA MMII DOR MMII

CEFALÉIA: _____

OUTROS: _____

5. EXAME DO NERVO PERIFÉRICO:

- TROFISMO _____
- TÔNUS _____
- FORÇA SEGMENTAR _____
- REFLEXOS _____
- SENS. SUPERF _____
- PALESTESIA _____
- BATIOESTESIA _____

6. 1ª ENMG DATA/RESULTADO: _____

7. RESPOSTA A CEFALÉIA E ATPM

SINT TPM				
CEFALÉIA				
Queixa neurop				
Ex. nervo perif.				

8. 2ª ENMG: _____

DIÁRIO DAS PACIENTES

NOME DA PACIENTE: _____

Sintomas e sinais	Antes do tratamento	1º ciclo menstrual	2º ciclo menstrual	3º ciclo menstrual	4º ciclo menstrual
Desânimo					
Dificuldade de concentração					
Depressão					
Ansiedade					
Irritabilidade					
Insônia					
Sonolência					
Desconforto abdominal					
Distensão abdominal					
Lombalgia					
Redução urinária					
Inchaço das mamas					
Dores nas mamas					
Inchaço de membros inferiores					
Dor em membros inferiores					

OBSERVAÇÃO: Marque com X os sintomas e sinais que aparecem antes do tratamento e a cada ciclo menstrual com a utilização da vitamina B₆.

REGISTRO DOS TIPOS DE CEFALÉIA, TRATAMENTOS, IDADE DA MENARCA E INÍCIO DA TPM

Pacientes	Idade	Cefaléia fora do período menstrual	Cefaléia no período pré-menstrual	Tratamento para cefaléia fora do período menstrual	Melhora da cefaléia menstrual após vitamina B ₆	Idade da menarca	Idade de início da TPM
01	19	CTTE	CTP	PROP.	SIM	14	15
02	35	CTTE	CTTM	ABORT.	SIM	12	18
03	44	-	MM	ABORT.	SIM	14	14
04	28	MIGR.	CTP	PROP.	SIM	14	25
05	39	MIGR.	CTP	VISKEN	SIM	13	18
06	26	CTTE	CTTM	ABORT.	SIM	12	12
07	39	CTTE	CTTM	ABORT.	SIM	13	13
08	28	CTTE	CTP	ABORT.	NÃO	14	14
09	26	MIGR.	CTP	PROP.	SIM	14	26
10	19	CTTE	CTP	ABORT.	SIM	12	20
11	36	MIGR.	CTP	PROP.	SIM	14	22
12	25	-	MM	ABORT.	NÃO	14	25
13	33	CTTE	-	ABORT.	-	14	26
14	37	CTTE	-	ABORT.	-	14	24
15	39	MIGR.	CTP	PROP.	NÃO	14	18
16	41	CTTE	CTTM	ABORT.	SIM	13	15
17	41	CTTE	CTTM	ABORT.	SIM	12	15
18	36	-	MM	ABORT.	SIM	12	27
19	32	CTTE	CTTM	ABORT.	SIM	14	28
20	39	CTTE	CTTM	ABORT.	SIM	14	25
21	36	MIGR.	CTP	PROP.	SIM	15	15
22	22	CTTE	-	ABORT.	-	13	13
23	41	MIGR.	CTP	ABORT.	SIM	11	21
24	26	MIGR.	-	PROP.	-	13	24
25	34	MIGR.	CTP	PROP.	SIM	13	17
26	25	CTTE	-	ABORT.	-	12	19
27	26	MIGR.	-	PROP.	-	12	15
28	19	CTTE	CTTM	ABORT.	NÃO	11	12
29	37	CTTE	CTTM	ABORT.	SIM	14	14
30	35	MIGR.	CTP	PROP.	SIM	13	20
31	40	CTTE	CTTM	ABORT.	SIM	13	25
32	42	MIGR.	CTP	PROP.	SIM	13	22
33	44	MIGR.	CTTM	PROP.	SIM	16	18
34	33	CTTE	-	ABORT.	-	10	10
35	40	MIGR.	CTP	PROP.	SIM	15	15

