

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas

**Avaliação da Prevalência e da Ocorrência de Associação entre  
Dermatoses Perimenstruais e Síndrome Pré-menstrual em  
Pacientes de Serviço Público de Saúde – Porto Alegre – RS**

Cecilia Cassal

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Tania Ferreira Cestari

Dissertação de Mestrado

2004

CASSAL, Cecilia

Avaliação da Prevalência e da Ocorrência de Associação entre Dermatoses Perimenstruais e Síndrome Pré-menstrual em Pacientes de Serviço Público de Saúde – Porto Alegre – RS/Cecilia Cassal. Porto Alegre, UFRGS, Faculdade de Medicina, 2004.

vi, 86 p., il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, 2004.

1. Síndrome Pré-Menstrual. 2. Dermatoses Perimenstruais. 3.Acne. 4. Dermatite auto-imune à progesterona. 5. Dermatite auto-imune ao estrógeno. 6. Dermatologia. - Tese. I. Dissertação (Mestrado) - Faculdade. II. Título.

## DEDICATÓRIA

*Para Vinicius e Wagner  
que navegam, amorosos,  
através de minhas próprias  
marés hormonais.*

## AGRADECIMENTOS

*Às mulheres de todas as idades e com os mais diversos interesses e necessidades que responderam a este estudo na condição de entrevistadas, pela disponibilidade em participar da elucidação destas condições e por ajudar a trazer luz às questões sobre as verdades intrincadas dos ciclos femininos e de suas peles, quando elas ciclam.*

*À Equipe de pesquisa, nas pessoas de Juliana Dors Tigre, Leonardo Silva, Roberta Brauner, Roberta Bonamigo e Verônica Bender Lima pela atuação na coleta de dados e pelos intermináveis questionamentos com que me presentearam no estudo piloto. À Fernanda Alvarez Coelho, Francine Batista Costa, Larissa Casarin Schutz, Laura Gregol, Leandra Camine, Paola Vizcaichipz Sanchotene, Rafael Ragnini Pereira e Vivian Batista Bisotto, que viabilizaram, com seu trabalho e sugestões, a coleta de dados, textos e mais discussões que permearam a execução do trabalho atual.*

*À Cíntia Germany, com seu inestimável auxílio na revisão, diagramação e na gestão dos ajustes finais.*

*Aos amigos Ana Rejane Wortmann, Cláudio Tarta, Dilceia Souza Alves, Dóris Milman Shansis, Gustavo Corrêa, Luciana Castoldi, Maria da Graça Labrea, Maria Inês Fahrion, Marisa Campio Müller, Mauro Cunha Ramos, Milton Gorelik, Renan Rangel Bonamigo, Regina Pimentel Loureiro, Sérgio Ivan Torres Dornelles, Themis Freitas da Rosa e Vera Lucia Bauer da Silveira pelo estímulo constante e a Renato de Carvalho pelo suporte afetuoso e tranquilo que me possibilitaram a conclusão do trabalho.*

*À família extraordinária composta pelos funcionários, residentes e ex-residentes do Ambulatório de Dermatologia Sanitária, pela compreensão imensa sobre o significado de realizar este trabalho e pela motivação constante ao aperfeiçoamento.*

*Aos Drs. Ney Gyrão e João Tadeu Freitas da Costa, na posição de chefes em momentos diferentes do ADS, porque reconheceram a importância da formação proposta e – mais do que liberaram - estimularam-me à execução dos trabalhos relativos ao pós-graduação.*

*Ao Dr. Eduardo Passos, pelo apoio e acolhimento.*

*À Dr<sup>a</sup>. Tânia Ferreira Cestari, orientadora, pelos conhecimentos, supervisão, estímulo e respeito em diferentes momentos da concretização deste trabalho.*

*À minha mãe Clara e irmãs, Cassilda e Daniela, primeiros modelos vivos que me ensinaram e alertaram sobre a ciclicidade típica das mulheres e a meu pai, Getúlio, que – sem jamais ter aprendido o que é síndrome pré-menstrual – acolhe mensalmente esta complexidade.*

*Àqueles a quem amo e que me amam, e que ficaram privados durante tanto tempo de minha presença integral.*

*A Deus, por tê-los colocado a todos em meu caminho.*

***Até quando terás,  
minha alma,  
esta doçura***

***Cecilia Meireles***

*Até quando terás, minha alma, esta doçura,  
este dom de sofrer, este poder de amar,  
a força de estar sempre – insegura – segura  
como a flecha que segue a trajetória obscura,  
fiel ao seu movimento, exata em seu lugar...?*

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>3</b>
DEFINIÇÕES .....	4
OS HORMÔNIOS SEXUAIS E A PELE .....	6
HISTÓRICO .....	8
DIAGNÓSTICO .....	10
EPIDEMIOLOGIA .....	13
ETIOLOGIA .....	14
TRATAMENTO .....	16
<b>OBJETIVOS E HIPÓTESES</b> .....	<b>18</b>
OBJETIVO GERAL .....	18
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	18
HIPÓTESE OPERACIONAL .....	18
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>20</b>
<b>ARTIGO EM PORTUGUÊS</b> .....	<b>25</b>
<b>AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA E DA OCORRÊNCIA DE ASSOCIAÇÃO ENTRE DERMATOSES PERIMENSTRUAIS E SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL EM PACIENTES DE SERVIÇO PÚBLICO DE SAÚDE – PORTO ALEGRE – RS</b> .....	<b>26</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>27</b>
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>28</b>
<b>PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	<b>31</b>
VOLUNTÁRIOS ESTUDADOS .....	31
DESENVOLVIMENTO .....	31
ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	32
CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	33
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>34</b>
<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>37</b>
<b>CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS</b> .....	<b>42</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>48</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>52</b>
ANEXO 1 – TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA .....	53
ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	54
ANEXO 3 – INSTRUMENTO PARA ENTREVISTA CLÍNICA .....	55

<b>ARTIGO EM INGLÊS.....</b>	<b>58</b>
<b>ASSOCIATION OF PREVALENCE AND OCCURRENCE OF PERIMENSTRUAL DERMATOSIS AND PREMENSTRUAL SYNDROME IN PATIENTS OF A PUBLIC SERVICE HEALTH UNIT IN PORTO ALEGRE, BRAZIL .....</b>	<b>59</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>60</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>61</b>
<b>PATIENTS AND METHODS.....</b>	<b>64</b>
STUDIED VOLUNTEERS .....	64
DEVELOPMENT.....	64
STATISTICAL ANALYSIS.....	65
ETHICAL CONSIDERATIONS.....	65
<b>RESULTS.....</b>	<b>67</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>70</b>
<b>CONCLUSIONS AND PERSPECTIVES .....</b>	<b>75</b>
<b>ANNEX .....</b>	<b>81</b>
ANNEX 1 – TERM APPROVED ETHICAL COMMITTEE .....	82
ANNEX 2 – TERM OF FREE AND INFORMED CONSENT .....	83
ANNEX 3 – INSTRUMENT FOR CLINICAL INTERVIEW.....	84



## ABREVIATURAS

ACO – Anticoncepcional oral

ADS – Ambulatório de Dermatologia Sanitária

DAIE – Dermatite Autoimune ao Estrógeno

DAIP – Dermatite Autoimune à Progesterona

DDPM – Distúrbio Disfórico Pré-Menstrual

DPM – Dermatoses perimenstruais

EPI Info – *Epidemiologic Statistical*

FSH – *Follicle-stimulating hormone*

GnRH – *Gonadotrophin-releasing hormone*

LH – *Luteinizing hormone*

LHRH – *Luteinizing hormone releasing hormone*

$p$  – Probabilidade

RP – Razão de Prevalências

SES-RS – Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul

SPM – Síndrome Pré-Menstrual

SPSS® – *Statistical Package for Social Sciences*

## INTRODUÇÃO

A Síndrome Pré Menstrual (SPM) é um complexo conjunto de alterações orgânicas e/ou comportamentais que ocorrem no período que antecede a menstruação. As alterações mais marcantes ocorrem usualmente na semana que antecede imediatamente o início da menstruação, mas sintomas leves podem ocorrer desde o momento da ovulação, manifestando-se através de uma ampla gama de sinais e sintomas psicológicos e fisiológicos.(1)

As estimativas de prevalência da SPM podem variar, a depender dos critérios utilizados para o diagnóstico, de 5 a 97%. Considerando somente as mulheres com sintomas intensos, a incidência varia de 5 a 10%, valores estes que, somente nos Estados Unidos da América, representam aproximadamente 3 a 7 milhões de mulheres.(2) Das mulheres que referem sinais e/ou sintomas de SPM, 2/3 associam os sintomas com aspectos positivos, como aumento da produtividade, energia, criatividade e interesse sexual. Entretanto, 10% delas relata que suas vidas e relacionamentos sofrem prejuízos por causa da SPM.(3) Segundo Diegoli e colaboradores, embora a síndrome pré-menstrual possa ocorrer em qualquer idade, ela é mais freqüente após os 30 anos.(4)

Dermatoses perimenstruais (DPM) cíclicas são um problema comum e refletem a sensibilidade da pele aos efeitos dos hormônios sexuais que controlam o ciclo menstrual. Muitas dermatoses crônicas pioram transitoriamente no período pré-menstrual, enquanto algumas erupções aparecem somente neste período.(5) Alguns esforços têm sido feitos para explicar este fenômeno, mas é provável que o aumento da vascularização cutânea e da taxa metabólica na segunda metade do ciclo menstrual exacerbe condições pruriginosas e inflamatórias em um período em que se reduz a tolerância por parte da mulher.(6)

Embora os dados epidemiológicos relativos à Síndrome Pré-Menstrual e às Dermatoses Perimenstruais sejam indisponíveis no Rio Grande do Sul, estas queixas não são raras na prática dermatológica e médica, de uma maneira geral. A ocorrência destes sinais e sintomas pode provocar prejuízo ou mesmo interrupção das tarefas cotidianas, gerando problemas de relacionamento profissional, familiar e social durante um período extenso do ciclo vital feminino: a fase reprodutiva.(2,7)

Considerando o conhecimento deste fato e tendo em vista a inexistência de estudos que relatem a frequência da ocorrência da SPM no Rio Grande do Sul e investiguem uma possível associação com as DPM entre as mulheres que utilizam serviço de Dermatologia Sanitária da rede pública de saúde no estado do Rio Grande do Sul, o trabalho aqui proposto pretende avaliar e dar visibilidade a estes fenômenos.

## REVISÃO DA LITERATURA

## REVISÃO DA LITERATURA

### **Definições**

A Síndrome Pré-Menstrual (SPM) é o conjunto de manifestações sistêmicas recorrentes ciclicamente que ocorre nas mulheres a partir da segunda metade do ciclo menstrual. Os sintomas associados com SPM podem incluir aspectos psicológicos, como fome, perda de controle, alterações súbitas de humor, hiperresponsividade emocional, choro inexplicável, irritabilidade, ansiedade, déficit de memória, redução da capacidade de concentração, confusão, isolamento, sensação de rejeição, depressão, letargia, pesadelos e idéias de suicídio. Já os sintomas físicos contemplam retenção hídrica, aumento de peso, acne, cefaléia, aumento do volume das mamas, mastalgia, dores articulares e musculares, lombalgias, alterações na libido, náuseas, vômitos, compulsão alimentar, vertigem, constipação, diarreia, alterações na frequência urinária.(1,5,8) Asma e dermatite atópica podem piorar na fase luteínica do ciclo menstrual.(9,10) A terceira edição revisada do Manual de Estatísticas e Diagnósticos de Doenças Mentais da Associação Psiquiátrica Americana incluiu o diagnóstico de Síndrome Pré-Menstrual.(8,11) A 4ª edição deste mesmo manual fez uma distinção nesta condição: pacientes que possuem cinco ou mais sintomas de SPM, incluindo um transtorno do humor, e prejuízo associado com a doença são classificadas como portadoras de “Distúrbio Disfórico Pré-Menstrual”, que foi incluído sob a categoria de “Transtorno Depressivo não especificado em outro local”.(7,8,12)

O termo Dermatite Auto-Imune à Progesterona (DAIP) descreve uma variedade de doenças caracterizadas por exacerbações pré-menstruais cíclicas relacionadas a flutuações séricas nos níveis de progesterona, nas quais a alergia à progesterona possa ser demonstrada.(5,13,14) Os quadros clínicos mais encontrados são dermatite eczematosa (14-17) com vesiculação palmo-plantar,(18) eritema multiforme,(19) urticária,(15,20-23) disidrose,(24) estomatite,(25) erupção herpetiforme semelhante à

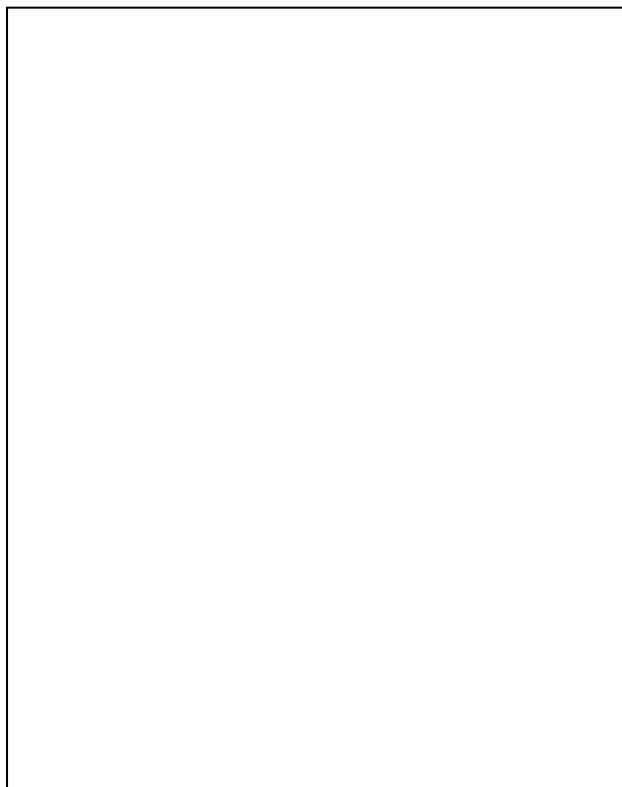
dermatite herpetiforme e pápulas e placas não específicas.(26) Lesões orais e perineais, assim como prurido anogenital, também podem ocorrer.(5,6,13) Não existem alterações histológicas ou morfológicas que diferenciem a DAIP de outras doenças cutâneas.(5,6,13) Ela tem sido descrita somente em mulheres que ovulam.(5) O início das erupções é precoce na vida adulta, ocasional após uma gravidez normal, e periodicamente podem ocorrer remissões espontâneas. As erupções, então, recidivam durante a última metade do ciclo menstrual, atingindo o pico imediatamente antes da menstruação e resolvendo-se em poucos dias a partir desta. As manifestações podem piorar durante a gravidez ou manifestar-se inicialmente após uma gestação normal.(5,13,17,27)

A Dermatite Autoimune ao Estrógeno (DAIE) é caracterizada por recorrência cíclica de lesões cutâneas no período pré-menstrual em mulheres sensibilizadas aos seus próprios estrógenos, nas quais tal alergia possa ser comprovada através de testes intradérmicos positivos ou através de desafio oral positivo com estrógeno. Os achados clínicos são variáveis. Algumas vezes, apresenta-se como prurido localizado na região vulvar ou anal, ou generalizado. Em outras, o padrão reativo é urticária, não remitente e diária, mas sempre com piora pré-menstrual. Também pode manifestar-se como pápulas e vesículas inflamatórias, limitadas à face e pescoço, tronco superior e braços. Essa localização pode refletir a densidade de receptores de estrógeno, que é mais elevada na pele da face e áreas adjacentes.(6,28)

### ***Os hormônios sexuais e a pele***

Embora os estrógenos suprimam a atividade sebácea, parecem ter pouco ou nenhum efeito sobre as glândulas apócrinas. Eles aumentam os níveis de ácido hialurônico dérmicos com um conseqüente incremento no conteúdo hídrico da derme. Entre suas funções, está estabelecido ainda que lentificam a degeneração do colágeno dérmico, possivelmente pelo aumento da conversão de colágeno solúvel para a sua forma insolúvel. Estrógenos também estimulam a melanogênese epidérmica, colaborando para a transitória hiperpigmentação que comumente ocorre no período pré-menstrual, particularmente em torno dos olhos e mamilos. Tem sido demonstrado que estes hormônios reduzem a taxa de crescimento capilar. Estrógenos isoladamente parecem possuir propriedades antiinflamatórias e reduzir a resposta cutânea em reações de hipersensibilidade tardia.(5) Tamer e colaboradores, através da comparação da reatividade da pele nas diferentes fases do ciclo menstrual ao teste de contato com níquel determinaram também que o estrógeno deprime a resposta imune celular.(29) A retenção de água e de sal - atribuída ao estrógeno - varia grandemente entre as mulheres durante os dias pré-menstruais.(6) A perda de água transepidérmica correlacionada aos dias de maior e menor secreção de estrógeno e progesterona foi estudada por Harvell, Hussona-Saeed e Maibach,(30) que descreveram que este evento foi maior no dia de secreção mínima de estrógeno e progesterona, se comparado ao dia de secreção máxima de estrógeno, sugerindo que a função de barreira cutânea é menos completa nos dias imediatamente anteriores ao início da menstruação, quando comparados aos dias que antecedem a ovulação.