CTTE = Cefaléia do tipo tensional episódica

MIGR. = Migrânea

CTP = Cefaléia tipo pulsátil

CTTM = Cefaléia tipo tensional menstrual

MM = Migrânea menstrual

PROP. = Propranolol

ABORT. = Abortivos

VISKEN = Pindolol

REGISTRO DOS SINAIS E SINTOMAS DA TPM AVALIADOS ANTES DO TRATAMENTO E NOS QUATROS CICLOS MENSTRUAIS DAS 35 PACIENTES ESTUDADAS

Sintomas e sinais Pacientes/ tratamentos	Desânimo					Dificuldade de concentração					Depressão					Ansiedade				
	A	1	2	3	4	A	1	2	3	4	A	1	2	3	4	A	1	2	3	4
01																				
02																				
03	x					x												x		
04																				
05																		x	x	
06																		x		
07																				
08																		x	x	x
09	x	x				x												x		
10						x	x	x				x	x	x						
11																		x		
12						x	x	x	x											
13	x																			
14	x	x																		
15						x	x	x												
16						x												x		
17						x						x								
18																				
19	x																	x		
20												x	x					x	x	
21																				
22																				
23		x																x		
24		x																		
25												x						x		
26		x																		
27							x	x												
28		x	x				x	x	x				x	x	x	x		x	x	x
29		x	x				x											x		
30													x	x						
31													x	x						
32													x					x	x	
33																				
34																				
35																				

A = Antes do tratamento.

1, 2, 3 e 4 = Ciclos menstruais consecutivos

REGISTRO DOS SINAIS E SINTOMAS DA TPM AVALIADOS ANTES DO TRATAMENTO E NOS QUATROS CICLOS MENSTRUAIS DAS 35 PACIENTES ESTUDADAS

Sintomas e sinais Pacientes/ tratamentos	Irritabilidade					Insônia					Sonolência					Meteorismo				
	A	1	2	3	4	A	1	2	3	4	A	1	2	3	4	A	1	2	3	4
01	x															x	x	x		
02	x					x														
03	x	x	x	x	x						x									
04	x	x	x	x	x											x	x			
05	x	x	x													x	x			
06	x																			
07																x	x			
08	x	x	x	x		x	x	x	x							x	x	x	x	
09	x	x	x	x							x	x	x			x				
10	x					x										x	x	x		
11	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x						x	x			
12	x	x				x	x													
13	x																			
14	x	x	x			x	x	x								x	x	x	x	x
15	x	x									x					x	x	x		
16	x	x									x									
17	x	x	x													x	x	x		
18	x	x	x			x														
19	x	x	x			x					x					x	x	x		
20	x	x	x	x	x	x	x	x								x	x	x	x	
21	x										x					x	x			
22	x	x	x	x	x	x										x	x	x		
23	x															x	x	x		
24	x	x	x			x														
25	x					x														
26	x	x			x	x										x	x	x	x	
27	x															x	x	x	x	
28	x	x	x	x	x											x	x	x	x	x
29	x	x	x	x		x										x				
30	x	x	x								x									
31	x	x									x					x	x	x	x	x
32											x									
33																x				
34	x	x	x	x		x	x	x								x	x			
35	x	x	x													x	x			

A = Antes do tratamento.

1, 2, 3 e 4 = Ciclos menstruais consecutivos

REGISTRO DOS SINAIS E SINTOMAS DA TPM AVALIADOS ANTES DO TRATAMENTO E NOS QUATROS CICLOS MENSTRUAIS DAS 35 PACIENTES ESTUDADAS