A maneira que a progesterona natural afeta a pele é menos clara. A vascularidade da pele é grandemente aumentada durante a segunda metade do ciclo menstrual. Existe um incremento da atividade das glândulas sebáceas produzindo seborréia e freqüentemente acne leve neste período.(5) Embora o mecanismo de ação não esteja bem estabelecido, ambos são efeitos prováveis da progesterona.(6)



Adaptado de Stephens and Black, 1989.

Ambos, estrógenos e progesterona naturais, aumentam a vascularidade cutânea e a taxa metabólica no período pré-menstrual, o que irá agravar condições pruriginosas como os eczemas e o prurido vulvar (5). É importante considerar ainda que qualquer dermatose será geralmente menos bem tolerada em mulheres que possuem SPM, neste momento do ciclo.



### **Histórico**

O primeiro caso relatado de erupção cíclica relacionada à alergia a hormônios sexuais endógenos foi sugerido por Geber,(31) que em 1921 relatou um caso de urticária menstrual em que a erupção poderia ser reproduzida por autoinjeção de soro pré-menstrual. Em 1945, Zondek e Bromberg (32) descreveram muitas pacientes com exacerbações cíclicas de edema angioneurótico e urticária crônica em condições relacionadas à menstruação e menopausa.(5,27) Eles demonstraram reações de hipersensibilidade retardada positivas à progesterona intradérmica em pacientes afetadas, mas não em controles saudáveis. Foi também evidenciada a transferência cutânea passiva de reaginas e a supressão clínica por dessensibilização. Foi descrito por Guy, em 1951, um caso de urticária pré-menstrual que reagiu fortemente a injeções intradérmicas de extrato de corpo lúteo e a sua posterior dessensibilização com êxito. Em 1964, Shelley *et al* introduziram o termo dermatite autoimune à progesterona. Estes pesquisadores foram os primeiros a documentar uma resposta parcial a estrógenos e a cura das lesões por ooforectomia.(5,6)

Em 1969, Jones e Gordon relataram o primeiro caso de eczema auto-imune à progesterona ocorrendo no período pré-menstrual.(16) Até 1989, vinte e quatro casos de dermatoses auto-ímmunes à progesterona foram relatados na literatura americana.(14) Até janeiro de 1997 a literatura de língua inglesa citava trinta e um pacientes com dermatite auto-imune à progesterona.(5) Em agosto de 1997 foi descrito um caso de DAIP sem exposição previa à progesterona.(31) Halevy, Cohen e colaboradores, em agosto de 2002, através de um caso de eritema anular centrífugo, demonstraram a presença de hipersensibilidade dos tipos imediata e retardada.(32)

Shelley e colaboradores, em 1995, relataram sete casos de dermatite perimenstrual com testes intradérmicos positivos ao estrógeno, que incluíam erupção facial pápulo-vesicular, urticária crônica (2 casos), prurido generalizado, lesões pruriginosas na face, no pescoço e dorso e em menor quantidade nos braços e pernas, erupção papular pruriginosa da face e dermatite de mãos e dedos.(28)

Em um estudo realizado com 23 mulheres que possuíam alterações cutâneas como prurido, urticária, eczema, acne e hirsutismo com hiperpigmentação e erupção pápulo-vesicular e 18 controles saudáveis, em 1997, foi demonstrado, entre as sintomáticas, 14 casos de sensibilidade ao estrógeno. Destas, nove tinham piora pré-menstrual de suas lesões cutâneas, e cinco tinham dermatite crônica com exacerbações.(35) Neste mesmo ano foi relatado o primeiro caso de dermatite ao estrógeno na Korea.(36)

### ***Diagnóstico***

O diagnóstico de SPM é de exclusão, uma vez que muitas doenças podem mimetizá-la e não existem achados físicos e testes laboratoriais específicos que possam confirmar a sua presença.(3,8) As dosagens séricas de prolactina, hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), estudos da função da tireóide e o hemograma completo podem contudo, identificar outras doenças subjacentes. A paciente poderá ser orientada a manter um diário no qual anotar os sintomas e sua intensidade, bem como a temperatura basal por um período de três meses consecutivos. Se os sintomas estiverem presentes durante a fase luteínica por dois ou mais ciclos e ausentes em outros momentos, SPM será o diagnóstico, desde que nenhuma outra doença tenha sido identificada.(3)

Tendo em vista a dificuldade de obtenção de um grande número de relatos confiáveis e com frequência diária por pelo menos dois ciclos menstruais, alguns autores optaram por investigar a presença de SPM através de questionário único em que as pacientes relatariam a presença de determinados sinais e sintomas pré-estabelecidos em uma lista de 19.(4) Um estudo transversal realizado na Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que investigou 40 pacientes com idade superior a 40 anos, utilizou uma tabela contendo 19 sintomas mais freqüentes, aos quais foram atribuídos pontos que variaram de 0 a 3 conforme a intensidade dos mesmos, sendo que o mínimo de pontos necessários para caracterizar SPM foi 20. Esta tabela foi preenchida diariamente por dois meses consecutivos confirmando a presença dos sintomas somente durante o período pré-menstrual. As mulheres que responderam ao questionário não tiveram uso de hormônios durante o período estudado.(4)

O diagnóstico das Dermatoses Perimenstruais é clínico, realizado através da observação de erupção cutânea recorrente perimenstrualmente (e não em outras fases do ciclo menstrual), com pico pré-menstrual, por dois ou mais ciclos consecutivos e com melhora dos sinais e sintomas nos primeiros dias após a menstruação.(5,6,13,26)

A evidência de autoimunidade à progesterona é sugerida pela exacerbação cíclica pré-menstrual de erupção cutânea cuidadosamente registrada pela paciente, por testes intradérmicos controlados positivos com progesterona e resposta a anovulatórios orais e pela recorrência após desafio com progesterona intramuscular ou oral e demonstração de anticorpos circulantes à progesterona,(37) através de teste de degranulação basofílica indireta.(5)

O diagnóstico diferencial da DAIP inclui dermatoses que a mimetizam como dermatites endógenas e por contato, urticária por várias causas, eritema multiforme, erupções por drogas, reação à picada de insetos e escabiose.(13) Também é importante lembrar que manifestações de urticária, eritema multiforme e eczemas endógenos e exógenos podem ocorrer em pacientes em que a DAIP não esteja presente.

Em seu artigo de revisão sobre erupções perimenstruais, Catherine Stephens refere que os testes intradérmicos são de difícil interpretação por causa da relativa insolubilidade da progesterona em água e pelo fato de que todos os outros diluentes são altamente irritantes.(5,15,17) Como consequência, relata a possibilidade de ocorrência de reações falso-positivas, com necrose e cicatriz nos locais das testagens.(5) Outros autores,(38) no entanto, relataram a realização de testes utilizando como diluente óleo neutro de oliva sem citarem estas complicações. Herzberg e Strohmeyer (17) e Katayama e Nishioka (39) citam o uso de solução hidro-alcoólica e a solução aquosa foi utilizada por Stanley Bierman.(27) Yee e Cunliffe (20) utilizaram progesterona 0,1 mg/ml (Gestodene®)

em etil-oleato e benzil-álcool para diagnosticar DAIP em um caso de urticária perimenstrual. Em contrapartida, em vários outros relatos isolados de casos de DAIP foram utilizadas solução salina normal,(24) suspensão aquosa.(16-18,22) O uso de testes de estimulação com progesterona intramuscular ou oral na primeira metade do ciclo menstrual, controlada com placebo, pode ser mais confiável.(5)

Segundo Catherine Stephens e colaboradores, o melhor teste para diagnosticar DAIP – somente recomendado se a paciente for tão gravemente afetada que seja considerada a possibilidade de realização de uma ooforectomia cirúrgica – é a realização de uma ooforectomia química, utilizando injeções subcutâneas de Goserelin®, um antagonista do Hormônio Liberador do Hormônio Luteinizante (LHRH) por um período de seis meses, com a posterior documentação da remissão da erupção, paralelamente à confirmação hormonal de ausência de ovulação. Se o teste de estimulação com progesterona então produzir um surto da erupção, esta é uma evidência substancial de sensibilidade à progesterona.(5,15)

O diagnóstico de Dermatite Autoimune ao Estrógeno (DAIE) é sugerido pela recorrência de lesões cutâneas pré-menstruais ou com piora pré-menstrual manifestadas como prurido anogenital, urticária, vesículas e pápulas, predominantemente na face, pescoço, porção superior do tronco e membros. Testes intradérmicos positivos ao estrógeno, assim caracterizados por persistência da pápula por mais de 24h, estabelecem o diagnóstico de certeza.(6,25,28)

## **Epidemiologia**

A depender dos critérios utilizados para definir SPM, a sua incidência pode variar de 5 a 97%.<sup>(2)</sup> Em 1979, uma pesquisa feita pela *International Health Foundation* em 2501 mulheres francesas com idade entre 15 a 50 anos revelou que apenas 15% delas eram assintomáticas e 40% apresentavam sintomas recorrentes significativos, sugerindo que sofriam de SPM.<sup>(2,40)</sup> Considerando somente as mulheres com sintomas intensos a incidência varia de 5 a 10%, valores estes que, somente nos USA representam aproximadamente 3 a 7 milhões de mulheres.<sup>(2)</sup> As estimativas de prevalência da SPM variam entre 30 e 40% nos EUA. <sup>(3,8)</sup> Neste grupo, 7% das mulheres sofrem de formas mais graves da síndrome.<sup>(8)</sup> Das mulheres que referem sinais e/ou sintomas de SPM, 2/3 associam os sintomas com aspectos positivos, como maior produtividade, energia, criatividade e interesse sexual. Entretanto, o 1/3 restante relata que suas vidas e relacionamentos sofrem prejuízos por causa da SPM.<sup>(8)</sup> Um estudo quase-experimental com três grupos (com SPM dentro do período pré-menstrual, com SPM fora do período pré-menstrual e sem SPM) realizado na Universidade de Campinas, através da aplicação de 4438 questionários, não conseguiu demonstrar diferença no desempenho de notas entre alunas de 2º grau e curso pré-vestibular.<sup>(41)</sup> Não são disponíveis dados sobre a qualidade de vida relativa à SPM no Brasil.<sup>(42)</sup>

Os dados relativos à freqüência das Dermatoses Perimenstruais são esparsos e relatam que 70% das mulheres referem acne facial leve durante o período pré-menstrual, na maioria das vezes acompanhada de excessiva oleosidade do couro cabeludo..<sup>(5,6)</sup>

## ***Etiologia***

Embora ainda não tenha sido estabelecida uma etiologia endócrina específica para a SPM, alterações em endorfinas, prostaglandinas e prolactina têm sido implicadas. Pela associação temporal dos sintomas com a fase lútea do ciclo menstrual, pensa-se que a piora das dermatoses crônicas e/ou o aparecimento de outras doenças cutâneas neste período seja um efeito da progesterona, o hormônio circulante predominante no período luteínico.(5) Mesmo que as dosagens dos níveis dos hormônios sexuais que regulam o ciclo menstrual estejam freqüentemente normais, é possível que possam funcionar como fator desencadeante para ativação de outros hormônios neurotransmissores, como a serotonina.(7,8) Pacientes que apresentam SPM têm, ainda, níveis séricos de zinco mais baixos e de cobre mais elevados do que os controles durante a fase lútea do ciclo menstrual. Sabendo-se que o cobre reduz a absorção de zinco, foram sugeridas a deficiência de zinco e talvez a retenção de cobre como causas de SPM. Entretanto o significado clínico exato deste achado é desconhecido. (3,43)

As hipóteses que visam explicar os mecanismos fisiopatológicos de ação da progesterona nas erupções perimenstruais incluem o déficit quantitativo ou funcional da progesterona, desequilíbrio nos níveis de estrogênio / progesterona ou ainda alergia à progesterona endógena ou sintética, mediada por anticorpos de classe IgG.(5,17,22,44)

O mecanismo através do qual as mulheres tornam-se sensíveis à sua progesterona é desconhecido.(45) Uma hipótese provável é de que o uso prévio de progesterona sintética induza à alergia à progesterona endógena. Foi sugerido que a progesterona exógena seja suficientemente antigênica para atuar como estímulo para os anticorpos, que então reagem de forma cruzada com a progesterona natural e perpetuam a resposta imune nas fases pré-menstruais. Entretanto, nem todas as mulheres com DAIP foram expostas às progesteronas sintéticas.(5) Também foi sugerido que a reação

cruzada a esteróides seria um mecanismo sensibilizante alternativo. O fenômeno auto-imune é outra possibilidade, já que o problema foi demonstrado em alguns casos de mulheres afetadas por insuficiência ovariana precoce (menopausa prévia aos 40 anos) com síntese de anticorpos antiprogesterona (classe IgE ou subclasse IgG4). Também tem sido sugerido que níveis elevados de progesterona poderiam exacerbar reações de hipersensibilidade tipo I e tipo IV através de efeito metabólico, sem reação imunológica ao hormônio.(5,14, 22,25)

O tipo de reação imune que ocorre relacionada à progesterona não está claro. Testes intradérmicos que utilizam progesterona sintética, podem apresentar tanto uma reação urticariana imediata positiva (tipo I) em alguns casos, como uma reação de hipersensibilidade retardada em outros, o que é mais usual.(45) Naqueles pacientes que possuem anticorpos circulantes de classe IgG a extratos de corpo lúteo, provavelmente desenvolvem-se reações de hipersensibilidade mediadas por imunocomplexos (tipo III).(5,20)



## **Tratamento**

O tratamento da SPM é variado. O profissional deve avaliar e considerar os múltiplos sinais, sintomas e aspectos sociais e estabelecer prioridades. É necessário oferecer suporte psicológico, assegurar à paciente que a síndrome é uma doença real e de causa possivelmente biológica, e que ela não sofre necessariamente de transtornos mentais. Deverão ser sugeridas também mudanças no estilo de vida, tais como redução do estresse (8,46) e alterações dietéticas com vistas a uma alimentação saudável e mais regrada (aumentando a ingestão de carboidratos complexos e pobre em proteínas e gorduras (8) reduzindo o açúcar, o sal, a cafeína e o álcool, manutenção de sono e repouso adequados, exercícios físicos aeróbicos regulares,(46,47) e exposição à luz (para o 1/4 das pacientes que apresentam piora sazonal dos sintomas de SPM). Poderão ainda ser prescritos supressores da ovulação tais como os agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH),(48) diuréticos, vitaminas do complexo B (46) e E, magnésio, e óleo de prímula (prímoris, n.e.), antidepressivos, principalmente os inibidores seletivos da recaptação de serotonina,(7,49,50) ansiolíticos e anti-inflamatórios não esteróides.(1,3,42) Um estudo randomizado comparando a efetividade da psicoterapia de orientação cognitiva, a terapia medicamentosa com fluoxetina e ambos os tratamentos combinados em 108 mulheres que preencheram os critérios do DSM-IV para Distúrbio Disfórico Pré-menstrual (DDPM) revelou que tanto a fluoxetina quanto a terapia cognitiva apresentaram igual efetividade no tratamento de DDPM, mas que a combinação dos tratamentos não demonstrou benefício adicional.(51)

A maioria dos casos de DAIP não responde às modalidades convencionais de tratamento.(5,20) Na doença leve, as erupções cutâneas eczematosas podem ser controladas com esteróides tópicos de média potência e antihistamínicos orais.(18) Entretanto, o objetivo do tratamento é inibir a secreção de progesterona endógena por supressão da ovulação. Vários agentes anovulatórios estão sendo testados para

tratamento das lesões cutâneas de DAIP, como por exemplo etinilestradiol isolado,(16,17,21), e estrogênios conjugados (24,18,39,52) Prednisona, a Colchicina, Dapsona (38,53) e talidomida (38) têm sido utilizadas com resultados variáveis quando os anovulatórios apresentam contra-indicações como sangramento excessivo e complicações gastrointestinais. Azatioprina e salpingo-ooforectomia foram experimentados em um caso de eritema multiforme associado à menstruação, com resolução do quadro por Warin. Em seu relato de caso foram citados ainda o uso da Hidroxicloroquina, Dapsona e Ciclosporina.(19) Também são utilizados o tamoxifeno,(14,23) que é uma droga com provável ação anti-estrogênica periférica e não esteroideal e o danazol,(26) que - assim como o tamoxifeno - deprime a resposta hipotalâmico-hipofisária e os análogos do LHRH.(6) Extrato de corpo lúteo tem sido utilizado para dessensibilizar com sucesso pacientes com sensibilidade à progesterona.(5,20) Nos casos mais graves, intratáveis e de difícil manejo, a ooforectomia cirúrgica pode ser necessária para controle das erupções cutâneas da DAIP.(5,13,14,17,20,23- 26)

Dentre os tratamentos utilizados para DAIE, citam-se o tamoxifeno, que interfere com a expressão clínica da sensibilidade ao estrógeno por ligação competitiva aos receptores; o Buserelin®, um análogo do LHRH, e a progesterona (intramuscular ou oral), como anovulatório. Entre 1945 e 1947 Zondek e Bromberg testaram procedimentos de dessensibilização através da injeção de soro autólogo obtido no período pré-menstrual, com cura em 13 mulheres de 17 que tiveram sensibilidade comprovada à estrona.(31) A ooforectomia é o tratamento mais radical, mas fornece a cura permanente da DAIE.(28)

## **OBJETIVOS E HIPÓTESES**

### **Objetivo Geral**

Determinar a frequência de síndrome pré-menstrual (SPM) e dermatoses perimenstruais (DPM) e avaliar a ocorrência de associação entre estas duas manifestações em usuárias de serviço de dermatologia sanitária em Porto Alegre, RS.

### **Objetivos Específicos**

1. Determinar a faixa etária de maior prevalência de SPM e DPM entre a população estudada.
2. Avaliar a ocorrência de associação entre a exposição hormonal, a fonte e o tempo de exposição e a presença/frequência de SPM e DPM.
3. Verificar quais os sintomas e sinais mais relatados pelas entrevistadas dentre os possíveis critérios diagnósticos de SPM e DPM.

### **Hipótese Operacional**

As dermatoses perimenstruais são mais prevalentes em mulheres que possuem síndrome pré-menstrual.

## REFERÊNCIAS

## REFERÊNCIAS

1. Premenstrual syndrome (PMS). Disponível em: <<http://www.barnard.columbia.edu/health/publications/pms.htm>>. Acesso em: 17 jan. 2000.
2. Diegoli MSC, Fonseca AM, Diegoli CA, Halbe HW, et al. Síndrome Pré-menstrual: Estudo da Incidência e das variações sintomatológicas. Rev Ginecol Obstet 1994 Out;V(4):238-42.
3. Pray, S.W. PMS: A disorder that is diagnosticable. U.S.Pharmacist 1998;(9).
4. Diegoli MSC, Fonseca AM, Diegoli CA, Pinotti JA. Síndrome Pré-menstrual em pacientes acima dos 40 anos. Rev. Ginecol. Obstet. 1995;VI(4):167-71.
5. Stephens CJM. Perimenstrual Eruptions. Clin Dermatol 1997;15:31-4.
6. Stephens CJM, Black, M.M. Perimenstrual Eruptions: Autoimmune Progesterone Dermatitis. Sem. Dermatol. 1989 Mar;8: 26-9.
7. Bianchi-Demicheli F, Lüdicke F, Lucas H, Chardonnens, D. Premenstrual dysphoric disorder: current status treatment. Swiss Med WKLY 2002;(132):574-8.
8. PMS. Advances in diagnosis and treatment. Editorial. Mayoclinic reports 1996 Sep;5.
9. Oguzulgen IK, Turktas H, Erbas D. Airway inflammation in premenstrual J Asthma 2002 Sep; 39(6):517-22.
10. Kiriyaama K, Sugiura H, Uchara, M. Premenstrual deterioration of skin symptoms in female patients with atopic dermatitis. Dermatology 2003; 206(2):110-2.
11. Manual de Estatísticas e Diagnóstico de Doenças Mentais da Associação Psiquiátrica Americana - 3ª ed. Revisada.

12. Manual de Estatísticas e Diagnóstico de Doenças Mentais da Associação Psiquiátrica Americana - 4ª edição

13. Goh CL. Clinician's photo guide to recognizing and treating skin diseases in women. Part 1. Dermatoses Not Linked to Pregnancy. *Medscape Women's Health* 1997;2(12).

14. Stephens CJM, Wojnarowska FT. Autoimmune progesterone dermatitis responding to tamoxifen. *Br J Dermatol* 1989;121:135-7.

15. Stephens CJM, Mcfadden JP, Black MM, Rycroft R.J.G. Autoimmune progesterone dermatitis: absence of contact sensitivity to glucocorticoids, oestrogen and 17- $\alpha$ -OH-progesterone. *Contact Dermatitis* 1994;31:108-10.

16. Jones WN, Gordon VH. Autoimmune Progesterone Eczema. *Arch Dermatol* 1969 Jan; 99.

17. Herzberg AJ, Strohmeier CR, Cirillo-Hyland VA. Autoimmune progesterone dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1995 Feb;32(2/2).

18. Miura T, Matsuda M, Yanbe H, Sugiyama S. Two Cases of Autoimmune progesterone dermatitis. Immunohistochemical and Serological Studies. *Acta Derm Venereol* 1989; (69):308-10.

19. Warin AP. Case 2. 2001 Blackwell Science Ltd. *Clin experim dermatol* 26:107-8.

20. Yee KC, Cunliffe WJ. Progesterone-induced urticaria: response to buserelin. *Br J Dermatol* 1994;130:121-3.

21. Georgoras K. Autoimmune progesterone dermatitis. *Aust J Dermatol* 1981;22:109-11.

22. Lee CW, Yoon KB, Jung UY, Cho SH. Autoimmune progesterone dermatitis. *J Dermatol* 1992;19:629-31.

23. Nabai H, Rahbari H. Autoimmune progesterone dermatitis treated with Tamoxifen. *Cutis* 1994;54(3):181-2.

24. Anderson RH. Autoimmune progesterone dermatitis. *Cutis* 1984;33:490-1.
25. Ródenas JM, et al. Autoimmune progesterone dermatitis: treatment with oophorectomy. *Br J Dermatol* 1998;139:508-11.
26. Shahar E, Bergman R, Pollack S. Autoimmune progesterone dermatitis: effective prophylactic treatment with danazol. *Int J Dermatol* 1997;36:708-11.
27. Bierman SM. Autoimmune progesterone dermatitis of Pregnancy. *Arch Dermatol* 1973 Jun;107.
28. Shelley WB, Shelley D, Talanin NY, Santoso-Pham J. Estrogen Dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:25-31.
29. Tamer E; Ikizoglu G; Toy GG; Alli N. Comparison of nickel patch test reactivity in phases of the menstrual cycle. *Int J Dermatol* 2003 Jun;42(6):455-8.
30. Harvell J, Hussona-Saeed I, Maibach HI. Changes in transepidermal water loss and cutaneous blood flow during the menstrual cycle. *Contact Dermatitis* 1992;27: 294-301
31. Geber H. Einege daten zurpathologie der urticaria menstruationalis. Apud Stephens CJM, Black MM. Perimenstrual Eruptions: Autoimmune Progesterone Dermatitis. *Seminars in Dermatology* 1989 Mar;8:26-9.
32. Zondek E, Bromberg YM. Endocrine allergy. Alergic sensitivity to endogenous hormones. Apud Stephens CJM. Perimenstrual Eruptions. *Clin Dermatol* 1997;15:31-4.
33. Moody BR, Schatten S. Autoimmune progesterone dermatitis: onset in a women without previous exogenous progesterone exposure. *South Med J* 1997 Aug;90(8):845-6.
34. Halevy S, Cohen AD, Lunenfeld E, Grossman N. Autoimmune progesterone dermatitis manifested as erythema annulare centrifugum: confirmation of progesterone sensitivity by in vitro interferon-gamma release. *J Am Acad Dermatol* 2002 Aug;47(2):311-3.
35. Leylek AO, Unlü S, Ostürkan S, Cetin A et al. Estrogen dermatitis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997 Mar;72 (1):97-103.

36. Kim KH; Yoon TJ; Oh CW; Kim TH. A case of estrogen dermatitis. *J Dermatol* 1997 May; 24(5):332-6.
37. Herzberg A. Drug-induced progesterone dermatitis. *JAAD* 34(5):1.
38. Pinto JS, Sobrinho L, Silva MB, Porto MT, et al. Erythema multiforme associated with autoreactivity to 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone. *Dermatol* 1990;180:146-50.
39. Katayama I, Nishioka K. Autoimmune progesterone dermatitis with persistent amenorrhoea. *Br J Dermatol* 1985;112:487-91.
40. International Health Foundation. The Premenstrual Syndrome. A report from the international Health Foundation 1979.
41. Approbato MS, Silva CDA, Perini GF, Miranda TG et al. Síndrome pré-menstrual e desempenho escolar. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2001 Ago;23(7):459-62.
42. Freitas F, et al. *Rotinas em Dermatologia*. 3<sup>o</sup> ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997.
43. Chuong CJ, Dawson EB. Zinc and copper levels in premenstrual syndrome. *Fertil Steril*. 1994;62:313-20. Apud Pray SW. PMS: a disorder that is diagnosticable. *U.S.. Pharmacist* 1998;23(9).
44. Cheesman KL, et al. Identification of a 17-hydroxyprogesterone-binding immunoglobulin in the serum of a woman with periodic rashes. *J clin endocrinol metabol* 1982 Jun;55(3):597-9.
45. Brenner S, Politi Y. Dermatologic diseases and problems of women throughout the life cycle. *Int J Dermatol* 1995 Jun; 34(6).
46. Berke ML, Blumer A, Zack RG. Premenstrual Institute – Treating Women with Menstrual Distress. Disponível em: <<http://www.pmsinst.com/>> Acesso em: 17 jan. 2000.
47. PMS – Premenstrual syndrome. Woman's health issues. Disponível em: <<http://www.softcup.com/healthissues.html>> Acesso em: 17 jan. 2000.



48. Backstrom T, Andreen L, Birzniece V, Bjorn I, et al. The role of hormones and hormonal treatments in premenstrual syndrome. *CNS Drugs* 2003;17(5):325-42.
49. Halbreich U, Bergeron R, Yonkers KA, Freeman E, et al. Efficacy of intermittent, luteal phase sertraline treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2002 Dec;100(6):1219-29.
50. Wyatt KM, Dimmock PW, O'Brien PM. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4).
51. Hunter MS, Ussher JM, Browne SJ, Cariss M, et al. A randomized comparison of psychological (cognitive behavior therapy), medical (fluoxetine) and combined treatment for women with premenstrual dysphoric disorder. *Psychosom Obstet Gynaecol* 2002 Sep;23(3):193-9.
52. Stone J, Downham T. Autoimmune progesterone dermatitis. *Int J Dermatol* 1981 Jan; 20(1):50-1.
53. Leitão EA, Bernhard JD. Perimenstrual nonvesicular dermatitis herpetiformis. *J Am Dermatol* 1990;22:331-4.

**ARTIGO EM PORTUGUÊS**

**Avaliação da Prevalência e da Ocorrência de Associação entre Dermatoses  
Perimenstruais e Síndrome Pré-menstrual em pacientes de Serviço Público de  
Saúde – Porto Alegre – RS**

**Cecilia Cassal, Tania Ferreira Cestari**

Trabalho realizado no Ambulatório de Dermatologia Sanitária de Porto Alegre. Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brasil.

Endereço para correspondência:

Cecilia Cassal

Av. Goethe, 111, Moinhos de Vento

90.430-100 – Porto Alegre, RS – Brasil

e-mail: [lia.lia@terra.com.br](mailto:lia.lia@terra.com.br)

## RESUMO

**Objetivos:** Determinar a frequência de Síndrome Pré-Menstrual (SPM) e Dermatoses Perimenstruais (DPM). Avaliar a ocorrência de associação entre estas manifestações em usuárias de serviço público de Dermatologia.