Sintomas e sinais	Distensão abdominal					Dor abdominal					Lombalgia					Oligúria				
	A	1	2	3	4	A	1	2	3	4	A	1	2	3	4	A	1	2	3	4
Pacientes/ tratamentos																				
01	x											x								
02	x																		x	
03	x											x	x							
04																				
05	x	x	x																	
06																				
07												x	x							
08	x	x	x									x	x	x	x	x				
09	x											x	x							
10	x	x	x									x								
11	x	x										x	x							
12	x	x																		
13												x								
14	x	x	x	x								x	x	x	x	x				
15	x	x										x								
16	x											x								
17	x	x	x	x	x							x							x	
18	x	x	x	x								x								
19	x											x								
20																			x	
21	x											x								
22	x																			
23	x	x	x									x								
24	x	x										x	x							
25																				
26												x	x	x	x	x				
27	x	x										x								
28																				
29	x											x								
30												x	x	x	x	x				
31	x																			
32	x											x								
33	x	x										x								
34																				
35	x	x										x	x							

A = Antes do tratamento.

1, 2, 3 e 4 = Ciclos menstruais consecutivos

REGISTRO DOS SINAIS E SINTOMAS DA TPM AVALIADOS ANTES DO TRATAMENTO E NOS QUATROS CICLOS MENSTRUAIS DAS 35 PACIENTES ESTUDADAS

Sintomas e sinais Pacientes/ tratamentos	Edema das mamas					Mastodinea					Edema de membros inferiores					Dor de membros inferiores				
	A	1	2	3	4	A	1	2	3	4	A	1	2	3	4	A	1	2	3	4
01	x					x	x									x				
02	x	x				x	x					x				x				
03	x	x	x			x	x	x	x	x	x					x	x	x	x	x
04																x	x	x	x	x
05	x	x				x	x	x								x	x	x	x	x
06	x																			
07						x	x									x	x			
08	x	x	x	x		x	x	x								x	x	x	x	x
09	x	x				x	x									x	x	x	x	x
10						x	x	x	x	x										
11	x					x	x	x	x	x						x	x	x	x	x
12	x					x	x	x	x	x										
13	x					x	x	x	x	x										
14	x	x				x	x													
15	x	x	x	x	x	x	x	x			x					x	x	x	x	x
16	x					x					x									
17	x	x	x	x		x	x	x	x	x						x				
18	x	x																		
19	x					x					x									
20	x	x	x	x	x	x	x	x	x							x	x	x	x	
21	x					x					x					x	x			
22	x					x														
23	x					x	x	x			x	x	x			x				
24						x	x	x												
25	x					x										x				
26						x	x	x	x	x						x	x			
27	x	x	x	x	x											x				
28																x	x	x	x	x
29	x					x										x	x			
30	x	x	x			x	x	x	x	x	x	x								
31	x					x										x	x	x	x	x
32	x					x										x				
33						x	x													
34	x					x	x													
35	x					x	x	x								x	x			

A = Antes do tratamento.

1, 2, 3 e 4 = Ciclos menstruais consecutivos

REGISTRO DA SATISFAÇÃO DAS PACIENTES QUANTO A UTILIZAÇÃO DA VITAMINA B₆ NOS QUATRO CICLOS MENSTRUAIS CONSECUTIVOS

Pacientes	1º CICLO	2º CICLO	3º CICLO	4º CICLO
01	SIM	SIM	SIM	SIM
02	SIM	SIM	SIM	SIM
03	NÃO	NÃO	SIM	SIM
04	NÃO	NÃO	SIM	SIM
05	NAO	NÃO	SIM	SIM
06	SIM	SIM	SIM	SIM
07	SIM	SIM	SIM	SIM
08	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
09	NÃO	SIM	SIM	SIM
10	NÃO	SIM	SIM	SIM
11	NÃO	SIM	SIM	SIM
12	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
13	SIM	SIM	SIM	SIM
14	NÃO	NÃO	SIM	SIM
15	NÃO	SIM	SIM	SIM
16	SIM	SIM	SIM	SIM
17	SIM	SIM	SIM	SIM
18	SIM	SIM	SIM	SIM
19	SIM	SIM	SIM	SIM
20	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
21	SIM	SIM	SIM	SIM
22	SIM	SIM	SIM	SIM
23	NÃO	NÃO	SIM	SIM
24	SIM	SIM	SIM	SIM
25	SIM	SIM	SIM	SIM
26	SIM	SIM	SIM	SIM
27	SIM	SIM	SIM	SIM
28	NÃO	SIM	SIM	SIM
29	SIM	SIM	SIM	SIM
30	NÃO	NÃO	SIM	SIM
31	NÃO	SIM	SIM	SIM
32	SIM	SIM	SIM	SIM
33	SIM	SIM	SIM	SIM
34	NÃO	SIM	SIM	SIM
35	NÃO	SIM	SIM	SIM