**Delineamento e local:** Estudo transversal desenvolvido no Ambulatório de Dermatologia Sanitária (ADS) da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul, Brasil.

**Pacientes e Métodos:** Foram entrevistadas 362 voluntárias entre 12 e 45 anos, em sua primeira consulta no referido Ambulatório. Os dados foram obtidos através da aplicação de um questionário estruturado sobre sinais e sintomas dos dois últimos períodos perimenstruais.

**Resultados:** A média etária foi de 29,5 anos, 57% possuíam até o segundo grau completo e 44% delas tinham relacionamento marital estável há mais de um ano. A menarca ocorreu, em média, aos 12 anos. Dentre as entrevistadas, 38% utiliza ou utilizou anticoncepcionais orais e 38% são nulíparas.

Relativamente à SPM, 86% das entrevistadas relatou algum sintoma recorrente no período estudado. Quase 40% das pacientes relatou cinco ou mais sintomas no período pré-menstrual. Em relação às manifestações cutâneas perimenstruais, 55% relatam alguma alteração na pele neste momento do ciclo. A associação entre SPM e DPM foi estatisticamente significativa para um valor de  $p < 0,001$ , sendo a acne a manifestação mais freqüentemente associada.

**Conclusões:** A síndrome pré-menstrual é altamente prevalente na população estudada. As manifestações cutâneas perimenstruais são muito freqüentes e a acne pré-menstrual está fortemente associada à SPM, tendo a urticária e as dermatites eczematosas uma associação moderada com a SPM entre as pacientes entrevistadas.

**PALAVRAS CHAVE:** 1. Síndrome Pré-Menstrual. 2. Dermatoses Perimenstruais. 3.Acne. 4. Dermatite auto-imune à progesterona.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome Pré-menstrual (SPM) é o conjunto de alterações psicológicas, fisiológicas e sociológicas que iniciam na segunda metade do ciclo menstrual e estendem-se até o início da menstruação subsequente ou aos primeiros dias desta, coincidindo com a fase luteínica e a redução da progesterona que ocorre neste período.(1-3) Pode incluir constipação, alterações na frequência urinária, edema, aumento de peso, mastalgia e aumento de volume das mamas, náuseas, vômitos, cefaléias, excitabilidade e irritabilidade, labilidade emocional, depressão e letargia, fadiga, acne, dor nas costas, vertigens, idéias ou tentativas suicidas, redução da concentração, paranóia e violência, entre outros.(1-5) Aproximadamente uma centena de sintomas têm sido identificados, e a chave para descrever a SPM não é um grupo de sinais ou queixas, mas a sua recorrência cíclica mensal.(3)

As estimativas de prevalência da SPM variam entre 30 e 40% das mulheres em idade reprodutiva com ovários intactos.(2-4) Neste grupo, 7% sofre de formas mais graves da síndrome.(4) Das mulheres que referem sinais e/ou sintomas de SPM, 2/3 os associam com aspectos positivos, como aumento da produtividade, energia, criatividade e interesse sexual. Entretanto, o 1/3 restante relata que suas vidas e relacionamentos sofrem prejuízos por causa da SPM.(2) Segundo Hargrove e colaboradores e Diegoli e colaboradores, embora a Síndrome Pré-Menstrual possa ocorrer em qualquer idade, ela é mais freqüente após os 30 anos.(6)

Algumas alterações cutâneas têm sido descritas como recorrentes mensalmente no período perimenstrual. Dermatoses Perimenstruais (DPM) cíclicas refletem a sensibilidade da pele aos efeitos dos hormônios sexuais que controlam o ciclo menstrual.(1,4) Acne vulgar, rosácea e lúpus eritematoso cutâneo freqüentemente

pioram. São bem reconhecidos os agravamentos pré-menstruais na psoríase, eczema atópico, líquen plano, dermatite herpetiforme, eritema multiforme, disidrose, urticária, prurido vulvar e os quadro clínicos caracterizados como Dermatite Autoimune à Progesterona (DAIP) ou ao Estrógeno (DAIE).(1,4,7-10) O Penfigóide gestacional pode persistir após o parto, muitas vezes mantendo um padrão de exacerbações pré-menstruais. O Herpes simples e as aftas, embora freqüentemente recorrentes, não seguem um padrão cíclico estrito.(1,4) Já a Dermatite Perioral, que é comum em adolescentes do sexo feminino, é muitas vezes periódica. Mais raramente pode ocorrer pigmentação transitória da pele.(1,4)

O primeiro caso relatado de urticária menstrual foi relatado por Geber, em 1921, e posteriormente por Guy, em 1951.(1,4) Em 1945, Zondek e Bromberg identificaram casos de exacerbações cíclicas de edema angioneurótico e urticária crônica relacionados à menstruação e menopausa.(11,12) Em 1964, Shelley e colaboradores introduziram o termo Dermatite Autoimune à Progesterona e em 1969 Jones e Gordon relataram o primeiro caso de eczema auto-imune à progesterona ocorrendo premenstrualmente.(1,4,13) Em seus estudos, estes pesquisadores testaram com sucesso testes como autoinjeções de soro premenstrual para o desencadeamento destas erupções, transferência cutânea de reaginas, dessensibilização com supressão clínica e cura por ooforectomia. Até 1989, vinte e quatro casos de dermatoses auto-ímmunes à progesterona foram relatados na literatura americana.(14) Até janeiro de 1997 a literatura de língua inglesa citava trinta e um pacientes com DAIP.(4) e vinte e dois casos de DAIE.(8-10) Em agosto de 1997 foi descrito um caso de DAIP sem exposição previa à progesterona.(15) Halevy, Cohen e colaboradores, em agosto de 2002, através de um caso de eritema anular centrífugo, demonstraram a presença de hipersensibilidade dos tipos imediata e retardada.(16)

A ocorrência dos sinais e sintomas de SPM pode provocar prejuízo ou mesmo interrupção das tarefas cotidianas, gerando problemas de relacionamento profissional, familiar e social durante um período extenso do ciclo vital feminino: a fase reprodutiva.(2,5,17) Tendo em vista a inexistência de estudos que relatem a frequência da SPM no Rio Grande do Sul e investiguem uma possível associação com as DPM, o trabalho aqui proposto pretende estudar e dar visibilidade a estes fenômenos.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

### **Voluntários Estudados**

A amostra estudada foi constituída por 362 mulheres entre 12 e 45 anos que procuraram atendimento dermatológico em situação de primeira consulta no Ambulatório de Dermatologia Sanitária (ADS) da Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul (SES-RS) nos meses de maio e junho de 2002. Como critério de exclusão, foi determinada a não concordância com qualquer etapa do processo de consentimento livre e esclarecido e/ou dificuldade de compreensão do processo.

Considerando-se a prevalência da Síndrome Pré-menstrual (média dos valores já encontrados em outros estudos) em 35%, utilizando-se um nível de significância ( $\infty$ ) de 5% e um poder estatístico de 80%, ficou determinada a necessidade de uma amostra de 350 indivíduos.

### **Desenvolvimento**

Sete entrevistadores selecionados entre médicos e estudantes do último semestre de Medicina, treinados previamente, foram os responsáveis pela coleta de dados.

As coletas foram realizadas nos dois turnos de funcionamento do ADS, de segundas à sextas-feiras, nos horários de apresentação dos pacientes para a consulta.



No momento da apresentação para primeira consulta, foram sorteadas dez fichas de pacientes do sexo feminino com idades entre 12 e 45 anos. Após os esclarecimentos sobre os objetivos e características da pesquisa, procedeu-se à assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. (Anexo 2) Para a coleta de dados utilizou-se um instrumento (Anexo 3) contendo 25 questões referentes aos dados demográficos, à história de exposição hormonal, à síndrome pré-menstrual e às erupções cutâneas perimenstruais. A fim de controlar um possível viés de memória que afetasse a magnitude dos resultados, por estarem sendo investigadas questões de ordem tão subjetiva quanto irritabilidade e tão objetivas quanto ganho ponderal, seguimos a metodologia proposta por Steven Pray (18) e adotamos a entrevista referente aos dois últimos ciclos menstruais. Os dados coletados foram armazenados e analisados em computador Pentium III, através dos programas Epi Info, da Organização Mundial da Saúde, e SPSS®.

### **Análise Estatística**

A avaliação das freqüências, sua média e mediana nos dados em que esta análise foi aplicável (dados demográficos e freqüências simples das variáveis) foram obtidos através do programa Epiinfo. As associações entre faixa etária, exposição hormonal, SPM, DPM e suas variáveis associadas foram avaliadas através da razão de prevalências, intervalo de confiança e valor de “*p*” que foram obtidas através dos programas SPSS® e Epiinfo. As considerações acerca da magnitude dos resultados encontrados baseou-se em uma escala de magnitudes para efeitos estatísticos (19)

### **Considerações Éticas**

Por representarem populações vulneráveis, os cuidados éticos foram redobrados para a realização deste estudo. Durante o convite à participação da pesquisa, ficou explícito que a participação no estudo não seria colocada como condição para acesso a cuidados ou teria relação com a qualidade dos cuidados recebidos e que as informações pessoais obtidas durante o estudo seriam manejadas de forma confidencial, não ficando agregadas aos prontuários médicos das pacientes entrevistadas. Foi esclarecido ainda que estudos com os mesmos procedimentos diagnósticos já haviam sido realizados e a participação neles não representaria risco adicional à paciente.

Os princípios éticos básicos foram sempre respeitados. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em 01 de março de 2002, sob o número 99-034 (Anexo 1).

## RESULTADOS

Para considerarmos as características demográficas deste estudo, foram avaliadas 362 pessoas do sexo feminino entre 12 e 45 anos (média 29,5 anos; mediana 28,4 anos; Desvio Padrão (DP) 10). Destas, 34,5% concluíram o primeiro grau e apenas 4,7% possuíam o terceiro grau completo. Enquanto 45% relataram ser solteiras, 43% eram casadas ou tinham companheiro há mais de um ano (tabela 1).

Em relação às variáveis que investigaram a exposição hormonal, 64% das entrevistadas relatou menarca entre os 12 e os 14 anos de idade, enquanto 26,8% teve a menarca entre os 9 e os 11 anos. Das 139 mulheres que relataram uso de anticoncepcional oral (ACO), mais de 50% referiu haver utilizado o contraceptivo por tempo superior a 3 anos. Destas, 22,3% utilizaram-no por um tempo igual ou maior que 9 anos. Dentre as usuárias selecionadas para a pesquisa, 83% tiveram entre 1 e 3 partos e 13,8% tiveram 4 a 6 partos (n=210). Das 92 pessoas que relataram abortamentos, 92,4% referiu entre 1 e 3 abortamentos. Das 121 entrevistadas que responderam afirmativamente sobre a ocorrência de dermatoses durante a gestação, 46,3% relatou o surgimento de estrias, 23,1%, melasma (referido como manchas escuras na face) e 14,9% afirmou haver tido acne nestes períodos (tabela 2).

Quando questionadas sobre a presença de alguma manifestação física ou sintoma que se repete com frequência no período pré-menstrual e não em outros momentos do ciclo, foram obtidas as seguintes respostas, que relacionam-se à ocorrência de síndrome pré-menstrual (n=362): 56,9% referiu irritabilidade; 50,3% mastalgia; 47% cefaléia; 32,9% edema; 27,1% ansiedade; 25,4% depressão, 22,4% labilidade emocional (referido como choro fácil, freqüente); 20,4% fadiga; 13% alterações do sono; 11% náuseas, 10,5% aumento de peso; 9,4% constipação; 9,4% vertigem; 3,6% referiu que os problemas

pioram no inverno e 1,9% referiu vômitos. É importante destacar que 25,7% das entrevistadas relacionou livremente a dismenorréia (cólicas menstruais), embora ela não esteja citada na literatura revisada como um sintoma de SPM (tabela 3).

Dentre as pacientes entrevistadas, mais de 35% referiram de 1 a 2 e 56,4% referiram a ocorrência de 3 a 8 sinais ou sintomas diferentes e simultâneos no período pré-menstrual (tabela 4).

Relativamente às dermatoses perimenstruais, dentre as 362 entrevistadas, 55,2% relatou alguma alteração de pele que inicia ou agrava-se no período perimenstrual, sendo que 49,4% delas referiu acne; 5,8% dermatite; 2,8% urticária; 2% melasma; 1,9% estomatite e 1,7% herpes (tabela 5). Cerca de 12,4% das pacientes entrevistadas procuraram tratamento para estes problemas.

Na avaliação da ocorrência de associação entre síndrome pré-menstrual e dermatoses perimenstruais (tabela 6), observamos que, dentre as mulheres que possuem diagnóstico de SPM, 74% apresenta alguma alteração na pele neste período ( $p=,000$ ;  $RP=1,64$  [1,38-1,95]), sendo a acne a associação mais freqüentemente relacionada à SPM (66,4%;  $p=.000$ ;  $RP=4,92$  [1,96-12,4]). Mesmo que as demais variáveis não tenham alcançado significância estatística para um valor de  $p\leq 0,05$ , cabe destacar a urticária, com 49% de associação ( $p=0.074$ ;  $RP=2,95$  [0,85-10,26]). Melasma, estomatite e herpes, embora citados por algumas pacientes, não demonstraram significância estatística. Nenhum caso de psoríase com início ou agravamento no período pré-menstrual foi relatado (tabela 5).

Ao avaliarmos a associação entre a faixa etária e as diferentes fontes de exposição hormonal com a ocorrência de síndrome pré-menstrual (tabela 7) na amostra estudada, é possível verificar que a faixa etária >25 anos determina um risco 59% maior de possuir 5 ou mais sintomas pré-menstruais ( $p=0,003$ ;  $RP=1,59$  [1,15-2,20]), enquanto que o tempo de exposição hormonal após a menarca >20 anos aumenta a chance de sofrer de síndrome pré-menstrual em 47% ( $p=0,008$ ;  $RP=1,47$  [1,10-1,95]). O tempo de uso de anticoncepcional oral e a presença ou número de gestações não apresentaram significância estatística na população estudada.

A análise da ocorrência de **associação entre a faixa etária e** as diferentes fontes de exposição hormonal com as alterações de pele do período perimenstrual (tabela 8) demonstrou que as mulheres que relataram uma ou mais gestações possuem uma chance quase 80% menor de possuírem alguma alteração de pele nesta fase do ciclo menstrual ( $p=0,01$ ;  $RP=0,79$  [0,66-0,95]). O tempo de exposição hormonal, a faixa etária e o tempo de uso de anticoncepcional oral não alcançaram significância estatística na amostra avaliada.

## DISCUSSÃO

Desde o início da idealização deste projeto e mesmo depois, no desenvolvimento do trabalho, ficou claro o interesse dos acadêmicos e profissionais de saúde, dos pacientes e das pessoas em geral que tomaram contato com a proposta de trazer uma pequena porção de luz a este tema tão freqüente nas conversas cotidianas, nas queixas de consultório e no dia-a-dia de homens e mulheres: a síndrome pré-menstrual e as manifestações da pele no período perimenstrual..