SIM = Satisfeita com o tratamento
NÃO = Não satisfeita com o tratamento

**TABELA DAS ELETRONEUROMIOGRAFIAS (ENMG) DAS
35 PACIENTES**

PACIENTES	PRIMEIRA ENMG				SEGUNDA ENMG			
	ASD	ASE	VSD	VSE	ASD	ASE	VSD	VSE
01	30,0	32,0	53,3	55,0	30,0	25,0	73,4	58,5
02	10,0	12,0	43,2	49,2	18,7	20,1	52,2	52,6
03	12,0	14,0	51,3	57,9	17,0	14,4	59,6	55,3
04	17,9	14,9	52,8	54,9	17,0	16,0	59,1	64,9
05	10,0	14,0	51,0	51,4	5,40	5,80	57,1	53,3
06	15,0	15,0	54,2	54,0	20,0	30,0	71,4	68,6
07	12,0	10,0	50,0	51,9	15,0	15,0	58,5	57,6
08	26,0	24,0	47,1	49,2	25,2	24,8	56,0	51,7
09	19,0	14,0	65,0	68,3	21,8	20,5	56,5	57,1
10	24,0	26,3	63,8	54,2	15,0	10,0	62,1	58,1
11	10,0	10,0	48,3	47,6	8,90	17,4	62,5	59,3
12	22,0	20,0	65,6	60,1	10,1	9,30	54,9	51,6
13	10,0	12,0	62,0	61,9	8,60	11,5	60,9	61,5
14	10,0	10,0	55,1	55,3	10,0	10,0	55,0	52,1
15	8,00	10,0	47,9	46,6	10,0	12,0	48,3	45,6
16	15,0	15,0	60,0	60,2	10,0	10,0	53,6	65,8
17	10,0	10,0	58,1	59,7	14,4	14,4	54,2	48,4
18	21,7	24,1	60,0	58,5	14,0	12,0	65,2	65,2
19	15,0	10,0	69,0	60,3	20,0	20,0	58,2	57,2
20	7,80	6,60	43,3	46,4	10,0	10,0	43,0	42,0
21	12,0	14,0	50,0	51,5	12,0	14,0	50,0	51,5
22	15,0	10,0	52,8	55,0	25,0	25,0	51,2	52,9
23	18,8	15,7	60,5	59,6	12,0	12,5	41,5	42,9
24	16,8	13,9	53,3	54,2	16,0	18,0	55,0	58,5
25	10,0	10,0	59,7	58,1	14,0	14,0	50,4	54,8
26	16,0	18,0	43,1	47,6	26,1	32,0	58,5	58,5
27	18,0	20,0	60,9	60,9	15,0	15,0	57,5	66,9
28	15,0	10,0	63,7	59,2	23,4	14,5	61,5	50,0
29	25,7	27,3	73,3	64,9	18,4	17,8	55,3	59,1
30	9,70	11,0	51,0	50,0	21,2	18,0	66,7	66,7
31	15,0	10,0	46,0	63,3	21,0	15,0	51,0	54,5
32	15,0	15,0	60,0	60,2	20,0	25,0	47,4	54,2
33	15,6	17,5	62,9	46,8	10,0	10,0	55,5	58,0
34	10,0	10,0	46,6	46,6	10,0	10,0	60,9	60,2
35	13,2	15,4	60,9	52,6	11,0	9,50	47,5	48,3

ASD = Amplitude do potencial de nervo sensitivo (sural direito);

ASE = Amplitude do potencial de nervo sensitivo (sural esquerdo);

VSD = Velocidade de condução sensitiva do sural direito;