A síndrome pré-menstrual é um conjunto de manifestações orgânicas e emocionais que abrange até 150 sinais/sintomas diferentes, sendo a recorrência de alguns destes aspectos no período perimenstrual, a chave diagnóstica para SPM.(20) Enquanto alguns autores consideram a repetição de qualquer destes sintomas como critério diagnóstico para SPM, optamos por adotar o mesmo critério utilizado pelo DSM IV para distúrbio disfórico pré-menstrual, ou seja, a presença de 5 ou mais sintomas recorrentes.(21) Porém, na tabela 3, explicitamos a freqüência isolada de sintomas, procurando assim contemplar outras abordagens diagnósticas. Assim como – e talvez até mesmo por isso – a síndrome tem uma definição errática. Diferentes estudos adotam instrumentos diversos para aferição desta situação, tornando os dados epidemiológicos de freqüência tão dispersos quanto apontando uma prevalência de 5 a 97%.(18) Desta forma, é importante salientar que as muitas definições de SPM, de DPM e de DAIP, apontam para a necessidade de se estabelecer critérios para o diagnóstico e enfrentamento específicos destes agravos, assim como para outras populações diferenciadas sócio-econômica e culturalmente desta estudada. É possível que – além dos hormônios – os fatores culturais interfiram nos resultados encontrados.

Embora este não seja usualmente referido na literatura como um sintoma de SPM, 26% das entrevistadas relacionou livremente outros sintomas - predominantemente a dismenorréia, apontando para a necessidade de valorizá-la adequadamente ao investigarmos os sintomas pré-menstruais.

Mesmo que a grande maioria das entrevistadas (86%) tenha referido a recorrência de alguma manifestação no período pré-menstrual, em nosso estudo encontramos uma frequência de 39,4% para a ocorrência de 5 ou mais sintomas, o que está de acordo com a literatura revisada, que cita a prevalência de 5 a 97% das mulheres com algum sintoma, sendo 40% com sintomatologia recorrente significativamente.(2,18,22) O fato de 8% das entrevistadas haver referido entre 9 e 15 sintomas, além de também estar coerente com a revisão realizada onde entre 5 e 8% das mulheres relata sintomas intensos,(2,18) chama a atenção para a necessidade de considerarmos seriamente a questão da SPM como um fator possível para ocasionar sofrimento físico e psicológico nestas mulheres, absenteísmo ao trabalho, queda de produtividade intelectual e física e deterioração nos relacionamentos interpessoais neste período, como citado pelo periódico eletrônico *Medscape women's health*.(2) Também encontramos que 8% das entrevistadas buscou alguma forma de tratamento para os seus sintomas evidenciando, no mínimo, a motivação gerada por algum grau de desconforto ou prejuízo causado pela síndrome. Similarmente aos resultados obtidos pelo estudo realizado por Diegoli e colaboradores no Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,(6,18) que descreveu que a incidência e a intensidade da SPM aumentam com a idade, o atual trabalho demonstrou uma frequência maior de SPM em mulheres com faixa etária superior a 25 anos (tabela 7). A análise isolada de frequência de cada um dos sintomas e sua possível associação clínica com as outras variáveis investigadas, como fontes de exposição hormonal, faixa etária e outras características demográfico-culturais, como

escolaridade x percepção dos sintomas, situação conjugal x spm, não serão exploradas neste artigo, sendo passíveis de avaliação por estudos posteriores.

Considerada por alguns como a enfermidade mais comum da pele,(23) a acne é uma doença crônica, multifatorial e inflamatória da unidade pilosebácea.(24) Estima-se que 85% da população sofra de algum tipo de acne que, freqüente entre os adolescentes, persiste na fase adulta se não for tratada.(25,26) Em um estudo desenvolvido por Steven Stoll e colaboradores que entrevistou 400 mulheres em 3 centros médicos diferentes sobre a percepção de acne pré-menstrual,(27) foi encontrada uma prevalência de 44% de surgimento desta manifestação, sendo mais freqüente entre as mulheres maiores de 33 anos. Ethel Tur, cita que a maioria das mulheres com acne (60-85% em várias séries) experimenta um surto pré-menstrual de sua acne.(26) Em nosso estudo, encontramos 89,5% desta manifestação entre as mulheres que referiram alguma alteração da pele no período luteínico (tabela 5). Quando investigamos a associação da acne com SPM, chamou à atenção que as mulheres que possuem SPM têm 63% mais chances de terem acne pré-menstrual (tabela 6).. Porém, antes de estabelecermos associações que poderiam levar a interpretações apressadas do fenômeno que estudamos, é necessário compreender amplamente a etiopatogenia da acne vulgar, como a hereditariedade, as alterações na queratinização infundibular, a estimulação da glândula sebácea pelos hormônios sexuais da puberdade, o início da produção do sebo e sua colonização bacteriana com a produção de enzimas líticas e o surgimento de mediadores inflamatórios ao redor da derme e no folículo,(28,30) o edema cutâneo (30) e a redução da abertura do ducto pilosebáceo (30) que ocorrem na segunda metade do ciclo menstrual explicando a retenção do sebo. A literatura descreve amplamente outros tipos de acne com causas diferentes, como a acne cosmética, ocupacional, neonatal, entre outras.. Assim, na abordagem diagnóstica e terapêutica da acne, a recorrência ou surgimento pré-menstrual é um dado diagnóstico auxiliar na compreensão do fenômeno.



Também podem ser investigadas uma maior intolerância às manifestações de acne e tendência à escoriação em um momento do ciclo em que há fatores endócrinos e estressores emocionais que reconhecidamente os exacerbam.(24) Talvez o reconhecimento destes eventos e a elucidação à paciente de que tanto o surgimento ou o agravamento da acne quanto um maior desconforto em relação a ela fazem parte de um mesmo contexto maior, a síndrome pré-menstrual, sejam medidas que auxiliem na percepção da doença e na adesão ao tratamento.

Conhecendo os efeitos sobre a pele dos hormônios que regem o ciclo menstrual, como as alterações na perda de água transepidermica, as conseqüentes alterações na função de barreira cutânea e as alterações imunológicas que acompanham este período levando ao desenvolvimento/agravamento de condições como dermatite atópica e por contato,(31) encontramos, em nosso estudo, uma prevalência de mais de 10% de dermatite eczematosa dentre as 200 mulheres (tabela 5) que referiram alguma alteração na pele neste período. Houve também uma associação quase quatrocentas vezes maior de dermatite entre mulheres que possuem SPM (RP 4,92 [1,96-12,40]), configurando uma forte associação, de acordo com a classificação das magnitudes para efeitos estatísticos.(20) Em seu estudo intitulado *Premenstrual deterioration of skin symptoms in female patients with atopic dermatitis*,(32) Kiriyaama, Sugiura e Uehara entrevistaram 286 mulheres japonesas com dermatite atópica e encontraram que 47% delas referiram piora do quadro cutâneo mensalmente, a maioria na semana pré-menstrual, e que todas as mulheres com piora da dermatite atópica neste período tinham sintomas da síndrome pré-menstrual. Das 134 que pioravam no período pré-menstrual, 122 (91%) relatavam diminuição temporária da eficácia clínica dos corticoesteróides tópicos durante aquele período.

Dentre as pacientes que relataram a recorrência de alguma alteração na pele pré-menstrual, 5% queixaram-se de urticária, referida como coceiras ou vergões que mudam de lugar sem deixar marcas. Embora existam vários relatos na literatura sobre urticária pré-menstrual diagnosticados como dermatite auto-imune à progesterona,(33-35) nosso estudo não demonstrou, na população estudada, associação da urticária como manifestação cutânea isolada do período luteínico à SPM ( $p=,074$ ).

O melasma, também chamado cloasma, ou “máscara da gravidez”, consiste na hiperpigmentação macular que envolve a face e o pescoço. Parecendo haver uma predisposição genética para isto, ocorre em três quartos das mulheres durante o segundo ou terceiro trimestres da gestação e em um terço das usuárias de contraceptivos orais.(36,37) Em seu artigo que trata de erupções perimenstruais, Catherine Stephens cita que a pigmentação da pele, particularmente em torno dos olhos, pode ocorrer transitoriamente durante o período pré-menstrual.(1) Manchas na pele foram referidas por 7 das 200 pacientes que referiram alterações na pele (tabela 5), sendo que 2,5% das 362 mulheres entrevistadas associaram-nas a 5 ou mais sintomas pré-menstruais ( $p=,605$ , RP 1,48 [0,34-6,49]), não alcançando significância estatística para a amostra estudada (tabela 6). Contudo, a prática clínica mostra que as alterações pigmentares podem ser freqüentes, principalmente a hiperpigmentação periocular (olheiras) que popularmente são consideradas sinais de menstruação. Outros fatores estão envolvidos neste sintoma, principalmente os vasculares, que são claramente influenciados pela progesterona. São bem conhecidas as alterações pigmentares desencadeadas pela progesterona sobre a pele durante a gestação. Se tivermos condições de avaliarmos mais detalhadamente estas alterações que ocorrem em menor escala no período perimenstrual, talvez encontremos alterações relevantes.

## CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

É evidente que um simples levantamento epidemiológico de uma situação apenas aponta caminhos para a intervenção, norteia estratégias e pode sugerir o desenvolvimento de outros estudos. Bastam-se, estes objetivos, em si mesmos. Este estudo demonstrou a alta prevalência de síndrome pré-menstrual e de dermatoses perimenstruais e de associação entre estas manifestações em mulheres que utilizam serviço de Dermatologia Sanitária da rede pública de saúde.

O esclarecimento das variações hormonais fisiológicas e sua complexidade com certeza poderá contribuir para o entendimento das diversas dermatoses em seu contexto dinâmico, permitindo abordagens terapêuticas mais eficazes.

Porém, independentemente do fato de termos causas únicas ou múltiplas para a síndrome pré-menstrual e as dermatoses perimenstruais, é imprescindível atentarmos para os variados graus de sofrimento – do desconforto ao desajuste – que nossas pacientes e seu meio enfrentam com uma periodicidade mensal. Ao investigar esta condição e valorizá-la adequadamente, abordando-a com os instrumentos clínicos e terapêuticos de que dispomos e oferecendo-lhes a necessária empatia, certamente estaremos mais próximos de compreender e auxiliar estas mulheres em sua integralidade.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Agradecimentos: Cíntia Germany, Juliana Dors Tigre, Leonardo Silva, Roberta Brauner, Roberta Bonamigo, Verônica Bender Lima, Fernanda Alvarez Coelho, Francine Batista Costa, Larissa Casarin Schutz, Laura Gregol, Leandra Camine, Paola Vizcaichipz Sanhotene, Rafael Ragnini Pereira, Regina Pimentel Loureiro e Vivian Batista Bisotto.

TABELA 1 – Características demográficas das usuárias entrevistadas no Ambulatório de Dermatologia Sanitária em situação de primeira consulta n=362

<b>Variáveis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Faixa etária*</b>		
12-19	76	21
20-29	123	34
30-39	92	25,4
40-45	71	19,6
<b>Escolaridade</b>		
Ensino fundamental	232	64,1
Ensino médio	98	27,1
Ensino superior	17	4,7
Não responderam	15	4,1
<b>Situação conjugal</b>		
Solteira	163	45
Casada/com companheiro	159	43,9
Separada/Divorciada	35	9,7
Viúva	5	1,4

\*média 29,5 anos / mediana 28,4 / DP:10

TABELA 2 – História da Exposição Hormonal

Variáveis	n	%
<b>Faixa etária da menarca (n=362)</b>		
09 – 11	97	26,8
12 – 14	232	64
15 – 18	33	9,2
<b>Tempo de uso de ACO* (n=139)</b>		
< 6 meses	15	10,8
6 m – 1 ano	21	15,1
1 – 3 anos	33	23,7
3 – 6 anos	24	17,3
6 – 9 anos	15	10,8
9 anos	31	22,3
<b>Gestações (n=225)</b>		
1 – 3	170	75,6
4 – 6	44	19,5
7 – 11	11	4,9
<b>Partos (n=210)</b>		
1 – 3	174	83
4 – 6	29	13,8
7 – 9	7	3,3
<b>Abortamentos (n=92)</b>		
1 – 3	85	92,4
4 – 6	4	4,3
7 – 9	3	3,3
<b>Dermatoses na Gestação (n=121)</b>		
Prurido	7	5,8
Acne	18	14,9
Bolhas	0	0
Melasma	28	23,1
Estrias	56	46,3
Outra	12	9,9

\*Refere-se ao tempo total de uso de anticoncepcional oral (ACO) estimado pela entrevistada.

Os intervalos foram sugeridos pelo entrevistador.

TABELA 3 – Freqüência de sintomas pré-menstruais referidos sobre os dois últimos ciclos n = 362\*

<b>Sintoma/sinal</b>	<b>Freqüência</b>	<b>%</b>
Irritabilidade	206	56,9
Mastalgia	182	50,3
Cefaléia	170	47
Edema	119	32,9
Ansiedade	98	27,1
Depressão	92	25,4
Labilidade	82	22,7
Fadiga	74	20,4
Alterações do sono	47	13
Náuseas	40	11
Aumento de peso	38	10,5
Constipação	34	9,4
Vertigem	34	9,4
Vômitos	7	1,9
Cólicas**	93	25,7
Dependem da estação	13	3,6

\*Os sintomas foram de escolha livre e várias pacientes apontaram mais de um sintoma.

\*\*Característica de manifestação espontânea das entrevistadas.

TABELA 4 – Número de sintomas pré-menstruais n=362

<b>Número de Sintomas</b>	<b>Freqüência</b>	<b>%</b>
1 – 2	111	35,6
3 – 4	78	25,0
5 – 8*	98	31,4
9 – 11*	19	6,1
12 – 15*	6	1,9

\*Configura o diagnóstico de síndrome pré-menstrual

TABELA 5 – Freqüência de dermatoses perimenstruais relacionadas pelas pacientes sobre os dois últimos ciclos menstruais n=362

<b>Dermatoses perimenstruais</b>	<b>Freqüência</b>	<b>%</b>
Alterações de pele	200	55,2
Acne	179	49,4
Dermatite	21	5,8
Urticária	10	2,8
Melasma	7	2,0
Estomatite	7	1,9
Herpes	6	1,7
Psoríase	0	-

TABELA 6 – Associação entre síndrome pré-menstrual e dermatoses perimenstruais n=362

<b>SPM x</b>	<b>%</b>	<b>p</b>	<b>RP</b>
Alterações na Pele	74,6	<b>0,000</b>	1,64 (1,38 - 1,95)
Acne	66,4	<b>0,000</b>	1,63 (1,33 - 1,98)
Dermatite eczematosa	12,3	<b>0,000</b>	4,92 (1,96 - 12,40)
Urticária	4,9	0,074	2,95 (0,85 - 10,26)
Melasma	2,5	0,605	1,48 (0,34 - 6,49)
Estomatite	3	0,605	1,48 (0,34 - 6,49)
Herpes	3	0,394	1,97 (0,40 - 9,06)
Psoríase	-	-	-

TABELA 7 – Avaliação da associação da faixa etária e diferentes fontes de exposição hormonal com síndrome pré-menstrual

<b>Síndrome Pré-Menstrual</b>	<b><i>p</i></b>	<b><i>RR</i></b>
Faixa etária > 25 anos	<b>0,003</b>	1,59 (1,15 – 2,20)
Tempo de exposição hormonal após menarca > 20 anos	<b>0,008</b>	1,47 (1,10 – 1,95)
Tempo de uso de ACO		
> 3 anos	0,69	1,06 (0,79 – 1,42)
> 9 anos	0,53	1,16 (0,73 – 1,86)
Gestação	0,23	1,20 (0,88 – 1,64)

TABELA 8 – Avaliação da associação entre faixa etária e diferentes fontes de exposição hormonal com dermatoses perimenstruais

<b>Dermatoses perimenstruais</b>	<b><i>p</i></b>	<b><i>RR</i></b>
Faixa etária > 25 anos	0,95	1,02 (0,84 – 1,23)
Tempo de exposição hormonal após a menarca > 20 anos	0,97	1,00 (0,82 – 1,23)
Tempo de uso de ACO		
> 3 anos	0,99	1,00 (0,83 – 1,21)
> 9 anos	0,42	0,87 (0,59 – 1,26)
Gestação	<b>0,01</b>	<b>0,79 (0,66 – 0,95)</b>

Observações: Quando analisado o número de gestações (menor ou igual a dois ou maior ou igual a três), o resultado não foi estatisticamente significativo.



## REFERÊNCIAS

1. Stephens CJM, Black, M.M. Perimenstrual Eruptions: Autoimmune Progesterone Dermatitis. *Sem Dermatol* 1989 Mar;8: 26-9.
2. PMS. Advances in diagnosis and treatment. Editorial. *Mayoclinic reports* 1996 Sep;v:5.
3. Katayama I, Nishioka K. Autoimmune progesterone dermatitis with persistent amenorrhoea. *Br J Dermatol* 1985;112:487-91.
4. Stephens CJM. Perimenstrual Eruptions. *Clin Dermatol* 1997;15:31-4.
5. Bianchi-Demicheli F, Lüdicke F, Lucas H, Chardonnens, D. Premenstrual dysphoric disorder: current status treatment. *Swiss Med WKLY* 2002;(132):574-8.
6. Diegoli MSC, Fonseca AM, Diegoli CA, Pinotti JA. Síndrome Pré-menstrual em pacientes acima dos 40 anos. *Rev Ginecol Obstet* 1995;VI(4):167-71.
7. Anderson RH. Autoimmune progesterone dermatitis. *Cutis* 1984;33:490-1..
8. Shelley WB, Shelley D, Talanin NY, Santoso-Pham J. Estrogen Dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:25-31.
9. Leylek AO, Unlü S, Ostürkan S, Cetin A et al. Estrogen dermatitis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997 Mar;72 (1):97-103.
10. Kim KH; Yoon TJ; Oh CW; Kim TH. A case of estrogen dermatitis. *J Dermatol* 1997 May; 24(5):332-6.
11. Geber H. Einege daten zurpathologie der urticaria menstruationalis. Apud Stephens CJM, Black MM. Perimenstrual Eruptions: Autoimmune Progesterone Dermatitis. *Sem Dermatol* 1989 Mar;8:26-9.
12. Zondek E, Bromberg YM. Endocrine allergy. Alergic sensitivity to endogenous hormones. Apud Stephens CJM. Perimenstrual Eruptions. *Clin Dermatol* 1997;15:31-4.

13. Jones WN, Gordon VH. Autoimmune Progesterone Eczema. Arch Dermatol 1969 Jan; 99.
14. Stephens CJM, Wojnarowska FT. Autoimmune progesterone dermatitis responding to tamoxifen. Br J Dermatol 1989;121:135-37.
15. Moody BR, Schatten S. Autoimmune progesterone dermatitis: onset in a woman without previous exogenous progesterone exposure. South Med J 1997 Aug;90(8):845-6.
16. Halevy S, Cohen AD, Lunenfeld E, Grossman N. Autoimmune progesterone dermatitis manifested as erythema annulare centrifugum: confirmation of progesterone sensitivity by in vitro interferon-gamma release. J Am Acad Dermatol 2002 Aug;47(2):311-3.
17. Diegoli MSC, Fonseca AM, Diegoli, CA, Halbe HW, et al. Síndrome Pré-menstrual: Estudo da Incidência e das variações sintomatológicas. Rev Ginecol Obstet 1994 Out;V(4):238-42.
18. Goh CL. Clinician's photo guide to recognizing and treating skin diseases in women. Part 1. Dermatoses Not Linked to Pregnancy. Medscape Women's Health 1997;2(12).
19. A scale of magnitudes for effect statistic *in* A new view of statistics: effect magnitudes. disponível em: <<http://www.sportsci.org/resource/stats/effectmag.html>>. acesso em 22 out. 2002.
20. Premenstrual syndrome (PMS). Disponível em: <<http://www.barnard.columbia.edu/health/publications/pms.htm>>. Acesso em: 17 jan. 2000.
21. Manual de Estatísticas e Diagnóstico de Doenças Mentais da Associação Psiquiátrica Americana - 4ª edição.
22. Pray, S.W.. PMS: A disorder that is diagnosticable. U.S. Pharmacist 1998;(9).
23. Shalita, AR. El acné como modelo de enfermedad dermatológica. In: Acne, Manejo Racional. Ed. Dr. Jaime Piquero Martín; 2ª ed.:1995; p.9-17.

24.Fitzpatrick TB, et al. Disorders of sebaceous and apocrine glands. In: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology. McGraw-Hill Medicine; 2000.

25.Azulay L. Separata dermatológica. 2004. p.26-8.

26.Tur E. Disorders of the sebaceous, apocrine and eccrine glands. Women's Dermatology, 2001. Parish L, Brenner S, Ramos-e-Silva M editors. The partenonpublishing group. 2001.

27.Stoll S, Shalita AR, Webster GF, Kaplan R et al. The effect of the menstrual cycle on acne. J. Am. Acad Dermatol 2001; 45: 957-60.

28.Cerqueira, AM. Dermatologia Estética. Atheneu; p. 21.

29.Burton JL, Cartlidge M, Shuster S. Variations In Sebum Excretion During the Menstrual Cycle. Acta Derm Venereol. 1973;53:81-4.

30.Williams M, Cunliffe WJ. Explanation for Pre-Menstrual Acne. Lancet 1972;10:1055-7.

31.Harvell J, Hussona-Saeed I, Maibach HI. Changes in Transepidermal Water Loss and Cutaneous Blood Flow During the Menstrual Cycle. Contact Dermatitis 1992;27:294-301.

32.Kiriyama K, Sugiura H, Uehara M. Premenstrual Deterioration of Skin Symptoms in Female Patients with Atopic Dermatitis. Dermatol 2003;206:110-112.

33.Yee KC, Cunliffe WJ. Progesterone-Induced Urticaria: Response to Buserelin. Br J Dermatol 1994;(130):121-3.

34.Georgoras, K. Autoimmune Progesterone Dermatitis. Aust J Dermatol 1981;(22):109-11.

35.Lee CW, Yoon KB, Jung UY, Cho SH. Autoimmune progesterone dermatitis. J Dermatol 1992;(19):629-31.

36. McKay M. Mudanças fisiológicas da gravidez. In: Black M, McKay M. Dermatologia em Ginecologia e Obstetrícia. 2ª ed. Rio de Janeiro: Manole; 2003. p.17.

37. Habif TP, Campbell JLR Jr, Quitadamo MJ, Zug KA. Doenças da pele. 1ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2001.

**ANEXOS**

***ANEXO 1 – TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA***

**ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Projeto: Avaliação da prevalência e da ocorrência de associação entre Dermatoses Perimenstruais e Síndrome Pré-menstrual em pacientes de serviço público de dermatologia – Porto Alegre, RS.**

**Responsável pela Pesquisa:** Dr<sup>a</sup>. Cecilia Cassal

**Fone para contato:** (051) 3225-5207

Este é um trabalho de pesquisa sobre as mulheres que têm alterações físicas e/ou psicológicas e alterações na pele que aparecem ou pioram nos dias próximos à sua menstruação. Ele procura investigar a frequência com que isso acontece e se há associação entre estas manifestações em nosso meio.

Para isso, serão selecionadas pessoas do sexo feminino que possuam entre 12 e 45 anos em situação de primeiro comparecimento ao ambulatório.

É importante salientar que se você concordar em participar deste estudo o fará voluntariamente, podendo interromper a sua participação em qualquer momento, sem que isso resulte em prejuízos ao seu atendimento no ambulatório ou em qualquer outro órgão de saúde pública ou privada.

Para participar deste trabalho será necessário responder algumas questões sobre a sua saúde.

Todas as suas informações serão mantidas em sigilo, e o questionário respondido não ficará anexado à sua ficha no ambulatório, sendo utilizado apenas para esta pesquisa. Você não precisará despende nenhum valor em dinheiro para a participação no estudo..

Uma vez que trata-se de uma entrevista, não há riscos associados à sua participação no estudo.

Paralelamente à investigação, você receberá tratamento/encaminhamento adequado ao seu problema, dentro das condições do Ambulatório.

Fui esclarecida sobre todos os aspectos desta pesquisa e concordo em participar dela.

Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome:

Data: Porto Alegre, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_.

Entrevistador: \_\_\_\_\_ Turno: \_\_\_\_\_

### **ANEXO 3 – INSTRUMENTO PARA ENTREVISTA CLÍNICA**

#### **Avaliação da prevalência e da ocorrência de associação entre Dermatoses Perimenstruais e Síndrome Pré-menstrual em pacientes de serviço público de dermatologia – Porto Alegre, RS.**

Orientações ao Entrevistador: 1) Preencha, se possível, todos os campos. 2) Sempre que a paciente necessitar de esclarecimentos sobre termos técnicos, procure utilizar a definição que se encontra entre parênteses, junto à questão. 3) Antes de considerar concluída a entrevista, revise rapidamente o questionário, a fim de certificar-se de que nenhuma questão ficou sem resposta ou com dupla resposta.

#### **A) Dados Demográficos:**

Nome: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.  
 Endereço: Rua /Av \_\_\_\_\_, No. \_\_\_\_\_ Apto. \_\_\_\_\_  
 Bairro \_\_\_\_\_ Cidade \_\_\_\_\_  
 CEP: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_ Fone para contato: ( ) \_\_\_\_\_ (residencial / profissional / outro)  
 Naturalidade: \_\_\_\_\_ Ocupação atual: \_\_\_\_\_  
 Situação Marital: ( ) solteira ( ) casada / com companheiro há mais de 1 ano  
 ( ) separada / divorciada ( ) viúva ( ) outro \_\_\_\_\_

#### **B) História de Exposição Hormonal**

- 1- Menarca (idade da 1ª menstruação): \_\_\_\_\_ anos ( ) Não sabe
- 2 - Ciclos Menstruais:  
 ( ) Regulares (repetem-se, todos os meses, com uma diferença de no máximo 6 dias entre os ciclos) de \_\_\_\_\_ dias ( ) Irregulares ( ) Não sabe
- 3 - Dismenorréia (cólicas menstruais): ( ) Sim ( ) Não
- 4 - Anticoncepcional (pílula)  
 ( ) Oral – Qual (is): \_\_\_\_\_ ( )  
 ( ) Injetável Qual (is): \_\_\_\_\_
- 5 - Tempo aproximado de uso:  
 ( ) menos de 6 meses ( ) de seis meses a um ano ( ) de um a três anos  
 ( ) de três a seis anos ( ) de seis a nove anos ( ) mais de nove anos



6 - Número de Gestações: \_\_\_\_\_

7 - Número de Partos: \_\_\_\_\_

8 - No. de Abortamentos: \_\_\_\_\_

9 - Teve alguma doença na pele durante as gestações? ( ) Sim ( ) Não

Qual (is)? ( ) Coceiras (urticária, prurigo, PPPUG) ( ) Bolhas / Erosões (Pênf. Gestac.)

( ) Espinhas (acne) ( ) Manchas na pele (Cloasma)

( ) Outra \_\_\_\_\_

10 - Teve diagnóstico de alguma doença ginecológica ou endócrina com repercussão hormonal? (Síndrome de Ovários Policísticos, Síndrome de Cushing, Prolactinoma, etc)

( ) Não ( ) Sim – Qual (is) \_\_\_\_\_

11 - Se sim, qual o tratamento realizado? \_\_\_\_\_

### **C) História Referente à Síndrome Pré-Menstrual**

12 - Durante as duas últimas semanas antes da menstruação você tem algum sintoma que se repete com frequência neste período e não em outro momento do ciclo?

( ) Não ( ) Sim - Qual (is)?

( ) dor de cabeça ( ) tonturas ( ) irritação ( ) ansiedade

( ) choro fácil ( ) depressão ( ) cansaço fácil ( ) náuseas

( ) constipação intestinal ( ) vômitos ( ) aumento de peso ( ) inchaço

( ) dor/aumento nas mamas ( ) alteraç. do sono ( ) Alt. do apetite ( ) sazonal

( ) Outro: \_\_\_\_\_

13 Fez ou faz tratamento para alguma destas manifestações?

( ) Não ( ) Sim

Qual? \_\_\_\_\_

**D) História Referente às Erupções Cutâneas Perimenstruais**

14- Durante as duas últimas semanas antes da menstruação você tem alguma alteração na pele, que não ocorre ou não se manifesta com a mesma intensidade em outro momento do ciclo?

( ) Não      ( ) Sim – Qual (is)?

( ) acne (espinhas, nódulos, pústulas ou cravos) ( ) aparece ( ) se agrava

( ) melasma (mancha na pele) ( ) aparece ( ) se agrava

( ) urticária (vergões, coceiras que mudam de lugar e não deixam marcas)

( ) aparece ( ) se agrava

( ) dermatite (alergias, coceiras, eczemas) ( ) aparece ( ) se agrava

( ) estomatite, aftas (feridas dolorosas na boca) ( ) aparece ( ) se agrava

( ) psoríase (manchas vermelhas, descamativas) ( ) aparece ( ) se agrava

( ) herpes (feridas na boca ou genitais, cobreiro) ( ) aparece ( ) se agrava

( ) outras erupções ( ) aparece ( ) se agrava

15 Fez ou faz tratamento para alguma destas manifestações?

( ) Não      ( ) Sim – Qual? \_\_\_\_\_

16 Informações que o entrevistador achar útil adicionar:

---

---

---

---

---

**ARTIGO EM INGLÊS**

**Association of Prevalence and Occurrence of Perimenstrual Dermatitis and  
Premenstrual Syndrome in Patients of a Public Service Health Unit in Porto Alegre,  
Brazil**

Cecilia Cassal, Tania Ferreira Cestari  
Medical Residents from ADS

From Ambulatório de Dermatologia Sanitária de Porto Alegre, Secretaria da Saúde do  
Estado do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Post-graduation Program of Medicine: Clinical Medicine, Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brazil

**Correspondence:**

Cecilia Cassal  
Av. Goethe, 111  
Moinhos de Vento  
90.430-100 – Porto Alegre, RS – Brasil  
e-mail: [cecilia@goethe111.com.br](mailto:cecilia@goethe111.com.br)

## ABSTRACT

Objectives: We aimed to determine frequencies of premenstrual syndrome (PMS) and perimenstrual dermatoses (PMD), and to assess any existing association occurring among those manifestations in users from a Dermatology Public Service.

Design and Site: Cross-sectional study developed at Ambulatório de Dermatologia Sanitária (ADS) da Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul, Brazil.

Patients and Methods: A number of 362 voluntary women between 12 and 45 years were interviewed during their first consultation at the above-mentioned clinic. Data were obtained through the application of a structured questionnaire about signs and symptoms from the two latest perimenstrual periods.

Results: Mean age was 29.5 years; 57% had finished high school; and 44% of them had a stable marital relationship for more than a year. The menarche occurred, on average, at the age of 12. Among interviewees, 38% uses or had used oral contraceptives, and 38% are nulliparous.. Relatively to PMS, 86% of interviewees reported some recurring symptom during the studied period. Nearly 40% of the patients reported five or more symptoms during the premenstrual period. Regarding skin perimenstrual manifestations, 55% reported some skin changes during that time of the cycle. Association between PMS and PMD was statistically significant for  $p < 0.001$ ; acne was the most frequently associated manifestation.

Conclusions: Premenstrual syndrome is highly prevalent in the studied population. Perimenstrual skin manifestations are very frequent, and premenstrual acne is strongly associated to PMS, while urticaria and eczematous dermatitis present moderate association with PMS among interviewed patients.

**KEYWORDS:** 1. Premenstrual syndrome. 2. Acne. 3. Autoimmune progesterone dermatitis. 4. Autoimmune estrogen dermatitis.

## INTRODUCTION

The premenstrual syndrome (PMS) is the group of psychological, physiological, and sociological changes that begin during the second half of the menstrual cycle and last to the subsequent bleeding, or during the first days of the menses, coinciding with the luteal phase and progesterone reduction occurring in this period.(1-3) It may include constipation, changes of urinary frequency, edema, weight gain, breast pain and increased volume, nausea, vomiting, headache, excitability and irritability, emotional lability, depression and lethargy, fatigue, acne, back pain, vertigo, suicidal ideation or attempts, concentration reduction, paranoia and violence, among others.(1-5) About hundred of symptoms have been identified, and the key to describe PMS is not as a group of signs or complaints, but its monthly cyclic recurrence.(3)

PMS prevalence estimates vary between 30% and 40% in women of reproductive age with intact ovaries.(2-4) In that group, 7% suffers from more severe forms of the syndrome.(4) From those women who refer PMS signs and/or symptoms, two-thirds associate them with positive aspects, like increased productivity, energy, creativity, and sexual interest. However, the remaining third report that their lives and relationships suffer because of PMS.(2) According to Hargrove and cols, and Diegoli and cols, although premenstrual syndrome may occur at any age, it is more frequent after 30 years old.(6)

Some skin changes have been described as monthly recurring at perimenstrual period. Cyclical perimenstrual dermatoses (PMD) reflect skin sensitivity to the effects of the sexual hormones that control the menstrual cycle.(1,4) Acne vulgaris and acne rosacea, and cutaneous lupus erythematosus frequently worsen. Premenstrual aggravations of psoriasis, atopic eczema, liquen planus, herpetiform dermatitis, erythema multiforme, dysidrosis, urticaria, vulvar pruritus, and the clinical picture featured as

Autoimmune Progesterone Dermatitis (APD), or Autoimmune Estrogen Dermatitis (AED) are all recognized.(1,4,7-10) Gestational pemphigoid can persist after delivery, oftentimes showing a premenstrual exacerbation pattern. Herpes simplex and aphthous ulcers, although frequently recurring, do not follow a strict cyclic pattern.(1,4) Perioral dermatitis, however, which is common in female teenagers, is often recurring. Transient skin pigmentation may occur more rarely.(1,4)

The first reported case of menstrual urticaria was reported by Geber in 1921, and afterwards by Guy in 1951.(1,4) In 1945, Zondek and Bromberg identified cases of cyclical exacerbations from angioneurotic edema and chronic urticaria related to menstruation and menopause.(11,12) In 1964, Shelley and cols introduced the term Autoimmune Progesterone Dermatitis, and in 1969 Jones and Gordon reported the first premenstrually occurring case of autoimmune progesterone eczema.(1,4,13) In their studies, researchers successfully tested premenstrual serum autoinjections for eruption triggering, reagin cutaneous transfer, desensitization with clinical suppression, and the cure by oophorectomy. Up to 1989, twenty-four cases of autoimmune progesterone dermatoses had been reported in the American literature.(14) By January 1997, English-speaking literature cited thirty-one patients with APD (4), and twenty-two cases of AED.(8-10) In August 1997, a case of APD with no previous exposure to progesterone was described.(15) In August 2002, Halevy, Cohen and cols when studying a case of centrifugal annular erythema, demonstrated the presence of immediate and late hypersensitivity types.(16)

The occurrence of signs and symptoms of PMS may yield losses or even the interruption of daily tasks, creating problems of professional, family and social relationships during a long period of the feminine vital cycle, i.e., the reproductive phase.(2,5,17) Having in mind the inexistence of studies reporting the frequency of PMS

in Rio Grande do Sul, and to investigate a possible association with PMD, the evaluation proposed here intended to study and to give visibility to those phenomena.



## **PATIENTS AND METHODS**

### **Studied Volunteers**

Studied subject was comprised of 362 women between 12 and 45 years old that sought dermatological care during their first consultation at Ambulatório de Dermatologia Sanitária (ADS) from the State Health Department of Rio Grande do Sul (SES-RS), during the months of May and June of 2002. Disagreement with any stage of the free, informed consent process, and/or any difficulty of process comprehension was considered as exclusion criteria.

The need of a sample of 350 subjects was determined considering the prevalence of premenstrual syndrome (from mean values found in other studies) at 35%, setting a significance level (alpha) at 5%, and statistical power at 80%.

### **Development**

Seven previously trained interviewers, selected among physicians and last-semester medical students, were responsible for data collection.

Data collection was accomplished during both AM and PM opening hours of ADS, from Mondays to Fridays, during patient presentation for medical consultation.

At the presentation moment for the first medical consultation, ten medical records from female patients between 12 and 45 years were balloted. After understanding the research aim and features, patients had proceeded to free and informed consent term signature (Annex 2). An instrument for data collection was used (Annex 3), containing 25

questions related to demographic data, history of hormonal exposure, premenstrual syndrome, and perimenstrual skin eruptions. In order to control a possible memory bias that would affect the magnitude of results, as highly subjective matters as irritability, and objective matters as weight gain were investigated, we followed the methodology proposed by Steven Pray,(18) and we adopted the interview regarding the two latest menstrual cycles. Collected data were stored and analyzed in a Pentium III personal computer, using EPIINFO from World Health Organization, and SPSS® software.

### **Statistical Analysis**

Frequency evaluation, data mean and median values where applicable (demographic data and simple variable frequencies) were obtained through EPIINFO software. Associations between age group, hormone exposure, PMS, PMD and their associated variables were evaluated through prevalence ratio, confidence interval, and “p” value obtained with SPSS® and Epi Info software. Considerations about obtained results were based on a magnitude scale for statistical effects.(19)

### **Ethical Considerations**

Our patients represented a vulnerable population, and ethical care was as sharp as ever to accomplish the study. During invitation to join the research, it was explained that study participation either would not be a condition for care access or would have any relation with the quality of care, and that the personal information obtained during the study would be managed with confidentiality, thus not being aggregated to medical records of interviewed patients. It was also clarified that the same diagnostic procedures had been previously performed, and patient participation would not pose any additional risks.

Basic ethical principles had always been respected. The study was approved by the Ethical Committee at Hospital de Clínicas de Porto Alegre in March 1st 2002, under number 99-034 (Annex 1).

## RESULTS

To consider demographic characteristics of this study, 362 female subjects between 12 and 45 years (mean, 29.5 years; median 28.4 years; standard deviation [SD], 10) were assessed. Of those, 34.5% finished Primary School, and only 4.7% possessed a complete university degree. While 45% reported to be single, 43% were married or had a partner for more than a year (Table 1).

Regarding variables that investigated hormone exposure, 64% of interviewed patients reported menarche between 12 and 14 years old, whilst 26.8% had menarche between 9 and 11 years. Of 139 women who reported the use of oral contraceptives (OC), more than 50% referred having used contraceptives for more than 3 years. Of those, 22.3% had used OC for a length of time equal to or larger than 9 years. Among users selected for the study, 83% reported between 1 and 3 deliveries; 13.8% reported 4 to 6 deliveries (n =210). From 92 patients who reported abortions, 92.4% referred between 1 and 3 abortions. From 121 patients interviewed who had affirmatively responded about dermatoses during pregnancy, 46.3% reported the appearance of striae; 23.1% told about melasma (referred as facial dark spots); and 14.9% reported acne during that period (Table 2).

When questioned about the presence of any other physical manifestation or symptom that premenstrually often repeats, but not during other moments of the cycle, the following responses were obtained referring the occurrence of premenstrual syndrome (n=362): 56.9% referred irritability; 50.3%, breast pain; 47%, headache; 32.9% edema; 27.1%, anxiety; 25.4%, depression; 22.4%, emotional lability (referred as easy, frequent bouts of crying); 20.4%, fatigue; 13%, sleep disturbances; 11%, nausea; 10.5%, weight gain; 9.4%, constipation; 9.4%, vertigo; 3.6% told that problems worsen during winter; and

1.9% reported vomiting. It is important to stress that 25.7% of interviewed patients spontaneously reported dysmenorrhea (menstrual cramps), although not mentioned as a PMS symptom in reviewed literature (Table 3).

Among interviewed patients, more than 35% referred from 1 to 2, and 56.4% referred the occurrence from 3 to 8 premenstrual different, simultaneous signs or symptoms (Table 4).

In relation to perimenstrual dermatoses, of 362 patients interviewed, 55.2% reported some kind of skin change that perimenstrually initiated or aggravated; 49.4% referred acne; 5.8%, dermatitis; 2.8% urticaria; 2% melasma; 1.9%, stomatitis; and 1.7% herpes (Table 5). About 12.4% of interviewed patients had sought treatment for those problems.

When assessing association occurrence between premenstrual syndrome and perimenstrual dermatoses (Table 6), we observed that among women who had a diagnosis of PMS, 74% presented some kind of skin changes during that period ( $p=0.000$ ;  $PR=1.64$  (1.38-1.95)), being acne the most frequently reported association to PMS (66.4%;  $P=0.000$ ;  $PR=4.92$  (1.96-12.4)). Although other variables have not reached statistical significance for a  $p$  value  $\leq 0.05$ , we highlight urticaria, which showed 49% of association ( $p=0.074$ ;  $PR=2.95$  [0.85-10.26]). Melasma, stomatitis, and herpes, although cited by some patients, did not demonstrate statistical significance. No case of psoriasis with premenstrual starting or aggravation was reported (Table 6).

When evaluating association between age group, and different sources of hormone exposure to the occurrence of premenstrual syndrome (Table 7) in the studied sample, it is possible to verify that the age group > 25 years old has 59% higher risk to present 5 or more premenstrual symptoms ( $p=0.003$ );  $PR=1.59$  (1.15-2.20). Inasmuch, hormone exposure time after menarche > 20 years increases the chance of premenstrual syndrome in 47% ( $p=0.008$ ;  $PR=1.47$  [1.10-1.95]). Oral contraceptive use and the presence or number of pregnancies did not present statistical significance in the studied population.

The analysis of association between age group and the different sources of hormone exposure with perimenstrual period skin changes (Table 8) demonstrated that women who related one or more pregnancies have an almost 80% lesser chance to present some skin change during that phase of the menstrual cycle ( $p=0.01$ ;  $PR=0.79$  [0.66-0.95]). The period of hormone exposure, age group, and time length of oral contraceptive use has not reached statistical significance in the evaluated sample.

## DISCUSSION

Right from the start of this project and even afterwards, during study development, the interest from health care professionals and students was clear, and also from patients and people in general who had contact with the proposal of enlighten a small portion of that frequent issue in everyday conversations, during consultation complaints, and from everyday complaints of men and women: premenstrual syndrome and skin manifestations during perimenstrual period.

The premenstrual syndrome is a group of organic and emotional manifestations that includes about 150 different signs/symptoms; the perimenstrual recurrence of some of those aspects is the diagnostic key for PMS.(20) While some authors consider the repetition of any of those as indications of diagnostic criterion for PMS, we opted for the adoption of the same criterion used by DSM IV to diagnose premenstrual dysphoric disorder; that is, the presence of 5 or more recurring symptoms.(21) However, in Table 3, we have explained symptom isolated frequency, in an attempt to contemplate other diagnostic approaches. As well as – and perhaps even because of this – the syndrome has an erratic definition. Different studies adopt diverse measuring instruments for that situation, leading the frequency of prevalence in epidemiological data as disperse as 5% to 97%.(18) Thus, it is important to stress that the several PMS, PMD, and APD definitions point to the need of establishing specific criteria for the diagnosis and to confront those disorders, as well as for different socioeconomic and cultural populations from this studied population group. Besides hormones – cultural factors may interfere in the outcomes.

Although not usually referred in the literature as a PMS symptom, 26% of interviewed women freely reported other symptoms – predominantly dysmenorrhea, leading to the need of adequately value that symptom when investigating premenstrual symptoms.

Even though most interviewed patients (86%) referred the recurrence of some premenstrual period manifestation, our study found a frequency of 39.4% for the occurrence of 5 or more symptoms, which is in accordance to the literature revised, mentioning a prevalence from 5% to 97% of women with some kind of symptom, being 40% with significantly recurring symptoms.(2,18,22) Coherent with literature revision, 5% to 8% of women reported intense symptoms,(2,18) and the fact that 8% of interviewed women referred between 9 and 15 symptoms mandates serious consideration of PMS as a possible factor for physical and psychological distress. Absenteeism; lower intellectual and physical productivity; and interpersonal relationship deterioration, are cited by Medscape Women's Health, the electronic journal.(2) We also found that 8% of interviewees sought some form of treatment for their symptoms showing, to the least, the motivation generated by some degree of discomfort or harm caused by the syndrome. Similarly to results obtained by the study from Diegoli and cols. at Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,(6,18) who described that PMS incidence and intensity increase with age, this present study demonstrated a higher PMS frequency in women above 25 years of age (Table 7). The isolated frequency analysis of each symptom and its possible clinical association with other investigated variables, such as sources of hormone exposure, age group, and other demographical or cultural characteristics, such as education versus symptom perception, and conjugal situation versus PMS, will not be explored in this article, deserving evaluation in further studies.



Considered by some as the most common skin illness,(23) acne is a chronic, multifactorial and inflammatory disease of the pilosebaceous unit.(24) It is estimated that 85% of the population suffers from some type of acne that, being frequent among adolescents, persists during adult phase if not treated.(25,26) In a study developed by Steven Stoll and cols, who interviewed 400 women in 3 different medical centers about premenstrual acne perception,(27) a prevalence of 44% from such manifestation was found, being more frequent among women above 33 years of age. Ethel Tur cites that most acneic women (60% to 85% in several series) experiment a premenstrual acne bout.(26) In our study, we found 89.5% of that manifestation among women who referred to some kind skin change during luteal period (Table 5). When investigating the association of acne with PMS, we found that women who have PMS have 63% more chance of having premenstrual acne (Table 6). However, before establishing associations that could lead to misinterpretations of the studied phenomenon, it is necessary to understand comprehensively the etiopathology of acne vulgaris. They include inheritance; changes of infundibular keratinization; sebaceous gland stimulation by sexual hormones during puberty; the beginning of sebum production and its bacterial colonization with production of lytic enzymes; and the appearance of inflammatory mediators around of the dermis and the follicle.(28,30) There is also the cutaneous swelling,(30) and pilosebaceous duct opening reduction (30) that occurs during the second half of the menstrual cycle, which explain sebum retention. The literature largely describes other types of acne with different causes, such as the cosmetic, occupational, and neonatal acne, among others. Hence, during diagnostic and therapeutic approach of acne, premenstrual recurrence or appearance constitute an auxiliary diagnostic fact to understand the phenomenon. Higher intolerance to acne manifestations and the trend to excoriations in a cycle moment with known endocrine factors and emotional stressors, which admittedly exacerbate them, can also be investigated.(24) Perhaps the recognition of those events for patient realization that acne appearance and aggravation, as well as a

higher discomfort regarding acne, are part of a same larger context – the premenstrual syndrome – offering means that assist in disease perception and in treatment adherence.

Knowing the skin effects of hormones that govern the menstrual cycle, such as changes in transepidermal water loss, the consequent changes in the function of skin barrier, and the immune changes that accompany that period, leading to the development or aggravation of conditions such as atopic and contact dermatitis,(31) we found in our study a prevalence of more than 10% of eczematous dermatitis among 200 women (Table 5) that reported to some skin changes during that period. There was also an association almost four hundred times larger of dermatitis in women who had PMS (PP 4.92 [1.96-12.40]), configuring a strong association according to classification magnitude for statistical effects.(20) In their study named *Premenstrual deterioration of skin symptoms in female patients with atopic dermatitis*,(32) Kiriyaama, Sugiura e Uehara interviewed 286 Japanese women with atopic dermatitis and found that 47% reported skin clinical picture monthly worsening, mostly during premenstrual week, and that all women with atopic dermatitis worsening during that period had symptoms of premenstrual syndrome. Of 134 women who worsened premenstrually, 122 (91%) reported a temporary reduction of topical corticosteroid clinical effectiveness during that period.

Among the patients who reported premenstrual recurrence of some skin change, 5% complained about urticaria, thus referred as itches or wheals that changed site without leaving any marks. Although there are several reports in literature about premenstrual urticaria diagnosed as auto-immune dermatitis,(33-35) our study did not demonstrate in the studied population, the association of urticaria as an isolated cutaneous manifestation from the luteal period to PMS ( $p=0.074$ ).

Melasma, also called chloasma or “pregnancy mask,” consists of macular hyperpigmentation involving the face and the neck. Seeming to carry some kind of genetic predisposition, it occurs in three-fourths of women during the second or third gestational trimesters, and in one third of oral contraceptives users.(36,37) In her article dealing on perimenstrual eruptions, Catherine Stephens cites that skin pigmentation, particularly around of the eyes, can transitorily occur during the premenstrual period.(1) Skin spots were referred by 7 of 200 patients who reported skin changes (Table 5), and by 2.5% of 362 interviewed women had associated to 5 or more premenstrual symptoms ( $p=0.605$ , PR 1.48 (0.34-6.49), not reaching statistical significance for the studied sample (Table 6). However, clinical practice shows that pigment changes can be frequent, mostly the periorcular hyperpigmentation (circles), which are popularly considered as menstruation signs. Other factors are involved in this symptom, mostly vascular, which are clearly influenced by progesterone. Skin pigment changes are well known to be triggered by progesterone during pregnancy. If we had conditions to evaluate in depth those smaller scale changes that occur during perimenstrual period, we might find relevant changes..

## CONCLUSIONS AND PERSPECTIVES

It is evident that a simple, situational epidemiological collection points only to intervention pathways, strategy guidance, and may yield to the development of other studies. Those objectives are enough for themselves. This study showed a high prevalence of premenstrual syndrome and perimenstrual dermatoses, and the association among those manifestations in women that seek a public health Dermatology service.

Explanation of physiological hormone variations and their complexity will surely contribute to understanding of several dermatoses within their dynamic context, offering more effective therapeutic approaches.

Nonetheless, no matter there may be single or multiple causes for premenstrual syndrome and perimenstrual dermatoses, several grades of suffering – from discomfort to lack of social adjustment that our patients and their next of kin monthly face should be sought. We will certainly be closer to integrally comprehend and help those women by investigating and adequately valuing that condition, approaching with available clinical and therapeutic instruments, and offering all needed empathy.<sup>2</sup>

---

<sup>2</sup> Acknowledgements: Cíntia Germany, Juliana Dors Tigre, Leonardo Silva, Roberta Brauner, Roberta Bonamigo, Verônica Bender Lima, Fernanda Alvarez Coelho, Francine Batista Costa, Larissa Casarin Schutz, Laura Gregol, Leandra Camine, Paola Vizcaichipz Sanchotene, Rafael Ragnini Pereira, Regina Pimentel Loureiro e Vivian Batista Bisotto, Jacques Vissoky.

TABLE 1 – Demographic features of users interviewed at Ambulatório de Dermatologia Sanitária in their first consultation n = 362

<b>Variables</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Age Group*</b>		
12-19	76	21
20-29	123	34
30-39	92	25.4
40-45	71	19.6
<b>Education</b>		
Primary School	232	64.1
High School	98	27.1
University Degree	17	4.7
Did not respond	15	4.1
<b>Marital Status</b>		
Single	163	45
Married / with partner	159	43.9
Separated / Divorced	35	9.7
Widow	5	1.4

\*Mean, 29.5 years; Median, 28.4; SD: 10

TABLE 2 – History of Hormone Exposure

<b>Variables</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Age at menarche (n = 362)</b>		
09 – 11	97	26.8
12 – 14	232	64
15 – 18	33	9.2
<b>Period of CP Use* (N=139)</b>		
< 6 months	15	10.8
6 mo – 1 year	21	15.1
1 – 3 years	33	23.7
3 – 6 years	24	17.3
6 – 9 years	15	10.8
9 years	31	22.3
<b>Pregnancies (n=225)</b>		
1 – 3	170	75.6
4 – 6	44	19.5
7 – 11	11	4.9
<b>Births (n=210)</b>		
1 – 3	174	83
4 – 6	29	13.8
7 – 9	7	3.3
<b>Abortions (n=92)</b>		
1 – 3	85	92.4
4 – 6	4	4.3
7 – 9	3	3.3
<b>Gestational Dermatoses (n=121)</b>		
Pruritus	7	5.8
Acne	18	14.9
Blisters	-	-
Melasma	28	23.1
Striae	56	46.3
Other	12	9.9

\*Refers to total time of contraceptive pill (CP) use, as estimated by interviewee. Intervals were suggested by interviewer.

TABLE 3 – Premenstrual symptoms frequency referred from the two latest cycles n = 362

<b>Sign / Symptom</b>	<b>Frequency</b>	<b>%</b>
Irritability	206	56.9
Breast Pain	182	50.3
Headache	170	47
Swelling	119	32.9
Anxiety	98	27.1
Depression	92	25.4
Lability	82	22.7
Fatigue	74	20.4
Sleep Disturbances	47	13
Nausea	40	11
Weight Gain	38	10.5
Constipation	34	9.4
Vertigo	34	9.4
Vomiting	7	1.9
Cramping*	93	25.7
Depends on Season	13	3.6

\*Feature spontaneously manifested by interviewees.

Symptoms were free to choose and several patients pointed more than one symptom.

TABLE 4 – Number of Premenstrual Symptoms n = 362

<b>Number of Symptoms</b>	<b>Frequency</b>	<b>%</b>
1 – 2	111	35.6
3 – 4	78	25.0
5 – 8*	98	31.4
9 – 11*	19	6.1
12 – 15*	6	1.9

\*Confirms diagnosis of premenstrual syndrome.

TABLE 5 – Frequency of perimenstrual dermatoses reported by patients during two last menstrual cycles n=362

<b>Perimenstrual dermatoses</b>	<b>Frequency</b>	<b>%</b>
Skin changes	200	55.2
Acne	179	49.4
Dermatitis	21	5.8
Urticária	10	2.8
Melasma	7	2.0
Stomatitis	7	1.9
Herpes	6	1.7
Psoriasis	-	-

TABLE 6 – Association between premenstrual syndrome and Perimenstrual dermatoses n=362

<b>PMS x</b>	<b>%</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>
Skin Changes	74.6	0.000	1.64 (1.38 - 1.95)
Acne	66.4	0.000	1.63 (1.33 - 1.98)
Eczematous Dermatitis	12.3	0.000	4.92 (1.96 - 12.40)
Urticaria	4.9	0.074	2.95 (0.85 - 10.26)
Melasma	2.5	0.605	1.48 (0.34 - 6.49)
Stomatitis	3	0.605	1.48 (0.34 - 6.49)
Herpes	3	0.394	1.97 (0.40 - 9.06)
Psoriasis	-	-	-



TABLE 7 – Association assessment of age group and different sources of hormone exposure with premenstrual syndrome

<b>Premenstrual Syndrome</b>	<b><i>p</i></b>	<b>RR</b>
Age group > 25 years	0.003	1.59 (1.15 – 2.20)
Time of hormone exposure after menarche > 20 years	0.008	1.47 (1.10 – 1.95)
Period of CP Use		
> 3 years	0.69	1.06 (0.79 – 1.42)
> 9 years	0.53	1.16 (0.73 – 1.86)
Pregnancy	0.23	1.20 (0.88 – 1.64)

TABLE 8 – Association assessment among age group and different sources of hormone exposure with perimenstrual dermatoses

<b>Perimenstrual dermatoses</b>	<b><i>p</i></b>	<b>RR</b>
Age group > 25 years	0.95	1.02 (0.84 – 1.23)
Hormone exposure period after menarche > 20 years	0.97	1.00 (0.82 – 1.23)
Period of CP Use		
> 3 years	0.99	1.00 (0.83 – 1.21)
> 9 years	0.42	0.87 (0.59 – 1.26)
Pregnancy	0.01	0.79 (0.66 – 0.95)

Note: The result was not statistically significant when assessing number of pregnancies ( $\leq 2$  or  $\geq 3$ ).

**ANNEX**

***ANNEX 1 – TERM APPROVED ETHICAL COMMITTEE***

**ANNEX 2 – TERM OF FREE AND INFORMED CONSENT**

**Project: Association of Prevalence and Occurrence of Perimenstrual Dermatitis and Premenstrual Syndrome in Patients of a Public Service Health Unit in Porto Alegre, Brazil.**

**Responsible for the Research:** Dr<sup>a</sup>. Cecilia Cassal

**Contact Phone:** (051) 3225-5207

This is a research project about women who have physical and/or psychological changes and skin alterations that come out or worsen around menstrual bleeding period. The research seeks to investigate the frequency that this happens, and whether there is an association of those among the studied population.

For this reason, female patients from 12 to 45 years of age in situation of first clinic consultation will be selected.

It is important to point out that if you to agree to participate in this study, that will be voluntarily, and you will be able to interrupt your participation at any moment, without resulting any damage to your clinic attendance or any other of public or private health agency.

It will be necessary to answer some questions about your health to participate in this study.

All information will be kept in secrecy, and the responded questionnaire will not be attached to your clinical records, as it will be used only for this research. You it will not need to spend any value in money for the study participation.

As it consists of an interview, there is no associated risk in participating the study.

Parallel to the investigation, you it will receive adequate treatment/referral to your problem, according to Clinic conditions.

I was clarified on all the aspects of this research and agree to participate.

Signature \_\_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_

Date: Porto Alegre, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_.

Interviewer: \_\_\_\_\_ Shift: \_\_\_\_\_

### **ANNEX 3 – INSTRUMENT FOR CLINICAL INTERVIEW**

#### **Association of Prevalence and Occurrence of Perimenstrual Dermatitis and Premenstrual Syndrome in Patients of a Public Service Health Unit in Porto Alegre, Brazil**

Instructions to the Interviewer: 1) Fill up, if possible, all the fields. 2) Whenever the patient needs clarifications on a technical term, try to use the definition between parentheses, together with the question. 3) Before considering the interview finished, quickly revise the questionnaire, to assure that no question remained without answer or had a double answer.

#### **A) Demographic Data:**

Name \_\_\_\_\_ Date of Birth \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

Address: Street/Avenue \_\_\_\_\_,

No. \_\_\_\_\_ Apt \_\_\_\_\_ Neighborhood \_\_\_\_\_ City \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ ZIP \_\_\_\_\_ - \_\_\_ Contact Phone ( ) \_\_\_\_\_

(home/ work/ other)

Place of Birth \_\_\_\_\_ Occupation: \_\_\_\_\_

Marital Status: ( ) single ( ) married/ with a male partner for more than one year  
 ( ) separated/divorced ( ) widow  
 ( ) other \_\_\_\_\_

#### **B) Hormone Exposure History**

1- Menarche (Date of first menstrual bleeding): \_\_\_\_\_ years ( ) Don't know

2 – Menstrual Cycles:

( ) Regular (monthly repetition, with a maximum 6-day difference between cycles)  
 \_\_\_\_\_ days ( ) Irregular ( ) Don't know

3 – Dysmenorrhea (menstrual cramps): ( ) Yes ( ) No

4 – Contraceptive use (pill)

( ) Oral – Which \_\_\_\_\_

( ) Injection – Which \_\_\_\_\_

5 – Approximate Time of Use:

- ( ) less than 6 months      ( ) six months to one year      ( ) one to three years  
 ( ) from three to six years      ( ) from six to nine years      ( ) more than nine years

6 – Number of Pregnancies \_\_\_\_\_

7 – Number of Childbirths \_\_\_\_\_

8 – Number of Abortions \_\_\_\_\_

9 – Did you have any skin disease during pregnancy? ( ) Yes      ( ) No

Which one (ones)? ( ) Itching (urticaria, prurigo, PPPUG) ( ) Blisters/ Erosions  
 (Gestational Pemphigoid)

- ( ) Pimples (acne)      ( ) Skin spots (Chloasma)  
 ( ) Other \_\_\_\_\_

10 – Did you have a diagnosis of any gynecological or endocrine illness with hormonal repercussion? (Polycystic Ovary Syndrome, Cushing's Syndrome, Prolactinoma, etc.)

- ( ) No      ( ) Yes – Which one (ones) \_\_\_\_\_

11 – If so, what was the treatment? \_\_\_\_\_

### **C) History Related to Premenstrual syndrome**

12 – During the last two weeks before menstrual bleeding, do you have any symptom that often repeats during that period, but not in another moment of the cycle?

- ( ) No      ( ) Yes – Which one (ones)?

- ( ) headache      ( ) vertigo      ( ) irritation      ( ) anxiety  
 ( ) easily crying      ( ) depression      ( ) easily fatigued      ( )  
 nausea  
 ( ) bowel constipation      ( ) vomiting      ( ) weight gain      ( ) swelling

